

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



**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN THIOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZI VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sabri Engin ALTINTOP

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2020**

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



**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN THIOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZI VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sabri Engin ALTINTOP

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem Gülhan Halil**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin her aşamasında bana destek olan, her türlü sıkıntıda yanımda olan ve yol gösteren, en yoğun zamanında bile vakit ayıran, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Meltem Gülhan Halil'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince eğitimime katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran ve Prof. Dr. Burcu Balam Doğu olmak üzere tüm Geriatri ailesine teşekkür ederim.

Tüm yoğunluğuna rağmen her aramamda beni hiç kırmayan ve tezim için gerekli olan örnekleri analiz eden saygıdeğer hocam Prof.Dr. Özcan Erel'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yardımlarıyla tezime destek veren, motivasyonumu arttıran ve her türlü sorunda yanımda olan Uzm. Dr. Gözde Şengül Ayçiçek'e, hastaların tetkiklerinin yapılmasında ve yönlendirilmesinde bana tüm sabırla ve hoşgörüsüyle yardımcı olan Geriatri Bilim Dalı Sekreteri Tuğba Barun'a ve nöropsikiyatrik testlerin yapılmasında yardımcı olan Uzm. Psikolog Aykut Sağır'a teşekkür ederim.

Tezimde emeği geçen ve bana manevi destek veren bölümdeki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar analizini sıkışık zamanında hızlıca yapan Dr. Emine Feyza Yurt'a ve örnekleri analiz için hazır duruma getiren başta Derya Aslan olmak üzere tüm Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, emeklerini asla ödeyemeyeceğim, hayatımın her anında bana destek olan canım annem Seval Altıntop'a, canım babam Ayhan Altıntop'a ve canım ablam Doç. Dr. Mehlika Dilek Altıntop'a teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak da hayatımı paylaştığım, bana her konuda destek ve akıl veren, her zaman anlayış gösteren sevgili eşim Dr. Elif Tuğçe Ünalın Altıntop'a teşekkür ederim.

ÖZET

Altıntop SE, Hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda oksidatif stresin tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albumin kullanılarak değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2020 Oksidatif stresin, Alzheimer Hastalığı (AH) ve Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Periferik kanda bakılan bazı biyobelirteçler, bu oksidatif stresi ve hücreye verdiği hasarı saptamada kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda oksidatif stresi, dinamik tiyol disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albumin (İMA) biyobelirteçlerini kullanarak değerlendirmek ve çalışmaya dahil edilen üç kognitif grup arasında karşılaştırma yapmaktır. Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 44'ü normal kognitif fonksiyonlu grup, 44'ü HKB tanılı ve 40'ı AH tanılı olmak üzere toplam 128 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri uygulanmıştır. HKB tanısı Petersen-Mayo tanı kriterlerine, Alzheimer hastalığı tanısı da NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) tanı kriterlerine göre konuldu. Hastalardan oksidatif biyobelirteçlerin çalışılması için 2 ayı tüpe kan örnekleri alındı. Bakılan oksidatif stres biyobelirteçleri (dinamik tiyol-disülfid homeostazı parametreleri, İMA, İMA/Albumin oranı) karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, koroner arter hastalığı, hipotiroidi hastalıkları açısından hastalık olan grupla, olmayan grup ayrı ayrı karşılaştırıldığında oksidatif stres biyobelirteçleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş, MMSE (Mini-mental değerlendirme testi) skoru, mininutrisyonel test skoru ve kategorik değişkenlerden hipertansiyon ile nativ ve total tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Sonuç olarak kognitif gruplar arasında bakılan oksidatif stres biyobelirteçleri arasında fark saptanmadı. Ancak oksidatif stresin HKB ve Alzheimer hastalıklarındaki rolü düşünüldüğünde daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, Tiyol-disülfid homeostazı, İskemi modifiye albumin, Hafif Kognitif Bozukluk, Alzheimer Hastalığı

ABSTRACT

Altıntop SE, Evaluation of the oxidative stress by using thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin in mild cognitive impairment disease, Hacettepe University Faculty of Medicine, Medical Specialty, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2020. It has been well-known that the oxidative stress plays a crucial role in the pathophysiology of the mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease. A number of peripheral blood biomarkers has been used to determine the oxidative stress and its damage to the cell. The main goal of this study is to evaluate the oxidative stress in MCI by using the dynamic thiol-disulphide homeostasis and ischemia modified albumin (IMA). At the same time, the study aimed to compare how the oxidative stress biomarkers change among three separate cognitive groups. A total of 128 patients, 44 patients with normal cognitive function, 44 patients with MCI and 40 patients with Alzheimer's disease who were admitted to the Geriatric Medicine outpatient clinic of Hacettepe University, Faculty of Medicine were included in the study. Diagnosis of the MCI was based on Peterson-Mayo diagnostic criteria while that of the Alzheimer's disease was made according to the NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) criteria. Then, peripheral blood samples were taken for the analysis of the oxidative stress biomarkers. No statistically significant difference was found between three separate cognitive groups in terms of oxidative stress biomarkers (Dynamic thiol-disulphide homeostasis, ischemia modified albumin, IMA/Albumin ratio) There were also no significant differences between the groups of the chronic diseases (hypertension, diabetes, osteoporosis, coronary heart disease, hypothyroidism) when they were all compared individually regarding the oxidative stress biomarkers. A weak negative correlation was found between native thiol and total thiol parameters' level with age, MMSE score and mininutritional test score and hypertension ($p < 0,001$). In conclusion, no significant difference was found regarding the oxidative stress biomarkers' levels which were investigated among three different cognitive groups. Given that the well-known role of oxidative stress in the MCI and Alzheimer's disease, larger prospective studies are needed.

Keywords: Oxidative Stress, Dynamic Thiol-Disulphide Homeostasis, Ischemia modified albumin, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Geriatrik Hastada Bilişsel Fonksiyon	4
2.1.1. Bilişsel Fonksiyon Değerlendirilmesi ve Önemi	4
2.1.2. Bilişsel Fonksiyon Değerlendirme Testleri	5
2.2. Alzheimer Hastalığı	9
2.2.1. Tanımı ve Genel Özellikleri	9
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. Patofizyoloji	11
2.2.4. Alzheimer Hastalığında Oksidatif Stresin Rolü	13
2.2.5. Risk faktörleri ve Koruyucu Faktörler	16
2.2.6. Evreler ve Evrelelendirmede Kullanılan Testler	19
2.2.7. Tedavi	22
2.3. Hafif Kognitif Bozukluk	23
2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri	23
2.3.2. Epidemiyoloji	25
2.3.3. Hafif Kognitif Bozuklukta Oksidatif Stresin Rolü	25
2.3.4. Tetkikler ve Takip	26
2.3.5. Tedavi	26

2.4. Oksidatif Stres	27
2.4.1. Genel Özellikler	27
2.4.2. Oksidatif Stresin Kognitif Bozuklukla ilişkili Vasküler Hastalıklardaki Rolü	28
2.4.3. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri	31
GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi	33
3.2. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Testler	34
3.3. Laboratuvar Testleri	35
3.4. İskemi Modifiye Albumin (İMA) Ölçümü	35
3.5. Dinamik Tiyol-Düsülfit Homeostazı Analizi	35
3.6. İstatistiksel Yöntemler	36
3.7. Etik Kurul Onayı	36
BULGULAR	37
TARTIŞMA	66
SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	76
EKLER	88
Ek-1. NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) Tanı Kriterleri	88
Ek-2. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	89
Ek-3. Lawton-Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	90
Ek-4. Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi	91
Ek-5. Yesavage Depresyon Skalası	92
Ek-6. Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)	93
Ek-7. MOCA (Montreal Cognitive Assesment Test)	95
Ek-8. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

A β	Amiloid beta
ApoE	Apolipoprotein E
AH	Alzheimer Hastalığı
BT	Bilgisayarlı tomografi
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
BUN	Kan üre azotu
DNA	Deoksiribonukleik asit
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EGYA	Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
İMA	İskemi modifiye albümin
KAH	Koroner arter hastalığı
MDA	Malondialdehit
MMSE	Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi
MOCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	N-metil D-aspartat
QMCI	Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Değerlendirme Testi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	Tek Foton Emisyon Tomografisi
TGYA	Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri
TSH	Tiroid stimulan hormon
25-OH Vitamin D	25 hidroksi vitamin D

ŞEKİLLER

		Sayfa
		No
Şekil 2.1	Alzheimer Hastalığında ROS üretiminin artışına ve sinaptik disfonksiyona yol açan faktörler.	16
Şekil 4.1.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği.	38
Şekil 4.2.	Hastaların cinsiyete göre dağılım grafiği.	38
Şekil 4.3.	Kognitif gruplara göre hastaların cinsiyet dağılım grafiği.	40
Şekil 4.4.	Hastaların kognitif gruplara göre yaş gruplarının dağılımı.	40
Şekil 4.5.	Alzheimer demansı tanılı hastaların evrelere göre dağılımı.	42
Şekil 4.6.	Kognitif gruplar arasında total tiyol düzeyi karşılaştırılması.	48
Şekil 4.7.	Kognitif gruplar arasında nativ tiyol düzeyi karşılaştırılması.	49
Şekil 4.8.	Kognitif gruplar arasında Disülfit bağ düzeyi karşılaştırılması.	49
Şekil 4.9.	Kognitif gruplar arasında Disülfit/nativ tiyol düzeyi karşılaştırılması.	50
Şekil 4.10.	Kognitif gruplar arasında Disülfit/total tiyol düzeyi karşılaştırılması.	51
Şekil 4.11.	Kognitif gruplar arasında Nativ/total tiyol oranı karşılaştırılması.	51
Şekil 4.12.	Kognitif gruplar arasında İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi karşılaştırılması.	52
Şekil 4.12.	Kognitif gruplar arasında İskemi modifiye albumin/albumin oranı karşılaştırılması.	53

TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. Alzheimer Hastalık Riskini Etkileyen Faktörler ve Mekanizmalar.	17
Tablo 2.2. Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR).	22
Tablo 2.3. Petersen-Mayo Hafif Kognitif Bozukluk Kriterleri.	23
Tablo 2.4. DSM-V Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri.	24
Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik özellikleri.	37
Tablo 4.2. Hastaların kognitif gruplara göre demografik verileri.	39
Tablo 4.3. Kognitif gruplara göre hastaların geriatrik test skor Dağılımları.	41
Tablo 4.4. Tüm hastaların laboratuvar değerleri.	43
Tablo 4.5 Kognitif gruplara göre laboratuvar değerleri.	44
Tablo 4.6. Tüm hastaların oksidatif stres parametreleri düzeyleri.	45
Tablo 4.7. Kognitif gruplar arasında oksidatif stres parametrelerinin Karşılaştırılması.	46
Tablo 4.8. Alzheimer hastalarının evrelere göre oksidatif stres parametreleri düzeyleri	47
Tablo. 4.9. Total tiyol korelasyon analiz tablosu.	54
Tablo. 4.10. Nativ tiyol korelasyon analiz tablosu.	55
Tablo 4.11. Disülfit bağ düzeyi korelasyon analiz tablosu.	56
Tablo 4.12. Disülfit/nativ tiyol oranı korelasyon analiz tablosu.	57
Tablo 4.13. Disülfit/total tiyol oranı korelasyon analiz tablosu.	58
Tablo 4.14. Nativ/total tiyol oranı korelasyon analiz tablosu.	59
Tablo 4.15. İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi korelasyon analiz Tablosu.	60
Tablo 4.16. İskemi modifiye albümin/albümin oranı korelasyon analiz Tablosu.	61
Tablo 4.17. Oksidatif stres parametrelerinin kategorik değişkenlerle korelasyon analizi.	62

Tablo 4.18. Oksidatif stres parametrelerinin (İskemi modifiye albumin ve İMA/Albumin oranının) kategorik değişkenlerle korelasyon analizi.	63
Tablo 4.19. Alzheimer Hastalığı ile Normal Kognitif Fonksiyon Gruplarında Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması.	64
Tablo 4.20. Normal kognitif fonksiyonlu hastalarla AH ve HKB tanılı hastalar arasında Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması.	65

1.GİRİŞ

Yaşlanan nüfusla birlikte, yaşla ilişkili kognitif bozuklukların sıklığı da artmakta, sosyal ve ekonomik hayata büyük yük getirmektedir. Dünyada, çoğu 60 yaşının üstünde, 40 milyon kişinin demans olduğu, bu rakamın 2050'ye kadar her 20 yılda bir ikiye katlanarak artacağı tahmin edilmektedir (1). Alzheimer Hastalığı (AH), demansın en sık nedenidir ve yaşlanan nüfusta mortalite ve morbiditenin başta gelen sebeplerinden biridir. Sıklığı yaşla birlikte artar. Demanstan bir önceki evre olarak bilinen hafif kognitif bozukluk (HKB) ise bir kişinin kognitif fonksiyonlarında, o kişi için gerileme olması ancak bu gerilemenin demans tanısı konulmasına yetecek kadar şiddetli olmaması durumunu tanımlayan klinik bir tablodur. Demans tanısı koyabilmek için; kognitif fonksiyonların (Hafıza, dil, görsel-uzaysal ve yürütücü fonksiyonlar vb) bireyin günlük hayatını bağımsız olarak sürdürmesini engelleyecek kadar bozulması gerekirken, hafif kognitif bozukluk ise bu aşamadan daha önce, bireyin günlük hayatında herhangi bir aşikar sorunun olmadığı dönemdir. Diğer bir deyişle, "sağlıklı" ile "demans" arasında yer alan patolojik bir geçiş dönemidir. Bu nedenle bu geçiş dönemindeki hastaları tespit etmek büyük önem arz etmektedir (2).

60 yaşın üzerinde HKB prevalansı yaklaşık olarak 6.7% ve 25.2% arasında değişmekte olup yaşla birlikte artmaktadır. Erkeklerde ve daha düşük eğitim seviyesi olanlarda daha sık görülmektedir (3).

Hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda standardizasyon eksikliğinden dolayı rutinde önerilmemesine rağmen, nöropsikiyatrik test ölçümleri, beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri ve ileri nörogörüntüleme çalışmaları hastaların demansa dönüşüm riskini değerlendirmek için öngörücü araçlar olarak değerlendirilmektedir. İlk tanıdan sonra, hafif kognitif bozukluk kriterlerini karşılayan ve belirgin subjektif bellek yakınması olan yaşlılar, her yıl progresyonu değerlendirmek için nöropsikiyatrik ve tıbbi testler ile takip edilmelidir. Hastaların demansa ilerleme ihtimali yılda yaklaşık yüzde 10 olarak saptanmıştır (4).

Ayrıca Alzheimer hastalığı ve HKB klinisyenler tarafından zaman zaman yeterince irdelenememektedir. Tarama testleri bu durumların saptanmasında son derece yardımcı olsa da, altın standart bir test bulunmamaktadır. Mini Mental Durum

Değerlendirme Testi (MMSE) bu testler arasında en sık kullanılanı olup, hastaların oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama becerilerini değerlendiren bir testtir (5). Başka bir “Hızlı hafif kognitif bozukluk tarama testi”olan Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Taraması (qMCI - The Quick Mild Cognitive Impairment screen), HKB ile normal kognitif durumu kolayca ayırabilen, yine HKB tablosunu normal kognitif durum ve demanstan ayırmada MMSE testine göre daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiş bir testtir (6). Hafif bilişsel bozukluk aşamasını saptamakta daha yüksek duyarlılığa sahip bir diğer test ise Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA=Montreal Cognitive Assessment) testidir (7).

Bu hastalıkları daha iyi tanımlayabilmek ve yeni tedaviler bulabilmek için patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar iyi bilinmelidir. Oksidatif stres de bu mekanizmaların en önemlilerinden biridir. Oksidatif stresin Alzheimer hastalığı patogeneğinde yer aldığı bilinmektedir. Ekstraselüler amiloid beta peptitler Alzheimer’li hastaların beyninde patolojik olarak depolanmaktadır. Bu peptitlerin depolandığı bölgelerde oksidatif stres daha fazla olmakta; bu da nöronal dejenerasyona yol açmaktadır (8). Kritik biyomoleküllere karşı oksidatif hasar belirgin nöropatolojik değişimlerden önce olmaktadır. Bu oksidatif hasar hastalığın erken dönemlerinde gerçekleşmekte olduğu için hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini önlemek için potansiyel bir terapötik hedef oluşturmaktadır. Yakın zamandaki çalışmalar hafif kognitif bozukluk hastalığında da oksidatif hasarın olduğunu ortaya koymuştur (9, 10).

Oksidatif stresin HKB ve demans patogenezindeki rolünü düşünecek olursak bu oksidatif stresin ve hücreye verdiği hasarın saptanması için çeşitli biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Tüm biyobelirteçler arasında ROS (Reactive oxygen species)’lar en çok çalışılanlardır. Biliverdin redüktaz, 8-hydroxyguanine, lipid peroksidler, ürik asit, tiyoller, iskemi modifiye albumin (İMA), seruloplazmin gibi birçok oksidatif belirteç çalışılmıştır. Aynı zamanda apolipoprotein E (apoE) genotipi de genetik risk faktörlerini oksidatif stres ile korele etmek amacıyla Alzheimer hastalarında çalışılmıştır. Henüz hiçbir belirteç tam olarak Alzheimer Hastalığı ve hafif kognitif bozukluk progresyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır. Bu konudaki çalışmalar yetersiz sayıda olduğu için ileri araştırmalara

ihtiyaç olduğu gör÷lmektedir (11, 12).

Literat÷re bakıldığında hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda oksidatif stresi gösteren biyobelirteçler ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (13, 14). Bu nedenle bu çalışmamız diğer çalışmaları için de yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmanın temel amacı Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri HKB tanılı hastalarda oksidatif stresin tiyol-disülfid ve İMA biyobelirteçleri kullanılarak Alzheimer demansı tanılı ve normal kognitif fonksiyonlu hastalara göre karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Geriatrik Hastada Bilişsel Fonksiyon

2.1.1. Bilişsel Fonksiyon Değerlendirilmesi ve Önemi

İnsan hayatının fizyolojik bir dönemi olan yaşlılık, insanın fiziksel ve ruhsal olarak zayıfladığı, beyin başta olmak üzere tüm sistemlerin yapısında değişikliklerle beraber fonksiyonlarında azalma ve bazı yetersizliklerin olduğu, kayıpların çok az geriye döndüğü veya telafi edilemediği bir durumdur. Bu kayıplara bağlı olarak entelektüel alanda da bazı kısıtlılıklar olmaktadır. Mental değişiklikler kişinin sosyal ve günlük yaşamdaki aktivitesini etkilemeyecek bir seviyeye kadar normal yaşlılık süreci olarak kabul edilmektedir. Fakat anormal olarak kabul edilen bilişsel fonksiyonlardaki kısıtlılık sınırı ise tam olarak netlik kazanmamıştır. Bilişsel fonksiyonların giderek artan bir şekilde ciddi bozukluğu ile karakterize demans tablosunu normal yaşlılıktan ayırmak ve alt tiplerini belirlemek için nöropsikiyatrik testlerin uygulanması ve bilişsel fonksiyonların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi şarttır. Bu fonksiyonlar açısından bireyler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Hatta aynı kişinin performansında bile zaman içinde değişiklikler olabilmektedir. Ayrıca bu nöropsikiyatrik testleri yaparken bireyler arası kültürel, eğitimsel, sosyal faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır ve rutin standardize edilmiş testler kullanılmalıdır. Bazı özel durumlarda (testler yetersizlik gösteriyorsa) iyi standardize edilmiş modifiye kognitif fonksiyon testleri geliştirilebilir (15).

Yaşlılarda bilişsel fonksiyon; normal yaşlanma ile görülen değişikliklerden demansa kadar değişen bir yelpazede gözlenebilir. Bilişsel bozuklukların en ciddi tipi ise demanstır. Demans, geriatrik sendromlar içinde ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan ve zamanla hastanın günlük hayatta tamamen bağımlı olmasına yol açan bir hastalıktır. Demansın başlangıçtaki bulguları oldukça silik olabilir. Erken evrede tanı konulması güç bir hastalık olan demans, çoğu zaman doktorlar tarafından da gözden kaçmaktadır. Morbidite ve mortalite oranlarının fazla olduğu demansı erken evrede yakalayabilmek için geriatrik hastalarda, hastanaya başvuru sebebinden bağımsız olarak bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi gereklidir.

Hastalığın erken evrede saptanması birçok açıdan önemlidir. Erken evrelerde hastalığa tanı konulmadığında hastalığın progresyonu hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Kesin bir tedavi olmamasına rağmen erken evrede yakalanırsa medikal tedavi ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmektedir. İlaç tedavisi hastanın hayat kalitesini iyileştirebilir, göreceli olarak daha iyi fonksiyonlara sahip olma dönemini uzatabilir, huzurevine yerleştirilme gereksinimini geciktirebilir ve sonuç olarak sağlık bakım maliyetini azaltabilir. Hastalara ve bakıcılarına gelecekteki gereksinimlerini planlama olanağı sunar. Ayrıca demansa yol açan diğer sekonder nedenler erken dönemde saptanıp kognitif fonksiyonlarda kalıcı bir kayıp gerçekleşmeden bu nedenler tedavi edilebilir (16, 17).

Ayrıca bilişsel fonksiyon değerlendirmesi yapılarak demans ve sağlıklı bireyler arasında patolojik geçiş süreci olarak kabul edilen Hafif Kognitif Bozukluk tanımlı hastalar da erken dönemde saptanabilmektedir. Bu hastalar demans öncesi dönem olarak kabul edildiği için erken dönemde tanı almaları son derece önemlidir. Bu hastalar ilk tanıdan sonra her altı ayda bir veya yılda bir (hastanın kliniğine bağlı olarak zaman aralığı değişebilmektedir) hastalık progresyonunu değerlendirmek açısından nöropsikiyatrik ve tıbbi testler ile takip edilmelidir. Böylece demansa ilerleme ihtimali olan hastalar da erken dönemde saptanabilmektedir. Bu nedenle geriatrik popülasyonda ayrıntılı bilişsel fonksiyon değerlendirmesi çok önemlidir. Geriatri polikliniklerinde kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bir bileşeni olarak her hastaya bilişsel fonksiyon değerlendirmesi yapılmaktadır.

2.1.2. Bilişsel Fonksiyon Değerlendirme Testleri

Geriatrik hastanın değerlendirilmesinde ilk ve en önemli bölüm hastadan alınan öyküdür. Hasta öyküsünü anlatırken yakın ve uzak belleğin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Unutkanlığı olan bir hastadan alınan öykü eksik ve yanıltıcı olabileceği için yakınlarından veya varsa bakım veren kişiden de öykü alınmalıdır. Unutkanlığın başlangıç zamanı, ne hızda ilerlediği ve eşlik eden dil problemleri, kişilik değişiklikleri ve psikiyatrik semptomlar da değerlendirilmelidir. Ayrıca Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (TGYA) ve Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ve hastanın sosyal durumu gözden geçirilmelidir (18).

Semptomu olmayan hastaların demans açısından taranmasının etkinliği tartışmalı olmakla birlikte demans için yüksek riski olan (80 yaş üzeri hastalar gibi) veya hafıza ile ilgili sorunları olan kişilerde standardize ve geçerliliği kanıtlanmış tarama testlerinin uygulanması önerilmektedir (16, 17).

Bilişsel değerlendirme yapılırken, “Mini mental durum değerlendirme testi” gibi standardize testler uygulandığında; akıl yürütme ve kavrama gibi bu testte sorgulanmayan beceriler testi yapan kişi tarafından ayrıca değerlendirilmelidir. Demans tanısı, bellek bozukluğuna ek olarak; dil, motor, bellek veya yürütücü fonksiyonlar gibi kognitif fonksiyon bileşenlerinden birinde de bozukluk olmasını gerektirir (18).

2.1.2.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

Mini mental durum değerlendirme testi (MMSE), demans taraması için en sık kullanılan hızlı ve kısa bir tarama testidir. 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 11 sorudan oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumlu olarak kabul edilmektedir. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, görsel ve uzaysal zeka yeteneklerini test eder. En büyük avantajı çok kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir olmasıdır. Her testte olduğu gibi bu testte de yalancı negatiflik ve pozitiflikler olabilmektedir. 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 (5).

Bu testin geçerliliği demans, afektif bozukluk, afektif bozukluk ile birlikte kognitif bozukluk, mani, şizofreni tanıları olan 206 hasta ve 63 kişilik normal grup üzerinde yapılan bir çalışmada kanıtlanmıştır. Alınan skorun hastalığın ciddiyeti ile orantılı olduğu belirtilmiştir. Yirmi dört saat sonra tekrarlanan test sonuçları ise birbiriyle korele bulunmuştur. Ancak testin klinik değerlendirmenin yerini tutmayacağı belirtilmiştir (19).

MMSE testininin Türkiye'deki geçerliliği ise 2002 yılında ortalama yaşları 77 olan 71'i demans tanılı 212 hastada uygulanarak tespit edilmiştir. 23/24 eşik değer duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre MMSE, Türk

toplumunda ideal eşik değeri 23/24 seçilerek hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olarak kabul edilmiştir (20).

2.1.2.2. Saat Çizme Testi

Saat çizme testi demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hastadan yuvarlak bir saat çizmesi, içine sayıları yerleştirilmesi ve söylenen saati akrep ve yelkovan çizerek işaretlemesi istenir. Bu test hastanın pratiği, anlama ve planlama yeteneğini test eder. Toplam altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyon ile uyumludur. Hasta eğer doğru yere 12 sayısını yazmışsa 3 puan, on iki numarayı da doğru bir şekilde saate yerleştirmişse 1 puan, akrep ve yelkovanı doğru çizmişse 1 puan ve söylenen zamanı doğru işaretlemişse 1 puan alır. Saat çizme testinin avantajları kısa ve çabuk uygulanması ve negatif prediktif değerinin yüksekliğidir. Dezavantajları ise puanlamanın subjektif olması ve yalancı negatifliğinin yüksek olmasıdır (21).

2.1.2.3. MOCA testi (Montreal Cognitive Assessment)

Demans öncesi geçiş dönemi olarak kabul edilen Hafif Kognitif Bozukluk tanılı bireyleri sağlıklı bireylerden tam anlamıyla ayırt edebilecek bir tarama yöntemine ihtiyaç duyulmuştur. MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*) adı verilen test sağlıklı bireyleri HKB'li bireylerden ayırt etmek iddiasıyla, Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (22). Bu test dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelimden oluşan farklı bilişsel boyutları değerlendirmektedir. MOCA, bilişsel bozukluğun farklı evrelerini ölçmek için bir tarama ölçeğine duyulan ihtiyaç nedeniyle geliştirilmiştir. MOCA testinin kognitif bozukluk yelpazesinin özellikle erken ve hafif evrelerinde (HKB) kullanılması önerilmektedir (23). Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. Bu testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2014 yılında yapılmıştır (24).

2.1.2.4. Quick Mild Cognitive Impairment (QMCI) (Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Tarama Testi)

Quick Mild Cognitive Impairment (QMCI) (Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Tarama Testi) testi 6 ayrı alt grup testten oluşmaktadır. Bu altı grupta sırasıyla yönelim, kelime kayıt etme, saat çizme, gecikmiş geri çağırma, sözel akıcılık ve son olarak da mantıksal hafıza test edilir. Bu altı alt grup testin skorlaması toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Bir çalışmada hafif kognitif bozukluğu erken evre demanstan ayırmada MMSE testine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. (6) Ayrıca bazı alt grup testlerinin (sözel akıcılık ve mantıksal hafıza) Hafif Kognitif Bozukluğu normal bilişsel durumdan ayırt etmede daha üstün olduğu da gösterilmiştir (25). Bu testin Tükçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2015 yılında yapılmıştır (26).

2.1.2.5. İleri-Geri Sayı Menzili Testi

Bu testte hastaya 1'den 9'a kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş ve karışık bir sıra ile söylenir ve bu sayıları hastanın da aynı sıra ile tekrarlaması beklenir (örneğin 5 sayılı bir dizi: 5-4-3-8-2). Önce 4 sayılı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça bir sayı arttırarak 8 sayılı bir diziye kadar çıkılabilir. Burada önemli bir nokta, bu dizileri saniyede bir sayı hızı ile okumaktır; bundan daha yavaş ya da daha hızlı okunursa, karşıdaki kişi dikkat becerisi dışında başka stratejiler geliştirebilir. İleri doğru sayı menzili, normal yetişkinlerde ortalama 5 ile 7 sayılı bir dizi arasında değişir. Geriye doğru sayı menziline de hastanın kendisine okunan diziyi, son sayıdan başlayıp sıra ile başa doğru söylemesi beklenir. Burada da 3 sayılı bir dizi ile başlanıp, hasta başardıkça bir sayı arttırarak 7 sayılı bir diziye kadar çıkılabilir. Normal yetişkinlerde geriye doğru sayı menzili ortalama olarak 4-5 sayılı bir dizidir. Bu test aslında bir bellek testi olmayıp bir dikkat testidir; yaşa bağlı bir azalma beklenmeyeceği gibi, amnezik hastalar da bu testte normal performans gösterebilir.

2.2. Alzheimer Hastalığı

2.2.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Alzheimer Hastalığı, kognitif ve bellek fonksiyonlarının bozulduğu, günlük yaşam aktivitelerinin progresif olarak kötüleştiği, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozuklukların eşlik ettiği ölümcül olabilen sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli bir nörodejeneratif bir hastalıktır (27). 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Demans sendromları içinde en sık görülendir. (%50-70)

Alzheimer Hastalığı'nın klasik özellikleri amnezik tipte hafıza kaybı, dil fonksiyonunda bozulma, görsel-mekansal işlevlerde kötüleşmedir. Genellikle yakın hafızada bozulma ilk görülen bulgudur. İleri dönemlerde uzak hafızada da bozulmalar görülür (28). Motor ve duyuşsal bozulma, yürüyüşün etkilenmesi, hastalığın son evresine kadar olan süreçte nadir olarak görülmektedir. Karar verme işlevlerinde, dikkatte, yönelimde ve kişilikte bozukluklar, kazanılmış entellektüel becerilerde de ilerleyici kayıplar görülür. Hastalık zaman içinde toplu taşıma, yazı yazma gibi ileri seviye günlük yaşam aktivite kayıplarından yemek yeme, tuvalete gitme gibi basit günlük yaşam aktivitelerin kaybına ilerleyeyip hastayı tamamen bakıma muhtaç duruma getirebilir (29). Davranış bozuklukları da hastalığın seyirinde ilerleme gösterir. Ruhsal durumda değişiklikler ve apati genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve hastalığın seyri süresince devam eder. Psikoz ve ajitasyon genellikle geç döneme ait bulgulardır (30, 31).

Demansın varsa diğer saptanabilir nedenlerini bulmak ve yaşlılarda eşlik eden durumları saptamak için bazı laboratuvar testlerinin yapılması da gereklidir. Bunlar Tiroid stimulan hormon (TSH), B12 vitamin düzeyi, tam kan sayımı, elektrolitler, kreatinin, üre, kan şekeri ve karaciğer fonksiyon testleridir. Demansın gelişiminde enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar veya toksinlere maruziyet düşünülüyorsa HIV (*Human immunodeficiency virus*) antikorunu, sifiliz serolojisi, ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı) ve gerekli olduğu düşünülüyorsa ağır metal için tarama testleri gibi özel testler de yapılabilir. Yapısal ve/veya fonksiyonel nörolojik görüntüleme Alzheimer tanısında önemli bir rol oynamakta ve özellikle diğer alternatif tanıların dışlanması yardımcı olmaktadır. Günümüzde Alzheimer tanısı için hastalarda en az bir kez bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) yapılması önerilmektedir (32). Demans ile ilişkili olabilecek diğer hastalıkların ayırımında SPECT (Single-photon-emission computed tomography) veya PET (Pozitron emisyon tomografisi) görüntülemeleri de faydalı olabilir (33).

Demansın aile bireyleri ve hekimler tarafından saptanma oranının düşük olması hastanın uygun bakım ve tedavi alması önündeki en büyük engellerden birisidir. Yapılan bir çalışmada erken evrede olanların %97'sinin, orta evrede olanların %50'sinde hastalığın farkına varılmadığı gözlenmiştir (34). Hafıza problemleri, hastalar, yakınları ve hatta doktorlar tarafından sıklıkla yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak düşünüldüğü için özellikle erken evre hastalar gözden kaçabilmektedir. Herhangi bir sebeple başvuran yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonun sorgulanması demansın erken evrede yakalanması için oldukça önemlidir. Tüm hastalar geriatrik açıdan kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve demans şüphesi olanlar bu alanda uzman olan hekimlere yönlendirilmelidir.

Erken evrede tanı alıp tedavi verilenlerde bilişsel işlevlerin ve yaşam kalitesinin daha uzun süre korunuyor olması sebebiyle hastalığın erken evrede tanınması ve gözden kaçırılmaması büyük önem taşımaktadır (35).

2.2.2. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı, tüm demans vakalarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Vasküler demans %10-25 sıklıkta saptanmaktayken, geriye kalan %5-10 daha az sıklıkta rastlanan diğer sebeplerdir. Hastalığın sıklığı yaşla artmaktadır.

2005 yılında yapılan bir çalışmada o dönemde toplam 24.2 milyon kişinin demans tanısının olduğu ve her yıl 4.6 milyon yeni olgunun ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (36). 2016 yılında yapılan bir çalışmaya göre Amerika'da tahmini 5,4 milyon Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir. 5,2 milyon hasta 65 yaş ve üzerideyken, geriye kalan 200.000 hasta 65 yaşın altında saptanmıştır. 65 yaş ve üzeri popülasyonun 1/9'unda, 85 ve üzeri popülasyonun 1/3'ünde Alzheimer hastalığı olduğu belirlenmiştir (37). Başka bir çalışmada 2025 yılında Amerika'da 65 yaş ve üstü Alzheimer tanılı hasta sayısının 7.1 milyona, 2050 yılına kadar da 13,8 milyona ulaşacağı tahmin edildiği belirtilmiştir (38).

Alzheimer hastalığı prevalansı yaşla birlikte (özellikle 65 yaşın üzerinde belirgin olmakla birlikte) katlanarak artmaktadır. Prevalans 60 ile 85 yaş arasında yaklaşık 15 kat artmaktadır (39).

Ülkemizde yapılan bir diğer prevalans çalışması *Turkish Alzheimer's Prevalence Study* (TAPS)' dir. Bu çalışmada 70 yaşından sonra demans prevalansı %20, Alzheimer hastalığı ise %16 olarak saptanmıştır. (40).

2.2.3. Patofizyoloji

Alzheimer hastalığına uygun yaklaşım, hastalığın etkin tedavisi ve hatta önlenmesi için hastalık patofizyolojisinin iyi bilinmesi şarttır. Bu zamana kadar elde edilen bilgilerde, insan çalışmalarının yanı sıra deneysel çalışmaların da önemli katkıları olmuştur. Alzheimer hastalarının otopsi materyallerinden elde edilen bilgiler hastalığın patolojisinde amiloid plak ve nörofibriller yumakların varlığını ve bu patolojik agregatların belirli dağılım paterni ve yoğunluğunun olduğunu göstermiştir (41). Parankimal lezyonlara ek olarak serebral amiloid anjiopati patogeneze eşlik edebilmektedir. Nöron ve sinaps kaybı hastalığın diğer patolojik bulgularıdır. Moleküler çalışmalar, amiloid plakların ana bileşeninin amiloid beta ($A\beta$), nörofibriller yumaklarının ise tau proteini olduğunu göstermiştir (42).

Amiloid β peptidi, "*amiloid precursor protein*" (APP) nin bazı enzimler aracılığı ile proteolizi sonucu oluşur. Bu fonksiyon nöronal aktivite tarafından düzenlenmektedir. Proteoliz γ -sekretaz, β -sekretaz ya da α -sekretaz ("TNF α -converting enzyme"=TACE) enzim aktiviteleri tarafından sağlanmaktadır. (43) α -sekretaz enzimi APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki noktadan keser. Bu kesim sonrasında, uzun, çözünebilir α -APPs fragmanı oluşur ve ekstraselüler boşluğa salınır. Bu enzime alternatif olarak APP, β -sekretaz enzimi ile de proteinin amino terminaline 16 aminoasit daha yakın bölgeden kesilebilir. Bu durumda ise β -APPs oluşur. α -sekretaz ya da β -sekretazla kesimi takiben, ikinci kesilme işlemi γ -sekretaz tarafından gerçekleştirilir. İlk kesilme α -sekretaz tarafından gerçekleşti ise p3 fragmanı; β -sekretaz tarafından gerçekleşti ise $A\beta$ peptidi oluşur. γ -sekretaz enzimi aynı zamanda oluşan $A\beta$ peptidinin uzunluğunu belirlemektedir. Burada anlatılan mekanizmalar normal kişilerde yer almakta; Alzheimer hastalarında ise $A\beta$ peptidini oluşturan yol daha aktif olmaktadır veya $A\beta$ temizlenme

mekanizmasında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (44). AH'larında yapılan çalışmalarda amiloid plaklar değişmez patolojik bulgudur ve A β oluşumunun hastalığın patogenezi başlattığı tahmin edilmektedir. Bu hipotez "amiloid kaskad hipotezi" olarak tanımlanır (45).

Nörofibriller yumakların temel bileşeni hiperfosforile 'tau' proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül assosiyasyon proteinleri (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal taşımada önemli rol oynamaktadır. AH patogenezi hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforile tau, çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal nörofibriller yumaklar haline gelir. Bu yumaklar sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. Alzheimer hastalığındaki bilişsel kötüleşme ciddiyetinin amiloid birikiminden çok nörofibriller yumak miktarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46). Bununla birlikte, ailesel AH'deki mutasyonların taudan ziyade amiloid β üretimini artırmaları ve AH'ye benzemeyen bazı nörodejeneratif hastalıklarda da tau proteininin saptanması, fizyopatolojide tau'nun yerini tartışmaya açık bırakmaktadır (47).

Daha önceden de belirtildiği gibi AH'de nöron ve sinaps kaybı hastalığın ana bulgularındandır. Nöron kaybı entorhinal korteksten başlar. Nöron kaybının zamanla ilerleme ve anatomik yakınlık tarzı genel anlamda nörofibriller yumağın tarzına benzer. Nörofibriller yumak ile sinir hücrelerinin sayılarının arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardır. Bununla birlikte nöron ölümünden tek başına nörofibriller yumaklar sorumlu tutulmamakla beraber amiloid nörotoksitesi ve transsinaptik dejenerasyon hücrelerin ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalardır.

Sinaps kaybı, beyin korteks biyopsi örneklerinde klinik demans ciddiyeti ile en fazla ilişki gösteren yapısal değişikliklerin başında gelir. Sinaps kaybı daha çok nörofibriller yumakların ve nöron ölümünün anterograd Wallerian dejenerasyonuna ikincil olarak açıklanır. Fakat birincil hasarın sinapslarda olması ve bozukluğun retrograd olarak hücre gövdesine taşınarak, nörofibriller yumak oluşumu ve bunun sonucunda hücre ölümüne neden olması da olasıdır (48).

Alzheimer hastalığının patogenezinde yer alan bir diğer mekanizmanın ise gliosis ve inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklara, astroglial ve mikrogial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecine katılan birçok maddenin varlığının saptanmış olması bunu destekler niteliktedir (49).

Beyinde bulunan bazı nörotransmitterlerin AH patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan en önemlisi tedavi hedefi de olan kolinerjik reseptörlerdir. Asetilkolin (Ach) hipokampüsü serebral kortekse bağlayan nörotransmitterdir. Alzheimer'deki primer sorun beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerde bozulmasıdır. Asetilkolin postsinaptik membranda nikotinik reseptörlere bağlanarak doğrudan, muskarinik reseptörlere bağlanarak G-proteini ilişkili sekonder mesajcılar aracılığı ile etkisini gösterir. Nikotinik etkilerin hücrenin uyarılabilirliğini artırarak dikkatin sağlanmasında görev aldığı, muskarinik etkilerin ise kalıcı sinaptik değişikliklerle yeni bilginin depolanması şeklindeki nöroplastisite mekanizmalarının unsuru olduğu bilinmektedir. Hem nikotinik, hem de muskarinik stimülasyon kaybının Amiloid β oluşumunun artması ve Amiloid β nörotoksitesinin artması şeklinde etkileri gözlemlenmiştir (50). Ayrıca dopamin, serotonin ve noradrenalin nörotransmitter eksikliklerinin de hastalığın belirli aşamalarında rol aldığı düşünülmektedir (51).

2.2.4. Alzheimer Hastalığında Oksidatif Stresin Rolü

Son çalışmalarda oksidatif stresin, hastalığın erken döneminde hatta amiloid plak ve nörofibriler yumak gibi ana patolojik oluşumlardan önce başladığı düşünülmektedir. Ekstraselüler amiloid betapeptitler Alzheimer'li hastaların beyinde patolojik olarak depolanmakta ve bu peptitlerin depolandığı bölgelerde oksidatif stres daha fazla olmakta; bu da nöronal dejenerasyona yol açmaktadır. Alzheimer hastalığı olan hastaların beyinlerinde önemli derecede özellikle anormal amiloid β birikimi ve nörofibriller yumak oluşumu ile ilişkili oksidatif stres saptanmıştır (52).

Ekstraselüler amiloid plakların birikimine karşı gelişen inflamatuvar yanıt sırasında beyinde aktive olan mikrogial hücreleri, beyinde ROS üretiminin

artmasında rol oynar (53). Ayrıca, artmış amiloid β peptidleri, mitokondriyal membrana direk olarak bağlanarak ve mitokondriyal fonksiyonlarını değiştirerek anormal enerji metabolizmasına yol açarlar, ROS üretimini artırır ve sinaps fonksiyon kaybına yol açarlar (54). Mitokondriyal metabolizmadaki değişiklikler Alzheimer'lı hastalarda diğer çalışmalarda da dökümente edilmiştir. Hastaların trombositlerinden izole edilen örneklerde mitokondriyal sitokrom-oksidadaz 1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (55). Ayrıca beyinde bulunan antioksidan enzimlerin aktivitesinin ve plazmada bulunan non-enzimatik antioksidanların azalmış aktivitesi nöron dejenerasyonunda oksidatif stresin önemini desteklemektedir (56).

Amiloid β ile indüklenmiş eksitotoksisite ile ilişkili post-sinaptik nörona aşırı kalsiyum girişi, ROS üretiminin, oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonun artmasına yol açabilir (57).

Beyin hücre membranındaki fosfolipidler çoklu doymamış yağ asitlerinden oluştuğu için bu organ serbest oksijen radikallerinin verdiği hasara daha duyarlıdır. Doymamış yağ asitlerinin içermekte olduğu çifte bağlar hidrojen iyonun uzaklaştırılmasına izin verir ve artmış lipid peroksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonunun artması dejeneratif Alzheimer hastalığında görülen en önemli özelliklerden birisidir (58). Lipid peroksidasyonu sonucu plazma membranının yapısında ve akıcılığında meydana gelen değişiklikler, dendritik dikenlerin organizasyonunu ve fonksiyonunu, sinyal yollarını, reseptör lokalizasyonunu etkileyebilir. (59) Ayrıca mitokondriyal membranların lipid peroksidasyonu, bu organelin fonksiyonunu bozarak sinaps bölgesinde gerekli olan enerjinin üretilmemesine neden olur. (60)

Alzheimer Hastalığında proteinlerin serbest radikaller tarafından artmış oksidasyonu nöron ve glial fonksiyonlar için kritik görevi olan enzimlerin etkilenmesine yol açmaktadır. Özellikle glutamin sentetaz ve kreatin kinaz enzimleri bu oksidatif hasara oldukça duyarlı olup Alzheimer hastalarının beyinlerinde belirgin olarak azalmıştır. Glutamin sentetaz enziminin azalması, glutamat konsantrasyonun değişimine ve eksitotoksisitesinin artmasına; kreatinin kinaz enziminin azalması ise enerji metabolizmasında düşüşe sebep olur (61).

Proteinlerin patolojik birikimi çözünmeyen fibrillerin oluşumuna neden olur. Nörofibriler yumaklarının oluşumu, tau proteininin agregasyon ve

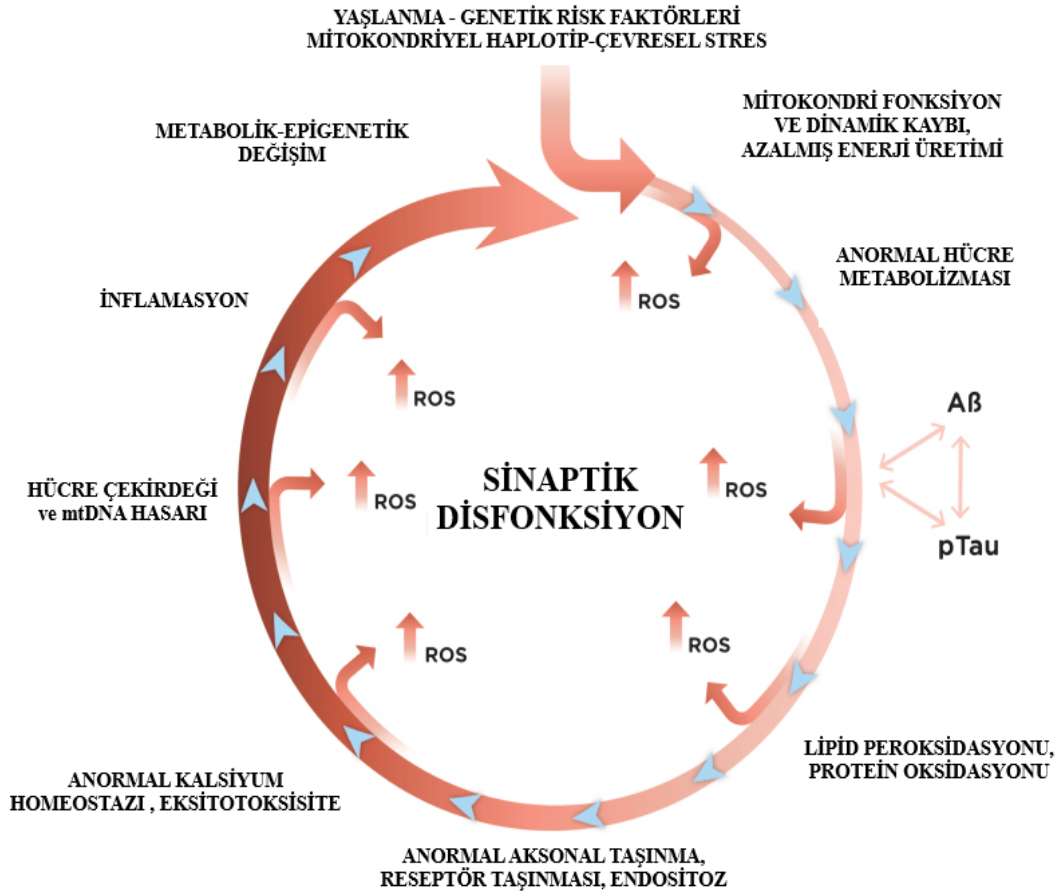
hiperfosforilasyonu ile karakterizedir. Fosforilasyon mikrotübül ilişkili protein kinaz yolağı ve transkripsiyon faktör- κ B aktivasyonu üzerinden gerçekleşmekte olduğu için tau proteininin hiperfosforilasyonun da oksidasyona bağlı olduğu düşünölmektedir (62).

Protein oksidasyonu aynı zamanda amino grupların monosakkaritlerle non-enzimatik olarak reaksiyona girmesi sonucu meydana gelen AGE (*Advanced Glycation End Products*) oluşumunu uyarır. Buna ek olarak oksidasyonun artması DNA'ya hasar vermekte, baz modifikasyonlarına, zincirde kırılmalara, DNA-protein çapraz bağlarının oluşumuna neden olur (63).

Artan kanıtlar demir, çinko, bakır gibi metal iyonlarının da nörodejenerasyonda katkısı olduğunu belirtmektedir. Amiloid β 'nın N-terminal bağlayıcı bölgesinin bakır ve çinko için afinitesinin yüksek olması, bakırın reaktivitesi yüksek hidroksil radikalının potent bir mediyatörü olması ve amiloid plaklarda yüksek konsantrasyonda saptanması, bakırın oksidatif strese katkıda bulunduğunu desteklemektedir (64, 65). Ayrıca çinko, beynin Alzheimer hastalığında en çok etkilenen bölgeleri olan neokorteks, amigdala ve hipokampus gibi hafıza ve kognitif fonksiyondan sorumlu bölgelerde yüksek konsantrasyonda saptanmıştır. Çinkonun bu kontrolsüz birikimi, çinko ile indüklenen ve amiloid β aracılı oksidatif strese ve sitotoksisiteye yol açmaktadır (66).

Sonuç olarak, serbest radikallerin aşırı üretimi oksidatif strese neden olmakta ve oksidatif stres de hücre yapılarında çeşitli yıkıcı hasarlara yol açarak çeşitli hastalıkların meydana gelmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, anti-oksidan tedaviler Alzheimer hastalığının oksidatif stres ile ilişkili ve daha kompleks bir hastalık olduğunu göstermiştir. (67)

Alzheimer Hastalığında ROS üretiminin artışına ve sinaptik disfonksiyona yol açan faktörler Şekil 2.1.'de gösterilmiştir



*Tönnies, E, & Trushina, E. (2017). Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1105-1121.

Şekil 2.1. Alzheimer Hastalığında ROS üretiminin artışına ve sinaptik disfonksiyona yol açan faktörler.

2.2.5. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler

Bugüne kadar Alzheimer hastalığı riski ile birçok faktör ilişkilendirmiştir. Genel kabul gören kesinleşmiş risk faktörleri yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsüdür. Ayrıca bunlara ek olarak serebrovasküler olay ve öncülü kabul edilen durumlar çalışmalarda en çok raporlananlardır. Diyabet ve hipertansiyon öyküsü, sigara, obezite, dislipidemi hastalık riskini artırmaktadır (39). Alzheimer hastalığı riskini etkileyen bazı faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Alzheimer Hastalık Riskini Etkileyen Faktörler ve Mekanizmalar

Faktörler	Etki	Olası Mekanizmalar
Kardiyovasküler Hastalık	Artmış	Parankim yıkımı Stratejik Yerleşim ↑ A β birikimi
Sigara	Artmış	Serebrovasküler etki Oksidatif Stres
Hipertansiyon	Artmış	Mikrovasküler Hastalık
Tip 2 Diyabet	Artmış	Serebrovasküler etki İnsülin ve Amiloid β klerens yarıışı
Obezite	Artmış	Tip 2 diyabet ve inflamasyon artışı
Travmatik kafa yaralanması	Artmış	↑Amiloid β and Amiloid prekürsör protein birikimi
Eğitim	Azalmış	Kognitif rezerv sağlaması
Boş vakit faaliyeti	Azalmış	Lipid metabolizmasını iyileştirir, mental stimülasyonu artırır
Akdeniz Diyeti	Azalmış	Antioksidan, anti-inflamatuar
Fiziksel Aktivite	Azalmış	Beyin plastisitesini ve beyin vaskülerizasyonunu artırır.

*Mayeux R, Stern Y., Epidemiology of Alzheimer Disease, Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug; 2(8)

Serebrovasküler olay varlığı, vasküler demansın yanı sıra AH için de önemli bir risk faktörüdür. Serebrovasküler olay riskini artıran nedenlerden birisi de diyabettir. Hipergliseminin amiloid depolanmasını ve agregasyonun artırabileceği, nörofibriler yumaklarda glikozillenmiş son ürünlerin varlığı gibi bulgularla diyabet ve AH ilişkisi açıklanmıştır. Hiperglisemi glukozun beyinde kullanımını etkileyerek asetilkolin üretimini baskılar. Öte yandan, diyabetiklerde sık gelişebilen hipoglisemilere bağlı nöronal hasarın demans gelişmesini kolaylaştırabileceği düşünülür. Orta yaştan itibaren DM'un kontrol altına alınması demans riskini azaltmaktadır (68).

Dislipidemisinin Alzheimer Hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kolesterol AH'deki amiloid plakların oluşması ile yakından ilişkilidir. Kolesterol düzeyi ile fazla amiloid prekürsör protein oluşumu arasında ilişki gösterilmiştir. Statinlerin ise lipid düşürücü özelliklerinin dışında antioksidan, nitrik oksid aracılı etkilerinin, antiagregan ve antiinflamatuvar etkilerinin AH'yi önlemede etkili olabileceğini düşündüren, statinlerle kolesterol seviyesinin düşürülmesinin AH oluşma riskini %70 azalttığını öne süren çalışmalar vardır (69).

Sigara içenlerde Alzheimer Hastalığının sıklığının arttığı, azaldığı ve değişmediği yönünde çalışmalar vardır. Sigara, yüksek oksidatif strese neden olan serbest radikallerin oluşumunu artırabilir, fagositlerin aktivasyonuna ve daha fazla oksidatif hasara yol açabilir. İkinci olarak, serebrovasküler hastalık riskini artırarak AH riskini etkileyebilir (70). Aynı zamanda, deneysel çalışmalarda nikotinin kognitif fonksiyonları artırabildiği söylene de nikotin verilerek klinik iyileşme kontrollü çalışmalarda görülmemiştir. Prospektif bir çalışma olan Eurodem çalışması ise sigara içenlerde daha fazla AH oluştuğunu bildirmiştir (71).

Diğer bir vasküler risk faktörü olan hipertansiyon çoklu çalışmalarda demans ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu çalışmalarda ilişkinin yaşa bağlı olduğu görülmektedir. Orta yaştaki yüksek tansiyon, çeşitli uzun süre takipli çalışmalarda artmış demans riski ile ilişkilendirilmiştir. Hatta maskeli hipertansiyonun da kognitif fonksiyonlardaki azalmada etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (72).

Aile öyküsü Alzheimer Hastalığı riski açısından oldukça önemlidir. Birinci derece akrabada AH varlığı demans gelişme riskini 3 kat artırmaktadır. AH'de muhtemel risk faktörlerinden düşük eğitim düzeyi de çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (73).

Kadınlarda AH'nin daha sık görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir. İlk başta kadınlarda yaşam süresinin uzun olmasına bağlanan bu durum sonraki yapılan çalışmalar yaş faktörü elimine edilmesine rağmen yine aynı sonucu vermiştir. Östrojenin nörotrofik bir ajan olması ve kadınlarda menopoza sonrasında salgılanmayışı bunun nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir (74).

Down sendromu tanılı hastalar 21. kromozomda bulunan Amiloid prekürsör protein geni nedeniyle hayatları boyunca daha fazla Amiloid β proteinine maruz kalırlar (48).

Geçirilmiş depresyon öyküsü olan hastalarda (özellikle 10 yıl içinde ve tedavi gerektiren) AH riski 3 kat artmış olduğu saptanmış (74).

Homosistein yüksekliği olan hastalarda yapılan Framingham çalışmasının bir alt kolunda demansı olmayan kişilerde 8 yıllık izlemin sonunda AH gelişenlerde homosistein yüksekliği önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bunun endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar ve serebral mikroanjiyopatiye bağlı olduğu düşünülmektedir (75).

Apolipoprotein E2'nin e4 aleli sporadik Alzheimer hastalarında ortaya konulmuş olan tek genetik risk faktörüdür. Kolesterol transportunda görev alan bir enzim olan APOE, e2, e3 ve e4 olmak üzere üç farklı allelik forma sahiptir. Normal popülasyonda en sık e3(%70) görülürken, e4'ün sıklığı %20'dir. Alzheimer hastalarında e4 sıklığı ikiye katlanarak %40'a ulaşmaktadır. Bu allel, AH riskini artırır ve hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olur (76).

Kognitif aktiviteler, düzenli fiziksel egzersiz, eğitim seviyesinin yüksekliği, diyet (Özellikle Akdeniz tipi diyet) gibi faktörlerin de Alzheimer Hastalığında koruyucu faktör olduğu düşünülmektedir (39)

2.2.6. Evreler ve Evrelendirmede Kullanılan Testler

Alzheimer genel olarak erken, orta ve ileri olmak üzere 3 klinik evrede incelenebilir. Erken evre demans işte ve ev dışında bağımsızlığın bozulmaya başladığı, orta evre demans ev dışındaki hayat tamamen bağımlılaşırken ev yaşamı ve kendine bakımda sorunların başladığı, ileri evre demans ise sürekli bakım gereken, hastanın tümüyle bağımlı olduğu bir durum olarak kabaca tanımlanabilir (48).

Klinik olarak 3 evrede incelenen Alzheimer tip demansın erken evresinde hafızada bozulmaya ek olarak dikkat, dil, görsel-uzaysal beceriler, algılama, problem çözme gibi kognitif fonksiyonlarda da bozulmalar olur. Kelime bulmada güçlük, hesap yaparken zorlanma, eşyalarını kaybetme, yerlerini karıştırma, aynı soru ve cümleleri tekrarlama, tanışılan kişilerin isimlerini hatırlayamama, yeni yaşanan olayları unutma, taşıt kullanımında dikkatsizlikler görülür. Bunların farkına varan bireyde depresif belirtiler olabilir. Hastalığın orta evresinde unutkanlıkta artış, uygunsuz kelimeler kullanma, temel günlük yaşam aktivitelerinde ve öz bakımda

bozulma, akrabaları ve arkadaşları hatırlayamama, iletişim kurmakta zorluklar, uyku düzeninde bozulma, okuma-yazmada bozulma, yeni bir şey öğrenmede güçlük, odaları karıştırma, anksiyete ve bazen de halüsinasyon, ajitasyon gibi belirtiler görülebilir. İleri evredeyse tüm bulguların şiddetlenmesinin yanında idrar ve gayta kaçırma, yürüme-giyinme-soyunma-beslenme gibi temel ihtiyaçlarda bağımlı hale gelme, konuşamama ve ileri vakalarda tamamen yatağa bağımlılık görülebilir. İleri evredeki hastaların ölüm nedenleri arasında; pnömoni (aspirasyon pnömonisi riski artar), bası yarası enfeksiyonu, yetersiz beslenme, metabolik bozukluklar sayılabilir (68).

Alzheimer hastalığını evrelemek için bazı ölçekler geliştirilmiştir. En sık kullanılan evrelendirme skalalarından birisi Klinik Demans Derecelendirme Skalası'dır. (*CDR – Clinical Dementia Rating*) 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (69). Hafıza, yönelim, yargılama ve sorun çözme, ev dışı faaliyetler, ev-hobiler ve kişisel bakımdan oluşan altı kategori değerlendirilerek puanlanır. Hastaları kognitif yeterlilik, hafif kognitif bozukluk, hafif demans, orta şiddette demans ve şiddetli demans olmak üzere 5 gruba ayırır. (Testin tamamı Tablo 2.2.'de gösterilmiştir). Testin dezavantajları ise eğitilmiş uygulayıcı gerektirmesi, hafif bozukluk ve ciddi bozukluklarda duyarlılığın düşük olmasıdır.

GDS (Global Detoriasyon Skalası) evreleme için geliştirilmiş diğer skalalardan birisidir. 1982 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (70). Hastaların klinik durumu ve mental kapasitesi sorgulanarak demansı yedi evreye ayırır. Bunlar sağlıklı birey, normal yaşlanma, hafif kognitif bozukluk, hafif Alzheimer hastalığı, orta şiddette Alzheimer hastalığı, orta-şiddetli Alzheimer hastalığı ve şiddetli Alzheimer hastalığı evreleridir. Skalanın avantajı çok hafif bozukluk ve ciddi bozukluğu tanımada üstün ve güvenilir olması, dezavantajı ise güvenilirliği sağlamak için eğitilmiş uygulayıcı gerektirmesidir.

Tablo 2.2. Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)

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

2.2.7. Tedavi

Alzheimer hastalığının günümüzde kesin ve etkin bir tedavisi olmamakla birlikte, progresyonu yavaşlatabilecek, hayat kalitesini iyileştirebilecek, psikiyatrik ve davranışsal belirtileri iyileştirebilecek tedaviler mevcuttur. Bunlar farmakolojik tedavi, farmakolojik olmayan yöntemler (Müzik, aile üyelerinin video kasetlerinin izletilmesi, yürüyüş ve hafif egzersizler), genel sağlığı koruma aktiviteleri (sağlık problemlerinin rutin kontrolü, influenza ve pnömokok aşılması, dental hijyenin sağlanması vb.) gibi tedavilerdir (77).

Farmakolojik tedavi için günümüzde temel olarak iki grup ajan mevcuttur. Bunlardan birincisi kolinesteraz inhibitörleri, ikincisi ise NMDA(N-metil D-aspartat) inhibitörü olan memantindir. Kolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) erken ve orta evrede kullanılan ilaçlardır. Donepezil ileri evre Alzheimer tedavisinde de kullanılabilir. Bu grup ilaçların yan etkileri genellikle hafif ve tolere edilebilir olsa da bulantı-kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler sık görülür. Diğer potansiyel yan etkiler olan bradikardi, senkop, rabdomiyoliz, nöroleptik malign sendrom gibi semptomlar nadiren de olsa görülebilir. Doz artırıldıkça bu yan etkiler artmaktadır. Farmakolojik tedavide diğer bir ajan olan NMDA antagonisti memantin ise orta ve ileri evre Alzheimer tedavisi için onay almıştır. Nöronal kalsiyum iyon akışını ve dolayısıyla eksitasyonu azaltarak etki göstermektedir. Yan etki profili kolinesteraz inhibitörlerine göre daha iyidir. Baş dönmesi, delüzyon ve konfüzyon gibi yan etkiler görülebilir. Böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı ve GFR'ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır (78).

Yapılan bir çalışmada donepezil ve memantin kombinasyon tedavisinin kognitif fonksiyonlardaki düşüş üzerinde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (79). Bu kombinasyon tedavisi 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Alzheimer hastalığı kompleks bir multifaktöriyel hastalıktır. Bu nedenle hastalık tedavisi araştırılırken neden olan tüm mekanizmalar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca tedavide inflamasyon ve oksidatif stres gibi kanıtlanmış patofizyolojik yolların hedeflenmesi de daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır (80)

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk Hastalığı

2.3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Alzheimer Hastalığının klinik tablosunun ortaya çıkmasından önceki döneminin uzun olması (7 yıla kadar) erken tanı koymak için araştırmaların yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Kognitif fonksiyonda bozulma olmadan önce yüksek riskli hastaları saptamak çok önemlidir. Hafif kognitif bozukluk normal yaşlanma ile demans arasında geçiş dönemi kabul edilen, kognitif fonksiyonların bozulduğu ancak demans kriterlerini karşılamayan bir sendrom olarak kabul edilir. Bu hastalık demans gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. HKB tanısı olan hastaların Alzheimer gelişme riski yılda %10-15 iken bu oran sağlıklı bireylerde %1-2 civarında saptanmıştır (81). Kognitif fonksiyondaki düşüşe rağmen HKB'li hastalarda demanslı hastaların aksine günlük hayat aktiviteleri etkilenmez. Demans hastalığında bilişsel fonksiyonlar (Hafıza, dil, dikkat, görsel-uzaysal vb.) bireyin günlük hayatını bağımlı olarak sürdürmesine neden olacak kadar bozulurken, HKB bu aşamadan daha önce, bireyin günlük hayatında herhangi bir belirgin sorunun olmadığı dönem olarak kabul edilir.

Hafif Kognitif Bozukluk için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan birisi Petersen-Mayo kriteridir (Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.) (82).

Tablo 2.3. Petersen-Mayo Hafif Kognitif Bozukluk Kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek yakınması - Genel kognitif işlevlerde bozulma olmaması -Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmaması -Yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu -Demans mevcut değil |
|--|

2013 yılında güncellenen DSM 5'te tanı kriterleri, bir veya birden fazla bilişsel alanda öncesine göre belirgin olmayan gerileme, bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın günlük aktivitelerde kendi başına bağımsız olmayı engellememesi,

bilişsel eksikliklerin sadece deliryum sırasında ortaya çıkmaması ve farklı bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaması olarak belirlenmiştir (83).

Tablo 2.4. DSM-V Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

Hafif (Minör) Nörokognitif Bozukluk
A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda daha önceki yeterlik düzeyine göre çok belirgin olmayan gerileme; Kişinin kendisi, yakını ya da hekim tarafından fark edilir ve nicel olarak yapılan değerlendirmelerdeki bozulma çok önemli ölçüde değildir.
B. Bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde kendi başına bağımsız davranmayı engellemez.
C. Bilişsel eksiklikler sadece deliryum sırasında ortaya çıkmaz.
D. Başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

HKB ve demans tanısı bazı açılardan benzer olmakla birlikte yaşa bağlı normal kognitif değişiklikler ile demansa bağlı olanlar çok iyi ayırt edilmelidir. Ayrıca günlük hayat aktivitesindeki değişiklikler her birey için farklı olmaktadır. Bu ayırım sadece nöropsikiyatrik testlerden ziyade klinisyenin bu konudaki uzmanlığını da gerektirir (84).

Hafif Kognitif Bozukluk kriterlerini karşılayan bir tablo saptanırsa, sonraki aşama HKB'nin alt tipinin belirlenmesidir. Alt tipin belirlenmesi, hastanın şikayetlerindeki öznel ve nöropsikiyatrik testlerdeki sorunların hangi kognitif fonksiyonları etkilediğine bakılarak yapılmaktadır. Temel olarak amnestik ve non-amnestik olmak üzere ikiye ayrılır. Amnestik HKB'de bellek işlevi etkilenmiştir. Sıklıkla Alzheimer Hastalığı öncüsü olarak düşünülmektedir. En sık görülen subtiptir. Non-amnestik HKB'ye göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Eğer tek bir işlevin etkilenmesi söz konusuysa, buna "Tek-alanlı HKB", birden çok işlev etkilenmişse "Çok-alanlı HKB" ismi verilir. Amnestik HKB'de lisan, dikkat, hesap yapma ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlar etkilenmez (85).

Non-amnestik HKB'de bellek fonksiyonu etkilenmemiştir. Eğer yürütücü fonksiyon, dil, görsel-uzaysal beceriler gibi işlevlerden biri etkilenirse " Tek-alanlı non-amnestik HKB", birden çok işlev etkilenirse "Çok-alanlı non-amnestik HKB" denilir. Non-amnestik HKB'de Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans,

progresif supranükleer palsi vb. sendromlara ilerleme gösterebilir. Genel olarak, çok- alanlı HKB'lerin demansa ilerleme riski tek- alanlı HKB'lardan çok daha yüksektir (86).

2.3.2. Epidemiyoloji

Farklı tanı kriterlerine bağlı saptanan prevalanslar değişim gösterse de Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yürütülen 34 çalışmanın meta analizine göre HKB prevalansı 60-64 yaş arası %6.7, 65-69 yaş arası %8.4, 70-74 yaş arası %10.1, 75-79 arası %14.8, 80-84 yaş arası %25.2 olarak saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da yaş ilerledikçe hafif kognitif bozukluğun görülme oranının da arttığı anlaşılmıştır (87).

Düşük eğitim düzeyi, vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, obezite gibi), inme veya kardiyak hastalık öyküsü, apolipoprotein E epsilon 4 genotipi, nöropsikiyatrik semptomlar (ajitasyon, apati, depresyon, anksiyete), ileri yaş dışında prevalans ile ilişkili diğer faktörlerdir (88).

2.3.3. Hafif Kognitif Bozuklukta Oksidatif Stresin Rolü

Oksidatif stresin, Alzheimer Hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Şu ana kadar elde edilen kanıtlara göre, demans öncesi dönem olarak bilinen hafif kognitif bozuklukta da oksidatif dengenin bozulduğu düşünülmektedir (89). Beyin-omurilik sıvısında lipid peroksidasyonunun ve farklı beyin bölgelerinde oksidatif belirteçlerin arttığı görülmüştür (90). Oksidatif belirteçlere yönelik çalışmalarda Alzheimer hastalarında oluşan değişikliklerin HKB hastalarında halihazırda meydana gelmeye başladığı saptanmıştır (91).

Yapılan bir çalışmada kırmızı kan hücrelerinde lipid peroksidasyon belirteçlerinin ve antioksidan olarak görev yapan glutatyonun oksidize formunun arttığı görülmüştür. Plazma vitamin E düzeyi Alzheimer Hastalarında sabit kalırken, HKB hastalarında azalmıştır (92).

Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, oksidatif stresin AH patogeneğinde erken dönemde rol oynadığını desteklemektedir. Alzheimer hastalığı tanısı konulduğunda kesin tedavi olmadığı için bu hastaları erken evrede saptamak oldukça önemlidir. Bu nedenle hafif kognitif bozuklukta demansa dönüşüm esnasındaki

patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması açısından daha fazla çalışma gereklidir (14).

2.3.4. Tetkikler ve Takip

Hafif kognitif bozukluk tanısı konulduğunda hastalığın tedavi edilebilir sebeplerini bulmak için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Tam kan sayımı, sedimantasyon, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, TSH (tiroid stimüle edici hormon), vitamin B12, folik asit mutlaka uygulanması gereken tetkiklerdir. Kranyal BT (Bilgisayarlı tomografi) ya da kranyal MRG kafa içi lezyonları ve normal basınçlı hidrosefaliyi ekarte etmede yardımcıdır. Ayrıca beyin vasküler yapısını, serebral atrofinin paternini ve hipokampüsteki hacim kaybını görmek açısından da faydalıdır (93). Ayrıca uyku bozuklukları ve depresyon gibi geri dönüşü olan nedenler de ekarte edilmelidir. Eğer hastanın öyküsü ve muayenesinde beklenmeyen bulgular varsa anti-nükleer antikor(ANA), anti-tiroid peroksidaz antikorları, anti-HIV, Borrelia antikorları, kanda ilaç düzeyleri, idrarda ağır metal taraması, akciğer filmi, EEG (Elektroensefalografi), BOS (Beyin-omurilik sıvısı) tetkikleri ve daha ileri tetkikler yapılabilir. Bazı çalışmalarda Apolipoprotein E4 genotipinin varlığının HKB'nin demansa ilerleme olasılığını arttırdığı saptanmış olsa da bu testin rutin olarak yapılması önerilmez. Çünkü sadece bir risk faktörü olup klinik seyir açısından kesin bir belirleyiciliği yoktur (94).

HKB hastalığının geri dönüşlü bir nedeni yoksa hastalığın demansa ilerleme riski de olduğu için hastalara takibe alınmalıdır. Bu hastalar, 6-12 ayda bir (gerekli durumlarda daha sık) klinik değerlendirme (öykü, ayrıntılı fizik muayene) ve nöropsikiyatrik testler ile düzenli olarak takip edilmelidir.

2.3.5. Tedavi

Günümüzde HKB hastalığında semptomatik ve önleyici açıdan kesin fayda sağlayan kanıtlanmış bir tedavi (ilaç ve/veya besin takviyesi) mevcut değildir. Tüm hastalar ilaç yan etkisi, depresyon, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi gibi geri dönüşlü nedenler açısından muhakkak değerlendirilmelidir (87). Ateroskleroz ile hastalık ilişkisi olduğu düşünüldüğü için tüm risk faktörleri (Hipertansiyon, Diyabet, hiperlipidemi vb.) tedavi edilmelidir (95). Hastalara fiziksel ve kognitif egzersizler

önerilmelidir.

Alzheimer hastalığının özellikle erken ve orta evresinde kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin HKB'nin demansa progresyonunu azalttığı ve kognitif test skorlarını iyileştirdiğine yönelik bir kanıt bulunmamaktadır. Bu aşamada HKB'de kullanımı önerilmemektedir (96).

HKB, normal sağlıklı yaşlanma süreci ile demans arasında geçiş süreci ve günlük hayat aktiviteleri etkilemeyen dönem olduğu için, tedavinin bu dönemde başlanması hastaya uzun vadede en büyük yararı sağlayabilir. Hastalığın patofizyolojisine yönelik tedaviyi hedefleyen ve araştırma aşamasında olan ilaçların (anti-amiloid, anti-inflamuar ilaçlar vb.) güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanırsa erken evrede HKB hastaları tedavi alabilecektir (97).

2.4. Oksidatif Stres

2.4.1. Genel Özellikler

Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında ortaya çıkan hidroksil, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (*Reactive Oxygen Species - ROS*) artışı ile onları nötralize eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Oksidatif stresin artması sonucunda açığa çıkan reaktif oksijen türleri, hücre içi lipid ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına zarar vermeye başlar ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipid, protein ve DNA gibi moleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi ve sonunda hücre ölümü gerçekleşir (98). Oksidatif stres, kanser başta olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur.

Reaktif oksijen türleri hücre membranındaki yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksijen radikalleri ile oksidasyonu sonucu tetiklenen ve katalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eden ve hücrede hasarlara neden olan reaksiyonlar sürecidir. Bu reaksiyon sonrası oluşan aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA)'dır. MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olarak

membranlarda reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri etkisiz hale getirdiği için membran proteinlerinde de ağır hasara yol açabilir. Reaktif oksijen türlerinin hücredeki proteinlere etkisi, proteinlerin radikallerden etkilenme dereceleri ve içerdikleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein vb.) oluşan proteinler serbest oksijen radikallerinden daha kolay etkilenmektedir (99). Ancak hücre ölümünde esas olarak suçlanan faktör nükleik asitlerin serbest oksijen radikalleri ile girmiş olduğu reaksiyonlar olarak düşünülmektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda DNA'da mutasyonlar ve çeşitli hasarlar meydana gelmekte, bu da hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Ayrıca meydana gelen DNA hasarı ile ilişkilendirilen en önemli patolojik süreç karsinogenezis olup oksidatif hasarın karsinogenezisin başlangıç, ilerleme ve malign dönüşüm evreleri üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (63).

Vücutta oluşan bu reaktif oksijen türlerinin hücrede yol açabileceği hasarları önlemek için antioksidan sistem adı verilen bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bu sistemler temel olarak endojenler ve ekzojenler olarak iki gruba ayrılır. Endojen antioksidan sistemleri de enzim yapısında olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Enzim yapısında olmayan endojen antioksidanlara albümin, bakır, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, bilirubin, ürik asit; enzim yapısındaki endojen antioksidanlara süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), sitokrom oksidaz örnek verilebilir. Askorbik asit, beta-karoten, vitamin E ise ekzojen antioksidanlardır (100). Antioksidanlar, oksijeni ve katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırarak veya buldukları yerde bu maddelerin konsantrasyonunu azaltarak etki gösterirler. Süperoksit, hidrojen peroksid gibi önemli oksijen radikallerini de ortamdan uzaklaştırır veya bunları daha zayıf moleküllere dönüştürürler. Ayrıca oluşan hasarı onarıcı mekanizmalara da sahiptir (101).

2.4.2. Oksidatif Stresin Kognitif Bozuklukla ilişkili Vasküler Hastalıklardaki Rolü

Son dönemde artan çalışmalar ile Alzheimer hastalığının gelişiminde vasküler risk faktörlerinin önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Rotterdam çalışmasında demans,

ateroskleroz varlığı ile ilişkilendirilmiş ve bu ilişkinin vasküler demansın yanısıra Alzheimer demansında da olduğu öne sürülmüştür (102). Ayrıca diyabet, yüksek kolesterol seviyeleri, sigara kullanımı ve diğer vasküler faktörler de yüksek Alzheimer riski ile ilişkilendirilmiştir (103). Hipertansiyon ile Alzheimer hastalığı gelişimi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (104). Ayrıca literatürdeki bazı çalışmalar hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, inme (serebral infarkt ve serebral kanama dahil) hastalıklarının HKB için de potansiyel risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (105).

Oksidatif stresin AH ve HKB hastalıkları için risk faktörü olan bu hastalıklarda ve aterosklerozun başlangıcında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stresin artışı, hipertansiyon, dislipidemi, periferik arter hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, sigara içimi, obezite gibi aterosklerotik risk faktörlerinde tanımlanmıştır (106).

Oksidatif stresin, diyabet ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. ROS seviyesi katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin yıkım azlığı veya yapım fazlalığına bağlı olarak artabilir. ROS seviyesinin artması, insülin rezistansı gelişimine, β hücre disfonksiyonuna, glukoz intoleransına yol açan nedenlerden birisidir. (107) Diyabet ile ilişkili komplikasyonların başlangıcında ve progresyonunda, artan serbest radikaller lipid, protein ve DNA'ya hasar vererek majör bir rol oynamaktadır (108). Ateş I. ve arkadaşları yapılan bir çalışmada tip 1 diyabet tanılı hastalarda kontrol grubuna göre disülfit bağ miktarı, disülfit/nativ tiyol ve disülfit/total tiyol daha yüksek bulunurken; nativ tiyol ve total tiyol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olarak bulunmuştur. (109).

AH için risk faktörü kabul edilen hipertansiyon ile ilgili yapılan son çalışmalarda, oksidatif stresin hipertansiyon patogenezinde anahtar role sahip olduğunu ileri sürmektedir. Hipertansiyonda ROS'ların (superoksit anyonları ve hidrojen peroksit) üretiminin arttığı, nitrik oksit (NO) ve antioksidanların sentezinin azaldığı gözlenmiştir (110). Vasküler süperoksitler temel olarak anjiyotensin II, endotelin-1 ve ürotensin II gibi hormonlar tarafından stimule olan NADPH oksidaz enzim aktivitesi ile ortaya çıkarlar. Ek olarak yüksek tansiyon ile birlikte oluşan vasküler duvardaki mekanik uyarıya bağlı olarak ROS üretimi artabilir (110). Ateş I

ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada nativ tiyol, total tiyol, nativ/total tiyol düzeyleri primer hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken; disülfit/nativ tiyol, disülfit/total tiyol, disülfit bağ miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır (111).

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda yer alan ateroenez, kardiyak remodelling ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi mekanizmalarda oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (112). Zhong Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH tanılı hastalarda kontrol grubuna göre İMA düzeyi belirgin olarak yüksek saptanmış ve İMA'nın stabil koroner arter hastalık için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ve başvuru anındaki düzeyin iskemi ciddiyetini saptayabileceği düşünülmüştür (113). Altıparmak IH ve arkadaşlarının hastada yaptığı bir çalışmada koroner arterlerdeki stenozun derecesi arttıkça total ve nativ tiyol düzeylerinin azaldığı saptanmış ve bu azalmanın koroner arter hastalığında önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (38).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden sigara içimi de oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilmiştir. Sigara, ROS'ların direk olarak fazla üretimine bağlı olarak nekroz veya apoptoz yoluyla endotel hücrelerin kaybına neden olur (114). Solak I. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içen grupta içmeyenlere göre nativ tiyol, total tiyol düzeyi, nativ/total tiyol oranı daha düşük; disülfit miktarı, disülfit/nativ tiyol, disülfit/total tiyol oranı daha yüksek bulunmuştur. (115).

Ateroskleroz gelişiminde oksitlenmiş LDL'nin önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Ayrıca artmış oksitlenmiş LDL düzeyleri oksidatif patlama ile de ilişkilendirilmiştir (116). Duarte ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan hastalarda İMA düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve İMA düzeyi ile total kolesterol, LDL kolesterol arasında korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak İMA artışının oksidatif stresle ve aterom plakların oluşumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (117).

2.4.3. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

Oksidatif stresi ve hücreye verdiği hasarı, periferik kanda saptamak için bazı biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Tüm biyobelirteçler arasında ROS (*Reactive oxygen species*)'lar en çok çalışılanlardır. Aynı zamanda apolipoprotein E (apoE) genotipi de genetik risk faktörlerini oksidatif stres ile korele etmek amacıyla Alzheimer hastalarında çalışılmıştır. Biliverdin redüktaz, 8-hydroxyguanine, lipid peroksidler, ürik asit, tiyoller, iskemi modifiye albumin, seruloplazmin gibi birçok oksidatif belirteç çalışılmıştır (9).

2013 yılında yapılan bir metaanalizde lipid peroksidasyon belirteçlerinin Alzheimer ve HKB hastalarının kanında arttığı belirlenmiştir. Bakır metabolizması regülasyonunun bozulmuş olduğu, toplam antioksidan kapasitenin azaldığı gözlenmiştir. İlginç olarak major antioksidatif enzimlerin hiçbiri azalmazken, kandaki non-enzimatik antioksidanlar (ürik asit, vitamin A, E, C) önemli ölçüde azalmıştır. Ancak hiçbir belirteç tam olarak AH ve HKB progresyonu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır (11).

2.4.2.1. İskemi modifiye albumin (İMA)

Albumin plazmada en çok bulunan protein olmakla birlikte 585 aminoasitten oluşur. Kobalt ve nikel bağlama kapasitesinde azalmaya neden olan N-terminalindeki yapısal değişiklikler iskemi esnasında oluşan reaktif oksijen türleri ile ilişkilendirilmiştir. Bağlanma kapasitesindeki azalma laboratuarda ölçülebilir ve “iskemi modifiye albumin” olarak gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stres biyobelirteci olarak gösterilen İMA düzeyinin Alzheimer ve HKB hastalıklarında arttığı gösterilmiştir. Lei Du ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HKB tanılı hastalarda serum İMA düzeyi ve İMA/Albumin oranı normal kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. İskemi modifiye albuminin potansiyel bir oksidatif stres biyobelirteçi olabileceği ve HKB hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (118). Ayrıca Can M ve arkadaşlarının toplam 64 hasta ile yaptığı bir çalışmada İMA düzeyi Alzheimer tanılı hastalarda ($0,49 \pm 0,09$ ABSU) kontrol sağlıklı gruba ($0,38 \pm 0,08$ ABSU) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. (119).

İMA düzeyinin, AH ve HKB gibi hastalıklarla ilişkili olan ve patogenezinde

oksidatif stresin rol oynadığı bilinen tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarda da arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (38, 113, 120).

2.4.2.2. Dinamik tiyol-disülfid homeostazi

Tiyoller, vücuttaki en önemli indirgen maddelerden biridir. Organizmada oluşan ROS'lar fazla elektronlarını tiyollere aktarır ve oksidize formuna dönüştürür. Böylece disülfid bağları oluşmuş olur. Bu bağlar reversibldir ve vücuttaki oksidan-antioksidan dengeye göre tekrar eski tiyol formuna dönebilir. Bu döngü “dinamik tiyol-disülfid homeostazi” olarak adlandırılır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazi anti-oksidan koruma mekanizmasında, hücre içi sinyal iletiminde, enzimatik aktivasyonda, apoptoziste önemli bir role sahiptir (121).

Patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı bilinen AH ve HKB hastalıklarında bu dinamik dengenin değiştiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Gumusyayla S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51 Alzheimer Hastası ve 46 normal kognitif fonksiyonlu birey olmak üzere toplam 97 kişinin dahil edildiği bir çalışmada Alzheimer hastalarında total tiyol (-SH + -S-S-) ve nativ tiyol düzeyleri (-SH) sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Dinamik disülfid bağ düzeyi/total tiyol*100 oranı Alzheimer tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, nativ tiyol/total tiyol*100 oranı Alzheimer hastalarında daha düşük olarak bulunmuştur (13).

AH ve HKB gibi hastalıklarla ilişkili olan ve patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı bilinen tip 2 diyabet ve koroner arter hastalıklarında yapılan çalışmalarda dinamik dengenin disülfid tarafına kaydığı (Nativ ve total tiyol azalırken, disülfid bağ miktarının artması) gözlemlenmiştir (109, 122). AH riski ile ilişkilendirilen hipertansiyon ile ilgili yapılan bir çalışmada ise primer hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre nativ ve total tiyol düzeyi daha düşük saptanırken; disülfid miktarı daha yüksek olarak saptanmıştır (111). Bir diğer AH ile ilişkilendirilen risk faktörü olan sigara ile ilgili yapılan çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere göre nativ tiyol, total tiyol düzeyi, nativ/total tiyol oranı daha düşük; disülfid miktarı daha yüksek bulunmuştur (115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hastaların Seçimi

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı'nda planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışmaya 29 Nisan 2019 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında Geriatri polikliniğine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar alındı. 44 normal kognitif fonksiyonlu kontrol grubu, 44 HKB tanılı hasta ve 40 AH hastası olmak üzere toplam 128 hasta aydınlatılmış yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. HKB tanısı Petersen-Mayo tanı kriterlerine göre (Bkz. Tablo 2.2.), AH tanısı da NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) (Ek-1) tanı kriterine göre konuldu. Alzheimer tanısı konulan hastalar "Klinik demans derecelendirme (CDR)" skalasına göre erken, orta ve ileri evre olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Dahil edilme kriterleri:

- (1) 65 yaşın üzerinde olması
- (2) Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
- (3) Ana dili Türkçe olması

Dışlanma kriterleri:

- (1) Akut medikal sorunu olanlar (Akut enfeksiyon, travma, intrakranyal kanama, akut serebrovasküler olay, akut myokardiyal iskemi vb.)
- (2) Geçirilmiş serebrovasküler olay, intrakranyal kanama, subaraknoid kanama, kronik subdural hematom öyküsü olması
- (3) Aktif malignitesi olması
- (4) Kontrolsüz kronik hastalığı olması (Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hipotiroidi vb.)
- (5) Kontrolsüz inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalığı olması (Romatoid artrit, Sjögren, HIV vb.)
- (6) Son 1 yıl içinde akut koroner sendrom, stent, koroner arter by-pass cerrahisi olanlar
- (7) Major depresyon tanısı olması

3.2. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Testler

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), eşlik eden komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçları kaydedildi. Eşlik eden üriner inkontinans, düşme, depresyon, malnutrisyon vb. geriatrik sendromları sorgulandı.

Ayrıca her hastaya Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'na başvuran tüm hastalara rutin olarak yapılmakta olan Katz günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ölçeği, Lawton-Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri ölçeği, Mini Nutrisyonel Değerlendirme testleri yapılmıştır. (Bkz.Ek-2,3,4) Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri, yeme-içme, yürüme, giyinme/soyunma, banyo yapabilme, boşaltım gereksinimi karşılama ve inkontinans ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Bağımsız yapılabilen her aktivite için 1 puan verilir ve toplam 6 puan üzerinden değerlendirilir (123, 124). Lawton-Brody Enstrumental günlük yaşam testinde ise hastanın alabileceği en yüksek skor 17'dir. Her iki testte de hasta günlük yaşamındaki aktivitelerinde ne kadar bağımsız ise, aldığı skor da o kadar yüksektir (125, 126). Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi toplam 14 puanlık bir testtir. 12-14 arası normal beslenmeyi, 8-11 arası malnutrisyon riski olduğunu, 7 ve altı ise malnutrisyonu göstermektedir (127, 128).

Çalışmamızda dışlama kriterleri içinde major depresyon olması olduğu için depresyon taraması açısından Yesavage Depresyon Skalası her hastaya uygulandı. (Bkz EK-5). Bu kısa form 15 sorudan oluşmaktadır. Bu test uygulayıcının yönetmesi kolay olan ve kısa zamanda yapılabilen bir testtir. Beş puan üzeri depresyonla uyumlu olmakla birlikte hastanın kliniği ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmanın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 2000 yılında yapılmıştır (129).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) ve saat çizdirme testi yapılmıştır. (Bkz.Ek-6) Ayrıca tüm Hafif Kognitif Bozukluk tanılı hastalara da MOCA (Montreal Cognitive Assesment Test) testi uygulanmıştır. (Bkz.Ek-7) Alzheimer tanısı alan hastalar "Klinik demans derecelendirme (CDR)" skalasına göre erken, orta ve ileri evre olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. (Bkz. Tablo 2.2.)

3.3. Laboratuvar Tetkikleri

Hastalardan 12 saat açlık sonrası periferik venöz kan örnekleri (koldan) alındı. Alınan örneklerden tam kan sayımı, kreatinin, üre (BUN), elektrolitler (sodyum, potasyum), C-reaktif protein (CRP), ALT (Alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), TSH (Tiroid stimulan hormon), lipid profili (LDL, HDL), vitamin B12, transferrin saturasyonu, ferritin, Hba1c, 25-OH vitamin D tetkikleri gönderilmiştir. Ayrıca bu istenen tetkiklere ek olarak tiyol-disülfit homeostazı (total tiyol düzeyi, nativ tiyol düzeyi, disülfit bağ düzeyi, disülfit/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100) ve iskemi modifiye albumin, albumin tetkiklerinin çalışılması için 1 EDTA'lı tüp ve 1 biyokimya tüpünde olmak üzere toplam 2 adet tüpe kan alındı. Alınan örnekler analiz edilmesi için Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi.

3.4. İskemi Modifiye Albumin (İMA) Ölçümü

İMA düzeyi ölçümü için alınan venöz kan örnekleri, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca bekletildikten sonra 3500 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Örnekler Eppendorf tüplerine aktarıldıktan sonra analize kadar -80 °C'de bekletildi. İMA varlığını saptamak için Albumin Kobalt Bağlanma testi kullanıldı (130). Bu test 50 mL 0.1% kobalt(II) klorid'in ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) hasta serumuna karıştırılmasıyla yapıldı. Karışımdan sonra albumin-kobalt bağlanmasının gerçekleşmesi için 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 50 mL 1.5 mg/mL ditiyotretiyol karışıma eklendi. İnkübasyondan 2 dakika sonra bağlama kapasitesini azaltmak için 1.0 mL 0.9% sodyum klorid solüsyonu eklendi. Kör örnekler ise benzer olarak ancak ditiyotretiyol yerine distile su kullanılarak hazırlandı. Örneklerin absorbansı spektrofotometrede 470 nm'de ölçüldü ve sonuçlar absorbans ünitesi olarak ifade edildi. (ABSU)

3.5. Dinamik Tiyol-Disülfit Homeostazı Analizi

Dinamik Tiyol-Disülfit homeostaz testi Erel ve Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatize spektrofotometrik metod ile yapıldı. Kısaca disülfit bağları ilk olarak sodyum borohidrid aracılığı ile serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgendir. Kullanılmayan redüktan sodyum borohidrid ise DTNB(5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid) indirgenmesini önlemek için formaldehit aracılığı ile ortamdan

uzaklaştırıldı ve tüm tiyol grupları (indirgenmiş ve nativ tiyol de dahil olmak üzere) DTNB ile olan reaksiyondan sonra tespit edildi. Total tiyol ve nativ tiyol arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid bağ miktarını belirlemektedir (Serum total tiyol - serum nativ tiyol/2). Nativ ve total tiyol konsantrasyonu Ellmann's ve modifiye Ellmann'ın reaktifi kullanılarak ölçüldü. Sonrasında disülfid bağ miktarı, disülfid/total tiyol yüzdesi (SS/SH+SS), disülfid/nativ tiyol yüzdesi (SS/SH) and nativ tiyol/total tiyol yüzdesi (SH/SH+SS) hesaplandı (121).

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. İlk olarak tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma (ortalama±SD) kullanılarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca ve IQR (Inter-quantal range) değerleri kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal kognitif fonksiyonlu grup, hafif kognitif bozukluk tanılı grup ve Alzheimer demansı tanılı grup arasındaki karşılaştırmalar, parametrik sayısal değişkenler için tek faktörlü varyans analizi (One-way Anova) testi; non-parametrik sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis testi uygulanarak yapıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak içinse ki-kare testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Sayısal değişkenlerin ilişkisinin test edilmesinde normal dağılım durumuna göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki korelasyon point-biserial korelasyon analizi kullanarak incelendi. Birden çok bağımsız değişken kullanılarak oksidatif stres parametreleri ile ilişkilerinin tahmini için regresyon analizi yapılması denendi. Fakat yeterli bir model elde edilemedi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 19/214 proje numarası ile 16 Nisan 2019'da onay alınmıştır. (Ek-8)

4.BULGULAR

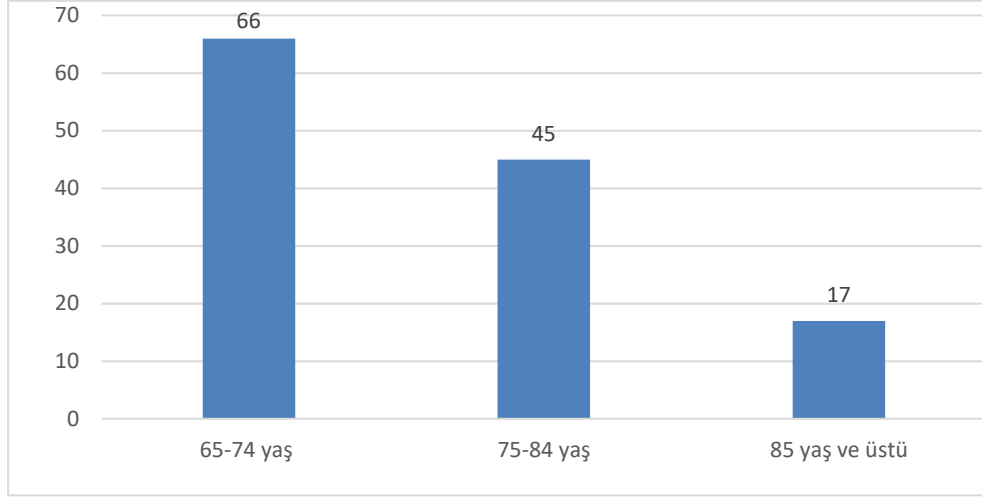
Çalışmaya toplam 128 hasta dahil edildi. Tablo 4.1’de bu hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik özellikleri

		Tüm Hastalar (n=128)
Yaş (Ortanca (IQR))		73 (12)
65-74 yaş		66 (%51,6)
75-84 yaş		45 (%35,2)
85 yaş ve üzeri		17 (%13,3)
Cinsiyet (Erkek)		44 (%34,4)
(Kadın)		84 (%65,6)
Eğitim seviyesi		
Okur-yazar değil		37 (%28,9)
İlkokul mezunu		43 (%33,6)
Ortaokul mezunu		10 (%7,8)
Lise mezunu		16 (%12,5)
Üniversite mezunu		22 (%17,2)
Sigara kullanımı	Var	39 (%30,5)
	Yok	89 (%69,5)
Alkol kullanımı	Var	10 (%7,8)
	Yok	118 (%92,2)
Hipertansiyon	Var	75 (%58,6)
	Yok	53 (%41,4)
Diyabet	Var	31 (%24,2)
	Yok	97 (%75,8)
Osteoporoz	Var	34 (%26,6)
	Yok	94 (%73,4)
Koroner arter hastalığı	Var	13 (%89,8)
	Yok	115 (%10,2)
Hipotiroidi	Var	11 (%8,6)
	Yok	117 (%93,4)

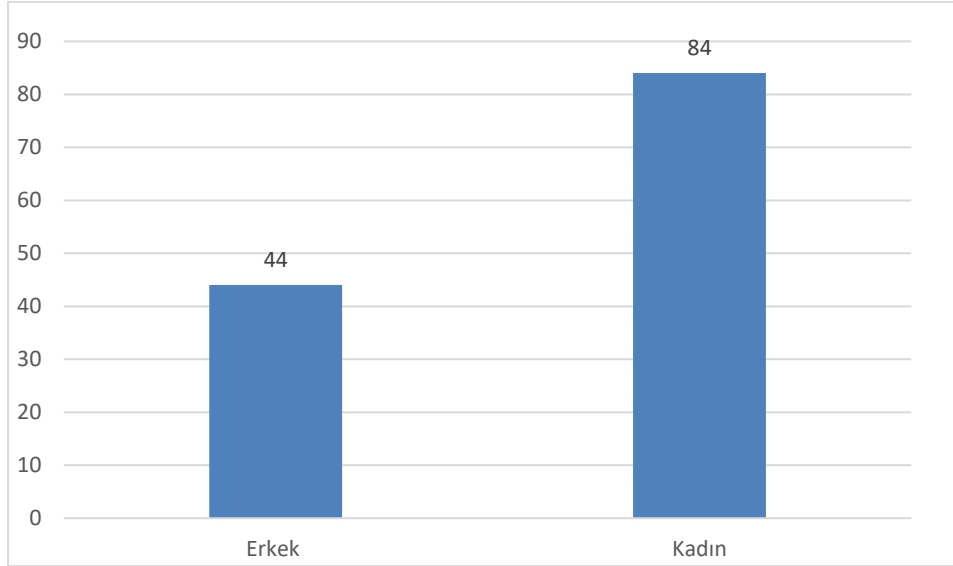
*Normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Tüm hastaların %51,6'sı (66 kişi) 65-74 yaş aralığında %35,2'si (45 kişi) 75-84 yaş aralığında ve %13,3'ü (17 kişi) de 85 yaş ve üstü olarak saptandı. (Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.1'te gösterilmiştir.)



Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği.

Tüm hastaların %34,4'ü (44 kişi) erkek ve %65,6'sı (84 kişi) kadın olarak saptandı. (Bkz. Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılım grafiği.

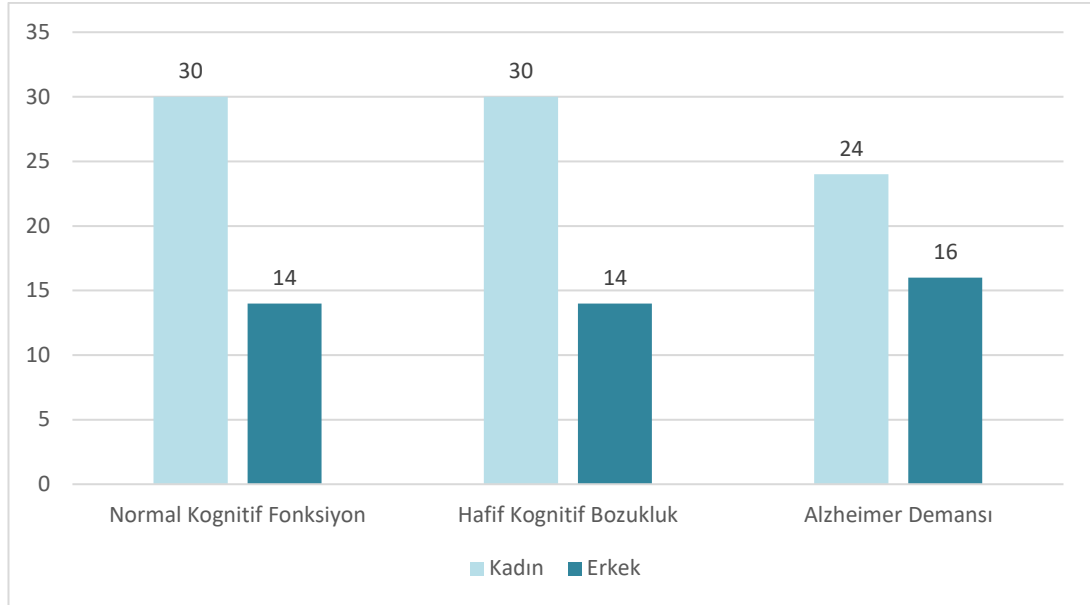
Tüm hastaların 44'ü (%34,3) normal kognitif fonksiyonlu, 44'ü (%34,3) hafif kognitif bozukluk, 40'ı (%31,4) Alzheimer demansı olarak değerlendirildi.

Tablo 4.2. Hastaların kognitif gruplara göre demografik verileri

	Normal (n=44)	Hafif Kognitif Bozukluk (n=44)	Alzheimer Demansı (n=40)	P Değeri
Yaş ortalamaları	70,00 (9)	73,00 (11)	80,50 (12)	<0,001
Yaş grupları				
65-74 yaş	32 (%25)	24(%18,8)	10 (%7,8)	<0,001
75-84 yaş	11 (%8,6)	16 (%12,5)	18 (%14,1)	<0,001
85 yaş ve üzeri	1 (%0,8)	4 (%3,1)	12 (%9,4)	<0,001
Cinsiyet (Erkek)	14 (%31,8)	14 (%31,8)	16 (%40)	0,665
(Kadın)	30 (%68,2)	30 (%68,2)	24 (%60)	
Eğitim seviyesi				
Okur-yazar değil	11 (%25)	13 (%29,5)	13 (%32,5)	0,873
İlkokul mezunu	14 (%31,8)	16 (%36,4)	13 (%32,5)	
Ortaokul mezunu	4 (%9,1)	2 (%4,5)	4 (%10)	
Lise mezunu	5 (%11,4)	5 (%11,4)	6 (%15)	
Üniversite mezunu	10 (%22,7)	8 (%18,2)	4 (%10)	
Sigara kullanan	14 (%31,8)	14 (%31,8)	11 (%27,5)	0,886
Alkol kullanan	6 (%13,6)	3 (%6,8)	1 (%2,5)	0,157
Hipertansiyon	26 (%59,1)	26 (%59,1)	23 (%57,5)	0,986
Diyabet	7 (%15,9)	10 (%22,7)	14 (%35)	0,120
Osteoporoz	14 (%31,8)	11 (%25,0)	9 (%23,1)	0,633
Koroner arter hastalığı	3 (%6,8)	4 (%9,1)	6 (%15)	0,445
Hipotiroidi	5 (%11,4)	5 (%11,4)	1 (%2,6)	0,266
Hiperlipidemi	42 (%95,5)	37 (%84,1)	34 (%85)	0,196

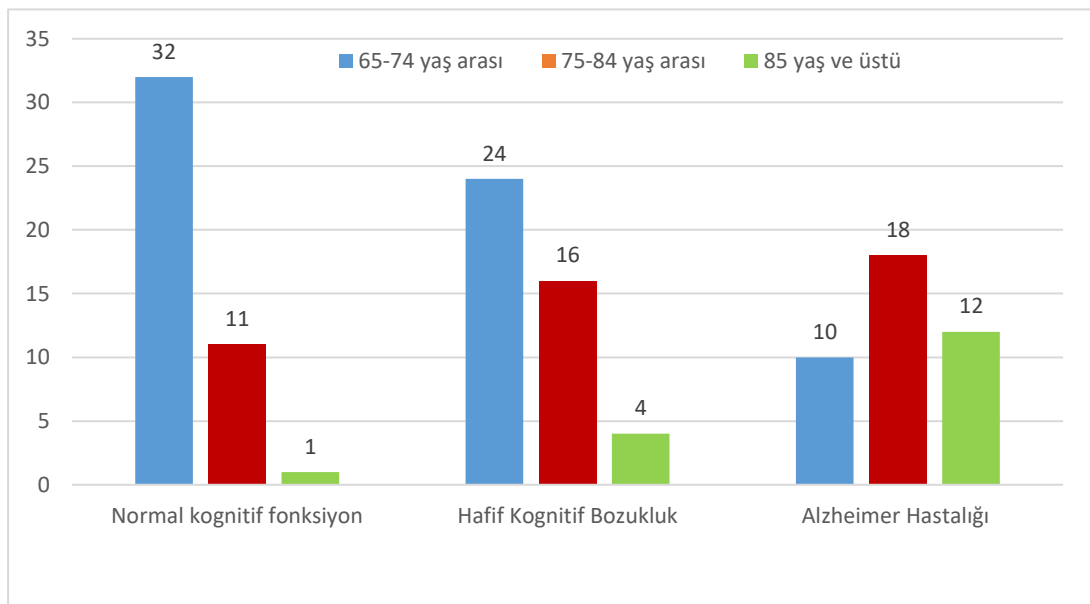
* Normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Hastaların kognitif gruplara göre (Normal kognitif fonksiyon, Hafif Kognitif Bozukluk, Alzheimer Demansı) cinsiyet dağılımı şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Kognitif gruplara göre hastaların cinsiyet dağılım grafiği.

Hastaların kognitif gruplara göre (Normal kognitif fonksiyon, Hafif Kognitif Bozukluk, Alzheimer Demansı) yaş gruplarının dağılımı şekil 4.4.'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların kognitif gruplara göre yaş gruplarının dağılımı.

Hastalar kognitif durumlarına göre üç gruba ayrıldıktan sonra geriatrik test skorları açısından karşılaştırıldı. Mini-mental durum testi ortanca değeri normal kognitif fonksiyonlu grupta 29, hafif kognitif bozukluk tanılı grupta 27 ve Alzheimer

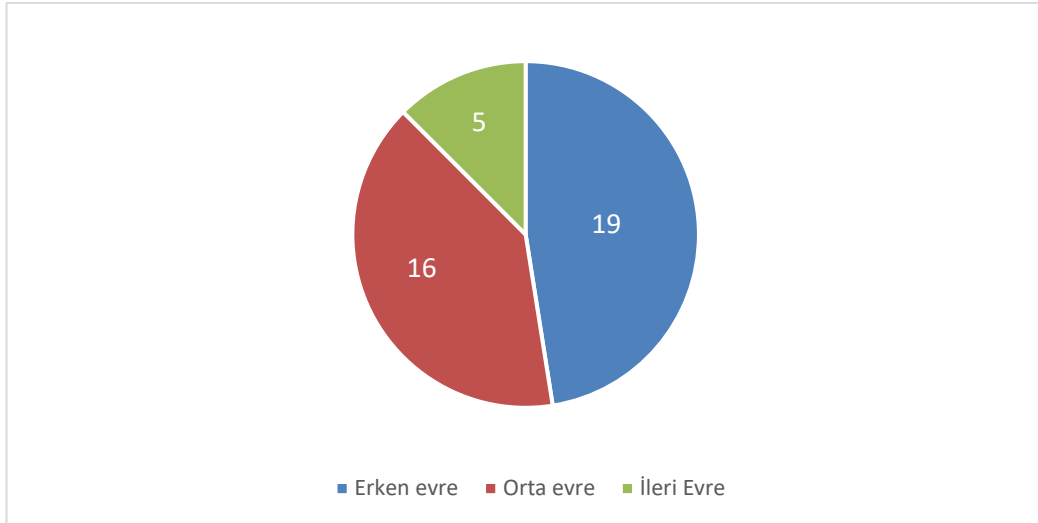
Hastalığı olan grupta 18 olarak saptandı. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$) Alzheimer Hastalığı tanılı grupla normal kognitif fonksiyonlu grup arasında ($p<0,001$); normal kognitif fonksiyonlu grupla Alzheimer hastalık tanılı grup arasında ($p<0,001$); normal kognitif fonksiyonlu grupla hafif kognitif fonksiyonlu grup arasında ($p=0,007$) istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı (Bkz. Tablo 4.3.). Hafif kognitif bozukluk tanılı hastalardan bakılan MOCA skorunun ortanca değeri 15,5 olarak saptandı.

Tablo 4.3. Kognitif gruplara göre hastaların geriatrik test skor dağılımları

	Normal (n=44)	Hafif Kognitif Bozukluk (n=44)	Alzheimer Demansı (n=40)	P Değeri
Mini-mental durum testi	29 (4)	27 (5)	18 (8)	<0,001
Lawton-Brody Ölçeği	16 (2)	15 (4)	5,5 (11)	<0,001
Katz Ölçeği	6 (0)	6 (0)	5 (3)	<0,001
Mininutrisyonel Test	14 (1)	14 (2)	12 (3)	<0,001
Yesevage Depresyon Skalası	1 (2)	2 (3)	2 (2)	0,019
MOCA testi	-	15,5 (9)	-	-

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range) olarak belirtilmiştir. MOCA: (Montreal Cognitive Assesment)

Alzheimer demansı tanısı alan hastalar CDR skoruna göre erken, orta ve ileri evre olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 19'u (%47,5) erken evre, 16'sı (%40,5) orta evre, 5'i ileri evre (%12,5) olarak sınıflandırıldı. Alzheimer demansı tanılı hastaların evrelere göre dağılımı şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5. Alzheimer demansı tanılı hastaların evrelere göre dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 128 hastanın laboratuvar değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

25-OH-vitamin D düzeyinin ortanca değeri normal kognitif fonksiyonlu bireylerde 17,54 ng/ml, hafif kognitif bozukluk tanılı bireylerde 24,99 ng/ml, Alzheimer demansı tanılı bireylerde 23,47 ng/ml olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,022$). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hafif kognitif bozukluk tanılı hastalar ve normal kognitif fonksiyonlu hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,034$).

LDL düzeyinin ortanca değeri normal kognitif fonksiyonlu bireylerde $153,39 \pm 31,86$, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda $132,95 \pm 31,19$, Alzheimer demansı tanılı hastalarda $139,93 \pm 33,13$ olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,012$).

Üç kognitif grubun ayrı ayrı olarak laboratuvar değerleri Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm hastaların laboratuvar değerleri

Tüm Hastalar (n=128)	
Hemoglobin (g/dl)	13,7 ± 1,26
CRP (mg/dl)	0,366 ± 0,334
ALT (U/L)	15,0 (8)
AST (U/L)	21,0 (6)
Sodyum (Na) (mEq/L)	140,0 (3)
Potasyum (K) (mEq/L)	4,37 ± 0,35
Kreatinin (mg/dl)	0,78 (0,33)
BUN (Üre) (mg/dl)	18,28 ± 5,24
LDL (mg/dl)	142,16 ± 32,93
HDL	52,0 (13)
Vitamin B12 (pg/ml)	331,0 (235)
TSH (mIU/L)	1,300 (1,252)
HbA1c (%)	5,9 (0,7)
25-OH Vitamin D düzeyi (ng/ml)	22,72 (15,36)
Ferritin (ng/ml)	45,8 (52,0)
Transferrin saturasyonu (%)	21,0 (10,75)

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquantile range) olarak belirtilmiştir. CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 4.5. Kognitif gruplara göre laboratuvar değerleri

	Normal (n=44)	Hafif Kognitif Bozukluk (n=44)	Alzheimer Demansı (n=44)	P Değeri
Hemoglobin (g/dl)	13,70 (1,1)	13,85 (2,1)	13,55 (1,8)	0,599
CRP (mg/dl)	0,428 (0,593)	0,347 (0,314)	0,359 (0,332)	0,286
ALT (U/L)	16 (10)	15 (7)	15,5 (9)	0,392
AST (U/L)	21 (8)	21 (6)	21 (6)	0,455
Sodyum(Na) (meq/L)	140 (3)	140 (3)	140 (4)	0,718
Potasyum(K) meq/L)	4,30 (0,38)	4,42 (1,47)	4,37 (1,79)	0,374
Kreatinin (mg/dl)	0,74 (0,25)	0,77 (0,33)	0,81 (0,34)	0,145
BUN (Üre) (mg/dl)	15,50 (5,49)	18,36 (7,84)	19,07 (7,82)	0,08
LDL (mg/dl)	153,39±31,86	132,95±31,19	139,93±33,13	0,012
HDL	51,75 (14)	52,00 (13)	50,50 (12)	0,690
Vitamin B12 (pg/ml)	287 (172)	334,5 (255)	384,5 (366)	0,068
TSH (mIU/L)	1,269 (2,156)	1,240 (1,132)	1,485 (1,170)	0,489
HbA1c (%)	5,9 (0,5)	5,85 (0,7)	6 (1)	0,407
25-OH Vitamin D düzeyi	17,54 (18,12)	24,99 (12,79)	23,47 (15,55)	0,022
Ferritin (ng/ml)	49,45 (54,30)	46,25 (63,57)	42,6 (63,25)	0,943
Transferrin s. (%)	23 (14)	20,5 (12)	21,0 (10)	0,147

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquantile range) olarak belirtilmiştir. CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksidatif stres parametreleri (total tiyol, nativ tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin, albümin değerleri) Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Tüm hastaların oksidatif stres parametreleri düzeyleri

Tüm Hastalar (n=128)	
Total tiyol düzeyi (mmol/L)	407,89±59,92
Nativ tiyol düzeyi (mmol/L)	365,52±52,56
Disülfid bağ düzeyi (mmol/L)	19,80 (11,35)
(Disülfid/nativ tiyol)*100	5,34 (2,98)
(Disülfid/total tiyol)*100	4,82 (2,45)
(Nativ/total tiyol)*100	90,35 (4,88)
İskemi modifiye albumin (ABSU)	0,623 (0,195)
Albumin (g/dl)	4,88 (0,57)

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquantile range) olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kognitif durumlara göre oksidatif stres parametreleri (total tiyol, nativ tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin, albümin değerleri) karşılaştırılarak tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Kognitif gruplar arasında oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	Normal (n=44)	Hafif Kognitif Bozukluk (n=44)	Alzheimer Demansı (n=40)	P Değeri
Total tiyol düzeyi	417,56±58,55	403,36±62,08	402,23±59,18	0,419
Nativ tiyol düzeyi	374,25 (51,4)	363,10 (59,6)	349,70 (82,8)	0,156
Disülfid bağ düzeyi	19,15 (10,40)	21,04 (13,34)	18,77 (10,68)	0,914
(Disülfid/nativ tiyol)*100	4,95 (2,28)	5,60 (3,45)	5,18 (3,03)	0,650
(Disülfid/total tiyol)*100	4,51 (1,88)	5,03 (2,82)	4,70 (2,47)	0,655
(Nativ/total tiyol)*100	90,98 (3,77)	89,92 (5,63)	90,60 (4,96)	0,650
İskemi modifiye albumin	0,66 (0,22)	0,61 (0,17)	0,58 (0,21)	0,481
Albumin	4,95 (0,47)	4,87 (0,56)	4,84 (0,52)	0,256
IMA/albumin oranı	0,134 (0,034)	0,134 (0,035)	0,128 (0,040)	0,921

*Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range) olarak belirtilmiştir

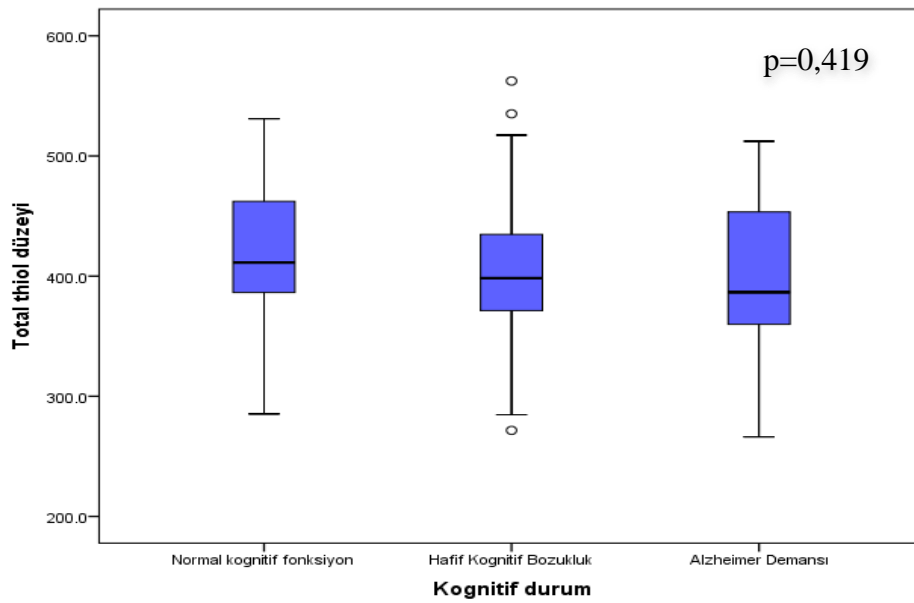
Tablo 4.8. Alzheimer hastalarının evrelere göre oksidatif stres parametreleri düzeyleri

	Erken Evre (n=19)	Orta evre (n=16)	İleri evre (n=5)	P Değeri
Total tiyol düzeyi	413,61 ± 60,59	402,55 ± 51,62	357,96 ± 67,64	0,157
Nativ tiyol düzeyi	365,20 (88,9)	349,05 (60,7)	328,3 (104,1)	0,400
Disülfid bağ düzeyi	22,15 (8,9)	17,3 (15,2)	15,00 (5,93)	0,146
(Disülfid/nativ tiyol)*100	6,06 (2,92)	4,83 (3,82)	4,34 (3,48)	0,282
(Disülfid/total tiyol)*100	5,41 (2,36)	4,40 (2,80)	3,99 (2,84)	0,282
(Nativ/total tiyol)*100	89,18 (4,73)	90,91 (5,67)	92,01 (5,68)	0,282
İskemi modifiye albumin	0,659 (0,214)	0,582 (0,218)	0,511 (0,093)	0,023
Albumin	4,96 (0,63)	4,83 (0,58)	4,72 (1,02)	0,178
IMA/albumin oranı	0,137 (0,038)	0,125 (0,041)	0,111 (0,039)	0,250

*Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range) olarak belirtilmiştir

Çalışmaya dahil edilen Alzheimer tanılı hastaların evrelere göre (CDR) oksidatif stres parametreleri düzeyleri karşılaştırılarak Tablo 4.8’de verilmiştir. İMA düzeyinin ortanca değeri erken evre AH tanılı hastalarda 0,659 (0,214), orta evre tanılı hastalarda 0,582 (0,218), AH tanılı hastalarda 0,511 (0,093) olarak bulundu (p=0,023). İkili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda erken evre ve ileri evre tanılı grup arasında ve orta evre ile ileri evre tanılı gruplar arasında anlamlı fark saptanırken (sırasıyla p<0,006 ve p=0,035); erken evre ile orta evre tanılı gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,375). Ancak IMA/albumin oranına bakıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,250)

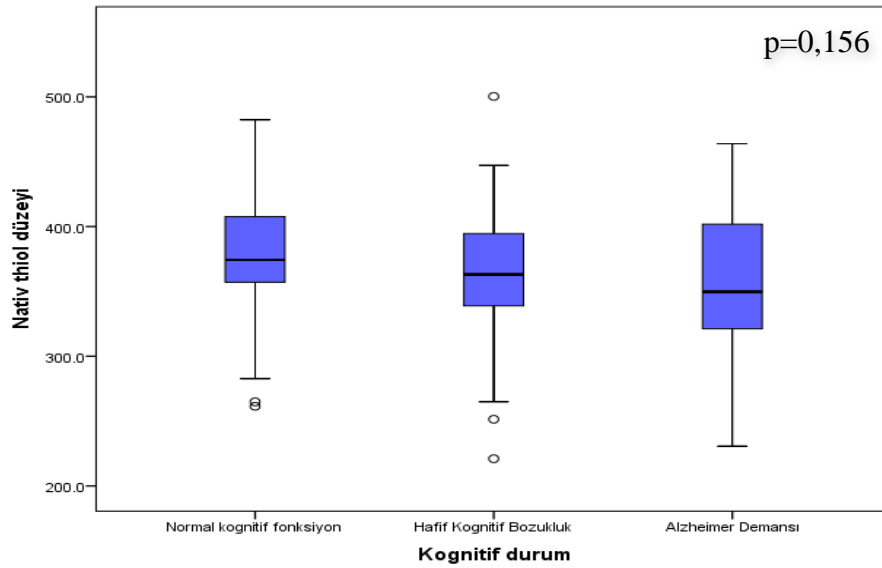
Total tiyol düzeyi ortalaması, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda $417,56 \pm 58,55$ mmol/L, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda $403,36 \pm 62,08$ mmol/L, Alzheimer demansı tanılı hastalarda $402,23 \pm 59,18$ mmol/L olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,419$). Üç grup arasındaki total tiyol düzeyi şekil 4.6’da box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 4.6. Kognitif gruplar arasında total tiyol düzeyi karşılaştırılması.

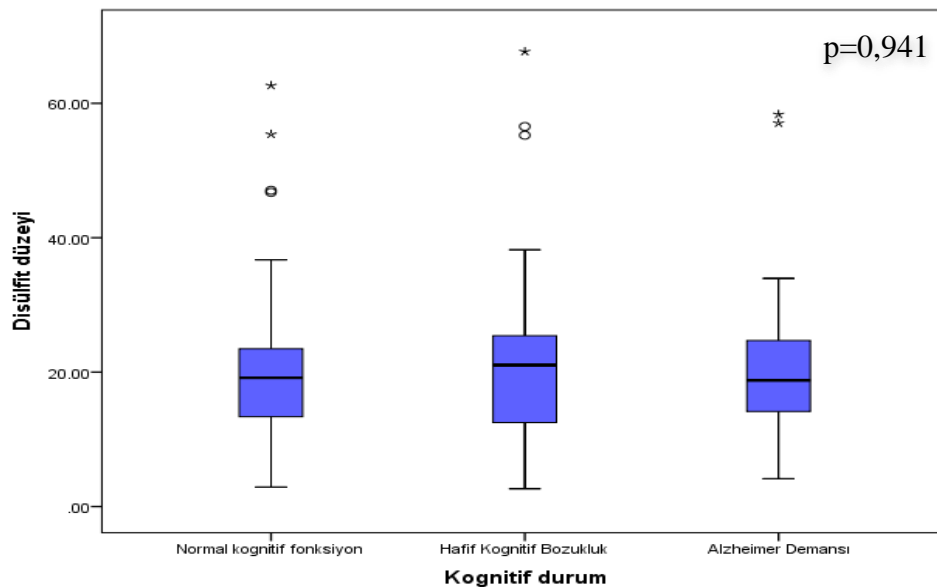
Nativ tiyol düzeyi ortancası ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 374,25 (51,4) mmol/L, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 363,10 (59,6) mmol/L, Alzheimer demansı tanılı hastalarda 349,70 (82,8) mmol/L olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,156$). Üç grup arasındaki nativ tiyol düzeyi şekil 4.7’de box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 4.7. Kognitif gruplar arasında nativ tiyol düzeyi karşılaştırılması.

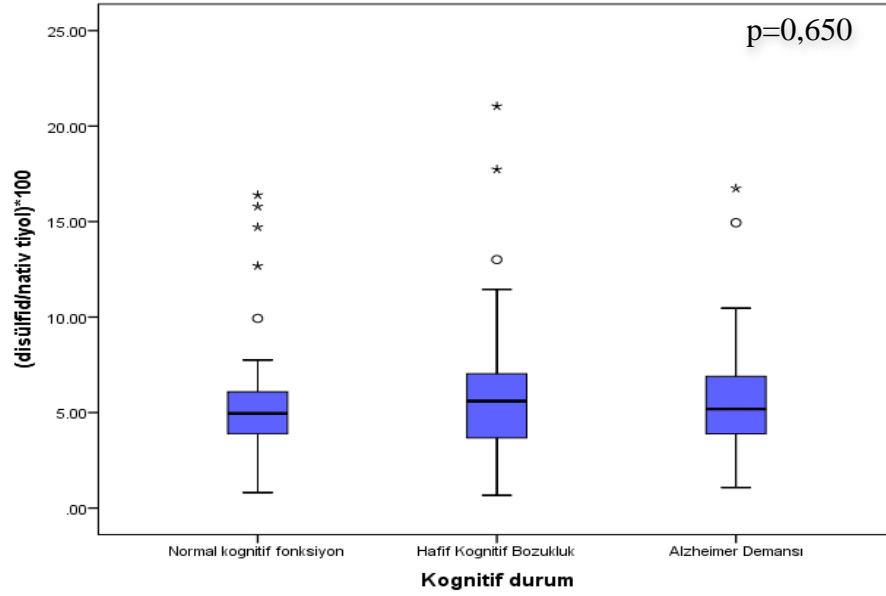
Disülfid bağ düzeyi ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 19,15 (10,40) mmol/L, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 21,04 (13,34) mmol/L, Alzheimer demansı tanılı hastalarda 18,77 (10,68) mmol/L olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,941$). Üç grup arasındaki disülfid düzeyi şekil 4.8’de box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 4.8. Kognitif gruplar arasında Disülfid bağ düzeyi karşılaştırılması.

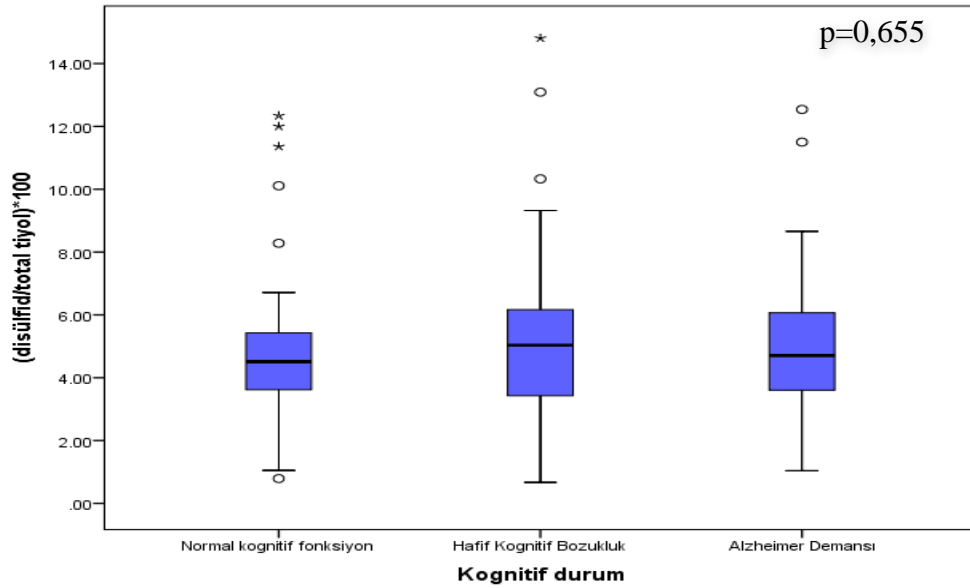
Disülfit/nativ tiyol düzeyi ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 4,95 (2,28), hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 5,60(3,45), Alzheimer demansı tanılı hastalarda 5,18(3,03) olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,650$). Üç grup arasındaki disülfit/nativ tiyol oranı şekil 4.9’da box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Şekil 4.9. Kognitif gruplar arasında Disülfit/nativ tiyol düzeyi karşılaştırılması.

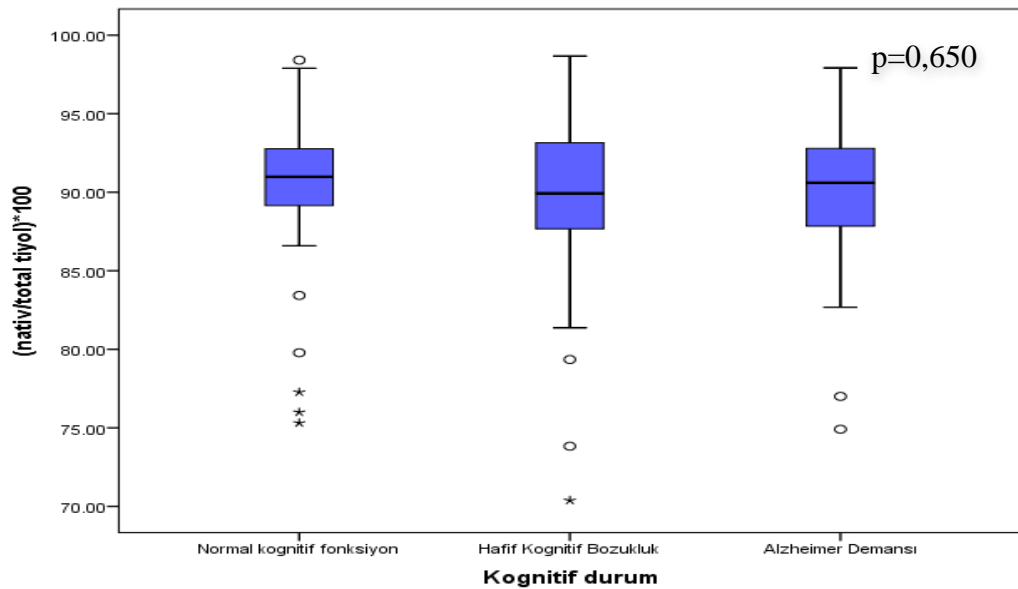
Disülfit/total tiyol düzeyi ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 4,51 (1,88), hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 5,03 (2,82), Alzheimer demansı tanılı hastalarda 4,70 (2,47) olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,655$). Üç grup arasındaki Disülfit/total tiyol düzeyi şekil 4.10’da box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

Şekil 4.10. Kognitif gruplar arasında Disülfit/total tiyol düzeyi karşılaştırılması.

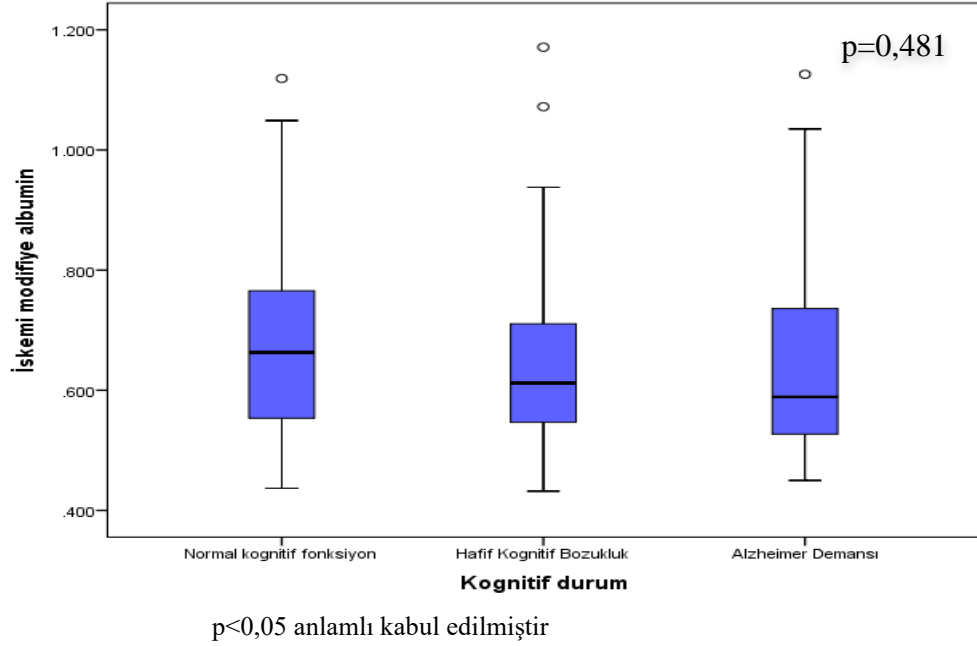
Nativ/total tiyol oranı ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 90,98 (3,77), hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 89,92(5,63), Alzheimer demansı tanılı hastalarda 90,60 (4,96) olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,650$). Üç grup arasındaki nativ/total tiyol düzeyi şekil 4.11.'de box-plot grafiği olarak verilmiştir.



$p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

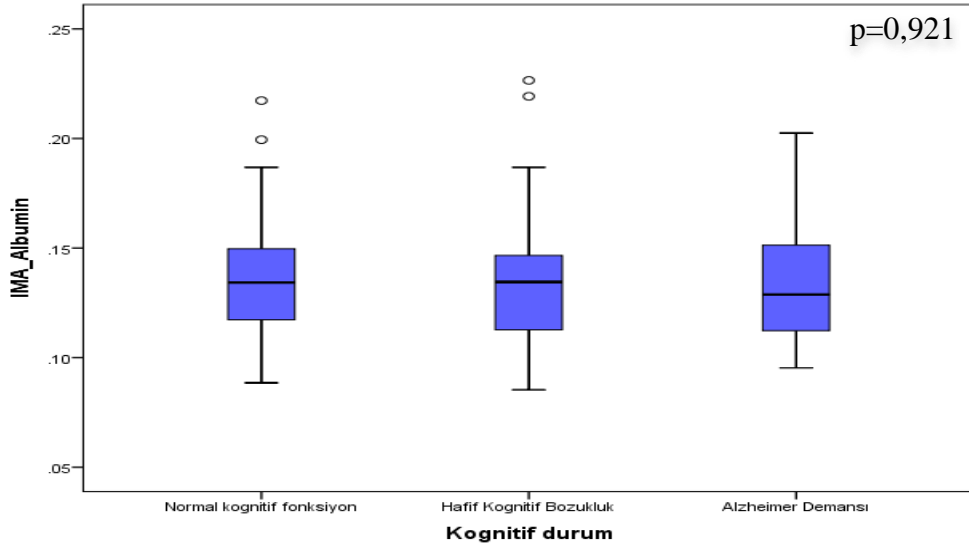
Şekil 4.11. Kognitif gruplar arasında Nativ/total tiyol oranı karşılaştırılması.

İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 0,66 (0,22) ng/ml, hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 0,61 (0,17) ng/ml, Alzheimer demansı tanılı hastalarda 0,58 (0,21) ng/ml olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,481$). Üç grup arasındaki İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi şekil 4.12’de box-plot grafiği olarak verilmiştir.



Şekil 4.12. Kognitif gruplar arasında İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi karşılaştırılması.

İskemi modifiye albümin/albumin oranı ortanca ve IQR değeri, normal kognitif fonksiyonlu hastalarda 0,134 (0,034), hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda 0,134 (0,035), Alzheimer demansı tanılı hastalarda 0,128 (0,040) olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,921$). Üç grup arasındaki İskemi modifiye albümin/albumin oranı şekil 4.13’te box-plot grafiği olarak verilmiştir.



p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

Şekil 4.13. Kognitif Gruplar arasında İskemi modifiye albumin/albumin oranı karşılaştırılması.

Total tiyol ile diğer sayısal değişkenler arasındaki korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir). Yaş ile total tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde (r korelasyon katsayısı -0,363) negatif yönlü ilişki saptandı (p<0,001). Yaş arttıkça total tiyol düzeyinin düştüğü gözlemlendi. Ayrıca minimental test ve mininutrisyonel test skoru ile total tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı. (sırasıyla p=0,004, r katsayısı=0,254 ve p=0,015, r katsayısı= 0,214) Total tiyol düzeyi ile Lawton-Brody skoru, Katz skoru ve D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,157, p=0,123, p=0,515). Bağımsız değişkenler kullanılarak total tiyol ilişkilerinin tahmini için regresyon analizi yapılması denendi. Fakat yeterli bir model elde edilemedi.

Tablo. 4.9. Total tiyol korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
Total tiyol düzeyi	r	-.363**	.254**	.214*	,126	,137	-,058
	p	<0,001	,004	,015	,157	,123	,515
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimal durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Nativ tiyol ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo.4.10'da verilmiştir.) Yaş ile nativ tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde (r korelasyon katsayısı 0,394) negatif yönlü ilişki saptandı ($p < 0,001$). Yaş arttıkça nativ tiyol düzeyinin düştüğü gözlemlendi. Ayrıca minimal test, mininutrisyonel test ile nativ tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı (sırasıyla $p = 0,003$ ve $p = 0,035$). Nativ tiyol düzeyi ile Lawton-Brody skoru, Katz skoru ve D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p = 0,194$, $p = 0,169$, $p = 0,273$). Bağımsız değişkenler kullanılarak nativ tiyol ilişkilerinin tahmini için regresyon analizi yapılması denendi. Fakat yeterli bir model elde edilemedi.

Tablo. 4.10. Nativ tiyol korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
Nativ tiyol düzeyi	r.	-.394**	.258**	.187*	,116	,122	-,098
	p	<0,001	,003	,035	,194	,169	,273
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	, <0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Disülfit bağ düzeyi ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo.4.11’de verilmiştir.). Disülfit bağ düzeyi ile yaş, mini-mental test skoru, mininutrisyonel skor, Lawton-Brody skoru, Katz skoru, D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,089$, $p=0,112$, $p=0,347$, $p=0,175$, $p=0,166$, $p=0,455$).

Tablo 4.11. Disülfit bağ düzeyi korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
Disülfit düzeyi	r	-,151	,141	,084	,121	,123	,067
	p	,089	,112	,347	,175	,166	,455
Yaş	r.	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r.	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r.	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r.	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Disülfit/nativ tiyol oranı ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Sperman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo 4.12'de verilmiştir.). Disülfit/nativ tiyol oranı düzeyi ile yaş, mini-mental test skoru, mininutrisyonel skor, Lawton-Brody skoru, Katz skoru, D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,726$, $p=0,379$, $p=0,526$, $p=0,277$, $p=0,258$, $p=0,304$).

Tablo 4.12. Disülfit/nativ tiyol oranı korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
(Disülfit/nativ tiyol)*100	r	-,031	,078	,057	,097	,101	,092
	p	,726	,379	,526	,277	,258	,304
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Disülfit/total tiyol oranı ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo.4.13'te verilmiştir.). Disülfit/total tiyol oranı düzeyi ile yaş, mini-mental test skoru, mininutrisyonel skor, Lawton-Brody skoru, Katz skoru, D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,724$, $p=0,376$, $p=0,525$, $p=0,269$, $p=0,254$, $p=0,307$).

Tablo 4.13. Disülfit/total tiyol oranı korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
Disülfit/total tiyol *100	r	-,031	,079	,057	,098	,101	,091
	p	,724	,376	,525	,269	,254	,307
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Nativ/total tiyol oranı ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo.4.14'te verilmiştir.). Nativ/total tiyol oranı düzeyi ile yaş, mini-mental test skoru, mininutrisyonel test skoru, Lawton-Brody skoru, Katz skoru, D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla $p=0,725$, $p=0,385$, $p=0,529$, $p=0,276$, $p=0,256$, $p=0,304$).

Tablo 4.14. Nativ/total tiyol oranı korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
(Nativ/total tiyol)*100	r	,031	-,077	-,056	-,097	-,101	-,092
	p	,725	,385	,529	,276	,256	,304
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	, <0,001		<0,001	<0,001	<0,001	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimal durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

İskemi modifiye albümin düzeyi ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo.4.15'te verilmiştir.). Yaş ile iskemi modifiye albumin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı ($p < 0,001$, $r = -0,312$). Yaş arttıkça iskemi modifiye albümin düzeyinin düştüğü gözlemlendi. Ayrıca minimal test, mininutrisyonel test ile iskemi modifiye albümin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı (sırasıyla $p = 0,021$, $r = 0,203$ ve $p = 0,045$, $r = 0,177$). İskemi modifiye albümin düzeyi ile Lawton-Brody skoru ve D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p = 0,117$, $p = 0,805$).

Tablo 4.15. İskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skor	D vitamini düzeyi
İskemi modifiye albumin	r	-.312**	.203*	.177*	,139	.179*	-,022
	p	,000	,021	,045	,117	,043	,805
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		,000	,000	,000	,000	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	,000		,000	,000	,000	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	,000	,000		,000	,000	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	,000	,000	,000		,000	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	,000	,000	,000	,000		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

İskemi modifiye albümin/albumin oranı ile diğer sayısal değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon analizi ile bakıldı (Korelasyon katsayısı ve p değerleri Tablo 4.16'da verilmiştir.). Yaş ile iskemi modifiye albümin/albumin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı ($p=0,006$, r katsayısı=-0,243). Yaş arttıkça iskemi modifiye albümin/albumin oranının düştüğü gözlemlendi. İskemi modifiye albümin/albumin oranı ile mini-mental test skoru, mininutrisyonel test skoru, Lawton-Brody skoru, Katz skoru ve D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,082$, $p=0,086$, $p=0,273$, $p=0,231$, $p=0,997$).

Tablo 4.16. İskemi modifiye albümin/albumin oranı korelasyon analiz tablosu

		Yaş	MMSE	MNA	Lawton Brody skoru	Katz skoru	D vitamini düzeyi
IMA/Albumin oranı	r	-.243**	,154	,152	,098	,107	,000
	p	,006	,082	,086	,273	,231	,997
Yaş	r	1,000	-.466**	-.360**	-.546**	-.473**	,017
	p		,000	,000	,000	,000	,852
Mini-mental test skoru	r	-.466**	1,000	.492**	.721**	.586**	-,130
	p	,000		,000	,000	,000	,145
Mini-nutrisyon skoru	r	-.360**	.492**	1,000	.615**	.589**	-,066
	p	,000	,000		,000	,000	,464
Lawton Brody skoru	r	-.546**	.721**	.615**	1,000	.727**	-,057
	p	,000	,000	,000		,000	,525
Katz skoru	r	-.473**	.586**	.589**	.727**	1,000	,007
	p	,000	,000	,000	,000		,939
D vitamini düzeyi	r	,017	-,130	-,066	-,057	,007	1,000
	p	,852	,145	,464	,525	,939	

r değeri, korelasyon katsayısını göstermektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. MMSE: Minimental durum değerlendirme testi, MNA: Mininutrisyonel değerlendirme testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksidatif stres parametreleri (total tiyol düzeyi, nativ tiyol düzeyi, disülfid bağ düzeyi, disülfid/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin düzeyi, iskemi modifiye albümin oranı), kategorik değişkenlerle (Cinsiyet, eğitim düzeyi, kognitif durum grupları, CDR skoru, osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, hipotiroidi, sigara ve alkol kullanımı) arasındaki korelasyona point-biserial korelasyon analizi ile bakıldı. Korelasyon katsayısı (ETA katsayısı) ve p değerleri Tablo 4.17’de ve Tablo 4.18’de verilmiştir.

Total tiyol ve nativ tiyol ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,019$, $r=-0,207$ ve $p=0,023$, $r=-0,201$).

CDR skoru ile iskemi modifiye albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde (korelasyon katsayısı 0,322) negatif yönlü ilişki saptandı ($p=0,042$).

Tablo 4.17. Oksidatif stres parametrelerinin kategorik değişkenlerle korelasyon analizi

	Total Tiyol	Nativ Tiyol	Disülfid	Disülfid/ Total Tiyol*100	Disülfid/ Nativ Tiyol*100	Nativ/ Total Tiyol*100
Cinsiyet						
Korelasyon k.	0,087	0,068	0,067	0,033	0,031	-0,033
P değeri	0,332	0,447	0,455	0,714	0,726	0,714
Eğitim düzeyi						
Korelasyon k.	0,140	0,109	0,109	0,074	0,068	-0,074
P değeri	0,116	0,221	0,221	0,406	0,446	0,406
Kognitif durum						
Korelasyon k.	-0,105	-0,116	-0,009	0,025	0,018	-0,025
P değeri	0,236	0,192	0,922	0,779	0,844	0,778
Alzheimer Demans Evresi						
Korelasyon k.	-0,271	-0,214	-0,222	-0,153	-0,137	0,154
P değeri	0,091	0,184	0,168	0,344	0,399	0,344
Osteoporoz						
Korelasyon k.	-0,112	-0,101	-0,057	-0,008	0,011	0,008
p değeri	0,211	0,257	0,528	0,929	0,898	0,929
Hipertansiyon						
Korelasyon k.	-0,207*	-0,201*	-0,077	-0,018	-0,013	0,019
p değeri	0,019	0,023	0,390	0,836	0,885	0,836
Diyabet						
Korelasyon k.	0,134	0,159	-0,014	-0,043	-0,039	0,043
p değeri	0,133	0,073	0,871	0,627	0,666	0,627
Hiperlipidemi						
Korelasyon k.	-0,033	-0,022	-0,034	-0,049	-0,030	0,049
p değeri	0,712	0,807	0,702	0,585	0,736	0,585
Koroner arter h.						
Korelasyon k.	-0,059	-0,075	0,018	0,039	0,035	-0,039
p değeri	0,511	0,400	0,840	0,660	0,697	0,660
Hipotiroidi						
Korelasyon k.	0,099	0,076	0,080	0,066	0,058	-0,066
p değeri	0,268	0,397	0,370	0,464	0,519	0,464
Sigara içimi						
Korelasyon k.	0,071	0,084	-0,006	-0,044	-0,025	0,043
p değeri	0,423	0,346	0,949	0,626	0,781	0,627
Alkol alımı						
Korelasyon k.	-0,062	-0,015	-0,121	-0,120	-0,119	0,120
p değeri	0,487	0,868	0,175	0,176	0,183	0,176

Korelasyon katsayısı point bi-serial analizindeki ETA katsayısıdır. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 4.18. Oksidatif stres parametrelerinin (İskemi modifiye albumin ve İMA/Albumin oranının) kategorik değişkenlerle korelasyon analizi

		İskemi Modifiye Albumin	İMA/albumin oranı
Cinsiyet	Korelasyon k. P değeri	0,048 0,590	0,109 0,220
Eğitim düzeyi	Korelasyon k. P değeri	0,117 0,189	0,150 0,092
Kognitif durum	Korelasyon k. P değeri	-0,077 0,385	-0,046 0,606
Demans CDR skoru	Korelasyon k. P değeri	-0,322 0,042	-0,253 0,116
Osteoporoz	Korelasyon k. P değeri	-0,113 0,207	-0,089 0,320
Hipertansiyon	Korelasyon k. P değeri	-0,142 0,111	-0,163 0,065
Diyabet	Korelasyon k. P değeri	0,079 0,375	0,052 0,559
Hiperlipidemi	Korelasyon k. P değeri	-0,059 0,375	-0,030 0,737
Koroner arter hastalığı	Korelasyon k. P değeri	-0,009 0,923	-0,034 0,703
Hipotiroidi	Korelasyon k. p değeri	0,117 0,191	0,092 0,303
Sigara içimi	Korelasyon k. p değeri	0,021 0,818	0,037 0,675
Alkol alımı	Korelasyon k. P değeri	-0,114 0,201	-0,102 0,253

Korelasyon katsayısı point bi-serial analizindeki ETA katsayısıdır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 4.19. Alzheimer Hastalığı ile Normal Kognitif Fonksiyon Gruplarında Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Normal (n=44)	Alzheimer Demansı (n=40)	P Değeri
Total tiyol düzeyi	417,56±58,55	402,23±59,18	0,657
Nativ tiyol düzeyi	374,25 (51,4)	349,70 (82,8)	0,094
Disülfit bağ düzeyi	19,15 (10,40)	18,77 (10,68)	0,847
(Disülfid/nativ tiyol)*100	4,95 (2,28)	5,18 (3,03)	0,551
(Disülfid/total tiyol)*100	4,51 (1,88)	4,70 (2,47)	0,560
(Nativ/total tiyol)*100	90,98 (3,77)	90,60 (4,96)	0,554
İskemi modifiye albumin	0,663 (0,22)	0,58 (0,221)	0,278
Albumin	4,95 (0,47)	4,84 (0,52)	0,299
IMA/albumin oranı	0,134 (0,034)	0,128 (0,040)	0,622

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquartile range) olarak belirtilmiştir

Çalışmaya dahil edilen normal kognitif fonksiyonlu hastalar ve AH tanılı hastaların oksidatif stres parametreleri (total tiyol, nativ tiyol, disülfit, disülfit/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin, albümin değerleri) karşılaştırılarak Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.20. Normal kognitif fonksiyonlu hastalarla AH ve HKB tanılı hastalar arasında Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Normal (n=44)	Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Demansı (n=84)	P Değeri
Total tiyol düzeyi	417,56±58,55	402,82 ± 60,35	0,904
Nativ tiyol düzeyi	374,25 (51,4)	356,90 (70,2)	0,057
Disülfit bağ düzeyi	19,15 (10,40)	20,10 (11,95)	0,722
(Disülfid/nativ tiyol)*100	4,95 (2,28)	5,47 (3,17)	0,373
(Disülfid/total tiyol)*100	4,51 (1,88)	4,93 (2,59)	0,379
(Nativ/total tiyol)*100	90,98 (3,77)	90,98 (3,77)	0,373
İskemi modifiye albumin	0,663 (0,221)	0,599 (0,188)	0,230
Albumin	4,95 (0,47)	4,85 (0,57)	0,115
IMA/albumin oranı	0,134 (0,034)	0,130 (0,037)	0,710

Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve IQR (Interquantile range) olarak belirtilmiştir

Çalışmaya dahil edilen normal kognitif fonksiyonlu hastalar ile HKB ve AH tanılı hastaların oksidatif stres parametreleri (total tiyol, nativ tiyol, disülfit, disülfit/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin, albümin değerleri) karşılaştırılarak Tablo 4.20’de verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri polikliniğine başvuran 44 normal kognitif fonksiyonlu, 44 hafif kognitif bozukluk tanılı ve 40 Alzheimer demansı tanılı olmak üzere toplam 128 hasta ile yapıldı. Her hastaya kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Eşlik eden komorbid hastalıklarına bakıldı. Hastaların periferik kan örneklerinden oksidatif stres parametreleri çalışıldı. Bu çalışmanın asıl amacı, hafif kognitif bozukluktaki oksidatif stresin dinamik tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albümin biyobelirteçlerini kullanarak değerlendirmek ve ayrıca üç ayrı kognitif grubu oksidatif stres açısından karşılaştırmaktır. Normal kognitif fonksiyonlu grup, hafif kognitif bozukluk tanılı grup ve Alzheimer demansı tanılı grupların periferik kan örneklerinde bakılan oksidatif stres parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak yapılan korelasyon analizlerinde bakılan bazı oksidatif parametreler (nativ tiyol, total tiyol, iskemi modifiye albümin) ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı.

Lei Du ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 113 amnestik hafif kognitif bozukluk tanılı hasta, 832 normal kognitif fonksiyonlu grup olmak üzere 60 yaş ve üzeri 977 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik kan örneklerinden serum iskemi modifiye albumin, diacron-reaktif oksijen metabolitleri ölçülmüş ve İMA/Albumin oranı hesaplanmıştır. Yapılan analizler sonucunda HKB tanılı grupta serum İMA düzeyi ve İMA/Albumin oranı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde serum İMA $\geq 476,4$ ng/ml ve İMA/albumin oranı $\geq 9,4$ olması birbirinden bağımsız olarak amnestik HKB gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Altta yatan hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, diyabet, iskemik kalp hastalığı olanlarda da serum İMA $\geq 476,4$ ng/ml olmasının amnestik HKB gelişimi ile ilişkisi benzer olarak bulunmuştur. Çalışmada bakılan diğer bir oksidatif stres parametresi olan diacron-reaktif oksijen metabolitleri ile İMA ve İMA/albumin oranı arasında lineer bir korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak iskemi modifiye albuminin potansiyel bir oksidatif stres biyobelirteçi olabileceği ve HKB hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (118). Bizim

çalışmamızda ise farklı olarak 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Serebrovasküler hastalığı olanlar ve kronik hastalığı kontrol altında olmayanlar çalışmadan dışlandı. Hastalar normal kognitif fonksiyonlu grup, HKB tanılı grup ve Alzheimer demansı tanılı grup olmak üzere üç ayrı grup olarak incelendi ve bu üç grupta iskemi modifiye albumin düzeyi ve İMA/albumin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Alzheimer hasta grubu evrelerine göre karşılaştırıldığında IMA düzeyi erken evre AH tanılı hastalarda 0,659 (0,214), orta evre tanılı hastalarda 0,582 (0,218), AH tanılı hastalarda 0,511 (0,093) olarak bulundu ($p=0,023$). Ancak IMA/albumin oranına bakıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,250$) İMA düzeyinin ileri evre hastalarda daha düşük olması daha çok albumin düzeyinin ileri evrede daha düşük olmasına (malnutrisyon vb. nedenlerden dolayı) bağlandı. Eşlik eden kontrollü hipertansiyonu, diyabeti, koroner arter hastalığı, hipotiroidisi olan hastalarda İMA düzeyi ve İMA/Albumin oranı arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaş ile İMA ve İMA/albumin oranı arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki saptandı. (sırasıyla $p<0,001$, $r=-0,312$ ve $p=0,006$, $r=-0,243$)

Can M ve arkadaşlarının 32 Alzheimer tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 64 hasta ile yaptığı bir çalışmada İMA düzeyi Alzheimer tanılı hastalarda ($0,49\pm0,09$ ABSU) kontrol grubuna ($0,38\pm0,08$ ABSU) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, Alzheimer hastalığında İMA düzeyinin artmasına neden olan mekanizmaların ve bu artışın AH'ından önce mi yoksa hastalık sırasında mı başladığının anlaşılması için daha büyük prospektif çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (119).

Gumusyayla S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48-90 yaş arası 51 Alzheimer Hastası ve 44-86 yaş arasında 46 normal kognitif fonksiyonlu birey olmak üzere toplam 97 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada Alzheimer hastalarında total tiyol (-SH + -S-S-) ve nativ tiyol düzeyleri (-SH) sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Dinamik disülfid bağ düzeyi/total tiyol*100 oranı Alzheimer tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, nativ tiyol/total tiyol*100 oranı Alzheimer hastalarında daha düşük olarak bulunmuştur. Tiyol-disülfid homeostaz parametreleri ile yaş, hastalığın süresi ve minimal durum testi ile korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmanın

sonunda dinamik tiyol-disülfid homeostazının Alzheimer hastalığında açıkça etkilendiği, bunun hastalık patogenezinde rol oynayabileceği ve hastalık sürecini anlamak için önemli olabileceği ileri sürülmüştür (13). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak 65 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastalar normal kognitif fonksiyonlu grup, HKB tanılı grup ve Alzheimer demansı tanılı grup olmak üzere üç ayrı grup olarak incelendi ve bu üç grup arasında dinamik tiyol-disülfid homeostazi parametreleri (total tiyol düzeyi, nativ tiyol düzeyi, disülfid bağ düzeyi, disülfid/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100) incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Nativ ve total tiyol düzeylerinin AH tanılı grupta HKB ve normal kognitif fonksiyonlu gruba göre ve HKB tanılı grupta normal kognitif fonksiyonlu gruba göre daha düşük olduğu saptandı. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,156$, $p=0,149$). Ayrıca eşlik eden kontrollü hipertansiyonu, diyabeti, koroner arter hastalığı, hipotiroidisi olan hastalarda da dinamik tiyol-disülfid homeostazi parametreleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan korelasyon analizlerinde ise yaş ile nativ tiyol ve total tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$)

Literatürde özellikle son dönemde artan çalışmalar ile Alzheimer hastalığında vasküler risk faktörlerinin rolünün önemi anlaşılmıştır. Ayrıca diyabet, yüksek kolesterol seviyeleri, sigara kullanımı ve diğer vasküler faktörler de yüksek Alzheimer riski ile ilişkilendirilmiştir (103). Hipertansiyon ile Alzheimer hastalığı gelişimi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (104). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, inme (serebral infarkt ve serebral kanama dahil) hastalıkları HKB için de potansiyel risk faktörü olabilir. Ancak bazı çalışmalar hipertansiyon ile HKB arasında ilişki olmadığını öne sürmüştür (105). Yumei Wang ve arkadaşları tarafından 625 HKB tanılı hasta grubu ve 2511 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 3136 hastayla yapılan bir çalışmada ise inme ve diyabetin HKB hastalığı ile ilişkisi olduğu bulunurken, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı ile ilişki saptanmamıştır (131). Bizim çalışmamızda ise vasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, sigara kullanımına bakıldı. İnme öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Alzheimer hastalığı, HKB ve normal grupta bakılan vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel anlamlı bir

fark saptanmadı.

Oksidatif stresin aterosklerozun başlangıcında ve progresyonundaki rolü ve aterosklerozun kardiyovasküler olayların gelişimindeki etkileri iyi bilinmektedir. Ayrıca artmış oksidatif stres hipertansiyon, dislipidemi, periferik arter hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, sigara içimi, obezite gibi aterosklerotik risk faktörlerinde de tanımlanmıştır (106).

Oksidatif stresin, diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişmesinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesi katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin yıkım azlığı veya yapım fazlalığına bağlı olarak artabilir. Enzimlerin düzeyindeki bu değişiklikler dokuları oksidatif strese karşı duyarlı hale getirmektedir. Diyabetik komplikasyonların başlangıcında ve ilerlemesinde serbest radikaller lipid, protein ve DNA'ya hasar vererek majör bir rol oynamaktadır (108).

Ateş I. ve arkadaşları tarafından ek hastalığı olmayan 38 Tip 1 diyabet tanılı hasta ve 38 sağlıklı birey alınarak yapılan bir çalışmada tiyol-disülfid homeostaz parametrelerine bakılmıştır. Tip 1 diyabet tanılı hastalarda kontrol grubuna göre disülfid bağ miktarı, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol daha yüksek bulunurken; nativ tiyol ve total tiyol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olarak bulunmuştur. Hiperglisemi ve kronik inflamasyonun okside tiyölü artırabileceği ileri sürülmüştür (109). Bizim çalışmamızda toplam 128 hastanın 31'inde diyabet tanısı bulunmaktadır. Yapılan korelasyon analizlerinde diyabet ile tiyol-disülfid homeostazı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak düşünülmektedir. Artan kanıtlar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açan oksidatif stresin hipertansiyon patogenezinde anahtar role sahip olduğunu ileri sürmektedir. Patofizyolojik koşullarda ROS düzeylerinin artması vasküler disfonksiyona ve remodellinge yol açmaktadır. Hipertansiyonda superoksit anyonları ve hidrojen peroksit üretiminin arttığı, nitrik oksit (NO) ve antioksidanların sentezinin azaldığı gözlenmiştir (110). Ateş I ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 45'i primer hipertansiyon tanılı 45'i de sağlıklı kontrol gurubu olmak üzere toplam 90 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların dinamik tiyol/disülfid homeostaz parametrelerine bakılmıştır. Nativ tiyol, total tiyol, nativ/total tiyol

düzeyleri primer hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanırken; disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, disülfid bağ miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak saptanmıştır. 24 saatlik sistolik ve diastolik kan basıncı ile disülfid/nativ tiyol arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda ise toplam 128 hastanın 75'inde primer hipertansiyon tanısı mevcuttu. Yapılan korelasyon analizinde total tiyol ve nativ tiyol ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı. (sırasıyla $p=0,019$, $p= 0,023$)

Kardiyovasküler hastalıkta yer alan ateroenez, kardiyak remodelling ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi mekanizmalarda oksidatif stresin rolü son yıllarda giderek daha fazla anlaşılmıştır. Serbest radikaller vasküler hastalığın tüm evrelerinde önemli bir modülatör olarak karşımıza çıkmaktadır. Oksidatif stres biyobelirteçleri koroner arter hastalığında ve myokardial infarktüste risk sınıflandırmasında kullanılabilir veya tedaviyi şekillendirebilir (112). Zhong Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarla normal sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve KAH tanısı olanlarda kontrol grubuna göre iskemi modifiye albümin düzeyi belirgin olarak yüksek saptanmıştır. İMA düzeyleri ile hastalık tutulumu gösteren damar sayısı arasında korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak İMA'nın stabil koroner arter hastalık için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ve başvuru anındaki düzeyin iskemi ciddiyetini belirleyebileceği öne sürülmüştür (113). Altıparmak IH ve arkadaşlarının 161 hastada yaptığı bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır. Koroner anjiyografisi normal olanlar grup 1, anjiyografide non-kritik stenoz olanlar grup 2, kritik stenoz olanlar grup 3 olarak sınıflandırılmıştır. Total ve nativ tiyol düzeyleri 1. grupta 2. ve 3. gruplara göre yüksek olarak bulunmuş ve tiyol düzeylerindeki azalmanın koroner arter hastalığında önemli bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (38). Bizim çalışmamızda ise toplam 128 hastanın 13'ünde stabil koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu. Hastalık olanlarda kontrol grubuna göre iskemi modifiye albümin düzeyinde, İMA/Albumin oranında ve dinamik tiyol-disülfid homeostaz parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden sigara içimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) direk olarak fazla üretimine bağlı olarak nekroz veya apoptoz yoluyla endotel

hücrelerin kaybına neden olur. Sigara maruziyetinden sonra endotel hücreleri inflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgılar. Bu da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Ayrıca sigarada bol miktarda bulunan alüminyum, kadmiyum, bakır, nikel gibi metaller de hücrel proteinlerin oksidasyonuna yol açar (114). Solak I. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 84 sigara içen ve 86 içmeyen sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 170 hastada yapılan tiyol-disülfid homeostazi parametrelerine bakılmış. Sigara içen grupta içmeyenlere göre nativ tiyol, total tiyol düzeyi, nativ/total tiyol oranı daha düşük; disülfid miktarı, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol oranı daha yüksek bulunmuş. Sigara içiminin oksidatif strese yol açabileceği ve tiyol-disülfid homeostazının disülfid tarafına kayabileceği ileri sürülmüş (115). Bizim çalışmamızda ise 128 hastanın 39'u sigara içerken, 89'u içmiyordu. Sigara içenlerde içmeyenlere göre iskemi modifiye albümin düzeyinde, İMA/Albumin oranında ve tiyol-disülfid homeostaz parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Birkaç çalışmada plazma inflamatuvar biyobelirteçlerinin Alzheimer hastalığının gelişiminde tahmin edici olup olmadığı incelenmiştir. Bu alandaki çalışmalarda henüz hangi biyobelirtecin en faydalı olacağı ortak kararına varılamamıştır. Hollanda'da yapılan toplumsal bazlı Rotterdam çalışmasında plazma IL-6 ve $\alpha 1$ -antikemotripsin düzeyleri yüksek olan yaşlılarda artmış demans insidansı saptanmıştır. Intercellular adhesion molecule-1 ve vascular cell adhesion molecule-1 molekülleri demans ile ilişkili bulunmamıştır. İnflamatuvar proteinlerin plazma seviyelerinin vasküler demans ve Alzheimer hastalıklarının klinik başlangıcından önce artabileceği sonucuna varılmıştır (132). Framingham çalışmasında toplum içinde yaşayan yaşlıların periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin salınımları analiz edilmiştir. Mononükleer hücrelerinde IL-1 ve TNF- α üretimi en fazla olanlarda Alzheimer hastalığının gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir. Yaşlı hastalarda artmış IL-1 ve TNF- α 'nın gelecekteki Alzheimer hastalığı riskinin belirlenmesi için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (133).

Toplumsal bazlı yapılan bir çalışmada non-amnestik HKB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre C-reaktif protein (CRP)'nin artmış olduğu belirlenmiş ve inflamasyonun HKB patogeneğinde yer aldığı ileri sürülmüştür (134). Ayrıca diğer bir çalışmada Alzheimer demansı tanılı hastalarda intermittan sistemik

inflamasyonun etkisi incelenmiş. Hastalardan başlangıç anında ve 6 ay boyunca 2 ayda bir TNF- α düzeylerine bakılmıştır. Bakımverenlerle sistemik inflamatuvar olaylar açısından görüşmeler yapılmıştır. Başlangıçtaki TNF- α yüksekliği ve akut enfeksiyon gibi faktörlerle tetiklenen aralıklı plazma TNF- α artışları kognitif bozulmanın daha hızlı olması ile ilişkilendirilmiştir (135). Bizim çalışmamızda ise hastalardan inflamasyon markerı olarak CRP'ye bakıldı. Çalışmaya dahil edilen üç grup arasında CRP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Oksidatif stresi beyin-omurilik sıvısında göstermek için de bazı biyobelirteçler çalışılmış. Abe T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 AH tanılı hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada beyin-omurilik sıvısında RNA oksidatif hasarını gösteren 8-hidroksiguanozin (8-OHG) biyobelirtecine bakılmış ve AH tanılı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur (136). Praticò D ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada BOS'tan in vivo lipid peroksidasyonun spesifik markerı olan isoprostane 8,12-iso-iPF2 α -VI düzeyi bakılmış ve HKB'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre; Alzheimer hastalarında ise HKB tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (89). Yine bir diğer çalışmada ise 11 normal sağlıklı kontrol grubu ve 6 HKB tanılı hasta 4 yıl boyunca takip edilmiştir. HKB tanılı hastaların 6'sı da Alzheimer hastalığına progrese olmuş ve 4.yılın sonunda bakılan BOS'taki isoprostane 8,12-iso-iPF2 α -VI seviyesinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak başlangıçtakine göre yükseldiği gözlenmiştir (137).

Ahmed N ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 32 Alzheimer tanılı ve 18'i normal sağlıklı grup olmak üzere toplam 50 hastadan beyin-omurilik sıvısı ve serum örnekleri alınmıştır. Oksidatif stresi gösteren 3-nitrotirozin, N-karboksimetilizin, 3-deoksiglukozon türevli hidroimidazolon, N-formilkinurenin rezidüleri, glikoksal türevli hidroimidazolon serbest ürünlerinin beyin-omurilik sıvısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (138).

Korolainen MA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 22'si Alzheimer ve 18'i normal sağlıklı grup olmak üzere toplam 40 hastanın serum ve beyin-omurilik sıvısı örnekleri alındıktan sonra bu örneklerde beta-amiloid (1-42), Tau ve fosforiletau, nitrotirozin ve total karbonil düzeylerine bakılmıştır. Kontrol grubu ile Alzheimer hastalarının BOS nitrotirozin ve total karbonil düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (139).

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan birincisi, her üç kognitif grupta hasta sayısının hedeflenenden az olmasıdır. Ancak bunun nedenlerinden en önemlisi 65 yaş üzerinde polikliniğe başvuran ve çalışmanın dışlama kriterlerini sağlamayan (Kontrolsüz kronik hastalığı olmaması, serebrovasküler olay geçirmemesi, depresyon tanısı olmaması vb.) hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Bu nedenle çalışma toplam 128 hasta ile yapılmıştır İkinci kısıtlılık, dinamik tiyol-disülfit homeostazı parametreleri beyin-omurilik sıvısında da bakılabildi. Ancak çoğu tiyol komponenti BOS'ta albümine bağlanarak taşınmaktadır. Hem tiyol komponentleri hem de albümin BOS'ta saptanıp ölçülmesi için çok küçük moleküllerdir. Dolayısıyla, bu tekniğin çok zor hatta neredeyse imkansız olması ve hastadan invaziv bir işlem olan lomber ponksiyon için aydınlatılmış onam almanın zor olması nedeniyle bu çalışmada BOS'tan bu parametrelere bakılmadı.

Literatür incelendiğinde hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda oksidatif stresi gösteren biyobelirteçler (özellikle bu çalışmada bakılan iskemi modifiye albumin ve tiyol-disülfit homeostaz parametreleri) ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma özellikle hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarda gelecek için yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer demansı ve hafif kognitif bozukluk hastalıklarının patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıklarda ortaya çıkan oksidatif stresin periferik kandaki bazı biyobelirteçler ile saptanabildiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın asıl amacı hafif kognitif bozukluk tanılı hastalar ile diğer kognitif gruplar arasındaki oksidatif stresin dinamik tiyol-disülfid homeostazi parametreleri ve iskemi modifiye albumin biyobelirteçleri kullanılarak karşılaştırılmasıdır.

Çalışma 65 yaş ve üzeri hastalarla yapılmış olup 44'ü normal kognitif fonksiyonlu hasta, 44'ü HKB tanılı hasta ve 40'ı da Alzheimer demansı tanılı hasta olmak üzere toplam 128 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen normal kognitif fonksiyonlu hastaların yaş ortancası 70,0 (9), HKB tanılı grupta 73,0 (11), Alzheimer demansı tanılı grupta 80,50 (12) olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$) Hasta grupları arasında cinsiyet dağılımları benzer ve eğitim düzeyleri arasında fark yoktu. Hipertansiyon, diyabet, osteoporoz, koroner arter hastalığı, hipotiroidi ve hiperlipidemi hastalıkları açısından üç grup arasında fark saptanmadı. Ayrıca sigara ve alkol kullanımı arasında gruplar arası fark bulunmadı.

MMSE skoru, Lawton-Brody, Katz skoru ve Mini-nutrisyonel test skorları ise Alzheimer tanılı grupta HKB tanılı hastalara göre; HKB tanılı hastalarda ise normal kognitif fonksiyonlu kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$)

Hastaların oksidatif stres biyobelirteçleri (total tiyol, nativ tiyol, disülfid miktarı, disülfid/nativ tiyol*100, disülfid/total tiyol*100, nativ/total tiyol*100, iskemi modifiye albümin, İMA/Albumin oranı) karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Alzheimer hasta grubu evrelerine göre karşılaştırıldığında İMA düzeyi erken evre AH tanılı hastalarda 0,659 (0,214), orta evre tanılı hastalarda 0,582 (0,218), AH tanılı hastalarda 0,511 (0,093) olarak bulundu ($p=0,023$). Ancak İMA/albumin oranına bakıldığında üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,250$)

Yapılan korelasyon analizlerinde yaş ile nativ tiyol, total tiyol, İMA düzeyi ve İMA/Albumin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $r=-0,394$; $p<0,001$, $r=-0,363$; $p<0,001$, $r=-0,312$; $p=0,006$, $r=-0,243$). Yaş arttıkça nativ, total tiyol, İMA düzeyi ve İMA/albumin oranının düştüğü gözlemlendi. Ayrıca minimal test, mininutrisyonel test ve kategorik değişkenlerden hipertansiyon ile nativ ve total tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönlü korelasyon saptandı.

Yaş ile MMSE skoru, Katz skoru, Lawton-Brody skoru ve Mininutrisyonel test arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,001$, $r=-0,466$; $p<0,001$, $r=-0,473$; $p<0,001$, $r=-0,546$; $p<0,001$, $r=-0,360$).

Alzheimer demansı ve Hafif Kognitif Bozukluk hastalık mekanizmalarından birinin oksidatif stres olduğu bilinmesine rağmen şu ana kadar periferik kanda etkinliği kesin kanıtlanmış bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili daha çok sayıda ve geniş araştırmalar yapılması gerekmektedir. Eğer yapılacak bu çalışmalardan anlamlı sonuç elde edilmezse yapılan işlemin ve laboratuvar analizinin zorluğuna rağmen beyin-omurilik sıvısında oksidatif stres parametrelerinin incelenmesi faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*. 2013;9(1):63-75. e2.
2. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*. 2014;312(23):2551-61.
3. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2018;33(8):500-7.
4. Bozoğlu E. Hafif Kognitif Bozukluk. *Türkiye Klinikleri Geriatri Özel Konular*. 2017;3(1):73-80.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
6. O'caimh R, Gao Y, McGlade C, Healy L, Gallagher P, Timmons S, et al. Comparison of the quick mild cognitive impairment (Q mci) screen and the SMMSE in screening for mild cognitive impairment. *Age and ageing*. 2012;41(5):624-9.
7. Selekler K, CANGÖZ B, Sait U. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13(3).
8. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends in molecular medicine*. 2001;7(12):548-54.
9. Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2010;469(1):6-10.
10. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2007;85(14):3036-40.
11. Schrag M, Mueller C, Zabel M, Crofton A, Kirsch W, Ghribi O, et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-

- analysis. *Neurobiology of disease*. 2013;59:100-10.
12. Torres LL, Quaglio NB, de Souza GT, Garcia RT, Dati LMM, Moreira WL, et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(1):59-68.
13. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Acta neuropsychiatrica*. 2016;28(6):315-20.
14. Baldeiras I, Santana I, Proença MT, Garrucho MH, Pascoal R, Rodrigues A, et al. Oxidative damage and progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;21(4):1165-77.
15. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, editors. *Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia*. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
16. Avaş S, Akçiçek F. Kapsamlı geriatrik değerlendirme. *Ege Tıp Dergisi*. 2010;49.
17. Yavuz BB, Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer'li Hastaya Geriatrik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2009;2(1):81-7.
18. Stähelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *International Psychogeriatrics*. 1997;9(S1):123-30.
19. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(9):922-35.
20. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
21. Yavuz B. Geriatrik değerlendirme ve testler. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2007;14(1):5-17.
22. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
23. Kaynak Selekler BC, Sait Uluç. Power of Discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish Patients with Mild Cognitive İmpairment and

Alzheimer's Disease. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13 (3) 166-71

24. Kaya Y, Aki OE, Can UA, Derle E, Kibaroglu S, Barak A. Validation of Montreal Cognitive Assessment and discriminant power of Montreal Cognitive Assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2014;27(2):103-9.

25. O'caomh R, Gao Y, Gallagher PF, Eustace J, McGlade C, Molloy DW. Which part of the Quick mild cognitive impairment screen (Q mci) discriminates between normal cognition, mild cognitive impairment and dementia? Age and ageing. 2013;42(3):324-30.

26. Yavuz BB, Varan HD, O'Caomh R, Kizilarlanoglu MC, Kilic MK, Molloy DW, et al. Validation of the Turkish version of the quick mild cognitive impairment screen. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2017;32(3):145-56.

27. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(1):56-67.

28. Jellinger K. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. *Acta neuropathologica*. 1996;91(2):219-20.

29. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 1997.

30. Greene JD, Baddeley AD, Hodges JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*. 1996;34(6):537-51.

31. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(18):2335-8.

32. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.

33. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, de Aburto MAK, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*. 2001;286(17):2120-7.

34. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of

- cognitive impairment in elderly primary care patients. *Annals of internal medicine*. 1995;122(6):422-9.
35. Yavuz BB AS. Yaşlıda Demans, Risk Faktörleri ve Tedavisi. *Türk İç Hastalıkları Dergisi*. 2008;15(1).
36. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
37. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2001;15(4):169-73.
38. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2016;74(11):1346-53.
39. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(8):a006239.
40. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2008;23(1):67-76.
41. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59.
42. Meraz-Ríos MA, Lira-De León KI, Campos-Peña V, De Anda-Hernández MA, Mena-López R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*. 2010;112(6):1353-67.
43. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo. *Neuron*. 2005;48(6):913-22.
44. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303.
45. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(2):101-12.

46. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of neurology*. 2004;61(3):378-84.
47. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *science*. 2006;314(5800):777-81.
48. Gürvit İ. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. . *Nöroloji* Ed by Öge AE İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd Şti 2004:367-415.
49. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*. 2001;39(5-6):381-91.
50. Davis K. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. Interview by Alice V. Luddington. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*. 1999;54(2):42-7; quiz 8.
51. Marin DB, Sewell MC, Schlechter A. Accurate and early diagnosis in the primary care setting. *Geriatrics*. 2002;57(2):36-40.
52. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(2):621S-9S.
53. Nakajima K, Kohsaka S. Microglia: activation and their significance in the central nervous system. *The journal of biochemistry*. 2001;130(2):169-75.
54. Beal MF. Oxidative damage as an early marker of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2005;26(5):585-6.
55. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2001;60(8):759-67.
56. Markesbery W, Lovell M. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 1998;19(1):33-6.
57. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, et al. A β oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(15):11590-601.
58. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free*

Radical Biology and Medicine. 1997;23(1):134-47.

59. Morris G, Walder K, Puri BK, Berk M, Maes M. The deleterious effects of oxidative and nitrosative stress on palmitoylation, membrane lipid rafts and lipid-based cellular signalling: new drug targets in neuroimmune disorders. *Molecular neurobiology*. 2016;53(7):4638-58.

60. Colell A, Fernández A, Fernández-Checa JC. Mitochondria, cholesterol and amyloid β peptide: a dangerous trio in Alzheimer disease. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2009;41(5):417.

61. Moreira PI, Honda K, Liu Q, Aliev G, Oliveira CR, Santos MS, et al. Alzheimer's disease and oxidative stress: The old problem remains unsolved. *Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents*. 2005;5(1):51-62.

62. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 1999;56(12):1449-52.

63. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003;17(10):1195-214.

64. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.

65. Strozyk D, Launer LJ, Adlard PA, Cherny RA, Tsatsanis A, Volitakis I, et al. Zinc and copper modulate Alzheimer A β levels in human cerebrospinal fluid. *Neurobiology of aging*. 2009;30(7):1069-77.

66. Pal A, Badyal RK, Vasishta RK, Attri SV, Thapa BR, Prasad R. Biochemical, histological, and memory impairment effects of chronic copper toxicity: a model for non-Wilsonian brain copper toxicosis in Wistar rat. *Biological trace element research*. 2013;153(1-3):257-68.

67. Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(4):1105-21.

68. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2002;14(2):77-83.

69. Reitz C, Tang M-X, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of neurology*. 2004;61(5):705-

14.

70. Imtiaz B, Tolppanen A-M, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical pharmacology*. 2014;88(4):661-70.

71. Luchsinger JA, Tang M-X, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American journal of epidemiology*. 2001;154(7):635-41.

72. Esmé M, Yavuz BB, Yavuz B, Asil S, Tuna Dogrul R, Sumer F, et al. Masked hypertension is associated with cognitive decline in geriatric age—geriatric MASKed hypertension and cognition (G-MASH-cog) study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(2):248-54.

73. Mustafa Cankurtaran SA. Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri. *Geriatri ve Gerontoloji 1 Basım* Ankara: MN Medial ve Nobel. 2006:953-68.

74. TOKÇAER AB. Alzheimer Hastalığı'nda Hormonlar ve Menopoz. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2003;1(1):49-53.

75. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346(7):476-83.

76. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1977-81.

77. Kumar A, Tsao JW. Alzheimer Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

78. Kim LD, Factora RM. Alzheimer dementia: Starting, stopping drug therapy. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2018;85(3):209-14.

79. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(3):317-24.

80. Khoury R, Patel K, Gold J, Hinds S, Grossberg GT. Recent progress in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Drugs & aging*. 2017;34(11):811-20.

81. Bischof J, Busse A, Angermeyer M. Mild cognitive impairment 1—a review of

- prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;106(6):403-14.
82. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999;56(3):303-8.
83. Association AP. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (p. 81). Arlington: American Psychiatric Association. 2013.
84. Mitchell AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age and ageing*. 2008;37(5):497-9.
85. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings J, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42.
86. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *The lancet*. 2006;367(9518):1262-70.
87. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35.
88. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(5):572-81.
89. Praticò D, Clark CM, Liun F, Lee VY-M, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2002;59(6):972-6.
90. Keller J, Schmitt F, Scheff S, Ding Q, Chen Q, Butterfield D, et al. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(7):1152-6.
91. Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, Tiriticco M, et al. Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's

- disease. *Neurobiology of aging*. 2006;27(2):262-9.
92. Baldeiras I, Santana I, Proença MT, Garrucho MH, Pascoal R, Rodrigues A, et al. Peripheral oxidative damage in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008;15(1):117-28.
93. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007;68(4):288-91.
94. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(10):1149-56.
95. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joanette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *Cmaj*. 2008;178(10):1273-85.
96. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):Cd009132.
97. Bingöl A. Hafif Kognitif Bozukluk Süreci Nasıl İzlenmeli? . *Türk Geriatri Dergisi Özel Sayı 3*. 2010:43-6.
98. Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc)*. 2005;70(2):200-14.
99. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002;181:219-22.
100. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Choudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(11):4405-9.
101. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(4):840-60.
102. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349(9046):151-4.
103. Luchsinger J, Reitz C, Honig LS, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Aggregation

- of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-51.
104. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-74.
105. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang C-CH. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013;80(23):2112-20.
106. Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol*. 2018;76:713-22.
107. Wright Jr E, Scism-Bacon J, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *International journal of clinical practice*. 2006;60(3):308-14.
108. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24(5):547-53.
109. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.
110. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertension Research*. 2011;34(4):431-40.
111. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(2):159-66.
112. Vichova T, Motovska Z. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2013;18(2):e88.
113. Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coronary Artery Disease*. 2012;23(8):538-41.
114. Carnevale R, Cammisotto V, Pagano F, Nocella C. Effects of Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Smoking Prevention and Cessation: IntechOpen*; 2018.
115. Solak I, Cetinkaya C, Gederet Y, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz M. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:2477-

82.

116. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafi M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2012;12(4):351-60.

117. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clinical biochemistry*. 2009;42(7-8):666-71.

118. Du L, Ma J, He D, Zhang X. Serum ischaemia-modified albumin might be a potential biomarker for oxidative stress in amnesic mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2019;19(2):150-6.

119. Can M, Varlibas F, Guven B, Akhan O, Yuksel GA. Ischemia modified albumin and plasma oxidative stress markers in Alzheimer's disease. *European neurology*. 2013;69(6):377-80.

120. Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, Turhan T. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2018;69(7):609-16.

121. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.

122. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, Alsancak Y, Durmaz T, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2018;76(2):426-32.

123. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The gerontologist*. 1970;10(1_Part_1):20-30.

124. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(3):344-50.

125. Lawton M, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research*. 1970;19(3):278.

126. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton Instrumental

Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study. *Journal of the Korean Geriatrics Society*. 2020.

127. Arioğul S. Yaşlılarda Malnutrisyon Klavuzu. *Akademik Geriatri Derneği*. 2013;20-5.

128. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(1):56-60.

129. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *International Psychogeriatrics*. 2000;12(2):163-72.

130. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):311-5.

131. Wang Y, Song M, Yu L, Wang L, An C, Xun S, et al. Mild cognitive impairment: vascular risk factors in community elderly in four cities of Hebei Province, China. *PloS one*. 2015;10(5).

132. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Archives of neurology*. 2004;61(5):668-72.

133. Tan Z, Beiser A, Vasan R, Roubenoff R, Dinarello C, Harris T, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-8.

134. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2009;5(5):398-405.

135. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr Su, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(10):768-74.

136. Abe T, Tohgi H, Isobe C, Murata T, Sato C. Remarkable increase in the concentration of 8-hydroxyguanosine in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*. 2002;70(3):447-50.

137. De Leon M, Mosconi L, Li J, De Santi S, Yao Y, Tsui W, et al. Longitudinal

CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD. *Journal of neurology*. 2007;254(12):1666-75.

138. Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, Hager K, Fleischer G, Münch G. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *Journal of neurochemistry*. 2005;92(2):255-63.

139. Korolainen M, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid, serum and plasma protein oxidation in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;119(1):32-8.

EKLER

Ek-1. NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association)

1. İş yerinde ve günlük aktivite işlevlerinde aksaklık
2. Performans ve fonksiyon seviyelerinde öncesine göre düşüklük ifadesi.
3. Deliryum veya majör psikiyatrik bozuklukla açıklanamaması.
4. Kognitif bozukluk, hastadan veya yakınından alınan anamnez ve nöropsikolojik test veya yatak başı mental durum muayenesi ile yapılan kognitif değerlendirme ile tespit edilir ve tanısı koyulur. Nöropsikolojik testler, rutin anamnez ve yatak başı mental durum muayenesinin güvenilir bir teşhis sağlayamaması durumunda uygulanmalıdır.
5. Kognitif ve davranışsal bozulmanın aşağıdakilerden en az ikisini içermesi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Yeni bilgiler edinme ve bu bilgileri hatırlama becerilerinde bozukluk: Tekrarlanan sorular ve konuşmalar, kişisel eşyaların yanlış yerlere konulması, etkinliklerin ve randevuların unutulması, bilinen adreslerde kaybolma. ○ Karmaşık görevleri anlama ve yerine getirmede bozukluk: güvenlik risklerini anlamada zorluk, para hesabı yapmada zorluk, karar verme yeteneğinde zayıflık, karmaşık veya sıralı aktivitelerin planlanamaması. ○ Görsel uzamsal yeteneklerde bozukluk: yüzleri veya sıradan nesnelere tanıyamama veya doğrudan görüş alanı içerisinde olan nesnelere sağlıklı görme yetisine rağmen bulamama, basit aletleri kullanamama veya giysilerin vücuda doğru yönlendirilememesi. ○ Dil fonksiyonlarında bozukluk: Konuşurken yaygın kullanılan kelimeleri düşünmede zorluk, tereddüt etme, konuşma, imla ve yazım hataları. ○ Kişilik ve davranış değişiklikleri: ajitasyon, motivasyon bozukluğu, apati, isteksizlik, sosyal geri çekilme, empati kaybı, kompulsif veya obsesif davranışlar, sosyal olarak kabul edilemez davranışlar gibi karakteristik olmayan ruhsal dalgalanmalar.

Olası Alzheimer Hastalığı

Demans kriterlerinin karşılanmasına ek olarak aşağıdaki özellikler:

- Sinsi başlangıç olması (Aylar-yıllar)
- Net olarak tanımlanmış kognitif kötüleşmenin olması (Raporlar, gözlem ile)
- Serebrovasküler hastalık kanıtı, Lewy cisimcikli demans kriterleri, frontotemporal demansın davranışsal varyantının veya primer progresif afazinin belirgin bulguları veya kognitif fonksiyona etki edebilecek diğer nörolojik ve nörolojik olmayan hastalık veya ilaç kullanımının olmaması
- Başlangıç ve en belirgin kognitif bozukluğun aşağıdakilerden biri olması (En az bir kognitif alanda bozulmayla birlikte)
 - Amnestik prezentasyon (En sık): öğrenmede ve yeni öğrenilen Bilgiyi geri çağırmada bozulma
 - Nonamnestik prezentasyon: Dil; görsel-uzaysal; yürütücü işlev bozukluğu

Mümkün Alzheimer Hastalığı

Atipik seyir varlığı:

- Kognitif bozukluklar ile ilgili ana kriterlerin karşılanmış olması
- Ancak, kognitif bozuklukta ani kötüleşme, yetersiz hikaye veya progresif düşüşün objektif kanıtının olması VEYA

Etiyolojik olarak karma prezentasyon olması:

- Ana kriterlerin tamamının karşılanmış olması
- Ancak, ek olarak eşlik eden serebrovasküler hastalık, Lewy cisimcikli demans özellikleri veya kognitif fonksiyonu etkileyebilecek nörolojik veya nörolojik olmayan medikal komorbidite veya ilaç kullanımı olması

AH patofizyolojik süreci kanıtı olan Olası Alzheimer Hastalığı

Olası Alzheimer Hastalığı ana tanı kriterlerinin karşılanmasına ek olarak biyobelirteçlerin pozitif olması (Rutin pratikte önerilmiyor)

AH patofizyolojik süreci kanıtı olan Mümkün Alzheimer Hastalığı

Klinik olarak Alzheimer Hastalığı dışı demansın kriterlerinin karşılanmasına karşın Alzheimer Hastalığı ilişkili biyobelirteç veya patoloji pozitifliği olması

Ek-2. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

	Bağımsız (1 Puan)	Bağımlı (0 puan)
Etkinlikler	Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK.	Gözetim,yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR.
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sirt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremitte 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 götürabiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç.

Ek-3. Lawton-Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

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-4. Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi

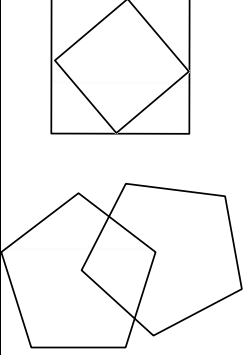
	0	1	2	3	Puan
BMI	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	Yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi 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-5. Yesavage Depresyon Skalası

Aşğıdaki 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. Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

	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	
	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	
	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		1	

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

Ek-7. MOCA (Montreal Cognitive Assesment Test)

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