

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA SERUM  
VİSFATİN (PBEF1/ NAMPT) DÜZEYİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.ÖZLEM ŞAHİN**

Bu araştırma TÜBİTAK tarafından 1002 hızlı destek yardımı ile  
gerçekleştirilmiştir.

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA SERUM  
VİSFATİN (PBEF1/ NAMPT) DÜZEYİNİN  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÖZLEM ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI : PROF. DR.GÖRSEV G.YENER**

**İZMİR-2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev G.Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Doç.Dr. Serkan Özakbaş, Doç.Dr. İhsan Şengün, Doç.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Doç.Dr. İbrahim Öztura'ya ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzmanlarımız Dr. Erdem Yaka ve Dr. Burcu Uğurel'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Görsev G.Yener ve yardımlarını hiç esirgemeyen Doç.Dr.Şermin Genç'e ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde önemli katkıları olan Pembe Keskinoglu'na teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesindeki katkıları ve tezimin laboratuvar kısmındaki desteği nedeni ile DEÜ ARLAB sorumlusu Halil Eskici'ye ve Doç. Dr. Şermin Genç ve Sinir Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans öğrencisi Bio.Ufuk Vurgun'a teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sırasında yaptığım anabilim dalı dışı rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkı için dönemin Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Can Cimilli'nin şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Semra Kurul'un şahsında tüm bilim dalı çalışanlarına, Dahiliye Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hale Akpınar'ın şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Bu uzun ve zorlu sürecin her anında yanımda olan eşim Dr.Aykut Şahin'e ve aileme teşekkür ederim.

*Saygılarımla*

*Dr.Özlem ŞAHİN*

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>3</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>4</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>6</b>
<b>Şekil Listesi</b>	<b>6</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>7</b>
<b>Özet</b>	<b>9</b>
<b>Abstract</b>	<b>11</b>
<b>1. Giriş</b>	<b>13</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Alzheimer Hastalığı</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Alzheimer Hastalığı ve Metabolik Sendrom İlişkisi</b>	<b>19</b>
<b>2.3. Alzheimer Hastalığı ve Biyobelirteç</b>	<b>22</b>
<b>2.4. Visfatin</b>	<b>23</b>
<b>3. Amaç</b>	<b>25</b>
<b>4. Yöntem</b>	<b>26</b>
<b>4.1. Araştırma Tipi</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Hastalar</b>	<b>26</b>
<b>4.3. Kontroller</b>	<b>26</b>
<b>4.4. Araştırmanın Değişkenleri</b>	<b>26</b>
<b>4.5. Verinin Toplanma Yöntemi</b>	<b>29</b>
<b>4.6. Kan Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizleri</b>	<b>30</b>
<b>4.6.1. Kan Örneklerinin Saklanması</b>	<b>30</b>

<b>4.6.2. ELISA Metodu ile Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi</b>	<b>31</b>
<b>4.7. Veri Analizi</b>	<b>32</b>
<b>4.8. Çalışmanın zaman çizelgesi</b>	<b>33</b>
<b>5. Bulgular</b>	<b>34</b>
<b>6. Tartışma</b>	<b>41</b>
<b>7. Sonuç ve Öneriler</b>	<b>45</b>
<b>8. Araştırmanın Üstünlük ve Kısıtlılıkları</b>	<b>46</b>
<b>9. Kaynaklar</b>	<b>47</b>
<b>10. Ekler</b>	
<b>10.1. Etik kurul onayı</b>	<b>57</b>
<b>10.2. Mini Mental Durum Testi (MMDT)</b>	<b>58</b>
<b>10.3. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)</b>	<b>60</b>
<b>10.4. Benton Yüz Tanıma Testi</b>	<b>62</b>

## **Tablo Listesi**

**Tablo 1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri**

**Tablo 2. Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımları**

**Tablo 3. Hasta ve kontrollerin yaş ve eğitim yıl ortalamaları**

**Tablo 4. AH olgularının hastalık ile ilgili bazı klinik veri ve nöropsikiyatrik test ortalamaları**

**Tablo 5. Hasta ve kontrollerin nörokognitif test ortalamalarının karşılaştırılması**

**Tablo 6. Hasta ve kontrollerin, AKŞ ve lipid düzey ortalamalarının karşılaştırılması**

**Tablo 7. Hasta ve kontrollerin, visfatin ve CRP düzey ortalamalarının karşılaştırılması**

**Tablo 8. AH gelişiminde obezite-inflamasyon değişkenleri ve yaşın etkisinin lojistik regresyon analiz sonuçları**

**Tablo 9. Hasta grubunda, AKŞ,LDL,HDL,TG,Total kolesterol, Visfatin, BKİ, CRP, GBÖ, MMDT değerleri arasındaki korelasyonlar**

**Tablo 10. Kontrol grubunda, AKŞ,LDL,HDL,TG,Total kolesterol, Visfatin, BKİ, CRP, MMDT değerleri arasındaki korelasyonlar**

## **Şekil Listesi**

**Şekil 1. Visfatinin oksijen radikallerinin oluşumundaki rolü**

**Şekil 2 . Öngörülen nedensellik bağlantısında yaşın etkisinin test edilme modeli.**

**Kısaltmalar:**

Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders fourth edition (DSM-IV),

Alzheimer Hastalığı (AH)

Amiloid plaklar (AP)

Nörofibriler yumaklar (NFY)

Manyetik rezonans inceleme (MRI)

Medial temporal lob (MTL)

Beyin omurilik sıvısı (BOS)

Fosforile tau (f-tau)

Amiloid  $\beta$  (A $\beta$ )

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)

Muhtemel Alzheimer hastalığı (MAH)

Mini Mental Durum Testi (MMDT)

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Blessed Demans Skalası-günlük yaşam aktiviteleri 1 (Blessed- GYA1)

Blessed Demans Skalası- günlük yaşam aktiviteleri 2 (Blessed -GYA2)

Nöropsikiyatrik anket (NPI)

Reisberg'in Global Bozulma Ölçeği (GBÖ)

Brody-Lawton Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği (EGYA)

Hafif kognitif bozulma (HKB)

Metabolik sendrom (MetS)

Pre-B-cell-enhancing faktör (PBEF)

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF  $\alpha$ )

İnterlökin-6 (IL-6)

C chemokine ligand-2(CCL-2)

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP- 1)

Plasminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1)

Retinol-binding protein-4 (RBP-4)

SAA (serum amiloid A)

C reaktif protein (CRP)

Diabetes Mellitus (DM)

İnsulin degrading enzyme (IDE)

İnsülin reseptör substratları(IRS1, IRS2)

Beden kütle indeksi (BKİ)

Nikotinamid mononükleotid(NMN)

Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT)

Nikotinamid adenin dinükleotide (NAD)

Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)

İnsülin direnci homeostaz modeli (HOMO-IR)

Flor18-Deoksi-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET)



## **ÖZET**

### **Giriş:**

Alzheimer Hastalığı (AH), ileri yaştaki demansların en sık formudur. Kognitif fonksiyonlarda ilerleyici bozulma ile karakterizedir. Klinik pratikte, AH'nın kesin kriterlerine rağmen tanısı sekonder nedenlerin ve diğer demansif hastalıkların dışlanması ile konur. Bu nedenle AH'da spesifik biyobelirteç gereksinimi önemlidir. Bu çalışmada AH için olası diagnostik ve prognostik biyobelirteç olabilecek adiposit kökenli bir sitokin olan Visfatin'in serum düzeyi incelenmiştir.

### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmaya 40 Alzheimer hastası ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. AH olguları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde takip edilen hastalardan ardışık sırayla 20.06.2009-20.03.2010 tarihleri arasında alınmıştır. Kontrol grubu, hastalar ile benzer demografik özelliklere sahip gönüllü sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. AH ve kontrol olgularında serum Visfatin düzeyi, ELISA yöntemiyle incelenmiştir. Visfatin düzeyi dışında serum açlık kan şekeri (AKŞ), LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol ve CRP düzeyleri de ölçülmüştür. Hasta ve kontrollere Mini Mental Durum Testi (MMDT), Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Benton Yüz Tanıma Testi, Kategorik Akıcılık Testi uygulanmıştır.

### **Bulgular:**

AH ve kontrol grubu serum Visfatin düzeyi açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Serum Visfatin düzeyi ile ne AH klinik parametreleri arasında, ne de CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır.

**Sonuç:**

Çalışmamız serum Visfatin protein düzeyinin AH için biyobelirteç adayı olamayacağını göstermiştir. Yine de AH patogenezinde Visfatin'in olası rolünü araştıracak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, Visfatin, ELISA, demans, obezite, sitokin

## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in elderly. It is characterized by progressive deterioration of cognitive functions. In clinical practice, current criteria for diagnosis of AD are still largely based on the exclusion of secondary causes and other dementive disorders. In view of this, the need for spesific AD marker is great. Visfatin is a cytokine expressed from adipocyte. In this study, we searched serum level of Visfatin as possible diagnostic and prognostic biomarker for AD.

### **Material and Method:**

In the present study, 40 AD patients and 40 healthy control subjects were included. AD patients were selected consecutively from Dementia outpatient clinic in Dokuz Eylül University, Department of Neurology between the dates of 20.06.2009-20.03.2010. Control cases were selected from the healthy elderly volunteer persons with similar demographic features. We characterized the expression of Visfatin protein in serum by ELISA in patients with AD and control cases. Beside levels of Visfatin we investigated serum fasting glucose levels (FGL) , LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol ve CRP. All the patients and controls also were examined with the Mini Mental State Examination (MMSE), The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Benton Facial Recognition Test and Category Naming Test.

### **Results:**

The concentration of Visfatin protein in sera from patients with AD was not different from controls. We did not find any correlation between serum Visfatin levels and clinical parameters of AD. Also we did not find any correlation between serum levels of visfatin and CRP.

**Discussion:**

Our study showed that level of Visfatin in the serum cannot be considered as a biomarker for AD for this time being. Future studies are necessary to clarify exact role of Visfatin in AD pathogenesis.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Visfatin, ELISA, Dementia, Obesity, Cytokine

## 1.Giriş

Demans, kişinin aklını yitirmesi anlamına gelen Latince kökenli bir sözcüktür.

Terim bir sendroma karşılık olarak kullanılmaktadır ve açık bir bilinç düzeyinde başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede gerilemesi şeklinde tanımlanabilir. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)'nda demans, bilinçte bozulma olmaksızın bellek yıkımını da içeren birçok bilişsel bozukluğun bulunması şeklinde tanımlanır (1). Demansta etkilenen bilişsel işlevler genel zeka, öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir.

Alzheimer Hastalığı (AH) demansların en yaygın tipidir. 65 yaş üzerinde sıklığı %5 iken, bu oran 85 yaş üzerinde %50'ye çıkmaktadır. Kognitif fonksiyonlarda kayıplar arasında bellek bozukluğu en önemli klinik bulgudur. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda kayıplar eklenir. Nöropatolojik olarak yaygın nöronal hücre kaybına amiloid plaklar (AP) ve nörofibriler yumaklar (NFY) eşlik eder. AH'nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır. Kesin tanısı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür (2).

Son yıllarda hastalığın tanısına ante-mortem dönemde katkı sağlamak amacıyla pek çok diagnostik testin geçerliliği yoğun olarak araştırılmaktadır. AH tanı kriterleri 2007 yılında yeniden gözden geçirilmiş ve işleme kriteri arasına manyetik rezonans inceleme (MRI)'de saptanan medial temporal lob (MTL) atrofisi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri girmiştir (3). AH tanı kriterleri arasında yer alan BOS bulgusu ise artmış fosforile tau (f-tau) ve azalmış Amiloid  $\beta$  (A $\beta$ )'dır (3). Bu kritere göre hem görüntüleme hem BOS biyobelirteçleri AH tanısını destekleyici özelliktedir. Bu nedenle halen AH'nın tanısında kullanılacak biyobelirtece ihtiyaç vardır. BOS'un elde edilme zorluğu nedeniyle günümüzde

AH'nın tanısına katkı sağlayacak biyobelirteç arayışları hem BOS örneklerinde hem de periferik kan örneklerinde devam etmektedir.

AH'nin tanı kriteri olarak günümüzde yaygın biçimde NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Tablo 1) kullanılır. NINCDS-ADRDA kriterleri bellek veya lisan görsel-uzaysal yetiler veya yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerde bozulmayı şart koşar (4). Kriterlerin gerçekleştirildiği tipik tabloya NINCDS-ADRDA ile 'Muhtemel Alzheimer hastalığı' (MAH) denmektedir. Özelleşmiş kliniklerde yapılmış olan postmortem çalışmalara göre, NINCDS-ADRDA tanı kriterine göre tanı doğruluğunun %90'a yaklaştığı, BOS belirteçlerinden f-tau ve A $\beta$  42'nin kombine kullanılması durumunda ise duyarlılığın %73.3, özgüllüğün %80 olduğu görülmüştür (5-9).

AH tanısını koymada işlevselliği ve davranış bozukluğunu yansıtan öykü ile kognitif bakı çok önemlidir. İzlemde kullanılan birkaç standart test ve ölçek arasında en yaygın olanları 'Mini Mental Durum Testi' (MMDT) (10) ve Blessed Demans Skalası-günlük yaşam aktiviteleri (11), Reisberg'in 'Global Bozulma Ölçeği' (GBÖ) dir (12). Bu testler, demans veya kognitif bozukluk için boylamsal kullanıldıklarında bir tarama aracı olabilir ve zaman içinde entelektüel durumdaki kötüleşmenin bir ölçütü olarak işlev görürler .

**Tablo 1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri**

**I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:**

- klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- iki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
- bilinç bozukluğu yok;
- başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

**II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:**

- dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;
- günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- laboratuvarında:  
standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

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

- hastalığın seyrinde platolar;
- depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- yaş için normal BT.

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

- inme tarzında ani başlangıç;
- hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi lokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerin de bulunması;
- nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

**V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:**

- demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezentasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

**VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:**

- muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

AH ile metabolik sendrom (MetS) arasında birebir olmasa da yakın bir ilişki söz konusudur. MetS diabet olmaksızın abdominal obezite, düşük HDL, hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrigliserideminin ortaya çıktığı klinik tablodur. Epidemiyolojik çalışmalar AH ile MetS arasında bir ilişkiyi ortaya koyamamıştır. Ancak MetS'un komponentleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve hiperinsülinemi AH için risk faktörleridir. Bununla birlikte yüksek lipid alımı ile hayvanlarda AH'daki patolojik amiloid birikimleri oluşturulmuştur. Ayrıca lipid düşürücü ilaçlardan statinlerin AH gelişimini önlediği ve amiloid birikimleri azalttığı gösterilmiştir (13).

Yağ dokusu sadece enerji depolamada görev yapmaz, ayrıca yağ hücreleri tarafından adipokin adı verilen immun sistemle bağlantılı maddeler salgılanır. Adipokinler otokrin (sentezlenen hücrede etki), parakrin (komşu hücrede etki) ve sistemik etkiye sahiptir. Bu grupta adiponektin, PBEF (pre-B-cell-enhancing factor)/visfatin, leptin, resistin, TNF (tümör nekrozis faktör)- $\alpha$ , IL (interlökin)-6, CCL-2 (C-C chemokine ligand-2); MCP- 1 (monocyte chemoattractant protein-1), PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitörü-1), anjiotensinojen, RPB-4 (retinol-binding protein-4), SAA (serum amiloid A) ve diğerleri yer alır (14). Adipokinler hormon olarak enerji metabolizmasını, sitokin olarak da immun sistemi modüle eder. Bugüne değin adipokinlerden sadece Leptin'in AH'nın patogeneze katıldığı gösterilmiştir (15,16). Diğer adipokinlerin AH'nın patogeneze katılıp katılmadığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Visfatin, 2005 yılında Fukuhara tarafından kadınlardan visseral yağ dokusundan alınan örneklerde saptanmıştır (17). Bu protein daha önceleri B hücrelerinin olgunlaşmasını uyaran bir sitokin olarak Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF) adıyla tanımlanmıştır (18 ). Metabolizma, inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu gibi Visfatin'in rol oynadığı biyolojik süreçlerin bozulduğu hastalıklarda Visfatin düzeyi bir biyobelirteç olarak incelenmektedir (19, 20, 21).



Etkili tedaviyi en uygun evrede kullanma fırsatını yakalamak için hastalığı erken ve hatta preklinik evrede yakalamanın önemi büyüktür. Mevcut ve umut veren tedavi yöntemlerinin ancak erken dönemde etkili olabilmesi erken tanının önemini ortaya koymaktadır (22).

Günümüzde, AH'nın patogenezinde Visfatin'in katılıp katılmadığı bilinmemektedir. Daha önce MetS ve Diabetes Mellitus (DM) ile AH'nin birlikteliğini vurgulayan birçok çalışma mevcuttur. Ayrıca MetS ve DM'de bir adipokin olan serum visfatin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, dünya literatüründe, AH'de visfatin düzeyini araştıran bir araştırma mevcut değildir. Hipotezimize göre, AH grubunda serum visfatin düzeyinin sağlıklı yaşlı bireylerden yüksek bulunmasını beklemekteyiz. Bu nedenle bu çalışmada AH'de serum Visfatin protein düzeyini ve Visfatinle ilişkili olabilecek diğer molekülleri serumda incelemeyi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Alzheimer Hastalığı

AH ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. İlerleyici demansla 4.5 yıl takip ettiği 51 yaşındaki kadın hastanın otopsi materyalinde gümüş pozitif nörofibriler yumak, serebral kortikal nöron kaybı, şu anda senil plaklar olarak bilinen değişiklikleri göstermiştir. AH ile ilgili modern çalışmalar 1960-1970'lerde serebral kortikal lezyonların yapısı, spesifik nörotransmitterlerde eksikliklerin anlaşılması ile başlamıştır. Özellikle 1980-1990'lardaki moleküler biyoloji ve genetik çalışmalar, AH'daki moleküler değişikliklere yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Bu gelişmeler, hastalıktaki patogeneze yönelik mekanizmaları anlamak için basamak olmuştur (23).

AH nöropatolojisini oluşturan değişiklikler arasında NFY, AP, gliyozis ve enflamasyon, nöron kaybı, sinaps kaybı, kolinerjik innervasyon kaybı, diğer nörotransmitterlerin kaybı yer alır.

Gevşek plağın katı, nöritik plağa dönüşümü gliyozis ve enflamatuvar yanıt eşliğinde limbik ve asosiyasyon neokorteksinde gerçekleşir. Örneğin serebellar gevşek plaklarda aynı dönüşüm olmaz. Mikroglial aktivasyon, sitokinlerin salgılanması, serum akut faz yanıtı ve komplemanın aktive edilmesiyle enflamasyonu harekete geçirir. Enflamasyonun, serbest radikallerin ortaya çıkışı, oksidatif stres, kalsiyum homeostazı ve mitokondriyal membranda bozulmalar ile birlikte gittiği düşünülmektedir.

## 2.2.Alzheimer Hastalığı ve Metabolik Sendrom İlişkisi

Demans sıklığı 65 yaş üzerindeki bireylerde yaklaşık %7 iken, 80 yaş üzerinde ise %30'lara ulaşmaktadır. Tüm demans sendromları içinde AH, %60 civarında, vasküler demans ise %10-15 oranlarında bildirilmiştir. Ayrıca bu iki tablonun birlikteliği de sık olarak gösterilmiştir (24).

Obesitenin, AH ve vasküler demans için risk faktörü olduğu (25) ve ayrıca bozulmuş kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu (26) topluma dayalı araştırmalarla gösterilmiştir. Hipertansiyon, inme ve demans ile olduğu gibi kognitif bozulma ile de ilişkilidir (27, 28). Buna ek olarak hipertansiyon tedavisi özellikle yaşlılarda demansa karşı koruyucudur (29). Hiperlipideminin, tüm çalışmalarda olmamakla (30) beraber demans riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Yüksek HDL-kolesterol düzeyi ise apolipoprotein E durumundan ve diğer değişkenlerden bağımsız olarak demans riskinde belirgin azalma ile ilişkilidir (31). HDL, beyinde başlıca kolesterol taşıyıcısı olarak rol oynar ve konsantrasyonunun düşmesi, bozulmuş kolesterol salınımını takip eden NFY ve senil plak oluşumu ile sonuçlanır (32). DM, kognitif bozulma (27) , demans (33) ve AH (34) için risk faktörü olarak bildirilmiştir.

DM, değişik mekanizmalarla kognisyonu etkileyerek demansa yol açıyor olabilir. Bu mekanizmalardan hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, inme ve renal fonksiyon bozuklukları gibi diyabet komplikasyonları kognitif disfonksiyona zemin hazırlar. Tüm bu mekanizmaların ayrıca AH ile ilişkisi de bildirilmiştir (35). DM, ayrıca hiperglisemiye bağlı olarak artmış kan viskozitesine, nitrik oksit aracılığıyla gelişen oksidatif stres sonucu endotelial disfonksiyona ve kan beyin bariyerinde değişikliklere neden olur. Bu anormallikler beyin perfüzyonunun azalması ve buna bağlı olarak kognisyonun bozulmasıyla ilişkilidir. Hipergliseminin kronikleşmesi, serebral kapillerde iskemiye yol açan bazal membran kalınlaşması ve aterosklerozla sonuçlanır. Serebral ateroskleroza bağlı nöronal hasar sonucu kognitif bozulma da diğer bir olası mekanizmadır (33).

İnsülin, glikojen sentaz kinaz (GSK) 3 aktivitesini inhibe ederek, tau proteininin fosforilasyonuna katkıda bulunur. Otopsi çalışmalarında, artmış pankreatik adacık amiloid birikiminin AH lezyonları ile pozitif ilişkili olduğunun bulunması DM ve AH için ortak bir mekanizmanın olduğu görüşünü gündeme getirmiştir. İnsülinin, A $\beta$  ve tau protein metabolizmasında artmış senil plak oluşumu ve tau hiperfosforilasyonu ile sonuçlanan olumsuz bir role sahip olduğu düşünülmektedir. İnsülin indirgeyici enzim (insulin degrading enzyme, IDE), ekstraselüler A $\beta$  seviyesini düzenleyici özelliktedir ve insülin tarafından inhibe edilir. İnsülin direnci ile artan insülin seviyesi beyinde IDE'nin kompetitif inhibisyonuna ve sonuçta A $\beta$  indirgenmesinde azalmaya neden olur. İnsülinin, ayrıca A $\beta$  salınımını uarması da senil plaklarda aşırı A $\beta$  birikimine neden olur. Beyinde artmış insülin seviyeleri ve reseptör miktarı ile sonuçlanan bozulmuş insülin sinyal yollarının da AH'nin patogeneğinde yer aldığı öngörülmektedir. Özellikle de la Monte ve ark. (2005) her iki tip diabette de görülen insülin üretiminde azalma ve artmış insülin reseptör direncini göstermesi nedeni ile AH'yi tip 3 diabet olarak tanımlamıştır. Kırkbeş AH'li beynin, postmortem incelemesinde, insülin salınımının Braak'ın nörodejenerasyon evrelemesi ile ters orantılı olduğu ve normal bireylerle karşılaştırıldığında insülin reseptör miktarında %80 azalma olduğu saptanmıştır (36, 37).

Daha önce MetS ve demans riskini ilk vurgulayan çalışma, Honolulu-Asya Yaşlanma çalışmasıdır (38). Kaljmin ve ark'nın (2000) 8006 kişi üzerindeki prospektif kohort çalışmada demans ile MetS komponentlerinden özellikle beden kütle indeksi (BKİ) , subskapular cilt kalınlığı ve serum trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu çalışmadaki demans olgularının çoğunluğu vasküler kaynaklıdır. Yaffe ve ark.'nın (2004) yürüttüğü, MetS'nin kognitif bozulma için risk faktörü olup olmadığını ve enflamasyonun rolünü açıklamayı amaçlayan (n=2632) bir grupta prospektif bir gözlem çalışması yapılmıştır (39). Yüksek enflamasyon, serumda artmış IL-6 ve CRP düzeyleri ile tanımlanmıştır. MetS olmayanlarla karşılaştırıldığında, MetS olanlarda, daha

fazla kognitif gerileme olduğu ve kognitif bozulma üzerinde, MetS ve enflamasyonun istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgularla, özellikle yüksek düzeyde enflamasyon varlığında, MetS'un kognitif bozulma için risk faktörü olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Diğer bir toplum temelli çalışmada (40), Vanhanen ve ark. (2006) 959 rastgele seçilmiş olgudan MetS olan olgularda, AH prevalansının daha yüksek olduğu (%7.2 ve %2.8 , $P<0.001$ ) ve apolipoprotein E4 fenotipi, eğitim, yaş, ve total kolesterol gibi özellikler göz önüne alınıp düzeltildikten sonra bile AH ile MetS arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın diğer bir özelliği de MetS'u ilk defa özellikle AH demansında bir entite olarak değerlendirmiş olmasıdır.

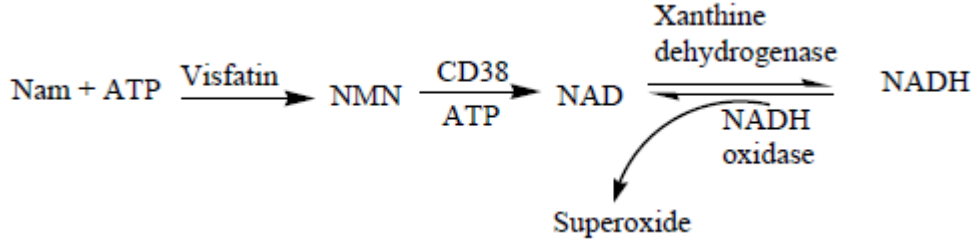
### **2.3.AH ve Biyobelirteç**

Pek çok araştırmacı, AH'da biyobelirteç geliştirme konusunda çalışmaktadır. Biyobelirteç geliştirme çalışmalarında, binlerce gen ve proteini aynı anda analiz etmeyi sağlayan mikroarray ve proteomiks yöntemleri başarı sağlayamamıştır. Proteomiks ve mikroarray çalışmalarında, AH'da düzeyi artan ya da azalan pek çok gen ve protein olduğunu ortaya koymuştur (41,42). Bir araştırma grubu tarafından periferik kanda 18 proteinin düzeyindeki değişimle , AH'nın tanısına katkı sağlanabileceği bildirilmiş ve bu amaçla bir kit geliştirilmiştir (43). Ancak bu sonuçlar, diğer araştırmacılar tarafından pek kabul görmemiştir (44). AH'da biyobelirteç geliştirme çalışmalarından, AH'da biyobelirteç olabilecek bir gen ya da protein ekspresyon değişikliği çıkmamıştır.

## 2.4.Visfatin

2005 yılında Fukuhara tarafından, kadınlardan visseral yağ dokusundan alınan örneklerde eksprese edilen proteine Visfatin adı verildi. Visfatin en yoğun olarak lökositlerden olmak üzere, visseral adipositlerden, karaciğer ve kaslardan salınır . Molekül olarak 52 KDa ağırlığındadır ve kodlayan gen 491 amino asit uzunluğundadır. İnsülin benzeri aktiviteye sahiptir ve insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptör substratlarının (IRS1, IRS2) fosforilasyonuna yol açar. Son yıllarda, Visfatin'in farklı fonksiyonları nedeniyle daha önceden başka isimle tanımlandığı ortaya kondu. 1994 yılında, B hücrelerinin olgunlaşmasını uyarıcı bir sitokin olarak Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF) adıyla tanımlanmıştır (18). Visfatin ayrıca, nikotinamid ve ATP'den nikotinamid mononükleotid (NMN) yapımını sağlayan nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da bilinir.

Plazmada bulunan NMN, lenfositler ve diğer hücrelerin üzerinde bulunan CD38, NADH pirofosfataz ve diğer ekstraselüler enzimler ile nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) dönüştürülür. NAD, ksantin oksidredüktaz ve diğer ekstraselüler dehidrogenazlar aracılığı ile NADH'a indirgenir. NADH, endotelial hücreler, monositler, makrofajlar, nöronal plasma membranları ve diğer hücrelerde bulunan bir ektoenzim olan NADH oksidazın substratıdır. Kanda lökositler üzerinde yerleşmiş olan ve aktivitesi yaşlanma ile beraber artan bir NADH oksidaz bulunmaktadır. NADH oksidaz endotelial hücrelerdeki en büyük süperoksit kaynağıdır. A $\beta$ 'da NADH oksidaz etkinliği gösterir ve ekstraselüler NADH'dan oksijen radikalleri oluşturur. Visfatin aynı zamanda NAD biyosentezindeki sınırlayıcı enzimdir. Visfatin (PBEF ya da NAMPT); nikotinamid'de NAD oluşumunu ilk adımını katalize eden bir NAMPT enzimidir (17). Bakteriyel nikotinamid fosforibosiltransferaz (nadV) enzimini kodlayan gen *Haemophilus ducreyi*'den izole edilmiştir (45).



**Şekil 1. Visfatinin oksijen radikallerinin oluşumundaki rolü**

Plazma Visfatin düzeyi tomografik yağ dokusu ölçümü ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda obez diabetik farelerde kilo alımı sonrası visseral yağ dokusunda visfatin salınımının arttığı da gösterilmiştir. Farelerde visfatin uygulaması ile kan glukozunun düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda visfatinin insülin reseptörüne farklı bir bölgeden bağlandığı ve insülin benzeri etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Mevcut araştırmalara göre, visfatin normal insülin sekresyonu için gereklidir; ancak diabet riski ve süreci ile arasındaki ilişki aydınlatılamamıştır. Visfatin diabet için kompensatuvar bir mekanizma ya da patofizyolojinin bir parçası olabilir şeklinde iki farklı görüş hakimdir (46).

Visfatin'in metabolizmaya olan etkilerinden başka etkileri de vardır. Yağ dokusunda, matür yağ hücrelerinden daha çok makrofajlar tarafından salgılanır. Recombinant Visfatin, kaspaz-3 ve 8 inhibisyonu yoluyla anti-apoptotik etki gösterir. İnflamatuar bir sitokin olarak Visfatin, sepsis'teki nötrofil apoptozunda önemli rol üstlenir. Visfatin, akut akciğer hasarında faydalı bir biyobelirteçtir. Ayrıca karotid arter plaklarındaki makrofajlardan fazlaca eksprese edilir.

Visfatin ile anstabil koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon da gösterilmiştir. Visfatin, monositte matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesini, mononükleer hücrelerde TNF $\alpha$  ve IL-8 düzeyini attırır. Tüm bu çalışmalar Visfatin'in pek çok patolojik süreçte ana inflamatuvar aracı olduğunu desteklemektedir (47).



### **3.Amaç**

Bu çalışmanın amacı serum Visfatin düzeyinin AH'li hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığını, eğer farklılık varsa biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır. Ayrıca bu çalışmada, AH olgularında obezite ve lipid metabolizması ile ilgili değişkenlerin durumu incelenmiştir. AH patogeneğinde, inflamasyon ve lipid metabolizma bozukluğundan yaygın olarak söz edilmektedir. Ve Visfatin, inflamasyon ve lipid metabolizmasında etkili bir adipokindir. Bugüne kadar AH'de Visfatin düzeyi ne beyin dokusunda, ne BOS'ta ne de periferik kanda çalışılmıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki ilk çalışmadır.

## **4. Yöntem**

### **4.1. Araştırma Tipi:**

Çalışma olgu-kontrol çalışmasıdır.

### **4.2. Hastalar:**

Dokuz Eylül Nöroloji A.D. Demans polikliniğinde izlenmekte olan NINCDS-ADRDA kriterlerine (3) göre muhtemel Alzheimer tanısı almış hastalar (n=40) çalışmaya alınmıştır.

### **4.3. Kontroller:**

Birinci derece akrabalığı olmayan hasta yakınları ve çalışma çalışanlarının yakınları arasından gönüllü olan inme geçirmemiş ve diyabeti olmayan sağlıklı bireylerden (n=40) kontrol grubu oluşturulmuştur.

### **4.4. Araştırmanın değişkenleri:**

Demografik değişkenler:

- Yaş: Hasta ve/veya yakınlarına ve kontrollere yüz yüze görüşme sırasında sorularak elde edilmiştir.
- Cins: Kadın ve erkek olarak belirtilmiştir.
- Eğitim yılı: Hasta ve/veya yakınlarına ve kontrollere yüz yüze görüşme sırasında sorularak elde edilmiştir.
- Hastalık süresi: Hasta ve hasta yakınları ile yüz yüze görüşme sırasında ilk belirtilerin başladığı zaman sorularak elde edilmiştir.
- Bilişsel durum: 'Mini Mental Durum Testi' (MMDT), GDS ile değerlendirilmiştir. MMDT skorları 26 ve üstü, işlevselliği tam olan ve GDS 1 olan sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmuşlardır. MMDT skorları 25 ve altında olan ve GDS 3 ile 7 arasında değişen

DSM-IV kriterine göre demans ve NINCDS-ADRDA tanı kriterine göre ‘muhtemel AH’ tanısını karşılayan olgular AH grubu olarak alınmıştır.

#### **4.5. Verinin Toplanma Yöntemi:**

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları etik kurulu tarafından 11.06.2009 tarihinde 190/2009 protokol numarasıyla onay verilmiştir. Hastaların ve kontrollerin verileri 20.06.2009-20.03.2010 tarihleri arasında yüz yüze görüşme ile toplanarak nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Hasta ve kontrollerden toplam 10 cc periferik kan örneği alınmıştır.

Tüm olgularda boy ve kilo ölçümü yapılarak BKİ hesaplanmıştır.

Hastalar ve kontroller yalnız bir defa görülmüştür. Bu görüşmeler sırasında hastaların klinik durumunu saptamak ve kontrollerin kognitif fonksiyonlarında yıkım olmadığını belirlemek amacıyla standart nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Hafif kognitif bozulma (HKB) gözlenen olgular çalışmadan dışlanmıştır.

Hasta ve kontrollere şu nöropsikolojik testler uygulanmıştır: Mini Mental Durum Testi (MMDT), Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Benton Yüz Tanıma Testi, Kategorik Akıcılık Testi. Hastaların klinik değerlendirilmesi için Blessed Demans Skalası -1 (Blessed-1), Blessed Demans Skalası -2 (Blessed -2), Nöropsikiyatrik anket (NPI) ve Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) ve Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği (EGYA) kullanılmıştır.

MMDT Türkçe versiyonunun eğitilmişler ve eğitimsizler için olan formları kullanılmıştır. Bu versiyonların Türk toplumu için geçerliliği geniş bir saha çalışması ile gösterilmiştir (48).

SBST Rey (1964) tarafından geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. SBST'nin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış ve değişik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (49).

Benton Yüz Tanıma Testi ilk olarak 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir. Bu test oksipitotemporal etkilenmelere duyarlıdır. Yüz tanıma testinin normatif verileri bir psikoloji yüksek lisansı kapsamında toplanmıştır (50).

Kategorik Akıcılık Testi sözel akıcılık testleri arasında en yaygın olarak kullanılanıdır. Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bugün en sık kullanılan kategoriler hayvanlar, herhangi bir marketten satın alınabilecek meyve, sebze, içecekler ve yiyeceklerdir. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanmıştır (51).

Geriatrik depresyon ölçeği Yesavage ve arkadaşları tarafından (1983) geriatrik grupta depresyonun varlığının tespiti amacı ile geliştirilmiştir. GDS Türkçeye çevirilmiş ve güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (52).

#### 4.6. Kan Örneklerinin Saklanması ve Laboratuvar Analizleri:

##### 4.6.1. Kan Örneklerinin Saklanması :

Hasta ve kontrollerden, muayene sırasında periferik kan örnekleri alınmıştır. Serumlar santrifüj ile ayrılmış,  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

Gönüllü hasta ve kontrollerden; kan örnekleri, biri solüsyonsuz toplama tüpüne, biri EDTA'lı pıhtılaşmayı önleyici tüplere alınmıştır. Toplama tüplerine alınan örnekler  $4000\text{g}$ 'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıştırılmış ve çalışılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. EDTA'lı tüplere alınan örnekler ise herhangi bir işleme tabi tutulmadan  $-80^{\circ}\text{C}$ 'ye kaldırılmıştır.



#### 4.6.2. ELISA Metodu ile Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi:

Toplanan serum örneklerinin analizi; BioVision Human Visfatin ELISA Kit'i (Katalog No: K4907-100) kullanılarak yapılmıştır. Her bir serum örneği, kit standartları ve pozitif kontroller dublike çalışılmıştır. Kullanılacak solüsyonlar kit prosedürüne uygun olarak dilüe edilmiştir. Standartlar Standart 1 (8ng/ml), Standart 2 (4ng/ml), Standart 3 (2ng/ml), Standart 4 (1ng/ml), Standart 5 (0,5ng/ml), Standart 6 (0,25ng/ml), Standart 7 (0,125ng/ml), Standart 8 (0ng/ml) olmak üzere ana stoktan (16ng/ml) seri dilüsyonlar halinde yapılmıştır. Standart dilüsyonu deiyonize su su ile yapılmıştır. Deney düzeneğinde biri 0,5ng/ml (QC 1), diğeri 3ng/ml (QC 2) olan iki adet pozitif kontrol kullanılmıştır.



Standart, pozitif kontrol ve örnekler plak haritasına uygun olarak kuyucuklara konmuş ve oda sıcaklığında 3 saat inkübasyona bırakılmıştır. Her bir kuyucuğa üçer defa yıkama yapıldıktan sonra antikor eklenmiş ve 37<sup>0</sup>C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Her kuyucuk tekrar üçer defa yıkandıktan sonra kiten çıkan dedektör eklenmiş ve tekrar 37<sup>0</sup>C'de 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında beşer defa yıkanan kuyucuklara substrat solüsyonu eklenmiş ve plak, oda sıcaklığında 10 dakika ışıktan korunacak şekilde inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda reaksiyonun durması için gerekli stop solüsyonu eklenmiş ve okuma yapılmıştır. Okumalar ELISA Multiplak okuyucu ile 450 nm'de yapılmıştır. Deney 3 adet ELISA plağında çalışılmıştır.

#### 4.7. Veri Analizi

Veri, SPSS 16.0 paket programı kullanılarak çözümlenmiştir. Tanımlayıcı çözümlerde hasta ve kontrol grupların dağılımları, ortalama ve sapmaları değerlendirildi. Analitik çözümlerde, hasta ve kontrol grubunun arasındaki fark, sayımla elde edilen değişkenlerde, Ki-kare testi ( $\chi^2$ ), ölçümle elde edilen, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Çalışmanın temel konusu olan obezite-inflamasyon ilişkisi ile ilgili ve aralarında karıştırıcılık (confounding) olabileceği öngörülen değişkenlerin kontrol edilmesi için çok değişkenli analiz (lojistik regresyon) uygulandı. Ölçümle elde edilen değişkenler arasında korelasyonlar hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm analitik değerlendirmelerde  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

#### 4.8. Çalışmanın zaman çizelgesi

	2009				2010			
	Ocak- Mart	Nisan- Haziran	Temmuz - Eylül	Ekim- Aralık	Ocak- Mart	Nisan- Haziran	Temmuz- Eylül	Ekim
Projelendirme	X	X						
Veri Toplama		X	X	X	X	X		
Laboratuvar analizi						X	X	
Veri Girişi						X	X	
Analiz							X	
Yazım						X	X	
Düzeltilme							X	
Sunum								X



## 5. BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Nöroloji A.D. Demans polikliniğinde izlenmekte olan National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association kriterlerine göre muhtemel Alzheimer tanısı almış 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. Kontrol olgu olarak sözel duyuruya olumlu cevap veren, kendi evlerinde yaşayan, günlük yaşam aktivitelerini bağımsız sürdürebilen, gönüllü bireyler (20.06.2009-20.03.2010 tarihleri arasında) başvuru sırasıyla alınmıştır.

Hastaların yaş ortalaması  $75.4 \pm 5.8$  (en küçük=62, en büyük=87)'dir. 13'si (%32.5) erkek, 27'ü (%67.5) kadındır (Tablo 2).

Kontrollerin de yaş ortalaması  $71.5 \pm 7.1$  (en küçük=53, en büyük=90)'dir. 12'si (%30.0) erkek, 28'ü (%70.0) kadındır (Tablo 2).

**Tablo 2. Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımları**

Özellik	Hasta		Kontrol		$\chi^2$	p
	Sayı	%*	Sayı	%*		
<b>Yaş grup</b>						
Erkek	13	32.5	12	30.0	0.058	0.809
Kadın	27	67.5	28	70.0		
<b>Toplam</b>	40	100.0	40	100.0		

\* grup yüzdesi

Hasta ve kontrol grubu cinsiyete göre dağılım açısından benzerdir ( $p=0.809$ , Tablo 2).

**Tablo 3. Hasta ve kontrollerin yaş ve eğitim yıl ortalamaları**

Özellik	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Yaş (yıl)	75.4	5.8	71.5	7.1	<b>0.010</b>
Eğitim (yıl)	7.14	5.14	7.37	4.43	0.825

\* t-test

Hasta grubunun yaş ortalaması  $75.4 \pm 5.8$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $71.5 \pm 7.1$  yıldır. Hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksektir ( $p=0.010$ , Tablo 3).

Hastaların eğitim yıl ortalaması  $7.14 \pm 5.8$  yıl, kontrollerin eğitim yıl ortalaması ise  $7.37 \pm 4.43$  yıldır. Eğitim yıl ortalamaları karşılaştırıldığında iki grupta benzer olarak saptanmıştır ( $p=0.825$ , Tablo 3).

Yalnızca hasta grubunda yapılan ve hasta grubun AH düzeyi hakkında bilgi veren nöropsikiyatrik testlerin tanımlayıcı bulguları Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4. AH olgularının hastalık ile ilgili bazı klinik veri ve nöropsikiyatrik test ortalamaları**

Özellik	Ortalama	En az-En çok	Standart sapma
Hastalık başlangıç yaşı	71.25	60-85	5.587
Hastalık süresi(yıl)	4.05	1-18	3.129
Evre (GBÖ)	4.3	3-7	0.823
Blessed demans ölçeği-1	3.433	0-8	2.263
Blessed demans ölçeği-2	0.925	0-9	2.129
EGYA	14.525	0-21	7.104
NPI	15.225	0-64	13.298
Yesavage Geriatrik Depresyon skoru	3.625	0-10	4.0299

EGYA: Brody-Lawton Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği ; NPI: Nöropsikiyatrik envanter

Hastaların AH başlangıç yaş ortalaması  $71.25 \pm 5.587$  (60-85), ortalama hastalık süresi  $4.05 \pm 3.129$  (1-18 yıl) , GBÖ'ye göre AH evre ortalaması  $4.3 \pm 0.823$  (3-7), günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmeye yönelik Blessed 1 ortalaması  $3.433 \pm 2.263$  (0-8), Blessed 2 ortalaması  $0.925 \pm 2.129$  (0-9), EGYA ortalaması  $14.525 \pm 7.104$  (0-21), psikiyatrik değerlendirme ölçeği NPI ortalaması  $15.225 \pm 13.298$  (0-64), depresyon skoru ortalaması  $3.625 \pm 4.0299$  (0-10) olarak saptanmıştır. (Tablo 4)

**Tablo 5. Hasta ve kontrollerin nörokognitif test ortalamalarının karşılaştırılması**

Özellik	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
MMDT	18.65	7.49	28.58	1.55	<b>0.001</b> <
SBST	43.58	22.82	102.38	13.25	<b>0.001</b> <
Benton yüz tanıma	33.35	15.04	45.95	5.75	<b>0.001</b> <
Kategorik akıcılık	10.23	5.53	18.30	4.91	<b>0.001</b> <

Hastaların nörokognitif testleri MMDT, SBTS, Benton yüz tanıma ve kategorik akıcılık test sonuç ortalaması ve sapmaları sırası ile,  $18.65 \pm 7.49$ ,  $43.58 \pm 22.82$ ,  $33.35 \pm 15.04$ ,  $10.23 \pm 5.53$  olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise yine sırası ile,  $28.58 \pm 1.55$ ,  $102.38 \pm 13.25$ ,  $45.95 \pm 5.75$ ,  $18.30 \pm 4.91$  olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrollerin nörokognitif test ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunda tüm testler anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tümü için  $p < 0.001$  Tablo 5).

**Tablo 6. Hasta ve kontrollerin, AKŞ ve lipid düzey ortalamalarının karşılaştırılması**

Özellik	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
AKŞ(mg/dL)	109.72	31.95	101.05	16.89	0.134
LDL(mg/dL)	113.6	34.41	124.3	31.51	0.153
HDL(mg/dL)	51.07	16.25	56.28	17.46	0.172
TG(mg/dL)	171.1	93.52	156.6	62.73	0.417
Kolestrol(mg/dL)	206.02	45.35	214.42	39.31	0.379

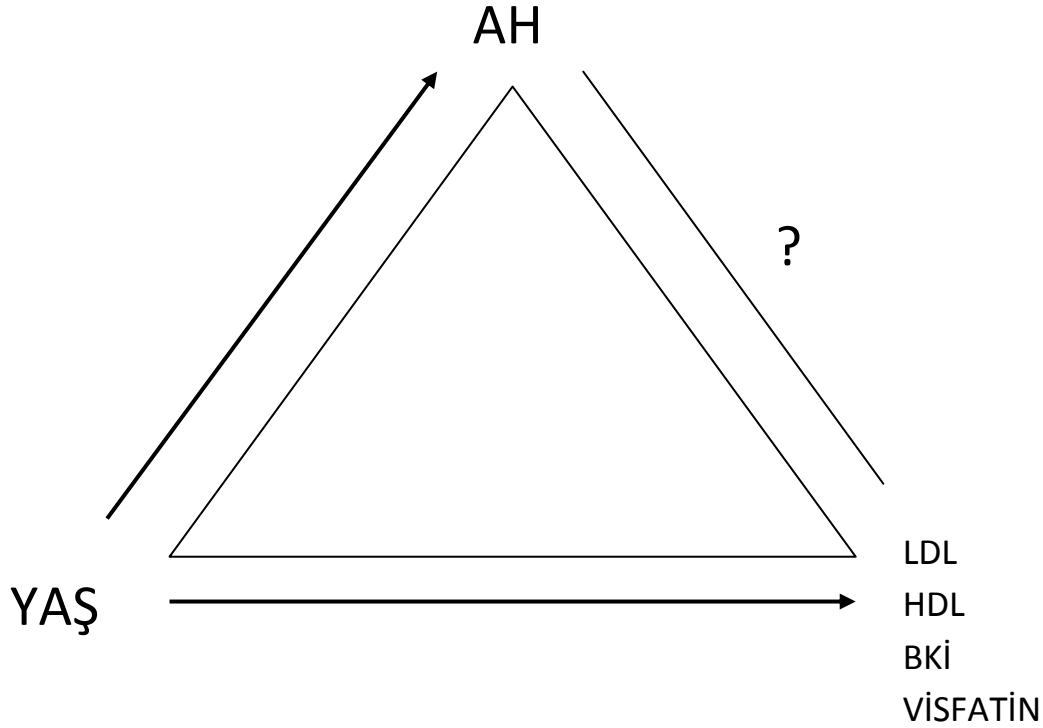
Hastaların AKŞ ve lipid düzey (LDL, HDL, TG, Kolesterol) ortalamaları ve sapmaları sırasıyla, 109.72±31.95, 113.6±34.41, 51.07±16.25, 171.1±93.52, 206.02±45.35'tir. Kontrol grubunda ise yine sırasıyla, 101.05±16.89, 124.3±31.51, 56.28±17.46, 156.6±62.73, 214.42±39.31'dir. Hasta ve kontrollerin AKŞ ve lipid düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubunun AKŞ ve lipid düzey (LDL, HDL, TG, Kolesterol) ortalamaları arasında fark bulunmamıştır (p değeri sırası ile, 0.134, 0.153, 0.172, 0.417, 0.379 Tablo 6 ).

**Tablo 7. Hasta ve kontrollerin, Visfatin ve CRP düzey ortalamalarının karşılaştırılması**

Özellik	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Visfatin (ng/ml)	790.9	127.8	829.9	257.7	<b>0.892</b>
CRP (mg/dL)	12.02	7.47	4.60	1.00	<b>0.329</b>

Adipoz yapıdan sekrete edilen visfatin ve inflamatuvar belirteç olan CRP ortalaması hasta ve kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Hastaların visfatin ortalaması 790.9± 127.8 ng/ml ve CRP ortalaması 12.02±7.47 mg/dL'dir. Kontrollerin ortalamaları sıra ile 829.9±257.7 ng/ml ve 4.60±1.00 mg/dL'dir. Hasta ve kontrol grubunun visfatin ve CRP ortalamaları arasında fark yoktur (p değeri sırası ile, 0.892 ve 0.329 Tablo 7).

Yaş, yaşın etkileyebileceği lipid düzeyleri, visfatin, BKİ bağımsız değişken olarak seçilerek oluşturulan lojistik regresyon modeli ile analiz edildi. Lojistik regresyon analizindeki değişkenlerin seçilme nedeni aşağıdaki şekilde şematize edilmiştir (Şekil 2)



**Şekil 2 . Öngörülen nedensellik bağlantısında yaşın etkisinin test edilme modeli.**

Bu çalışmanın hipotezi olan obezite ve visfatin kan düzeyinin AH gelişimine etkisi aynı zamanda ileri yaştan da etkilendiği için bu karıştırıcı ilişki söz konusu değişkenlerin (LDL, HDL, BKİ, Visfatin) dahil edildiği çok değişkenli analiz lojistik regresyon analizi ile kontrol edildi. Modele bağımlı değişken olarak AH tanısının varlığı, bağımsız değişken olarak da karıştırıcı ilişkisi olabilecek serum LDL, HDL, Visfatin düzeyleri ve BKİ değerleri alınmıştır.

**Tablo 8. AH gelişiminde obezite-inflamasyon değişkenleri ve yaşın etkisinin lojistik regresyon analiz sonuçları**

Değişkenler (Referans kategori)	p	OR	%95 Güven aralığı (OR)	
			Alt	Üst
BKİ (>25)	0.518	0.692	0.227	2.114
LDL (>130 mg/dL)	0.176	0.507	0.189	1.357
HDL (<40 mg/dL)	0.441	1.596	0.486	5.235
Yaş	<b>0.018</b>	<b>1.095</b>	<b>1.016</b>	<b>1.182</b>
Visfatin(ng/dL)	0.932	1.000	1.000	1.000
Sabit	0.032	0.002		

Analiz sonucunda yaşın etkisi de kontrol edilerek obezite-inflamasyonla ilgili tüm değişkenlerin AH gelişiminde etkili olmadığı saptanmıştır ( $p > 0.005$ , Tablo 7). Bu çok değişkenli analizde de ileri yaşın AH gelişiminde etkili olduğu tekrar saptanmıştır ( $p = 0.018$ , Tablo 8).

Analitik olarak hasta ve kontrol grubunun verileri yukarıdaki tablolarda değerlendirildiğinde klinik ve laboratuvar verisinin karşılaştırılmalarında obezitenin AH üzerine etkisi görülmemektedir. Hasta ve kontrol grubunun her biri için gruplar kendi içinde ayrı ayrı olarak bu değişkenler açısından aralarında birliktelik (korelasyon) varlığı da Tablo 9 ve Tablo 10'da verilen korelasyon matrisinde incelenmiştir.

**Tablo 9. Hasta grubunda, AKŞ,LDL,HDL,TG,Total kolesterol, Visfatin, BKİ, CRP, GBÖ, MMDT değerleri arasındaki korelasyonlar**

	AKŞ		LDL		HDL		TG		Kolesterol		Visfatin		BKİ		CRP		GBÖ		MMDT		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
AKŞ	1																				
LDL	0.029	0.860	1																		
HDL	0.205	0.204	0.228	0.156	1																
TG	0.115	0.481	-0.058	0.723	-0.490	0.001	1														
Kolesterol	0.047	0.773	0.836	0.000	0.311	0.051	0.223	0.166	1												
Visfatin	-0.084	0.607	0.105	0.521	0.067	0.679	0.042	0.795	0.210	0.193	1										
BKİ	0.322	0.042	0.077	0.635	0.116	0.477	0.233	0.148	0.126	0.438	0.207	0.200	1								
CRP	-0.025	0.877	-0.126	0.438	-0.077	0.637	-0.193	0.233	-0.179	0.268	-0.110	0.500	-0.189	0.243	1						
GBÖ	-0.101	0.535	0.025	0.880	-0.009	0.954	-0.250	0.120	-0.050	0.761	-0.140	0.390	-0.201	0.214	0.048	0.767	1				
MMDT	0.014	0.929	0.001	0.995	0.097	0.550	0.127	0.436	0.051	0.753	-0.023	0.887	0.066	0.685	0.052	0.748	-0.744	0.000	1		

r\*=Pearson korelasyon sayısı

Tablo 9'deki hasta grubunun ölçüm değerleri ve değerlendirme kriterleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, lipid profili ile ilgili değişkenler kendi içinde ( $r_{LDL-Kolesterol}=0.836$ ,  $p<0.001$ ,  $r_{TG-HDL}=-0.490$ ,  $p=0.001$ ), nörokognitif değerlendirmeler kendi içinde ( $r_{MMDT-GBÖ}=-0.744$ ,  $p<0.001$ ) korele olduğu saptanmıştır. Ancak lipid profili, obezite değerleri ile kognitif değerlendirme ve klinik evre arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

**Tablo 10. Kontrol grubunda, AKŞ,LDL,HDL,TG,Total kolesterol, Visfatin, BKİ, CRP, MMDT değerleri arasındaki korelasyonlar**

	AKŞ		LDL		HDL		TG		Kolesterol		Visfatin		BKİ		CRP		MMDT	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
AKŞ	1																	
LDL	0.010	0.949	1															
HDL	-0.312	0.050	0.262	0.102	1													
TG	0.286	0.074	-0.056	0.731	-0.194	0.231	1											
Kolesterol	-0.129	0.427	0.891	0.000	0.402	0.010	0.115	0.478	1									
Visfatin	0.025	0.877	-0.305	0.056	-0.251	0.119	0.189	0.242	-0.254	0.114	1							
BKİ	0.118	0.467	-0.137	0.400	-0.283	0.077	0.229	0.155	-0.145	0.371	0.249	0.121	1					
CRP	0.075	0.646	0.072	0.658	-0.129	0.429	-0.138	0.397	-0.019	0.908	0.186	0.251	0.007	0.966	1			
MMDT	-0.179	0.268	-0.186	0.251	0.258	0.108	-0.360	0.023	-0.153	0.347	0.242	0.133	-0.163	0.314	0.155	0.340	1	

r\*=Pearson korelasyon sayısı

Tablo 10'daki kontrol grubunun ölçüm değerleri ve değerlendirme kriterleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde, lipid profili ile ilgili değişkenler kendi içinde

( $r_{AKŞ-HDL} = -0.312$ ,  $p=0.050$ ,  $r_{LDL-Kolesterol}=0.891$ ,  $p<0.001$ ,  $r_{HDL-Kolesterol}=0.402$ ,  $p=0.010$ ) korele olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde kognitif durumla obezite değerleri ve lipid profili arasındaki korelasyonlar değerlendirildiğinde MMDT ve serum TG arasında orta düzeyde anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır ( $r_{MMDT-TG} = -0.360$ ,  $p=0.023$ ).



## 6.Tartışma

Günümüzde insanların ortalama yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlılarda görülen sağlık sorunlarının prevalansında artış gözlenmektedir. Alzheimer hastalığı da bu sağlık sorunlarından biridir. Yapılan çalışmalar, klinik bulgular ortaya çıkmadan 15 ile 20 yıl kadar önce nöron yıkımına neden olan patolojik sürecin başlamış olduğunu düşündürmektedir (53). Bu nedenle AH patogenezinde obezite, hiperlipidemi gibi olası önlenbilir risk faktörlerin belirlenmesi hastalığa karşı önleyici yaklaşımların geliştirilebilmesi için önemlidir. Risk altındaki bireylerin önceden belirlenerek koruyucu önlemlerin alınabilmesi bu konuda yapılan güncel çalışmaların ana hedeflerindedir.

Günümüzde Metabolik sendromun (MetS) prevalansında artış izlenmektedir. Bu sendromun bileşenlerinden olan hipertrigliseridemi, düşük HDL ve hipergliseminin demans açısından risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle trigliserid yüksekliği demans sendromlarıyla (özellikle vasküler demans) ilişkili bulunmuştur (54, 55). Bu çalışmada da benzer bir şekilde kontrol grubunda trigliserid düzeyi ile MMDT arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır, ancak bu ilişki hasta grubunda gösterilememiştir. Yine serum HDL ve glikoz düzeyi ile kognitif veriler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışma grubunun örneklem sayısının azlığı, bu ilişkinin net olarak gösterilememesinin en önemli nedeni olarak düşünülmüştür.

Visseral adiposit dokudan köken alan bir sitokin olan Visfatin, inflamasyon, enerji ve glikoz metabolizmasında rol oynar ve insülin benzeri etkiler gösterir. Visfatin'le ilişkili biyolojik süreçlerin bozulduğu hastalıklarda (metabolizma, inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu) Visfatin düzeyi bir biyobelirteç olarak incelenmektedir. Visfatin'in biyobelirteç olarak incelendiği en önemli klinik tablo MetS'dir. Ancak obezite ile Visfatin düzeyini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çoğu araştırmada obez kişilerde Visfatin düzeyi yüksek bulunurken (56, 57, 58), bir araştırmada Visfatin düzeyi ile obezite

arasında bir ilişki saptanmamış (59) bir diğesinde ise Visfatin düzeyi ile obezite arasında ters bir korelasyon bildirilmiştir (60). Obezite hiperkortizolemiye yol açar; hiperkortizolemi ise hipokampal atrofi ile ilişkili bulunmuştur (61, 62). Obezite tarafından uyarılan hiperleptineminin de kognitif disfonksiyonda payı olduğu düşünülmektedir (63). Bu nöroendokrin bozukluklar, beyinde yapısal anormalliklere yol açabilen artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilidir (62, 64). Sonuç olarak C reaktif protein (CRP), IL-6, TNF  $\alpha$  gibi proenflamatuvar belirteçlerin artması ile belirlenebilen, santral ya da total obesiteye bağlı olarak gelişen enflamasyonun da, kognisyon üzerine zararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir (65). AH'da obeziteyi inceleyen toplum temelli ya da uzun süreli takipleri içeren araştırmalarda obezitenin ileri yaşta özellikle kadınlarda demans riskinde, özellikle de AH riskinde, artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Aynı zamanda AH'de prodromal dönemde kilo kaybının prelinik patofizyolojik süreçlerle ilişkilendiren görüşler mevcuttur (66). Stewart ve ark (2005) demansla ilişkili kilo kaybının klinik sendrom başlangıcından çok daha önce başladığı ve tanı konulduğu zamana kadar artarak devam ettiği gösterilmiştir (67). Çalışmamızda istatistiksel analiz sonrası elde edilen sonuçlara göre hasta ve kontrollerin BKİ'leri ile serum Visfatin düzeyi arasında pozitif yada negatif bir korelasyon saptanmamıştır.

Romatoid artrit, psöriazis ve sistemik lupus eritamatozus gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda Visfatin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (19, 20, 68). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında Visfatin düzey artışı yanısıra bu artışın inflamasyon göstergeleri olan TNF $\alpha$  ve CRP düzeyi ile korelasyon saptanmıştır (69). Başka bir çalışmada TNF alfa tedavisi alan romatoid artritli hastalarda visfatin düzeyi ile BKİ, hastalık süresi, sedimentasyon hızı, CRP düzeyi, lipid düzeyleri, insülin duyarlılığı arasında bir korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir (70).

Malign glial kökenli tümörlerde mikroarray çalışmasında Visfatin mRNA artışı saptanmış ve serum Visfatin düzeyi tümörün malignite derecesi ile korele bulunmuştur (71). Araştırmacılar serum Visfatin düzeyinin, astrositomada prognostik bir biyobelirteç olduğunu öne sürmüşlerdir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada akut iskemik serebrovasküler hastalıkta Visfatin düzeyi kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Visfatin düzeyi CRP düzeyi ile korele, LDL düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir (72). Yaptığımız çalışmada Visfatin CRP düzeyi ile korelasyonunun doğrulanamaması Visfatin'in enflamasyonun daha erken döneminde ve kısa süreli değişiklik gösteren özellik taşıdığını düşündürmektedir. Öte yandan bir diğer çalışmada koroner kalp hastalığında ise hastalarla kontroller arasında Visfatin düzeyi fark göstermemiştir. Ayrıca serum Visfatin düzeyi ile MetS'in herhangi bir parametresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (73).

Bu çalışmada AH'nin MetS ile olan ilişkisinden yola çıkarak, MetS'da önemli bir rolü olan adiposit kökenli bir sitokin olan Visfatin proteininin serumdaki düzeyi incelenmiştir. Visfatin'in AH patogenezindeki olası rolü literatürde sadece tek bir derleme ile tanımlanmıştır (74). Bu olası ilişkiyi klinik düzeyde araştıran herhangi bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada hedefimiz ön gördüğümüz bu ilişkiyi AH olgularında araştırmak olmuştur. Ancak elde ettiğimiz sonuçlarda kontrol ve AH olgularının serum Visfatin düzeylerinin arasında istatistiksel anlamlılıkta bir fark bulunamamıştır. Ayrıca Visfatin düzeyi ile enflamasyonun önemli bir belirteci olan CRP ve AKŞ, lipid düzeyleri ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak Visfatin'in demans için tanısal ya da prognostik bir belirleyici olup olamayacağını inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önce periferik kanda ve BOS'ta diğer bir adipoz doku ürünü olan adiponektin düzeyleri HKB, AH ve normal sağlıklı

bireylerde araştırılmış olup, özellikle HKB grubunun BOS adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (75). Ayrıca BOS ve serum adiponektin düzeylerinin arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Erken evre AH ve HKB'de Visfatin'in BOS'ta ve serumda incelenmesi Visfatin'in AH'deki patogenetik rolü ya da tanısal değeri üzerine daha net bilgiler verebilir.

Bu çalışma sınırlılıkları olmakla birlikte serum Visfatin düzeyinin AH için periferik bir biyobelirteç olamayacağını göstermektedir. Ancak Visfatin AH için olmasa da vasküler demans için biyobelirteç olma olasılığını halen korumaktadır. İleride bazı olgularda vasküler demans ve AH ayırıcı tanısı için kullanımının gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz.

## 7. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada kanda visfatin düzeyinin AH için periferik bir biyobelirteç olmadığı düşünülmüştür. Ancak adiponektin gibi BOS'ta araştırılması durumunda patogenezdeki rolü olasılıkla daha net gösterilebilecektir. Ancak periferik biyobelirteçlerin geliştirilmesi uygulama kolaylığı taşıdığı için daha öncelikli bir hedef olmalıdır.

Genetik, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler metabolik hastalıklarda olduğu gibi nörodejeneratif hastalıklarda da risk faktörleri arasında yer alır. Beslenme ile ilgili uyarıların yapılandırıldığı serebral yapılar, özellikle hipotalamus, beyin fonksiyonları ve metabolizma ile ilgili birçok nörokimyasal olayın aktive edildiği ana merkez olarak önem taşır. Hipotalamik – hipopitüer- adrenal aks ile ilgili moleküllerin, örneğin hipokampal glukokortikoid reseptörlerin araştırılması MetS ve AH gibi hastalıkların ilişkisini anlamada yararlı olacaktır.

Visfatin'in patogenez üzerine olası etkisinin araştırılması açısından geçerliliği gösterilmiş biyobelirteçler (BOS f- tau, Amiloid beta düzeyleri, volumetrik MRI ile medial temporal lob ölçümleri veya beyin Flor18-Deoksi-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG PET)) ile doğrulanmış hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırma yapılması daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı örneklem sayısının azlığıdır. Bu açıdan daha geniş, toplum temelli, boylamsal çalışmalar planlanarak Visfatin ve benzer moleküllerin hastalık gelişmeden ve geliştikten sonraki seyirleri incelenerek patogenezdeki olası rolü daha net ortaya konabilir.

Visfatin'in AH patogenezinde ki rolününün araştırılması için visfatin geninin polimorfizminin incelenmesi de uygun olacaktır. Bu noktada çalışmamızın tamamlayıcısı olacak olan böyle bir araştırmayı da aynı zamanda yürütmekteyiz.

## 8. Araştırmanın Üstünlük ve Kısıtlılıkları

Bu çalışma literatürde Visfatin ve AH ilişkisini incelemeye yönelik yapılan ilk klinik çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Daha önce teorik olarak ön görülen bu ilişkinin geçerli olup olmadığı ilk defa araştırılmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları;

- a) İnsülin düzeyi ve insülin direnci için homeostaz model inceleme (HOMO-IR) nin olmayışı
- b) AH için bilinen diğer biyobelirteçlerin bu çalışmada yer almayışı
- c) Örneklem büyüklüğünün azlığıdır.

Ancak bu çalışmanın literatürde öncü çalışma olması nedeni ile bu kısıtlılıkların kabul edilebilir olduğu inancındayız.

## 9.Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC.
2. McKhan AG,Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease, *Neurology*, 34, 939-944, (1984).
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria, *Lancet Neurol.*, 8, 734-46, (2007).
4. Scinto LFM., Daffner KR. Early diagnosis of Alzheimer's disease. Humana press 2000
5. Yaka E., Egrilmez MY., Keskinoglu P., Cavdar Z., Genc Ş., Genc K., Iyilikci L., Yener GG., Biochemical markers in cerebrospinal Fluid (CSF) and evaluation of the effect of CSF on PC12 cell line viability in Alzheimer's disease. *Cell Biochem Funct.* 2009 Aug; 27(6):395-401.
6. Hu Y., He S.S., Wang X. et al., Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol* 160 2002; 1269–1278.
7. Tapiola T., Pirttila T., Mikkonen M, Mehta P. D., Alafuzoff I., Koivisto K., Soininen H. Three year follow up of cerebrospinal fluid tau,  $\beta$ -amyloid 42 and 40 concentrations in Alzheimer's disease. *Neuroscience Lett* 280, 2000; 119–122.

8. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam MM. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:931-937.
9. Rasmussen DX, Brasndt J, Steele C, Hedreen IC, Troncoso JC, Folstein MF. Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer disease and clinical features of patients with non-Alzheimer disease neuropathology. *Alzheimer Dis Related Disorders* 1996;10:180-188
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh GR, Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–198.
11. Blessed G. Blessed-Roth Dementia Scale. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:705-708.
12. Reisberg B., Ferris SH., de Leon MJ., Crook T The Global Deterioration Scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 139:1136-9
13. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Pichichero G, Capurso SA, Capurso A, Solfrizzi V. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev.* 2006; 51(2):275-92.
14. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical Science* 2008;114: 275–288.
15. Alberici A, Bocchio L, Geroldi C, Zanardini R, Bonomini C, Bugari G, Iacobello C, Caimi L, Gennarelli M, Zanetti O, Valerio A, Nisoli E, Borroni B, Padovani A. Serum leptin levels are higher in females affected by frontotemporal lobar degeneration than Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 ;79(6):712-5.



16. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(1):98-104.
17. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005307:426-30.
18. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2004; 279:50754-63.
19. Nowell, MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS, Bryant-Greenwood G, Jones SA. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin- 6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2084–2095.
20. Koczan D, Guthke R, Thiesen HJ, Ibrahim SM, Kundt G, Krentz H, Gross G, Kunz M. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur. J. Dermatol.* 2005; 15: 251–257.
21. Johansson LM, Johansson LE, Ridderstråle M. The visfatin (PBEF1) G-948T gene polymorphism is associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects. *Metabolism.* 2008 Nov;57(11):1558-62.
22. Mecocci P. Oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A continuum. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2004; 6:159-163,.

23. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23:134-147.
24. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology.* 2000;54:S4-S9.
25. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1524-1528.
26. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:260-268.
27. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005;64:277-281.
28. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138:353-364.
29. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-886.
30. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimerdisease and vascular dementia. *Arch Neurol.* 2004;61:705-714.
31. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology.* 2000;19:141-148.
32. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res.* 2003;72:141-146.

33. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004;63:658-663.
34. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61:661-666.
35. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD Jr, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010; 77(1):82-102.
36. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7:45-61.
37. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1998;105:423-438.
38. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2255-2260
39. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292:2237-2242.
40. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*. 2006;67:843-847.
41. Hye A, Lynham S, Thambisetty M, Causevic M, Campbell J, Byers HL, Hooper C, Rijdsdijk F, Tabrizi SJ, Banner S, Shaw CE, Foy C, Poppe M, Archer N, Hamilton G, Powell J, Brown RG, Sham P, Ward M, Lovestone S. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 ;129(Pt 11):3042-50.

42. Kálmán J, Kitajka K, Pákási M, Zvara A, Juhász A, Vincze G, Janka Z, Puskás LG. Gene expression profile analysis of lymphocytes from Alzheimer's patients. *Psychiatr Genet.* 2005 ;15(1):1-6.
43. Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, Friedman LF, Galasko DR, Jutel M, Karydas A, Kaye JA, Leszek J, Miller BL, Minthon L, Quinn JF, Rabinovici GD, Robinson WH, Sabbagh MN, So YT, Sparks DL, Tabaton M, Tinklenberg J, Yesavage JA, Tibshirani R, Wyss-Coray T. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med.* 2007; 13(11):1359-62.
44. Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev.* 2009 ; 61(2):69-80.
45. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol.* 2002;32:3225-34.
46. Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr.* 2010 ;2:21.
47. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 2–11.
48. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 24(11):1242-50.
49. Öktem Ö Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. (1992) *Nöropsikoloji arşivi*, 29: 196-206.

50. Öktem Ö, Keskinlik C:”Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türk Toplumunu Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu” (1998).
51. Öktem Ö, Djalaei A:Normal Deneklerde Frontal Hasara Duyarlı Olan Sözel Akıcılık Testleri Performansına Yaş ve EğitiminEtkisi(2006).
52. 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? *Int Psychogeriatr.* 2000; 12(2):163-72.
53. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004; 35:199-206
54. Raffaitin, C., Gin, H., Empana, J.P., Helmer, C., Berr, C., Tzourio, C., Portet, F., Dartigues, J.F., Alperovitch, A., Barberger-Gateau, P.,. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer’s disease or vascular dementia: the Three-City Study.*Diabetes Care* 32, 2009 169–174.
55. Solfrizzi, V., Scafato, E., Capurso, C., D’Introno, A., Colacicco, A.M., Frisardi, V., Vendemiale, G., Baldereschi, M., Crepaldi, G., Di Carlo, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Inzitari, D., Maggi, S., Capurso, A., Panza, F., Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia. *The Italian Longitudinal Study on Aging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 2010, 433–440.
56. Filippatos TD, Deremezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30: 323–326.
57. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007; 56:565–570.

58. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.
59. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Lai MM, Lin CC. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56:1216–1220.
60. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G, Vettor R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3165–3170.
61. Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol.* 1999; 34:721-732.
62. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(suppl 2):S80-S85.
63. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 2002; 113:607-615.
64. Waldstein SR, Siegel EL, Lefkowitz D, et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004; 35:1294-1298.
65. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology.* 2003;61:76-80.
66. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005; 65(6):892-7.

67. Stewart, R., Masaki, K., Xue, Q.L., Peila, R., Petrovitch, H., White, L.R., Launer, L.J., A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch. Neurol.* 2005; 62, 55–60.
68. Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A, Afeltra A. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J Rheumatol.* 2009; 36(2):295-7.
69. Liu X, Ji Y, Chen J, Li S, Luo F. Circulating visfatin in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition.* 2009;25(4):373-8.
70. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Miranda-Fillooy JA, de Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(1):56-62.
71. Reddy PS, Umesh S, Thota B, Tandon A, Pandey P, Hegde AS, Balasubramaniam A, Chandramouli BA, Santosh V, Rao MR, Kondaiiah P, Somasundaram K. PBEF1/NAmPRTase/Visfatin: a potential malignant astrocytoma/glioblastoma serum marker with prognostic value. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(5):663-8.
72. Lu LF, Yang SS, Wang CP, Hung WC, Yu TH, Chiu CA, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke. *J of Stroke and Cerebrovascular Dis.* 2009; 18: 354-359.
73. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, Oh DJ, Park CG. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(2):203-7.
74. Adams JD Jr. Alzheimer's disease, ceramide, visfatin and NAD. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008; 7(6):492-8. Review.

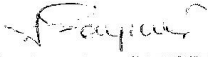
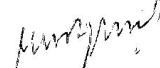

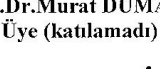
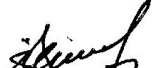


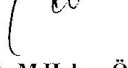


75. Une K, Takei YA, Tomita N, Asamura T, Ohru T, Furukawa K, Arai H. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*.2010 [Epub ahead of print]



## 10.Ekler

### Ek 1-Etik kurul onayı

#### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

<p><b><u>Etik Kurul Üyeleri</u></b> Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Doç.Dr.Servet AKAR Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p>	<p><b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</b></p> <p>Etik Kurulumuza 11 Haziran 2009 tarihinde başvuran; 190/2009 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimleri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr. Şermin GENÇ proje yöneticisi Dr. Doğan TUNALI'nın sorumlusu olduğu, <b>“Alzheimer Hastalığında (AD), Kandaki Visfatin Düzeyinin belirlenmesi”</b> isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> <b>Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER</b> Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p> <p> <b>Prof.Dr.Mustafa SEÇİL</b> Üye</p> <p> <b>Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK</b> Üye</p> <p> <b>Doç.Dr.Murat DUMAN</b> Üye (katılmadı)</p> <p> <b>Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN</b> Üye</p> <p> <b>Prof.Dr.Tunç ALKIN</b> Başkan Yardımcısı</p> <p> <b>Doç.Dr.Güven ASLAN</b> Üye</p> <p> <b>Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR</b> Üye(katılmadı)</p> <p> <b>Doç.Dr.Servet AKAR</b> Üye</p> <p> <b>Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN</b> Üye</p> <p><b>Etik Kurul Sekreteri</b> Hatice İĞCI</p> <p><b>Yunus KARSLI</b> Üye (katılmadı)</p> <p>Tel: 0232 412 22 54</p>
---	--

## Ek 2-MMDT formu

**Revize sMMDT-eğitimi (5 yıl ve üzeri)** (Keskinoglu ve ark, int J Geriatr Psychiatry 2009)  
(Toplam maksimum skor: 30/30)

### **ORYANTASYON**

(5) yıl, mesim. ay, ayın kaçı, haftanın günü

(5) hangi lke, Őehir, semt, bina, kaçıncı kat

### **KAYITLAMA**

(3) "Size birazdan söyleyeceğim  kelimeyi dikkatlice dinleyin. Ben bitirdikten sonra tekrarlayın, sonra size tekrar soracağım. aklınızda tutmaya çalışın" "MASA, BAYRAK, ELBİSE" hastaya bir defada yavaşça söylenir. Hastanın ilk tekrarındaki kelimelerin sayısı skoru belirler) Kayıtlamanın tamamlanması için  kelime 5 kez tekrarlanır. 20 sn süre tanır. Her doğru kelime 1 puan

### **HESAP YAPMA**

(3) "100den geriye 3'er çıkartarak sayın" Beş kez çıkarma işleminden sonra işlem bitirilir (97, 94, 91, 88, 85) Her doğru işlem 1 puan (eğer 97, 95, 92, 89, 86 demişse sadece 97-95 basamağındaki yanlış işleme puan verilmez, diğerleri toplam 4 doğru olarak puanlanır ). Bu işlemden tam puan almazsa "DÜNYA" kelimesinde bulunan harfleri son harften başlayıp geriye doğru saymanızı isteyeceğim. nce test uygulanan kişiye harfler düz Şeklinde hecelettirilir ("d,, n, y, a"). Sonra harfleri sondan başa söylemesi istenir. Yanlış harf söylenince puan verilmez. Yanlış harften sonraki gelen harften devam etmesi durumunda işlemin devamına puan verilir. Her doğru harf 1 puan (a-y-n--d). Hangi işlemden ( "100-3" veya "DÜNYA" ) daha yüksek puan alırsa, o puan kaydedilir.

### **HATIRLAMA**

(3) "Biraz önce tekrarladđınız kelimeleri hatırlamanızı istiyorum" MASA-BAYRAK-ELBİSE.

### **LİSAN**

(2) Adlandırma: Saat ve kalem gösterilerek adı sorulur. En çok 20 sn beklenir. Doğru her yanıt için **1 puan** verilir

(1) Tekrarlama: "Biraz sonra size söyleyeceğim cümleyi dikkatlice dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar ediniz" Eğer, fakat, hayır kelimelerini istemiyorum" denir. En çok 20 sn beklenir. Tam söylenen cümle için 1 puan verilir.

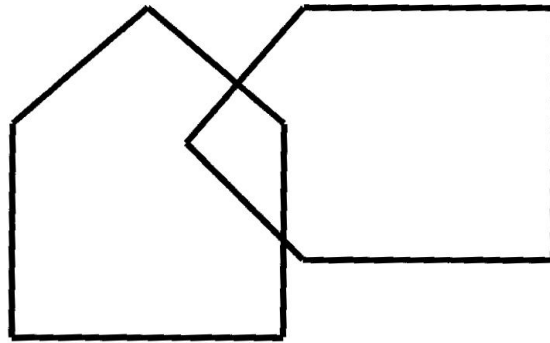
(3) Anlama: Öncelikle yemeği hangi eli ile yediği gibi basit bir soru ile dominant elin hangisi olduğu öğrenilir. Daha sonra 3 aşamalı her iki eli kullanacağı iř tarif edilir. "şimdi size bir kağıt vereceğim. İlk olarak kağıdı sol (nondominant) elinize alınız, sonra kağıdı ikiye katlayınız ve yere bırakınız." 3 puandır.  işlem tarif edilmiştir, en çok 30 sn beklenir, doğru her işleme 1 puan verilir

(1) Okuma: Boş bir kağıtta yazılı bulunan "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı gösterilir ve yazılı olan emrin yapılması istenir.

(1) Cümle yazma: Boş bir kağıt verilerken test uygulanan kişinin kendi yaşantısı ile ilgili-evi, çocuğu vb.-mantıklı bir cümle yazması istenir. Özne, nesne ve yüklemleri olan anlamlı cümle doğru kabul edilir, harf atlaması veya gramer hataları kabul edilir.

### **ŞEKİL KOPYESİ**

(1) Aşağıdaki Şekil gösterilir, hastadan verilen boş kağıda Őekle bakarak aynısını çizmesi istenir. İki beşgen ve beşgenlerin keşişiminde bir dörtgen varsa puan verilir.



## Ek 2-MMDT formu

### DÜZENLENMİŞ STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST(eğitimsizlerde)

Ad Soyad: Yaş: Eğitim: 0. OYD 1. OY 2. .... yıl

Aktif el: 0. Sağ el 1. Sol el Toplam Puan:

	Puan
<b>YÖNELİM (Toplam puan 10)</b>	
1. Şu an sabah mı, öğle mi, öğleden sonra mı, akşam mı, gece mi?	.....
2. Bu gün haftanın hangi günündeyiz?	.....
3. Şu an ayın başı mı, ortası mı, sonu mu?	.....
4. Hangi aydayız?	.....
5. Hangi mevsimdeyiz?	.....
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	.....
6. Yaşadığımız ülkenin başbakanının ismi nedir?	.....
6. Başbakanın ismi nedir?	.....
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	.....
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	.....
8. Şu an bulunduğunuz mahalle/köy neresidir?	.....
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	.....
10. Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	.....
<b>KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)</b>	
11. Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanırır) Her doğru isim 1 puan	.....
<b>DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)</b>	
12. Haftanın günlerini Pazar gününden başlayıp geriye doğru söyleyin. Her doğru gün 1 puan (Pazar, Cumartesi, Cuma, Perşembe, Çarşamba, Salı)	.....
<b>HATIRLAMA (Toplam puan 3)</b>	
13. Yukarıda tekrar ettiğiniz <u>kelimelerden hatırladıklarınızı</u> söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)	.....
<b>LİSAN (Toplam puan 9)</b>	
14. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn tut) (2 puan)	.....

Silinmiş: /

Silinmiş: /

Ek 3-SBST formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ  
( B Listesi )

An.Bel :  
Öğ. P :

EYÖ :  
Ken.Hat :

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
Sıra	Bekçi	Kuş	Ayakkabı	Ocak	Dağ	Gözlük	Havlu	Bulut	Kayık	Kuzu	Tüfek	Kalem	Camii	Balık	
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
U															
S															
B															
T															
Top.Hat :															

### Ek 3-SBST formu

SIR  
SIRA  
SINIF  
BEKÇİ  
POLİS  
BEKLEMEK  
KUŞ  
KUMRU  
AYAK  
AYAKKABI  
ÇORAP  
OCAK  
ATEŞ  
ORDU  
DAĞ  
DAMAR  
TEPE  
GÖZ  
GÖZLÜK  
HAVAN  
SABUN  
HAVLU

BULUT  
HAVA  
BURUN  
KAYDIRAK  
SANDAL  
KAYIK  
KUZU  
KURT  
KOYUN  
TÜFEK  
TÜNEK  
TABANCA  
KALEM  
SILGI  
KALE  
CAMİ  
CAM  
HOCA  
DENİZ  
BALIK  
BALINA

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

## Ek 4-Benton yüz tanıma testi formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI  
NÖROPSİKOLOJİ LABORATUVARI

### YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Eğitim Durumu: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
Doğum Tarihi: \_\_\_\_\_ Yaşı: \_\_\_\_\_ Cinsiyeti: K E El Tercih: Sağ Sol

#### Puan Dönüştürme

Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No.	Doğru Cevaplar					
27	54	1	5 _____				1	2 3 4 6
26	52	2	1 _____				2	3 4 5 6
25	50	3	2 _____				1	3 4 5 6
24	49	4	3 _____				1	2 4 5 6
23	47	5	6 _____				1	2 3 4 5
22	45	6	2 _____				1	3 4 5 6
21	43							
20	41							
19	39	7	2 _____	5 _____	6 _____		1	3 4
18	37	8	1 _____	3 _____	4 _____		2	5 6
17	36	9	2 _____	4 _____	6 _____		1	3 5
16	34	10	2 _____	5 _____	6 _____		1	3 4
15	32	11	1 _____	4 _____	6 _____		2	3 5
14	30	12	2 _____	3 _____	6 _____		1	4 5
13	28	13	1 _____	3 _____	5 _____		2	4 6
12	27							
11	25							

#### UZUN FORM (UF) İÇİN GERİ KALAN İTEMLER

14	1 _____	3 _____	5 _____	2	4	6
15	2 _____	3 _____	4 _____	1	5	6
16	2 _____	4 _____	5 _____	1	3	6
17	1 _____	4 _____	6 _____	2	3	5
18	3 _____	4 _____	6 _____	1	2	5
19	2 _____	3 _____	4 _____	1	5	6
20	1 _____	2 _____	3 _____	4	5	6
21	1 _____	5 _____	6 _____	2	3	4
22	2 _____	4 _____	5 _____	1	3	6

Eğer kısa form kullanıldıysa;  
önce uzun form puanını bulun,  
sonra buna düzeltme puanını  
ekleyin.

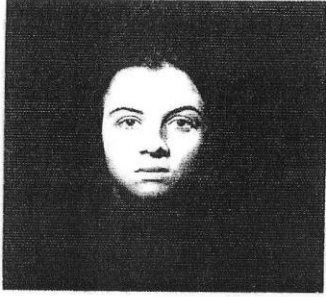
KF puanı \_\_\_\_\_ UF puanı \_\_\_\_\_  
Düzeltilme \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

Düzeltilme Uzun Form Puanı \_\_\_\_\_

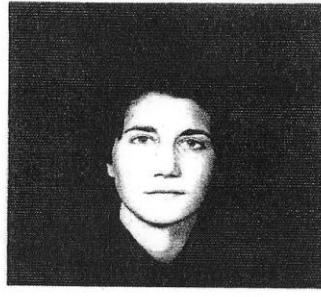
Normal: 41-54 Sınırdaki: 39-40 Ort: Boz: 37-38 İleri Boz: <37

Notlar:

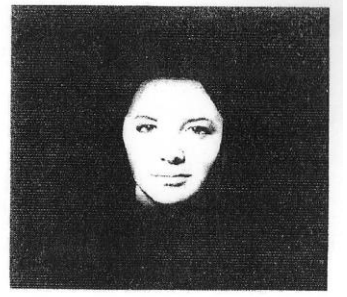
**Ek 4-Benton yüz tanıma testi formu**



1



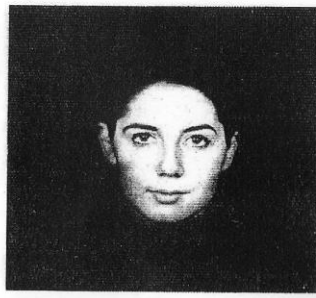
2



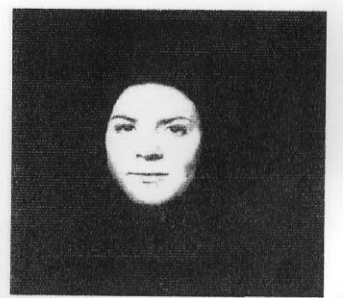
3



4



5



6