

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALZHEİMER HASTALIĞI'NA YATKINLIKTA
VİSFATİN -948 G-T POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

UFUK VURGUN

TEMEL SİNİRBİLİMLERİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR 2010

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2009970148

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALZHEİMER HASTALIĞI'NA YATKINLIKTA
VİSFATİN -948 G-T POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

TEMEL SİNİRBİLİMLERİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

UFUK VURGUN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Şermin Genç

Bu araştırma; TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı, 109S283 kodu ile desteklenmiştir.

Tez Kodu: DEU.HSI.MSc-2009970148

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı öğrencisi **Ufuk VURGUN**, “Alzheimer Hastalığı’na Yatkınlıkta -948 G-T Polimorfizminin Etkisi” konulu Yüksek Lisans Tezini 10.01.2011 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	5
1.2. Araştırmanın Amacı	5
1.3. Araştırmanın Hipotezi	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Alzheimer Hastalığı	6
2.2 Alzheimer Hastalığı ve Metabolik Sendrom Birlikteliği	11
2.3 Visfatin	12
2.4 Visfatin Gen Polimorfizmi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Araştırmanın Tipi	14
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	14
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	14
3.4. Çalışma Materyali	14

3.5. Araştırmanın Değişkenleri	14
3.6. Veri Toplama Araçları	15
3.6.1 Demografik Veri Toplama	15
3.6.2 Nöropsikolojik Veri Toplama	15
3.6.3 Visfatin –948 G-T polimorfizmi için veri toplama	16
3.7. Araştırma Planı	19
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	19
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları	20
3.10. Etik Kurul Onayı	20
4.BULGULAR	21
4.1 Demografik Veriler	21
4.2 Genetik Veriler	25
5.TARTIŞMA	27
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	29
7.KAYNAKLAR	30
8.EKLER	35

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımı	21
Tablo 2: Hasta ve kontrollerin yaş ve eğitim yıl ortalamaları	22
Tablo 3: AH olgularının hastalık ile ilgili klinik veri ve nöropsikiyatrik test ortalamaları	22
Tablo 4: Hasta ve kontrollerin nörokognitif test ortalamalarının karşılaştırılması	23
Tablo 5: Hasta ve kontrollerin, AKŞ ve lipid düzey ortalamalarının karşılaştırılması	24
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun Hardy Weinberg eşitliğine uygunluğu	26
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun genotip özelliklerinin karşılaştırılması	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Örneklerin PCR çalışması için hazırlanması	17
Şekil 2: Örneklerin PCR cihazına yerleştirilmesi	18
Şekil 3: PCR cihazının işlemi yürütmesi	18
Şekil 4: Visfatin geni -948 G-T polimorfizm erime eğrisi sonuçları	25

KISALTMALAR DİZİNİ

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

Alzheimer Hastalığı (AH)

Amiloid plaklar (AP)

Nörofibriler yumaklar (NFY)

Manyetik rezonans inceleme (MRİ)

Medial temporal lob (MTL)

Beyin omurilik sıvısı (BOS)

Fosforile tau (f-tau)

Amiloid β (A β)

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 α)

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)

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca; bilgi ve deneyimini esirgemeyen, öğretmen, eğitmen, yol gösterici ve idareci rolünü üstlenen, çalışmanın her aşamasında, günün her saatinde, hatta en meşgul durumlarında bile ulaşıp, görüş alışverişi yapabildiğim danışmanım ve hocam Doç. Dr. Şermin GENÇ'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamızın fikrini ortaya atan, ekip olarak ne çalışırsak çalışalım, bizi bilimsel fikir, bilgi ve materyal açısından destekleyen Doç. Dr. Kemal Kürşad GENÇ'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Hastalarından, koordine etmesi gereken çalışmalara kadar dolu bir programı olmasına rağmen, sanki tek uğraşı bizim araştırmamızmış gibi bize yardımcı olan, araştırmamızın her aşamasını bizzat takip eden, çalışma kaynağımızı sağlayan, hocam; Prof. Dr. Görsev YENER'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Araştırmanın başladığı gün iki yabancı; tamamlandığı bu gün ise gerçek abla – kardeş olduğumuz, Uzm. Dr. Özlem ŞAHİN'e yardımı, desteği, ilgisi, ablalığı için teşekkür ederim.

Araştırma süresince; gerek deneylerin yapım aşamasında, gerekse veri analizi ve şekle dönüştürülmesi sırasında, her türlü yardım ve desteği için takım arkadaşım Kemal Uğur TÜFEKÇİ'ye teşekkür ederim. Araştırmamın başından beri yanımda olan ekip arkadaşlarım; Banu ÇİDİK, Serpen DURNAOĞLU, Gülfem ÖNER, Zeynep ZADEOĞLULARI ve Ezgi BAYIN'a teşekkür ederim.

Hayata, insanlara ve olaylara bakışımı değiştiren tarih öğretmenim Handan ŞİMŞEK'e ve bu gün bu noktada, bu kariyerde ve bu bilinçte olmamı sağlayan biyoloji öğretmenim Ayşe İhsan PINAR' teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu gün maddi ve manevi sahip olduğum her şey için annem Nur VURGUN ve babam Hasan VURGUN'a teşekkür ederim.

Saygılarımla

Ufuk VURGUN

Alzheimer Hastalığı'na Yatkınlıkta Visfatin -948 G-T Polimorfizminin Etkisi

Ufuk VURGUN, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimleri A.B.D.

ÖZET

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. AH'da erken tanı ve hastalığın erken evrelerinde müdahale, tedavinin etkinliği açısından büyük önem taşır. Bu sebeple sağlıklı bireylerde olası bir yatkınlığın tespiti hastalığa karşı alınabilecek önlemler bakımından yararlı olacaktır. Araştırmamızda adiposit kökenli bir sitokin olan Visfatin'in -948 G-T polimorfizminin AH'na yatkınlıktaki etkisi incelenmiştir.

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. Hasta ve kontrollere Mini Mental Durum Testi (MMDT), Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Benton Yüz Tanıma Testi, Kategorik Akıcılık Testi uygulanmıştır. AH ve kontrol olgularının kan örneklerinden Visfatin -948 G-T polimorfizmi real-time PCR ile allel spesifik primerler kullanılarak erime eğrisi analizi ile incelenmiştir. Visfatin -948 G-T polimorfizmi dışında serum açlık kan şekeri (AKŞ), Low Density Lipid (LDL), High Density Lipid (HDL), trigliserid, total kolesterol ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri de ölçülmüştür.

AH ve kontrol grubu -948 G-T polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki örnekleme Visfatin -948 G-T polimorfizminin AH'na yatkınlığa neden olmadığı saptanmıştır. Ayrıca klinik bulgularla -948 G-T polimorfizmi arasında da bir ilişki saptanamamıştır. AH patogeneğinde Visfatin'in olası rolünü araştırarak daha geniş örneklem grubunda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Visfatin, PCR, demans, polimorfizm, sitokin

The Effect of Visfatin -948 G-T Polymorphism in Predisposition for Alzheimer's Disease

ABSTRACT

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. Early diagnosis and treatment at early stages are very important at AD for the efficacy of treatment. Pointing out a possible predisposition will be helpful for taking precautions against AD. In our study, we examined the effect of Visfatin -948 G-T polymorphism as a predisposition for AD.

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 studied -948 G-T polymorphism from AD patients and healthy controls peripheral blood samples with real-time PCR using allele specific primer and melting curve analysis. Beside -948 G-T polymorphism we investigated serum fasting glucose levels (FGL), LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol and C-Reactive Protein (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.

There were no significant difference between patients and healthy cases for -948 G-T polymorphism.

According to our experiment group, we show that the -948 G-T polymorphism does not cause predisposition for AD. Future studies with larger numbers of patients and controls are necessary to clarify exact role of Visfatin in AD pathogenesis.

Keywords: Alzheimer's Disease, Visfatin, PCR, Dementia, Polymorphism, Cytokine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Alzheimer Hastalığı (AH) ileri yaşta gözlenen nörodejeneratif bir hastalıktır. Kognitif fonksiyonlarda kayıp ile giden ilerleyici bir demans nedenidir. Hastalığın tanısı demansa neden olan diğer nedenlerin yokluğu ile “Olası AH” olarak yapılmaktadır. Kesin tanısı ise post-mortem dönemde beyin incelemesinde AH’na özgü olan amiloid plak ve senil plakların varlığı ile yapılabilmektedir. Kesin tanısı post-mortem olarak yapılabilen AH gibi bir hastalıkta, hastalık tanısına katkı sağlayacak biyobelirteçlere ihtiyaç söz konusudur. AH’de incelenen biyomarkır, hastalığın tanısında, prognozun belirlenmesinde katkı sağlayabileceği gibi hastalığa yatkınlığı da belirleyebilir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Alzheimer Hastalığı ile, diyabet, Metabolik Sendrom (MetS) gibi hastalıklar ilişkilidir. Visfatin -948 G-T polimorfizminin insülin düzeyi ve Metabolik Sendroma yatkınlıkta rolü ortaya konmuştur. AH – MetS ilişkisinden yola çıkarak, -948 G-T polimorfizminin, AH’na da yatkınlıkta rol oynayabileceğini düşündük.

Çalışmamızın amacı Visfatin -948 G-T polimorfizminin AH’da yatkınlığa yol açıp açmadığının belirlenmesidir.

1.3. Araştırmanın Hipotezi

H1: Alzheimer Hastalığı’na yatkınlıkta, -948 G-T polimorfizmi rol oynar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alzheimer Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

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 (American Psychiatric Assoc., 1994). Demansta etkilenen bilişsel işlevler genel zeka, öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir.

Alzheimer Hastalığı (AH) ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. İlerleyici demansla dört buçuk 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 (Markesbery, 1997).

2.1.2 Epidemiyoloji

AH demansların en yaygın tipidir. 65 yaş üzerinde sıklığı yüzde beş 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 (McKhan, 1984).

2.1.3 Tanı

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) atrofi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri girmiştir (Dubois, 2007). AH tanı kriterleri arasında yer alan BOS bulgusu ise artmış fosforile tau (f-tau) ve azalmış Amiloid β (A β)'dir (Dubois, 2007). Hem görüntüleme hem BOS biyobelirteçleri AH tanısını destekleyici özelliktedir. Bu nedenle halen AH'nın kesin tanısında kullanılacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. BOS'un elde edilme zorluğu nedeniyle günümüzde AH'nın tanısına katkı sağlayacak biyobelirteç arayışları hem BOS örneklerinde hem de periferik kan serumu 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) kullanılır. NINCDS-ADRDA kriterleri bellek veya lisan görsel-uzaysal yetiler veya yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerde bozulmayı şart koşar (Scinto, 2000). Kriterlerin gerçekleştirildiği tipik tabloya NINCDS-ADRDA ile 'Muhtemel Alzheimer hastalığı' (MAH) denmektedir.

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);
- laboratuvar da:
 - 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 seyirde 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

Özelleşmiş kliniklerde yapılmış olan postmortem çalışmalara göre, NINCDS-ADRDA tanı kriterine göre tanı doğruluğunun %90'a yaklaştığı, BOS belirteçlerinden f-tau ve A β 42'nin kombine kullanılması durumunda ise duyarlılığın %73.3, özgüllüğün %80 olduğu görülmüştür (Yaka, 2009; Hu, 2002; Tapiola, 2000; Prince, 1993; Rasmussen, 1996).

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) (Folstein, 1975) ve Blessed Demans Skalası-günlük yaşam aktiviteleri (Blessed, 1988), Reisberg'in 'Global Bozulma Ölçeği' (GBÖ) dir (Reisberg, 1982). Bu testler, demans veya kognitif bozukluk için boyamsal kullanıldıklarında bir tarama aracı olabilir ve zaman içinde entellektüel durumdaki kötüleşmenin bir ölçütü olarak işlev görür.

2.1.4 Patogenez

Amiloid Prekürsör Protein (APP)'in metabolizma bozukluğunun AH'nın patogenezinde ana role sahip olduğu öne sürülmektedir. Bu hipotezin başlangıcı, 21 kromozomda yerleşen APP genindeki mutasyonları erken yaş başlangıçlı Familial Alzheimer Hastalığı (FAH)'na yol açtığı bulunmasıyla başlamıştır. Hipotezi destekleyen bir başka bulgu ise Down Sendromunda 21 kromozomun dolayısıyla da APP geninin ekstra bir kopyası daha bulunur. Bu hastalarda daha sıklıkla AH gözlenmektedir. Down Sendromunda fazladan var olan APP geninin, gen dozaj etkisi ile AH gelişimine yol açtığı öne sürülmüştür. Bu hipotezin temelini fibriler yapıdaki amiloidin hastalığın başlangıcında yer aldığı ve patogenezini başlattığıdır. Bunun en güzel kanıtı AH'da hastalığın klinik şiddeti ile postmortem plak sayısının korele olmasıdır. Daha iyi bir korelasyon çözünen A β ile kognitif bozulma arasında saptanmıştır (Yates, 2007).

A β , APP'in α ve β sekretazlar tarafından kesilmesi ile oluşur. APP tek bir transmembran bölgesine sahiptir. APP, periferde daha çok α sekretaz aktivitesi ile parçalanır. Nöronal hücrelerde APP daha çok β sekretazlar ile parçalanır. Bunun sonucunda membrana bağlı ve intakt A β içeren membran-bağlı C-terminal fragment (CTF/C99) oluşur. Bu daha sonra γ sekretaz tarafından tekrar membran bölümünün ortasından parçalanır, serbest amiloid fragmanları oluşur. β sekretaz aktivitesi gösteren en önemli enzim, Membran bağlı aspartil proteaz β -APP parçalayıcı enzim (BACE)'dir. γ sekretazlar APP birden fazla bölgeden kesilmesini sağlar. Presenilin 1 ve 2, γ sekretaz aktivitesi gösteren proteinlerdir (Evin, 2003) APP'in bu yolla parçalanması amiloidojenik yol olarak adlandırılır ve daha çok nöronlarda rastlanır. Non-amiloidojenik yol ise daha çok periferde gözlenir ve α sekretaz aktivitesi ile gerçekleşir.

Nörofibriler Yumaklar (NFY)'lar nöronal yıkımın en fazla olduğu beyin bölgelerinde görülür ve demansın şiddeti ile koreledir. 1 kromozomda yer alan tau gen mutasyonları Frontotemporal Demans adını alan bir klinik tabloya yol açar. Bu hastalıkta AH'da gözlenen NFY'lar saptanır. Nörodejenerasyonun frontal ve temporal bölgede sınırlı olduğu bu tabloda A β patolojisi gözlenmez. Tüm bu bulgular amiloid hipotezinin hastalığın başlangıcında yer aldığını, tau ile ilişkili patolojinin ise daha sonradan ortaya çıktığını desteklemektedir (Yates, 2007).

2.1.5 Genetik

AH'nın önemli bir kısmını sporadik olgular oluşturmaktadır. %2 gibi az bir kısmında genetik özellik göstermektedir. APP'de 25'den fazla, 150'den fazla PSEN1 geninde ve 10'un üzerinde PSEN2 geninde mutasyon saptanmıştır. PSEN1 gen ürünü presenilin1, PSEN2 gen ürünü presenilin2, APP parçalanmasında rol alan γ sekretaz ailesinin bir üyesidir. Tüm mutasyonlar A β 42 üretiminde artışa yol açar (Yates, 2007).

ApoE geni kolesterol metabolizmasında görevli olan Apolipoprotein E'yi kodlamaktadır. ApoE geninin 3 ana alleli vardır: • 2, • 3 ve • 4. Genel popülasyonda • 3 en yaygın varyantıdır. • 4 varyantının varlığı geç yaş başlangıçlı AH'na yatkınlıkta artış ile koreledir. Ancak bu allelin varlığı, AH'nın gelişeceğinin kesin göstergesi değildir (Yates, 2007).

2.2 Alzheimer Hastalığı ve Metabolik Sendrom Birlikteliği

Metabolik sendrom (MetS), kişide Diabet olmaksızın abdominal obezite, düşük HDL, hipertansiyon, hiperglisemi ve hipertrigliserideminin ortaya çıktığı klinik tablodur. Bu bulgulara kan plazmasındaki glikoz miktarının artışı, insülin direnci, inflamatuvar faktörlerinin ve adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin (adipokin) düzeyinde değişiklikler eklenir (Milionis, 2008).

MetS, ileri yaşlarda diyabet ve kardiovasküler hastalık ve Vasküler demans (VD) riskini arttırır.

Epidemiyolojik çalışmalar AH ile MetS arasında bir ilişkiyi ortaya koyamamıştır. Ancak MetS'un komponentleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve hiperinsülinemi AH için risk faktörleridir. Bununda ötesinde yüksek lipid alımı ile hayvanlarda AH'daki patolojik amiloid birikimleri oluşturulmuştur. Ayrıca lipid düşürücü ilaçlardan statinlerin AH gelişimini önlediği ve amiloid birikimleri azalttığı gösterilmiştir (Panza, 2006).

Epidemiyolojik veriler AH ve MetS arasında bir ilişki ortaya koyamamakla birlikte patogeneizde AH ve MetS ilişkisi ortadadır.

2.3 Visfatin

2005 yılında Fukuhara tarafından kadınlardan visseral yağ dokusundan alınan örneklerde eksprese edilen proteine Visfatin adı verilmiştir (Fukuhara, 2005). Plazma Visfatin düzeyi tomografik yağ dokusu ölçümü ile korelasyon göstermektedir. Farelerde visfatin uygulaması ile kan glikozunun düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gösterildi. Daha sonraki çalışmalarda visfatinin insülin reseptörüne farklı bir bölgeden bağlandığı ve insülin benzeri etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Housenloy, 2009).

Son yıllarda Visfatin'in farklı fonksiyonları nedeniyle daha önceden başka isimle tanımlandığı ortaya kondu. 1994 yılında B hücrelerinin olgunlaşmasını uyaran bir sitokin olarak Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF) adıyla tanımlanmıştır (Rongvaux, 2002). Visfatin (PBEF ya da Nampt); nikotinamid'de NAD oluşumunu ilk adımını katalize eden bir nikotinamid fosforibosiltransferaz (Nampt) enzimidir. Bakteriyel nikotinamid fosforibosiltransferaz (nadV) enzimini kodlayan gen *Haemophilus ducreyi* 'den izole edilmiştir (Revollo, 2004).

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 stabil olmayan koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon da gösterilmiştir. Visfatin, monositte matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) aktivitesini, mononükleer hücrelerde TNF α ve IL-8 düzeyini artırır. Tüm bu çalışmalar Visfatin'in pek çok patolojik süreçte ana inflamatuvar aracı olduğunu desteklemektedir (Antuna-Puente, 2008).

2.4 Visfatin Gen Polimorfizmi

Visfatin geni 7q22.2 bölgesinde yer alan 34.7 kb uzunluğunda, 11 ekson ve 10 introndan oluşur (Tokunaga, 2008). Bugüne değin promotör ve kodlayan bölge içerisinde 20'nin üzerinde tek nükleotid polimorfizmi olduğu bildirilmiştir. Obezite ile ilgili çalışmalarda şu Visfatin gen polimorfizmleri değişik populasyonlarda çalışılmıştır: rs2110385, rs1737358, rs11977021, rs1319501, rs4730153, rs7789066, rs9770242, -948 G-T, -882 G-C, -520 G-A, rs1319501, g.-404 C-A, -356 G-A, -348 C-A, -295 G-C ve -1535 C-T (Bailey, 2006; Böttcher, 2006; Körner, 2007; Johansson, 2008; Tokunaga, 2008). Çalışmaların önemli bir kısmında promotör bölgede yerleşen polimorfizmler ile obezite bağlantılı parametreler arasında ilişki saptanmıştır (Bailey, 2006; Johansson, 2008; Tokunaga, 2008). rs1319501, -948 G-T, rs9770242 ve -1535 C-T polimorfizmleri promotör bölgesindeki obezite ile ilişkisi farklı toplumlarda gösterilmiş polimorfizmlerdir. Bunlardan -948 G-T polimorfizmi en sık çalışılmış olanıdır. Bu nedenle çalışmamızda bu polimorfizmin incelenmesi planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma olgu-kontrol tipinde, deneysel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamızın; katılımcılarla görüşme ve gönüllüleri nöropiskolojik olarak değerlendirilme kısmı Dokuz Eylül Üniversitesi, Nöroloji A.D. Demans polikliniğinde; alınan örneklerden polimorfizm çalışılması ise Dokuz Eylül Üniversitesi multidisipliner laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Araştırmamız, 20/06/2009 – 20/11/2010 tarihleri arasında gerçekleşmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Nöroloji A.D. Demans polikliniğinde izlenmekte olan NINCDS-ADRDA kriterlerine (4) göre muhtemel Alzheimer tanısı almış hastalar (n=40) çalışmaya alınmıştır. Birinci derece akrabalığı olmayan hasta yakınları ve çalışanların yakınları arasından gönüllü olan inme geçirmemiş ve diyabeti olmayan sağlıklı bireylerden (n=40) kontrol grubu oluşturulmuştur.

3.4. Çalışma Materyali

Hasta ve kontrollerden alınan periferik kan örnekleri çalışmamızın materyalidir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

- 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.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Demografik veri toplama

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 20.06.2009-20.09.2010 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.

3.6.2. Nöropsikolojik veri toplama

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 eğitilmiş ve eğitimsizler için olan formları kullanılmıştır. Bu versiyonların Türk toplumu için geçerliliği geniş bir saha çalışması ile gösterilmiştir (Keskinoglu, 2009).

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 (Öktem, 1992).

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 (Öktem, 1998).

Kategorik Akıcılık Testi sözel akıcılık testleri arasında en yaygın olarak kullanılandır. 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 (Öktem, 2006).

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 (Ertan, 2000).

1.6.3. Visfatin –948 G-T polimorfizmi için veri toplama :

Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüp içine alınmış olan kan örneklerinden NucleoSpin Blood kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. Kitten çıkan solüsyonlar; gerekli şekilde dilüe edilerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Eppendorflara alınan örneklere proteinaz k ve ilgili buffer eklenmiş ve hücre içindeki DNA'nın solüsyona karışması sağlanmıştır. Daha sonra saf etanol kullanılarak DNA bağlanma koşulları ayarlanmıştır. Daha sonra örnekler kolonlara alınmış, santrifüj edilerek DNA'nın filtreye bağlanması sağlanmış, diğer hücre materyalleri kolonun altındaki toplama tüpüyle birlikte atılmıştır. Ardından silika membran iki aşamada yıkanmış ve kurutulmuştur. Son olarak da elüsyon solüsyonu yardımıyla yüksek saflıktaki DNA

ayrıştırılmıştır. Deney sonunda doğrudan ölçüm yapılmış, yapılamayanlar ise ölçümün yapılmış olduğu ertesi güne kadar -20°C 'de bekletilmiştir.

PCR Çalışması

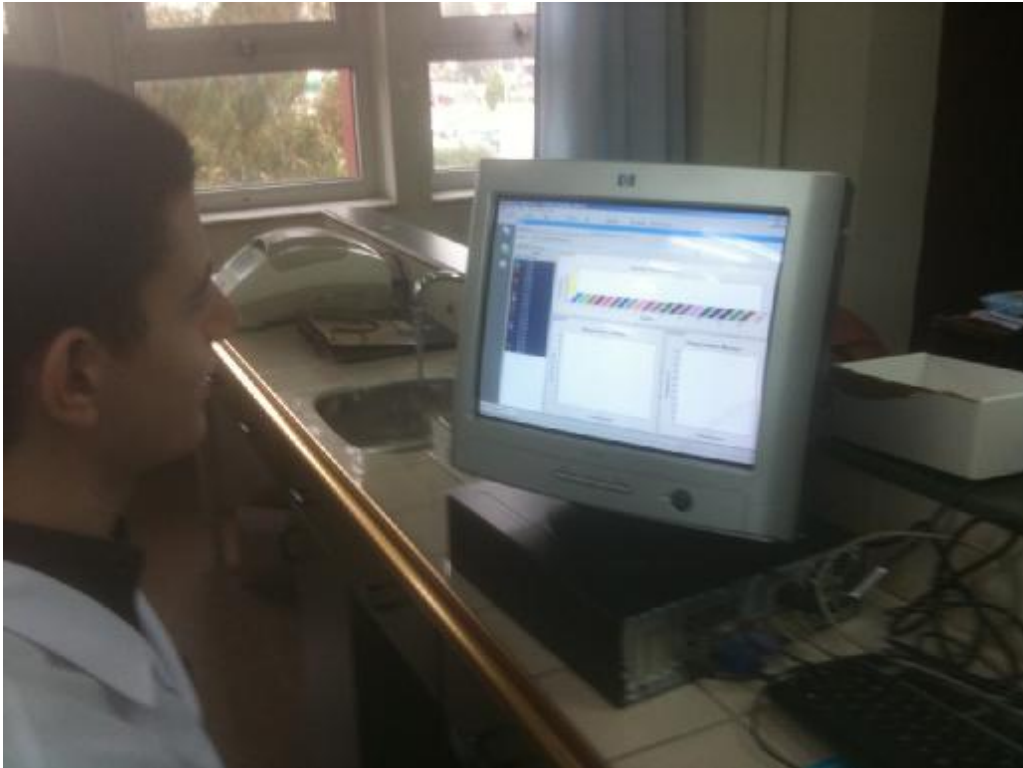
Çalışmamızın sonraki adımında izole edilen DNA örneklerinden Real Time PCR ile polimorfizm çalışması yapılmıştır. -948 G-T polimorfizmi için PCR programı: 95°C 'de 10 dakika, [95°C 'de 10 saniye, 57°C 'de 10 saniye 72°C 'de 6 saniye] 45 siklus, 95°C 'de 30 saniye, 40°C 'de 2 dakika, 75°C 'de 0 saniye, 40°C 'de 30 saniyedir. Kit prosedürüne göre allel spesifik primerler sulandırılmıştır. Ara stok ve hyprobe kiti hazırlanmıştır. Hazırlanan reaksiyon karışımından $15\mu\text{l}$, $5\mu\text{l}$ DNA örneğiyle karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Örnekler için LightCycler Software 4.0 programı kullanılarak erime eğrisi analizi yapıldı.



Şekil 1: Örneklerin PCR çalışması için Hazırlanması



Şekil 2: Örneklerin PCR cihazına yerleştirilmesi



Şekil 3: PCR cihazının işlemi yürütmesi

1.7. Araştırma Planı

	Haziran- Ağustos 2009	Eylül- Aralık 2009	Ocak- Mart 2010	Nisan- Haziran 2010	Temmuz- Eylül 2010	Ekim 2010	Kasım 2010	Aralık 2010	Ocak 2011
Projelendirme	X								
Veri Toplama	X	X	X	X	X				
Lab. Analizi						X			
Veri Analizi							X		
Yazım								X	
Sunum									X

1.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Veri, SPSS 16.0 paket programı kullanılarak çözümlenmiştir. Tanımlayıcı çözümlemede hasta ve kontrol grupların dağılımları, ortalama ve sapmaları değerlendirildi. Analitik çözümlemede, hasta ve kontrol grubunun arasındaki fark, sayımla elde edilen değişkenlerde, Ki-kare testi (χ^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.

1.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Polimorfizm çalışmalarında, büyük örneklemde çalışmak sonuçlar açısından önem taşımaktadır. Ayrıca herhangi bir popülasyon tanımlanmış ise bu popülasyonu örneklem doğru yansıması gereklidir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem küçük olmasıdır. Ancak AH'da Visfatin -948 G-T polimorfizmini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

1.10. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu 11/06/2009 tarihi ve 190/2009 protokol numaralı çalışmamızın etik açıdan sakıncalı olmadığı kararına varmıştır. Çalışmamıza katılmış olan gönüllülerin her birinden onam formu doldurması ve imzalaması istenmiştir. Onam formu ve etik kurul izin belgesi rneği, sunmuş bulunduğumuz ekte mevcuttur.

4.BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Hastaların yaş ortalaması 75.4 ± 5.8 (en küçük=62, en büyük=87)'dir. 13'sı (%32.5) erkek, 27'ü (%67.5) kadındır (Tablo 1). Kontrollerin de yaş ortalaması 71.5 ± 7.1 (en küçük=53, en büyük=90)'dir. 12'sı (%30.0) erkek, 28'ü (%70.0) kadındır (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımları

Özellik	Hasta		Kontrol		c ²	p
	Sayı	%*	Sayı	%*		
Yaş grup						
Erkek	13	32.5	12	30.0	0.058	0.809
Kadın	27	67.5	28	70.0		
Toplam	40	100.0	40	100.0		

* grup yüzdesi

Hasta ve kontrol grubu cinsiyete göre dağılım açısından benzerdir (p=0.809, Tablo 1).

Tablo 2. 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	0.010
Eğitim (yıl)	7.14	5.14	7.37	4.43	0.825

* t-test

Hasta grubunun yaş ortalaması 75.4 ± 5.8 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 71.5 ± 7.1 yıldır. Hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksektir ($p=0.010$, Tablo 2). Hastaların eğitim yıl ortalaması 7.14 ± 5.8 yıl, kontrollerin eğitim yıl ortalaması ise 7.37 ± 4.43 yıldır. Eğitim yıl ortalamaları karşılaştırıldığında iki grupta benzer olarak saptanmıştır ($p=0.825$, Tablo 2).

Yalnızca hasta grubunda yapılan ve hasta grubun AH düzeyi hakkında bilgi veren nöropsikiyatrik testlerin tanımlayıcı bulguları Tablo 3'te sunulmuştur.

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

Tablo 4. 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	0.001 <
SBST	43.58	22.82	102.38	13.25	0.001 <
Benton yüz tanıma	33.35	15.04	45.95	5.75	0.001 <
Kategorik akıcılık	10.23	5.53	18.30	4.91	0.001 <

Hastaların nörokognitif testleri MMDT, SBTS, Benton yüz tanıma ve kategorik akıcılık test sonuç ortalamaları ve sapmaları sırası ile, 18.65 ± 7.49 , 43.58 ± 22.82 , 33.35 ± 15.04 , 10.23 ± 5.53 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise yine sırası ile, 28.58 ± 1.55 , 102.38 ± 13.25 , 45.95 ± 5.75 , 18.30 ± 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 4).

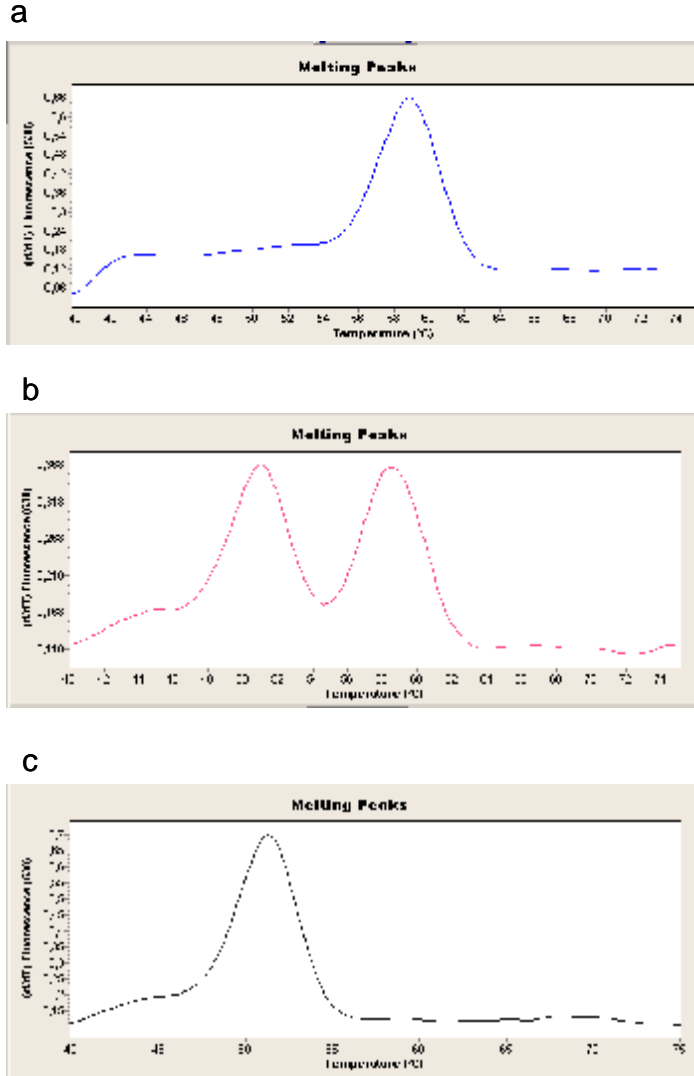
Tablo 5. Hasta ve kontrollerin, AKŞ ve lipid düzey ortalamalarının karşılaştırılması

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 5).

4.2 Genetik Veriler

PCR'da popülasyonda gözlenen GG, GT, TT genotipe sahip bireyler birbirinden erime eğrisi analizi ile birbirinden ayırt edilebilmiştir. Bu örneklere ait erime eğrisi analiz sonuçları Şekil 3'de sunulmuştur.



Şekil 4: Visfatin geni -948 G-T polimorfizm erime eğrisi sonuçları: a) GG b) GT c)TT genotipe sahip bireylerin erime eğrisi grafikleri.

Hasta ve kontrol grubunun genetik veri analizinde öncelikle her iki grubun allel frekanslarının Hardy Weinberg dengesine uygunluğu test edildi (Tablo 8).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun Hardy-Weinberg eşitliğine uygunluğu

	Hardy-Weinberg c^2	p
Hasta	1.752	0.187
Kontrol	0.178	0.673

Her grup içi ayrı ayrı olarak allel frekansları ile hesaplanan sonuçlara göre hasta grubunda kontrol grubu da Hardy Weinberg eşitliğine uymaktadır ($p_{hasta}= 0.187$, $p_{kontrol}= 0.673$, Tablo 8).

Her iki grup genotip farklılığı da kontrol edilerek aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun genotip özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Hasta		Kontrol		c^{2**}	p
	Sayı	%*	Sayı	%*		
Genotip						
GG	29	74.4	22	55.0		
GT	8	20.5	16	40.0	3.670	0.160
TT	2	5.1	2	5.0		
Toplam	39	100.0	40	100.0		

*Sütun yüzde, ** c^2 Yates

Hasta ve kontrol grubun -948 G-T genotip özelliklerinin benzer olduğu saptanmıştır ($p=0.160$, Tablo 9)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda AH'na yatkınlıkta Visfatin geninin -948 pozisyonundaki G-T polimorfizminin etkisi incelenmiştir. Alzheimer Hastalığı'nda bu güne kadar Visfatin -948 G-T polimorfizminin hastalığa yatkınlığa etkisini inceleyen çalışma yapılmamıştır. Bu anlamda çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır.

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 (Selekler, 2004). Bu nedenle AH patogenezinde obezite, hiperlipidemi gibi olası önlenebilir 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 (Raffaitin, 2009; Solfrizzi, 2010).

Daha önce de belirtildiği üzere; henüz Visfatin – Alzheimer Hastalığı ilişkisini konu alan bir çalışma yoktur. Obezitede yapılan çalışmalarda Visfatin promotor bölgesindeki çeşitliliğin, plazma insülini ve plazma glukozu artışı ile korele olduğu gösterilmiştir (Bailey, 2006). 2008 yılında yapılmış olan bir çalışmada; Visfatin -948 G-T varyant allelinin obez taşıyıcılarında, HDL düzeyinin belirgin artışı saptanmıştır. Bu bulgunun dışında -948 G-T polimorfizminin, obezite ile ilişkili fenotipler üzerinde majör bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda T-allel taşıyıcılarının plazma insülini ve plazma glukozu artışı ve polimorfizm arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Johansson, 2008).

Ancak ne Alzheimer Hastalığı'nda ne de başka bir nörolojik hastalıkta Visfatin -948 G-T polimorfizminin hastalığa yatkınlıkta ilişkisinin olup olmadığına dair veri yoktur. Çalışmamızın sonucu olarak seçtiğimiz örneklem kapsamında -948 G-T polimorfizminin, Alzheimer Hastalığı'na yatkınlıkta rol oynamadığı sonucuna ulaşmış bulunmaktayız.

Bu çalışma sınırlılıkları olmakla birlikte Visfatin -948 G-T gen polimorfizminin hastalığa yatkınlıkta rolünün olmadığını göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızın sonuçlarına göre -948 G-T polimorfizmi; Alzheimer Hastalığı'na yatkınlıkta bir rol oynamamaktadır. Çalışmanın sınırlılıkları bölümünde belirtildiği gibi daha büyük bir örneklem grubunda yapılması sonuçlar açısından önem taşımaktadır. Ayrıca farklı ırkları kapsayan örneklem grubunda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar bu polimorfizmin AH'daki rolünü ortaya koyabilecektir.

Çalışmamızda Visfatin geninin promoter bölgesinde yer alan polimorfizm ile Visfatin ekspresyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca invaziv olduğu için çalışmamız kapsamında yer almayan BOS örneklerinde Visfatin protein düzeyi incelenebilir.

Çalışmamızın desteklendiği TÜBİTAK projesinde aynı hasta grubunda serumda Visfatin protein düzeyi incelenmektedir. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde Visfatin - 948 G-T polimorfizmi ile Visfatin protein düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilebilecektir.

7.KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC.

Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23:134-147.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 2–11.

Bailey SD, Loredó-Ostí JC, Lepage P, Faith J, Fontaine J, Desbiens KM, Hudson TJ, Bouchard C, Gaudet D, Pérusse L, Vohl MC, Engert JC. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes.* 2006 ;55(10):2896-902.

Blessed G. Blessed-Roth Dementia Scale. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:705-708.

Reisberg B., Ferris SH., de Leon MJ., Crook T The Global Deterioration Scale (GDS) for assesment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 139:1136-9

Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR, Thiery J, Blüher M, Stumvoll M, Kovacs P. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 1;91(7):2725-31.

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).

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.

Evin G., Zhu A., Holsinger R.M., Masters C.L., Li Q.X., Proteolytic processing of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein in brain and platelets, *J Neurosci Res.*, 74(3),386-92, (2003).

Folstein MF, Folstein SE, McHaugh ĞR, Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinican. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–198.

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* 2005; 307: 426-30.

Hausenloy DJ. Drug discovery possibilities from visfatin cardioprotection? *Current Opinion in Pharmacology* 2009; 9:202–207.

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.

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.

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.

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.

Körner A, Böttcher Y, Enigk B, Kiess W, Stumvoll M, Kovacs P, et al. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children. *Metabolism* 2007; 56:772-7.

Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23:134-147.

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).

Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr*. 2008 13(7): 606- 13.

Öktem Ö Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. (1992) *Nöropsikoloji arşivi*, 29: 196-206.

Öktem Ö, Keskinçilç C. "Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türk Toplumuna Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu" (1998).

Öktem Ö, Djalaei A: Normal Deneklerde Frontal Hasara Duyarlı Olan Sözel Akıcılık Testleri Performansına Yaş ve Eğitimin Etkisi (2006).

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 Aug;51(2):275-92.

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.

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.

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 Discord* 1996;10:180-188

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.

Scinto LFM., Daffner KR. Early diagnosis of Alzheimer's disease. Humana press 2000

Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004; 35:199-206

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.

Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, Takahashi M, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I, Yamagata K. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J.* 2008 r;55(1):205-12.

Tapiola T., Pirttila T., Mikkonen M, Mehta P. D., Alafuzoff I., Koivisto K., Soininen H. Three year follow up of cerebrospinal fluid tau, β -amyloid 42 and 40 concentrations in Alzheimer's disease. *Neuroscience Lett* 280, 2000; 119–122.

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.

Yates D., McLoughlin D.M., The molecular pathology of Alzheimer's disease, *Psychiatry*, 7,1-5, (2007).

8.EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Etik Kurul Üyeleri

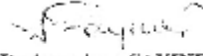
Prof.Dr.A.Arzu SAYINER
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Doç.Dr.Servet AKAR
Yardı.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

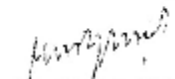
Etik Kurulunuza 11 Haziran 2009 tarihinde başvuran; 190/2009 Protokol numaralı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sincir Bilimleri Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr. Sermin GENÇ proje yöneticisi Dr. Doğan İL NAL'ın sorumlusu olduğu, "Alzheimer Hastalığında (AD), Kanadaki Visfatin Düzeyinin belirlenmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.


Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

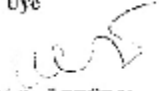
Bilgilerinizi ve teşekkür arz ederim.


Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Tunç ALKIN
Başkan Yardımcısı


Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Üye

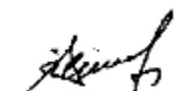

Doç.Dr.Güven ASLAN
Üye



Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Üye

Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Üye(katılmadı)

Doç.Dr.Murat DUMAN
Üye (katılmadı)


Doç.Dr.Servet AKAR
Üye


Yardı.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Üye


Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Üye

Etik Kurul Sekreteri
Harice TOÇT

Yunus KARSLI
Üye (katılmadı)
Tel: 0252 412 22 54

EK-2 Hasta İçin Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU (Hasta için)

Alzheimer Hastalığı (AH), ileri yaşta en sık karşımıza çıkan nörolojik bir hastalıktır. Toplumdaki genel ölüm nedenleri sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Kognitif fonksiyonlarda kayıp ile birlikte bellek bozukluğu en önemli klinik bulgularıdır. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda da kayıp eklenir. AH'nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır.

Bu çalışmada, Alzheimer hastalarında hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilecek Visfatin düzeyini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Demans polikliniğinde izlenen, klinik olarak Alzheimer tanısı almış 40 hasta alınacaktır. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, nörolojik bir hastalığı olmayan aynı sayıdaki kişiler ise kontrol grubunu oluşturacaktır. **Gönüllülerden örnek alma işleminin gönüllüye herhangi bir olumsuz risk veya rahatsızlığı olmayacaktır. Gönüllülerden araştırma için yalnızca bir defa örnek alınacak ve testlere tabi tutulacaktır.** Tüm hasta ve kontrollerden bir kez koldan 10 ml kan örneği alınacaktır. Bu işlemleri Nöroloji Anabilim Dalından Dr. Özlem Çiftçioğlu gerçekleştirecektir. **Kan örnekleri ve örneklerden elde edilen serumlar; çalışma bitiminde imha edilecektir.**

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmamanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı:

Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-3 Sağlık Kontrol için Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU (Kontrol için)

Alzheimer Hastalığı (AH), ileri yaşta en sık karşımıza çıkan nörolojik bir hastalıktır. Toplumdaki genel ölüm nedenleri sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Kognitif fonksiyonlarda kayıp ile birlikte bellek bozukluğu en önemli klinik bulgularıdır. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda da kayıp eklenir. AH'nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır.

Bu çalışmada, Alzheimer hastalarında hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilecek Visfatin düzeyini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Demans polikliniğinde izlenen, klinik olarak Alzheimer tanısı almış 40 hasta alınacaktır. Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, nörolojik bir hastalığı olmayan aynı sayıdaki kişiler ise ileri yaş kontrol grubunu oluşturacaktır. **Gönüllülerden örnek alma işleminin gönüllüye herhangi bir olumsuz risk veya rahatsızlığı olmayacaktır. Gönüllülerden araştırma için yalnızca bir defa örnek alınacak ve testlere tabi tutulacaktır.** Tüm hasta ve kontrollerden bir kez koldan 10 ml kan örneği alınacaktır. Bu işlemleri Nöroloji Anabilim Dalından Dr. Özlem Çiftçioğlu gerçekleştirecektir. **Kan örnekleri ve örneklerden elde edilen serumlar; çalışma bitiminde imha edilecektir.**

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı:

Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı:

Soyadı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-4 MMDT Formu

Revize sMMDT-eğitimli (5 yıl ve üzeri) (Keskinoğlu ve ark. Int. J Geriatr Psychiatry 2004)

(Toplam maksimum skor: 30/30)

ORYANTASYON

(3) yıl, mesin, ay, ayın kaçı, haftanın gönül
(5) hangi ülke, şehir, semt, bina, kaçıncı kat

KAYITLAMA

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

HESAP YAPMA

(3) "100den geriye 3'er çıkartarak sayın" Beş kez çıkartma işleminden sonra işlem bitirir (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 puınlanır) Bu işlemlerden 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 heşa syemesi 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-il-d). Hangi işlemlerden ("100-3" veya "DÜNYA") daha yüksek puan alırsa, o puan kaydedilir.

HATIRLAMA

(3) "Biraz önce tekrarladığımız 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 sleyeceğim cmleiyi 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.

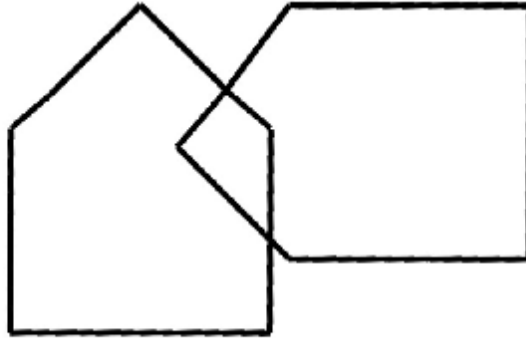
(3) Anlama: Öncelikle yemeği hangi eli ile yediği gibi basit bir soru ile dominant elin hangisi olduğu öğrenilir. Dana sonra 3 aşamalı her iki eli kullanacağı iř tarif edilir. "şimdi size bir kağır vereceğim. İlk olarak kağırı sol (nondominant) elinize alınız, sonra kađırđ ikiye katlayınız ve yere bırakınız."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

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

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

SEKİL KOPYESİ

(1) Aşağıdaki şekil gösterilir, hastadan verilen boş kağıta şekle bakarak ayırmasını çizmesi istenir. İki beşgen ve beşgenlerin keşişiminde bir dörtgen varsa puan verilir.



EK-4 MMDT Formu

DÜZENLENMİŞ STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (eğitilmelerde)

Ad Soyadı: _____ Yaş: _____ Eğitim: 0. OYD 1. OY 2. yıl

Akıl el: 0. Sağ el 1. Sol el Toplam Puan: _____

	Puan
YÖNELİM (Toplam puan 10)	
1. Şu an sabah mı, öğle mi, öğleden sonra mı, akşam mı, gece mi?
2. Bugün haftanın hangi günündeyiz?
3. Şu an ayın başı mı, ortası mı, sonu mu?
4. Hangi aydayız?
5. Hangi mevsimdayız?
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?
6. Yaşadığınız ülkenin başbakanının ismi nedir?
6. Başbakanın ismi nedir?
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?
8. Şu an bulunduğunuz evin adresi nedir?
8. Şu an bulunduğunuz mahalle/büyü nedir?
9. Şu an bulduğunuz tina neye aittir?
10. Şu an bu listede kaç tane kaktüs var?

Silmeği: _____
Silmeği: _____

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

11. Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben atıldıktan sonra tekrarlayın.
(Mese, Dayrak, Elbise) (20 sn süre tanımı) Her doğru bir 1 puan

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

12. Haftanın günlerini Pazar gününden başlayıp doğru söyleyin. Her doğru gün 1 puan
(Pazar, Çarşamba, Cuma, Perşembe, Çarşamba, Salı)

HAYRILAMA (Toplam puan 3)

13. Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimelerin hayrillerini söyleyin.
(Masa, Dayrak, Filtre)

LİSAN (Toplam puan 3)

14. Bu gündüğüz nosmeleri isimleri nedir? (sart kelime) (20 sn süre) (2 puan)

EK-5 SBST Formu

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

Anı.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	Ayaklı	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.Haf :

Form:19620b - 12/98

EK-5 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
SİLGİ
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-6 Benton Yüz Tanıma Testi Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
NÖROPSİKOLOJİ LABORATUVARI

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

Adı Soyadı: _____ Eğitim Durumu: _____ Tarihi: _____
Doğum Tarihi: _____ Yaşı: _____ Cinsiyeti: K E El Tercih: Sağ Sol

Puan Dönüştürme

Kısa Form	Uzun Form	Sayı No.	Doğru Cevaplar					
27	54	1	5 _____				1	2 3 4 5
28	52	2	1 _____				2	3 4 5 6
25	50	3	2 _____				1	3 4 5 6
24	48	4	3 _____				1	2 4 5 6
23	47	5	5 _____				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
15	37	8	1 _____	3 _____	4 _____		2	5 6
17	36	9	2 _____	4 _____	5 _____		1	3 5
18	34	10	2 _____	5 _____	6 _____		1	3 4
15	32	11	1 _____	4 _____	5 _____		2	3 5
14	30	12	2 _____	3 _____	4 _____		1	4 5
13	28	13	1 _____	3 _____	4 _____		2	4 5
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	5	6
17	1 _____	4 _____	5 _____	2	3	5
18	3 _____	4 _____	5 _____	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	5

Puan Düzeltme Eğitim		
Yaş	6-11	12+
16-34	0	0
35-64	3	1
65-74	4	2

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

KF puanı _____ UF puanı _____

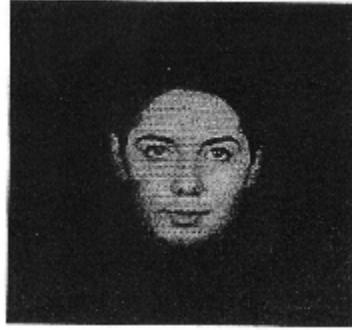
Düzeltilme _____ + _____

Düzeltilme Uzun Form Puanı _____

Normal: 41-54 Standart: 35-40 Ort: 37-38 Yeni Boz: <37

Özellikler:

EK-7 Benton Yüz Tanıma Testi Görsel Materyali



1



2



3



4



5



6