T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

# ALZHEİMER HASTALARINDA GENOMİK DEĞİŞİMLERİN PROGNOZA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**ÖZLEM ÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2016**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

# ALZHEİMER HASTALARINDA GENOMİK DEĞİŞİMLERİN PROGNOZA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**UZMANLIK TEZİ**

**ÖZLEM ÖZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. AYFER ÜLGENALP**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından Proje No: 2015.KB.SAG.026 ile desteklenmiştir.

# İçindekiler

TABLO LİSTESİ ..... vii
ŞEKİL LİSTESİ ..... xi
KISALTMALAR ..... xii
ÖZET ..... 1
ABSTRACT ..... 2
1. GİRİŞ ve AMAÇ ..... 3
2. GENEL BİLGİLER ..... 5
2.1. Öğrenme ve Bellek ..... 5
2.1.1. Öğrenme türleri ..... 5
*2.1.1.1. Algısal öğrenme* ..... 5
*2.1.1.2. Uyarıcı-tepki öğrenmesi* ..... 5
*2.1.1.3. Motor beceri öğrenme* ..... 5
2.1.2. Bellek türleri ..... 5
*2.1.2.1. Kısa süreli bellek* ..... 5
*2.1.2.2. Uzun süreli bellek* ..... 5
2.1.2. Öğrenme ve belleğin nöroanatomisi ..... 6
2.1.3. Öğrenme ve belleğin nöropsikolojisi ..... 6
2.1.4. Öğrenme ve bellekte genetik faktörlerin rolü ..... 7
2.2. Yaşlanma Süreci ..... 7
2.2.1. Normal yaşlanma süreci ..... 7
2.2.2. Anormal yaşlanma süreci ..... 7
2.2.3. Yaşlanma sürecinde beyin fonksiyonları ..... 8
2.2.4. Yaşlanma sürecinde kognitif fonksiyonlar ..... 8
2.2.5. Yaşlanma sürecinde genetik faktörlerin rolü ..... 8
2.3. Demans ..... 9
2.3.1. Tanım ..... 9
2.3.2. Kliniği ve tipleri ..... 10
*2.3.2.1. Primer demans* ..... 10
*2.3.2.2. Sekonder demans* ..... 10
2.3.3. Nedenleri ..... 10

2.3.4. Ayırıcı tanı ..... 10
2.3.5. Genetik faktörlerin rolü ..... 11
2.4. Hafif Kognitif Bozukluk ..... 12
2.4.1. Tarihçesi ..... 12
2.4.2. Tanı kriterleri ..... 12
2.4.3. Tipleri ..... 13
*2.4.3.1. Amnestik tip* ..... 13
*2.4.3.2. Çoklu kognitif işlev bozulması olan tip* ..... 13
*2.4.3.3. Bellek dışı tek kognitif işlev bozulması olan tip* ..... 14
2.4.4. Nedenleri ..... 14
2.4.5. Kliniği ve nöropsikolojik değerlendirmesi ..... 14
2.4.6. Patofizyolojisi ..... 15
2.4.7. Biyolojik belirteçleri ..... 15
2.4.8. Genetiği ..... 16
2.4.9. Ayırıcı tanı ..... 16
2.4.10. Tedavi ..... 16
2.5. Alzheimer Hastalığı ..... 16
2.5.1. Tanım ..... 16
2.5.2. Tarihçe ..... 17
2.5.3. Epidemiyoloji ..... 17
2.5.4. Risk faktörleri ..... 18
2.5.5. Patofizyolojisi ..... 18
*2.5.5.1. Nöritik plaklar* ..... 19
*2.5.5.2. Nörofibriler düğümler* ..... 20
2.5.6. Tipleri ..... 21
*2.5.6.1. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı* ..... 21
*2.5.6.2. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı* ..... 21
*2.5.6.3. Sporadik Alzheimer hastalığı* ..... 21
*2.5.6.4. Ailesel Alzheimer hastalığı* ..... 21
2.5.7. Genetiği ..... 22
*2.5.7.1. Amiloid prekürsor protein (APP)* ..... 24
*2.5.7.2. Presenilin 1 ve presenilin 2 (PSEN1 ve PSEN2) genleri* ..... 25

*2.5.7.3. Apolipoprotein E (APOE) geni* ..... 26
*2.5.7.4. Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül (PICALM) geni* ..... 28
2.5.8. Klinik özellikleri ve teşhisi ..... 28
*2.5.8.1. Kognitif semptomlar* ..... 28
*2.5.8.2. Non-kognitif semptomlar* ..... 29
2.5.9. Nörokognitif testler ..... 29
2.5.10. Biyolojik belirteçler ..... 31
2.5.11. Radyolojik bulgular ..... 31
2.5.12. Erken tanı ..... 32
2.5.13. Tedavi ..... 32
*2.5.13.1. Kolinesteraz inhibitörleri* ..... 33
*2.5.13.2. N-Metil-D-Aspartat antagonistleri-memantin* ..... 34
2.5.14. Prognoz ..... 34
2.5.15. Erken önlemler ..... 34
2.6. Farmakogenetik ..... 35
2.6.1. Zayıf metabolize ediciler ..... 35
2.6.2. Orta düzeyde metabolize ediciler ..... 36
2.6.3. Normal metabolize ediciler ..... 36
2.6.4. Hızlı metabolize ediciler ..... 36
2.6.5. Sitokrom P450 enzimleri ..... 36
2.7. CYP2D6 Geni ..... 37
2.7.1. CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi ..... 40
2.8. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Geni I/D Polimorfizmi ..... 41
2.9. PICALM Geni rs3851179 C>T Polimorfizmi ..... 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 43
3.1. Olguların Seçimi ..... 43
3.2. Standardize Mini Mental Test (Mini Mental State Examination-MMSE) ..... 43
3.3. Hasta Periferik Kan Örneklerinin Alınması ..... 43
3.4. Kullanılan Cihazlar ..... 43
3.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler ..... 44
3.6. Periferik Kandan DNA İzolasyonu ..... 44
3.7. Fragman Analizi Yöntemiyle APOE Genotiplendirmesi ..... 46

3.8. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle PICALM Geni rs3851179 C>T Polimorfizmi Analizi ..... 48
3.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle CYP2D6 Geni rs1080985 G>C Polimorfizmi Analizi ..... 49
3.10.Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle ACE Geni I/D Polimorfizmi Analizi…… ..... 50
3.11. İstatistiksel Analiz ..... 52
4. BULGULAR ..... 54
4.1. Olguların Demografik Özellikleri ..... 54
4.2. Erken ve Geç Başlangıçlı Alzheimer Hasta Grupları Arasında İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları…… ..... 55
4.3. Tüm Hastalarda Erkek ve Kadın Cinsiyette Skor Farkları ..... 55
4.4. EBAH ve GBAH Gruplarında Erkeklerin İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları ..... 56
4.5. EBAH ve GBAH Gruplarında Kadınların İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları ..... 57
4.6. EBAH ve GBAH Gruplarında Aile Öyküsü ..... 58
4.7. EBAH ve GBAH Gruplarında Aile Öyküsü ve Tanı Yaşı Ortalamaları ..... 59
4.8. Tüm Hastalarda Cinsiyet ve Aile Öyküsü ..... 59
4.9. Tüm Hastalarda Ek Hastalık Olmasına Göre Skor Farkları ..... 60
4.10. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve Skor Farkları ..... 61
4.11. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve Skor Farkları ..... 63
4.11.1. EBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 63
4.11.2. GBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 64
4.12. Tüm Hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları ..... 64
4.12.1. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ..... 65
4.12.2. GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ..... 65
4.13. Tüm Hastalarda PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları ..... 65
4.13.1. EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ..... 66
4.13.2. GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ..... 66

4.14. Tüm Hastalarda ACE I/D Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları ..... 67
4.14.1. EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ..... 68
4.14.2. GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları..... 68
4.15. Tüm Hastalarda APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları ……...68
4.15.1. EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları……..69
4.15.2. GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları ……...69
4.16. Tüm Hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları. 70
4.16.1. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları71
4.16.2. GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ……...71
4.17. Tüm Hastalarda PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları. 72
4.17.1. EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları73
4.17.2.GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları 73
4.18. Tüm Hastalarda ACE I/D Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları ..... 74
4.18.1. EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları..... 74
4.18.2. GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları..... 75
4.19. Tüm Hastalarda APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları..... 76
4.19.1. EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 76
4.19.2. GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 77
4.20. Tüm Hastalarda APOE4 Alleli Bulunma Durumu ve Skor Farkları..... 78
4.20.1. EBAH grubunda APOE4 alleli bulunma durumu ve skor farkları..... 79
4.20.2. GBAH grubunda APOE4 alleli bulunma durumu ve skor farkları ..... 79
4.21. Tüm Hastalarda APOE2 Alleli Bulunma Durumu ve Skor Farkları..... 80
4.21.1. EBAH grubunda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farkları..... 80
4.21.2. GBAH grubunda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farkları ..... 80
4.22. EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları..... 81
4.23.EBAH ve GBAH Gruplarında ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları ..... 82
4.24.EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve ACE I/D Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları ..... 82

4.25.EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C, ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları..... 83

4.26. EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve ACED Allelleri İle Skor Farkları ..... 84

4.27.EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C Allelleri İle Skor Farkları..... 85

4.28. EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve PICALM rs3851179T Allelleri İle Skor Farkları..... 85

4.29. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları ..... 86

4.30. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları ..... 86

4.31. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve ACE I/D Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları..... 87

4.32. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları..... 87

4.33. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları ..... 89

4.34. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları..... 90

4.35. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve ACEI/D polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları..... 90

4.36. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE2 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları..... 91

4.37. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE3 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları..... 91

4.38. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE4 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları..... 92

5. TARTIŞMA ..... 93

6. SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 114

KAYNAKLAR ..... 116

EKLER..... 124

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demans hastalıklarının sınıflandırılması ..... 11
Tablo 2. Hafif kognitif bozukluk tarama/geliştirme testleri ..... 15
Tablo 3. Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı genleri ..... 23
Tablo 4. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında etkili genler ve olası patolojik mekanizmaları ..... 24
Tablo 5. APOE izoformları ..... 27
Tablo 6. Alzheimer hastalığında görülen nonkognitif semptomlarla ilişkili mutasyonlar ve patolojik bulgular ..... 30
Tablo 7. Alzheimer hastalığında kullanılan nörokognitif testler ..... 30
Tablo 8. CYP2D6 ile metabolize edilen bazı ilaçlar ..... 39
Tablo 9. İlaçların CYP2D6 fenotipine göre önerilen doz uygulamaları (%) ..... 40
Tablo 10. Çalışmada kullanılan cihazlar ve markaları ..... 44
Tablo 11. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve markaları ..... 44
Tablo 12. DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler ve içeriği ..... 45
Tablo 13. APOE fragman analizinde kullanılan kimyasallar ..... 46
Tablo 14. APOE fragman analizi PCR koşulları ..... 46
Tablo 15. APOE genotiplerinin belirlenmesi ..... 47
Tablo 16. PICALM geni rs3851179 C>T polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler ..... 48
Tablo 17. PICALM geni rs3851179 C>T polimorfizmi için RT-PCR koşulları ..... 48
Tablo 18. CYP2D6 geni rs1080985 G>C polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler ..... 50
Tablo 19. CYP2D6 geni rs1080985 G>C polimorfizmi için RT-PCR koşulları ..... 50
Tablo 20. ACE Geni I/D polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler ..... 51
Tablo 21. ACE geni I/D polimorfizmi RT-PCR koşulları ..... 52
Tablo 22. Olguların demografik özellikleri ..... 54
Tablo 23. Hastaların ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 55
Tablo 24. Erkek ve kadın hasta gruplarının ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 56
Tablo 25. Erkeklerde ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 57
Tablo 26. Kadınlarda ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 58
Tablo 27. EBAH ve GBAH gruplarında aile öyküsü ..... 58
Tablo 28. EBAH ve GBAH gruplarında aile öyküsü ve tanı yaşı ortalamaları ..... 59
Tablo 29. Tüm hastalarda cinsiyetler ve aile öyküsü ..... 59
Tablo 30. Tüm hastalarda ek hastalık olması ve skor farkları ..... 60
Tablo 31. Tüm hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 61
Tablo 32. EBAH ve GBAH gruplarında ilaç kullanımı ve skor farkları ..... 62
Tablo 33. Tüm hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 63
Tablo 34. EBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 63
Tablo 35. GBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları ..... 64
Tablo 36. Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ..... 64

Tablo 37. Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allel frekansları ..... 64
Tablo 38. EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ..... 65
Tablo 39. EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allel frekansları ..... 65
Tablo 40. Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ..... 66
Tablo 41. Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allel frekansları ..... 66
Tablo 42. EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ..... 67
Tablo 43. EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allel frekansları ..... 67
Tablo 44. Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ..... 67
Tablo 45. Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi allel frekansları ..... 67
Tablo 46. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ..... 68
Tablo 47. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi allel frekansları ..... 68
Tablo 48. Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ..... 69
Tablo 49. Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi allel frekansları ..... 69
Tablo 50. EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ..... 70
Tablo 51. EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi allel frekansları ..... 70
Tablo 52. Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 70
Tablo 53. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 71
Tablo 54. GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 71
Tablo 55. EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 72
Tablo 56. Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 72
Tablo 57. EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 73
Tablo 58. GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 73
Tablo 59. EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 74
Tablo 60. Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 74
Tablo 61. EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 75
Tablo 62. GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 75
Tablo 63. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 75
Tablo 64. Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 76
Tablo 65. EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 77
Tablo 66. GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 77

Tablo 67. GBAH grubunda APOE2/E2 ve APOE3/E4 genotipleri ve skor farkları ..... 77
Tablo 68. EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 78
Tablo 69. Tüm hastalarda APOE4 alleli ve skor farkları ..... 79
Tablo 70. EBAH grubunda APOE4 alleli ve skor farkları ..... 79
Tablo 71. GBAH grubunda APOE4 alleli ve skor farkları ..... 79
Tablo 72. EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 alleli ve skor farkları ..... 80
Tablo 73. Tüm hastalarda APOE2 alleli ve skor farkları ..... 80
Tablo 74. EBAH grubunda APOE2 alleli ve skor farkları ..... 80
Tablo 75. GBAH grubunda APOE2 alleli ve skor farkları ..... 81
Tablo 76. EBAH ve GBAH gruplarında APOE2 alleli ve skor farkları ..... 81
Tablo 77. EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları ..... 81
Tablo 78. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları ..... 82
Tablo 79. CYP2D6 rs1080985 G>Cve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları ..... 83
Tablo 80. CYP2D6 rs1080985 G>C, PICALM rs3851179 C>T ve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları ..... 84
Tablo 81. EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve ACED allelleri bulunma durumu ile skor farkları ..... 84
Tablo 82. EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C allelleri bulunma durumu ile skor farkları ..... 85
Tablo 83. EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve PICALM rs3851179T allelleri bulunma durumu ile skor farkları ..... 85
Tablo 84. Tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 86
Tablo 85. Tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 87
Tablo 86. Tedavi protokolleri ve ACE I/D polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 87
Tablo 87. AK tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları 88
Tablo 88. AD tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları 88
Tablo 89. AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları. 88
Tablo 90. AK+AD tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 88
Tablo 91. AK+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 89
Tablo 92. AD+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 89
Tablo 93. AK+AD+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları ..... 89

Tablo 94. Tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allelleri ile skor farkları ..... 90
Tablo 95. Tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allelleri ile skor farkları ..... 90
Tablo 96. Tedavi protokolleri ve ACEI/D polimorfizmi allelleri ile skor farkları ..... 91
Tablo 97. Tedavi protokolleri ve APOE2 alleli ile skor farkları ..... 91
Tablo 98. Tedavi protokolleri ve APOE3 alleli ile skor farkları ..... 92
Tablo 99. Tedavi protokolleri ve APOE4 alleli ile skor farkları ..... 92

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Alzheimer beyin yapısındaki değişiklikler ..... 18
Şekil 2. Alzheimer hastalığının Aβ-ilişkili patogenezi ..... 19
Şekil 3. Tau proteini ve mikrotübül yapısı ..... 20
Şekil 4. Alzheimer hastalığında etkili olan farklı genlerdeki mutasyonlara göre başlangıç yaşının dağılımı ..... 22
Şekil 5. PSEN1 geni ..... 26
Şekil 6. CYP2D6 geni ve yaygın görülen polimorfizmleri ..... 38
Şekil 7. APOE genotiplerinin fragman analizi görüntüsü ..... 47
Şekil 8. PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü ..... 49
Şekil 9. rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü ..... 51
Şekil 10. ACE I/D polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü ..... 52
Şekil 11. Eşlik eden kronik hastalıklar ve yüzde oranları ..... 54
Şekil 12. Hastaların ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 55
Şekil 13. Erkek ve kadın hasta gruplarının ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 56
Şekil 14. Erkeklerde ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 57
Şekil 15. Kadınlarda ilk skor, son skor ve skor farkları ..... 58
Şekil 16. EBAH ve GBAH gruplarında ilaç kullanımı ve skor farkları ..... 62
Şekil 17. EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 72
Şekil 18. EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 74
Şekil 19. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları .. 76
Şekil 20. EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları ..... 78

# KISALTMALAR

A2M: Alfa2-makroglobülin

ABCA7: *ATP-binding cassette sub-family A member 7*

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ALS: Amyotrofik lateral skleroz

APOE: Apolipoprotein E

APP: Amiloid prekürsor protein

ATP7B: ATPaz, $Cu^{+2}$ transport, beta polipeptid

Aβ: Amiloid beta

bç: Baz çifti

BIN1: *Bridging integrator 1*

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

BuChE: Butirilkolinesteraz

C9ORF72: *Chromosome 9 open reading frame 72*

CADASIL: Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden otozomal dominant serebral arteriyopati

CALM: Klatrin birleştirici lenfoid-miyeloid lösemi

CD2AP: CD2-ilişkili protein

CD33: *Clusters of differentiation 33*

CLU: *Clusterin*

CR1: Kompleman reseptörü 1

CREB: *cAMP-response element-binding protein*

CYP: Sitokrom

DD: Delesyon/delesyon

DM: Diabetes mellitus

DSM-IV: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition*

EM: *Extensive metaboliser*

EPHA1: Efrin tip-A reseptör 1

EXOC3L2: *Exocyst complex component 3-like 2*

FOXO3A: *Forkhead box O3*

GABA: Gama amino butirik asit

GHR: Büyüme hormonu reseptörü

GRN: Granulin

GWAS: Genom boyu assosiasyon çalışmaları

HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İntrasellüler adhezyon molekülü 1

ID: İnsersiyon/delesyon

IGF1R: İnsulin-benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü

II: İnsersiyon/insersiyon

IM: *Intermediate metaboliser*

KAH: Koroner arter hastalığı

kDa: Kilodalton

LMNA: Lamin A/C

MAPT: Mikrotübül-ilişkili protein tau

MBT: Modifiye Blessed test

MLH1: *Human mutL homolog 1*

MMSE: Mini mental durum muayenesi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS4A4A: *Membrane-spanning 4-domains, subfamily A*

MS4A4E: *Membrane-spanning 4-domains, subfamily E*

MS4A6A: *Membrane-spanning 6-domains, subfamily A*

NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik oksit

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PICALM: Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül

PIP2: Fosfaditil-inozitol 4,5 bifosfat

PM: *Poor metaboliser*

PON1: Paroksonaz-1

PP1: Protein fosfataz 1

PSEN1: Presenilin 1

PSEN2: Presenilin 2

RT-RCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SF: Skor farkı

siRNA: *Small interfering* RNA

SNARE: SNAP-çözünür NSF tutunma proteini-reseptör

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

SOD1: Superoksid dismutaz 1

SOD2: Superoksid dismutaz 2

SORL1: Sortilin-ilişkili reseptör 1

SPECT: Bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi

SD: Standart sapma

TNFR1: Tümör nekrozis faktör reseptör 1

TP53: Tümör protein P53

VAMP2: Vezikül ilişkili membran protein 2

VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1

WAIS: Wechsler erişkin zekâ ölçeği

WRN: Werner protein

α: alfa

β: Beta

ɣ: Gama

# TEŞEKKÜR

Tıbbi genetik uzmanlık eğitimim boyunca öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, akademik açıdan yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, anabilim dalı başkanımız, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim dalımızın değerli hocaları; Prof. Dr. M. Derya Erçal'a, Doç. Dr. Elçin Bora'ya, Doç. Dr. Tufan Çankaya'ya ve Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları bilimsel ve akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimde yer alan hasta gruplarının oluşturulması sırasındaki yardımları ve pozitif enerjisiyle manevi desteklerinden dolayı, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Görsev YENER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması boyunca gösterdiği titizlik, dikkat ve özveriden dolayı Uzm. Dr. Esra ATAMAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin istatistikleri ve bulguların değerlendirilmesi konusundaki sabır ve yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görevli Dr. Abdurrahman Gülmez'e teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte yol aldığım arkadaşlarımın hepsine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen ve uzun eğitim dönemimde bana güç veren canım aileme sonsuz teşekkürlerle…

## ÖZET

### ALZHEİMER HASTALARINDA GENOMİK DEĞİŞİMLERİN PROGNOZA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Alzheimer hastalığı progresif özellikte, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır ve demansın en sık nedenidir. Multifaktöriyal bir hastalık olup hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık genleri ve çevresel faktörlerin bir arada etkileşimi söz konusudur. Hastalık başlangıç yaşına göre erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EBAH) ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH) olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Semptomlar EBAH'nda 65 yaşından önce ortaya çıkar ve gelişiminde APP, PSEN1 ve PSEN2 genleri sorumlu tutulur. En sık görülen formu olan GBAH ise 65 yaş ve sonrasında ortaya çıkar. Yakın zamanda yapılan GWAS sonucunda birçok aday risk geni tanımlanmış, bu genlerden APOE4 major genetik risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada, 102 EBAH ve 99 GBAH'na sahip olguda, daha önceden hastalık riskini artırdığı düşünülen APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T polimorfizmleri ve tedaviye yanıtı etkilediği düşünülen CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi RT-PCR ve fragman analizi yöntemleri ile incelenmiş; EBAH ve GBAH grupları arasındaki farkları ve prognoz üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde MMSE skorları kullanıldı. Bu çalışma sonucunda; kadınlarda erkeklere göre ilk ve son skor ortalamalarının daha düşük olduğu (*p= 0,017, p= 0,030*); kadınlarda EBAH grupta ilk skor ve son skor ortalamalarının GBAH gruba göre daha düşük olduğu *(p=0,035, p=0,047)*; erkeklerde aile öyküsü bulunma durumunun kadınlara göre daha fazla olduğu *(p=0,016)*; EBAH grubundaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi için CC genotipine sahip olanlarda skor farkının daha fazla olduğu (*p=0,017*); GBAH grubunda E3/E4 genotipine sahip olanlarda skor farkı ortalamasının E2/E2 genotipine sahip olanlara göre daha fazla olduğu görüldü *(p=0,007)*. Ayrıca AK+AD tedavi protokolünde PICALM rs3851179 CC genotip grubunun skor farkı ortalamasının daha fazla olduğu görüldü (*p=0,015)*. Bu çalışmanın, ülkemizde Alzheimer hastalığı ile ilişkili bu genetik markörlerin hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtın değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği ile önemli olacağını düşünüyoruz.



**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, APOE, PICALM rs3851179 C>T, ACE I/D, CYP2D6 rs1080985 G>C

**ABSTRACT**

**THE EFFECTS OF GENOMIC VARIATIONS TO PROGNOSE IN ALZHEIMER'S PATIENTS**

Alzheimer's disease is a progressive, chronic, neurodegenerative disease which is considered as the most common cause of dementia. It is also a multifactorial disorder that involves the interaction of multiple susceptibility genes and environmental factors. Alzheimer's disease is divided into two subtypes based on the age of onset: early-onset Alzheimer's disease (EOAD) and late-onset Alzheimer's disease (LOAD). The symptoms of EOAD are occured before the age of 65 years and three genes (APP, PSEN1 and PSEN2) have been identified in this type. LOAD which is the most common form of Alzheimer's disease, is defined with an age at onset 65 years and older. More recently, several potential risk genes have been identified with GWAS, APOE4 has been recognized as a major genetic risk factor. In this study we analyzed the polymorphisms of APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T which are thought to increase the risk of disease and CYP2D6 rs1080985 G>C that effects the theraphy response by RT-PCR and fragment analysis in 102 EOAD patients and 99 LOAD patients, the responses of theraphy and effects on prognose were compared between these groups by MMSE test scores. We found that the first and the last scores of the women's were lower than the men's scores (*p= 0,017, p= 0,030*); the first and the last mean scores of the EOAD group were lower than the LOAD group in womens *(p=0,035, p=0,047)*; family history situation was higher in men's compared to women's *(p=0,016)*; the score differences were higher at CC genotype for PICALM rs3851179 C>T polymorphism in EOAD group (*p=0,017*); the score differences were higher at E3/E4 genotype than E2/E2 genotype in LOAD *(p=0,007)*. Also the score differences were higher at PICALM rs3851179 CC genotype in AC+AD theraphy group (*p=0,015)*. To our knowledge none of the studied genetic markers were previously analyzed in relation with Alzheimer's disease progression or theraphy response in our population.

**Key Words:** Alzheimer's disease, APOE, PICALM rs3851179 C>T, ACE I/D, CYP2D6 rs1080985 G>C

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demans; açık bir bilinç düzeyinde, başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek şekilde kaybıdır. Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı, progresif, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır (1).

Alzheimer hastalığının prevalansı 60 yaşından önce nadirken, 85 yaş ve üzerinde yaklaşık %50'ye kadar çıkar. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri kişilerde, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve serebrovasküler olaydan sonra ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alır. Hastalığın insidansı ve etkileri göz önüne alındığında gelecekte toplum sağlığı açısından en önemli problemlerden biridir. Tedavide başarı elde edilemez ise yaşlı nüfusun giderek artış göstermesi ile şu anki hasta sayısının 2040 yılında dört katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığının tedavi edilebilmesi veya semptomların ilerlemesinin durdurulması sağaltım ve ekonomik yönden de çok büyük bir katkı sağlayacaktır. Tedavide semptomların hafifletilmesi, progresyonun yavaşlatılması ve altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmaların önlenmesi hedeflenir (2, 3).

Genom boyu assosiasyon çalışmaları (GWAS) sonucunda, birçok farklı aday gen tanımlanmıştır. Bu genlerden erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN2), amiloid prekürsör protein (APP) genleri patogenezden sorumlu tutulurken, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında apolipoprotein E (APOE), fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül (PICALM), *ATP-binding cassette sub-family A member 7* (ABCA7), *bridging integrator 1* (BIN1), CD2-ilişkili protein (CD2AP), *clusters of differentiation 33* (CD33), c*lusterin* (CLU), kompleman reseptörü 1 (CR1), efrin tip-A reseptör 1 (EPHA1), *membrane-spanning 4-domains, subfamily A* (MS4A4A/MS4A4E/ MS4A6E), ve sortilin-ilişkili reseptör 1 (SORL1) genleri aday genler arasındadır (4, 5).

Kalıtımsal özellik %80 oranında olup, etiyolojide genetik ve çevresel faktörler bir arada bulunur. Alzheimer hastalığı ile ilişki genlerin belirlenmesi nörodejenerasyona yol açan mekanizmaların aydınlatılması için önem arz eder (2, 3).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bireyler arasındaki genetik farklılık önemlidir. Farmakogenetik ve farmakogenomik faktörler tedaviye yanıtın %75-85'inden sorumludur (2, 3).

Bu çalışmada, erken ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T ve sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) rs1080985 G>C polimorfizmleri ile mini mental durum muayenesi (MMSE) testine göre skor farklarının ve tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması amaçlandı. Aynı zamanda, hastalığın genotip–fenotip ilişkisi aydınlatılıp prognozu ile ilgili bilgi sahibi olunabilecek, erken dönemde tanıya yönelik yeni bilgiler elde edilebilecek ve bu bilgiler ailelere genetik danışma verilirken yol gösterici olabilecektir. Nörodejeneratif hastalıklara tanı koymak zor olup, özellikle erken evrelerde ayırıcı tanı için biyobelirteçlere ve genetik testlere ihtiyaç vardır. Genetik çalışmaların ışığında, patogenezde yer alan mekanizmalar aydınlatılarak hastalığın progresyon süreci tam olarak anlaşılabilecek ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilebilecektir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Öğrenme ve Bellek

Öğrenme, beynin bilgileri bilinçli ya da bilinçsiz olarak alması ve edinilen bilgilerin nöral ağlarda işlenmesidir. Bellek ise bilgilerin, yaşanılan olayların ve bunların geçmişle olan ilişkilerinin kodlanması, depolanması ve yeniden kullanılabilmesi için hatırlanmasıdır. Öğrenme ve bellek birbiriyle iç içe geçmiş ayrılmaz bir bütündür (6).

### 2.1.1. Öğrenme türleri

Öğrenme, yaşanılanlar ve tekrar sonucunda meydana gelen uzun ve kalıcı davranış değişiklikleridir. Öğrenmenin üç tipi vardır:

#### *2.1.1.1. Algısal öğrenme*

Beş duyu yardımıyla algılanan uyaranları tanıma, ayırt ve kategorize etme yeteneğidir (6).

#### *2.1.1.2. Uyarıcı-tepki öğrenmesi*

Belli bir uyarana karşı sergilenen davranışın öğrenilme yeteneğidir (6).

#### *2.1.1.3. Motor beceri öğrenme*

Uyarana cevap olarak verilen tepki miktarı, hızı ve yönünün ayarlanmasını sağlayan ince hareketlerin öğrenilmesidir (6).

### 2.1.2. Bellek türleri

Bellek, bilginin saklanma süresine göre; kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılır (7).

#### *2.1.2.1. Kısa süreli bellek*

Bilginin birkaç saniye veya birkaç dakika boyunca hatırlanabilmesini sağlayan bellektir. Kısa süreli bellekteki bilgilere sürekli yenileri eklendiğinden eski bilgiler genellikle silinir. Kısa süreli belleğin oluşmasında presinaptik kolaylaştırma ve inhibisyon mekanizmaları rol oynar (7).

#### *2.1.2.2. Uzun süreli bellek*

Kısa süreli bellekten ayrılan temel özelliği, sinapslarda meydana gelen kimyasal değişiklikler ve bunun neticesinde meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Bu yapısal değişiklikler sonucunda, bilgi bellekte daha uzun süre saklanır ve gerektiğinde geri

çağrılabilir. Uzun süreli bellekte sinapslarda vezikül sayısında ve boşalma bölgelerinde artış, presinaptik sonlanma sayısında artış, dendritlerin yapısında değişim gibi önemli fiziksel değişiklikler meydana gelir. Uzun süreli bellek, bilginin içeriğine göre bildirimsel (deklaratif) bellek ve bildirimsel olmayan (deklaratif olmayan) bellek olarak ikiye ayrılır. Bildirimsel bellek, olayların bilinçli bir şekilde hatırlanması olarak tanımlanır; kişi, yer, nesne ve olguları hatırlamak için gerekli olup, bu bellekte temporomedial lob görev alır. Bildirimsel olmayan bellek ise yargılamaya ait yetenekleri, beceri, alışkanlıklar, klasik koşullanma ve nonassosiyatif öğrenmeyi içerir. Bilgiler farkında olmadan kaydedilir. Bu bellekte, serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ve özellikle korteksin frontal lobu görev alır (7, 8).

### 2.1.2. Öğrenme ve belleğin nöroanatomisi

Bellek oluşumunda temel olarak frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar, hipokampus ve limbik sistem ile bunlar arasındaki nöronal ağlar görev yapar. Anlık hafızadaki bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılması için hipokampus, entorinal, peririnal ve parahipokampal korteks kısımları, hipokampusun diensefalon ile bağlantıları ve talamus görev alır. Talamus, bellek ile ilgili bilgileri prefrontal korteks aracılığıyla kodlayarak depolanması için ön beyne gönderir. Hipokampus, öğrenme ve bellek gelişiminde rol alan en önemli birimdir (6).

### 2.1.3. Öğrenme ve belleğin nöropsikolojisi

Öğrenme ve bellek gelişiminde asetilkolin, norepinefrin, gama amino butirik asit (GABA), nitrik oksit (NO), dopamin, serotonin, norepinefrin ve glutamat başlıca görev alan nörotransmitterlerdir. Asetilkolin eksitatör özellikte bir nörotransmitter olup, bellek işlevleri açısından anahtar role sahiptir. Yüksek asetilkolin seviyesi nikotinik reseptörler üzerinden etki ederek kortekste bilginin kodlanmasını kolaylaştırır. Norepinefrin, beyin aktivitelerinin ve uyanıklılık durumunun artırılmasını sağlar. GABA ise tam tersi özellikte olup beynin temel inhibitör nörotransmitterlerindendir. Uzun süreli davranış ve hafızadan sorumlu bölgelerde NO salınır. Öğrenmede etkili olan nörohormonlar arasında enkefalin, vazopresin, adrenekortikotropik hormon, epinefrin, endorfin, anjiotensin II ve nörotensin bulunur (6, 9).

### 2.1.4. Öğrenme ve bellekte genetik faktörlerin rolü

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, öğrenme ve uzun süreli bellek oluşumunda gen transkripsiyonu ve protein sentezinin, özellikle de DNA metilasyonunun önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle korku durumunda öğrenme ve bellek işlevselliğinde artışın belirgin olduğu, hipokampusta *de novo* DNA metil transferaz enzim düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir. Enzim aktivitesindeki artış sonucu bellek oluşumunda supresör gen olan protein fosfataz 1 (PP1) geninin promotorunda DNA metilasyonunun arttığı ve bellek oluşumunda rol alan reelin geninin metilasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (9, 10).

Öğrenme sürecinde etkinliği gösterilen koaktivatörlerden biri de *cAMP-response element-binding protein* (CREB) genidir ve histon asetilaz fonksiyonu ile kromatinin yeniden şekillendirilmesini ve nöronal plastisiteyi kontrol eder. Ayrıca bu gen, kısa süreli bellekte yer alan bilgilerin uzun süreli belleğe kaydedilmesinde önemli rol oynar. CREB sinyal yolağının etkilenmesiyle Huntington hastalığı, Rubinstein-Taybi ve Coffin-Lowry sendromları gibi kognitif bozukluk hastalıkları ortaya çıkar. Alzheimer hastalığı patogenezinde CREB *down* regülasyonunun da rol alabildiği ve CREB ekspresyonunu artıran ilaçların terapötik ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (9, 10).

## 2.2. Yaşlanma Süreci

### 2.2.1. Normal yaşlanma süreci

Yaşlanma; yaşamdaki gelişme süreci ile oluşan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ile çevresel uyaranlara karşı artan yıpranma sonucu hücrelerin canlılığı sürdürme yeteneğinin azalmasıyla karakterize, olgunluk sonrası dönem olarak tanımlanır. Normal yaşlanma, zamana ve yaşa bağlı olarak hastalık söz konusu olmaksızın ortaya çıkan sosyal ve psikolojik değişimlerle, anatomik yapı ve işlev değişikliklerinin görüldüğü süreci tanımlar (11).

### 2.2.2. Anormal yaşlanma süreci

Anormal yaşlanma, normal biyolojik yaşlanma sürecinden ayrı olarak gelişen yaşlanmadır. Genellikle dış faktörlerin etkisiyle meydana gelen ve normal yaşlanma süreci ile etkileşen patolojik olaylar bütününü kapsar (11).

### 2.2.3. Yaşlanma sürecinde beyin fonksiyonları

Merkezi sinir sisteminde yaşla birlikte ortaya çıkan değişiklikler, serbest radikallerin oluşumu ve glutamatın toksik etkisine bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte nöron sayısı ve hacmi, sitoplazma yapısı, nöronal yolaklar ve transport sisteminde değişiklikler görülür. Ayrıca astrosit ve mikroglialarda artış, sitoplazmada lipofuskin, nöromelanin birikimi görülür. Beyin ağırlığı ve kan akımı da azalır. Beynin yaşlanmasında evrimsel olarak en yeni gelişen bölgeler yaşlanmadan en fazla etkilenen kısımlardır. Yaşlanmanın neden olduğu değişimlerden en çok etkilenen bölge frontal kortekstir. Bu bölgenin etkilenmesi sonucunda gelecekle ilgili planlama, kararların alınması, bilişsel işlevlerin yürütülmesi gibi fonksiyonlarda azalma gözlenir (11).

### 2.2.4. Yaşlanma sürecinde kognitif fonksiyonlar

Yaşlanmanın etkisiyle kognitif düzeyde kayıplar ve değişiklikler ortaya çıkar. Yaşlanmayla birlikte birçok nörofonksiyonel yetenekte, zekâda ve problem çözme becerilerinde azalma, dikkat, hız ve yürütücü işlevlerde değişiklikler görülür. Öğrenme ve bellek ile ilgili fonksiyonların çoğunda normal sınırlar içerisinde yavaşlama görülebilir. Yaşlanmayla birlikte bellek fonksiyonlarında bozulma sonucu demans görülme riski artar. Bedenen sağlıklı bireylerde 65-75 yaş arasında %5 oranında demans görülürken yaşla birlikte bu oran artar. 75 yaşın üzerinde %10 demans gelişme riski bulunurken, bu oran 80 yaşın üzerinde %20'ye ulaşabilir. Demans riski 65-85 yaşları arasında her beş yılda bir iki katına çıkar (11).

### 2.2.5. Yaşlanma sürecinde genetik faktörlerin rolü

Yaşlanma, genetik bir programla düzenlenen ve çevresel faktörlerin etkisiyle yapısal ve işlevsel değişimler sonucu organizmayı ölüme götüren olaylarla karakterizedir. Bu sürecin ilerleme hızı, canlının çevre ile etkileşimi ve kalıtsal özelliklerine bağlı olarak değişir. Bu süreci etkileyen kalıtsal faktörler oldukça kompleks olup, bu süreçte farklı metabolik yolaklarla ilgili birçok gen rol alır. Yaşlanma ve yaşam süresinde lipid-protein metabolizmasında rol alan proteinleri kodlayan genlerden APOE; hücre büyümesinden sorumlu genlerden insulin-benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1R), büyüme hormonu reseptörü (GHR) ve *forkhead box O3* (FOXO3A); DNA hasarı ve onarımı ile ilgili genlerden *Werner protein* (WRN), *human mutL homolog* 1 (MLH1) ve tümör protein *P53* (TP53) ve

pro/antioksidan yolaklarda görev alan genlerden superoksid dismutaz 1 (SOD1), superoksid dismutaz 2 (SOD2) ve paroksonaz-1 (PON1) etkili olur (12).

Yaşlanmanın genetik kontrolü ile ilgili kanıtlardan biri de DNA tamir mekanizmasındaki bozukluklar sonucu oluşan segmental erken yaşlanma sendromlarıdır. WRN genindeki mutasyon sonucunda DNA helikaz ve DNA tamir mekanizmalarında bozukluk ile karakterize ve otozomal resesif kalıtım gösteren Werner sendromunda; erken yaşta ateroskleroz, osteoporoz, katarakt, saçlarda beyazlaşma ve alopesi gibi yaşlanma bulguları görülür ve çeşitli kanserler ortaya çıkar. Fakat bu hızlı yaşlılık sürecine beyinle ilgili değişiklikler eşlik etmez. Lamin A/C (LMNA) geni mutasyonu sonucu lamin A üretiminde bozukluk ile karakterize Hutchinson-Gilford progeri sendromunda alopesi ve erken ateroskleroz görülür. Bu bireyler genellikle 13 yaş civarında koroner ve serebrovasküler ateroskleroz nedeniyle kaybedilirler (13).

## 2.3. Demans

### 2.3.1. Tanım

Demans; açık bir bilinç düzeyinde, başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek şekilde kaybı olarak tanımlanır. Halk arasında "bunama" olarak adlandırılan demans kelimesi, Latince'de zihin anlamına gelen "mens" kelimesinden köken alır. Demans (demens), edinilmiş olan zihnin yitirilmesi anlamına gelir (1).

Dünyada 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 milyon ve Türkiye'de yaklaşık 500.000 demans hastası olduğu tahmin edilmektedir (14, 15). Yapılan bir çalışmada, yaşlılıktaki demans prevalansının sırasıyla Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da %6,4 ve %5,4 ile en yüksek değerlere sahip olduğu; Latin Amerika'da %4,9; Çin ve gelişmekte olan Batı-Pasifik komşu ülkelerinde %4 sıklıkta gözlendiği bildirilmiştir (14). Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre demans, 60 yaş üstü bireylerde morbiditeye yol açan hastalıklar arasında %11,2 oranı ile ilk sırada yer alır (16).

### 2.3.2. Kliniği ve tipleri

En yaygın görülen ilk bulgu kısa süreli hafıza kaybıdır. Hafıza dışında; öğrenme, hatırlama, yer-zaman-kişi oryantasyonu, dil fonksiyonları, algılama, karar verme, plan yapma ve kişilik gibi kognitif fonksiyonlarda giderek ilerleyen bir bozulma gözlenir. Bu süreçte kişinin günlük yaşam aktivitesinde değişiklikler meydana gelir (1). Demans, primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir (17).

#### *2.3.2.1. Primer demans*

Primer nörodejeneratif demans en sık görülen demans tipidir. Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans gibi hastalıkların yer aldığı primer demans grubu doğrudan yaşla ilişkili olup ilerleyen yaşlarda prevelansı artar (17).

#### *2.3.2.2. Sekonder demans*

Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan demans durumu ise sekonder demans olarak adlandırılır. Beyine gelen kan akımının azalması sonucunda gelişen vasküler demans %10-15 oranı ile en sık gözlenen sekonder demans nedenidir. Vasküler demans, genel demans nedenleri arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta gözlenir (17).

### 2.3.3. Nedenleri

Demans, beyinin progresif dejeneratif hastalıklarını ve vasküler hastalıklar sonucu gelişen kognitif ve davranışsal bozukluklarını içeren klinik bir tablodur. Dejeneratif, vasküler, travmatik, demiyelinizan, neoplastik, infeksiyöz, inflamatuvar, hidrosefalik, sistemik ve toksik nedenler gibi pek çok farklı etiyolojiler sonucu ortaya çıkar. Demans nedenleri arasında Alzheimer hastalığı en büyük nedeni oluşturur. İkinci ve üçüncü sırada ise vasküler demans ile Lewy cisimcikli demans veya frontotemporal demans gelir. Diğer nedenler arasında; subdural hematom ve normal basınçlı hidrosefali gibi yapısal lezyonlar; hipotiroidi, B12 vitamini eksikliği gibi metabolik nedenler yer alır (Tablo 1) (15, 17).

### 2.3.4. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda travma, ensefalit, hipoksi ve metabolik sebeplerden oluşan kronik ensefalopati göz önünde bulundurulmalıdır. Demans tanısında, hastanın önceki durumuna göre kognitif fonksiyonlarında bilinç kaybı olmadan gerileme olmalı, günlük yaşamını

etkilemeli ve hafıza bozukluğu ile birlikte afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu gibi birden fazla kognitif alanda bozukluk olmalıdır (15, 17).

**Tablo 1.** Demans hastalıklarının sınıflandırılması (17)

| Primer (Dejeneratif) | Sekonder |
|---|---|
| **Alzheimer hastalığı** | **Vasküler demans** |
| **Lewy cisimcikli demans** | Multi-infarkt demans |
| **Fronto-temporal demans** | Binswanger hastalığı |
| FTD-davranışsal varyant | Stratejik infarkt demansı |
| İlerleyici tutuk afazi | CADASIL |
| Semantik demans | **Normal basınçlı hidrosefali** |
| FTD-ALS | **Toksik-metabolik demanslar** |
| **Hareket bozukluğuyla birlikte** | Wernicke-Korsakoff hastalığı |
| Parkinson hastalığı demansı | B12 vitamin eksikliği |
| Kortiko-bazal dejenerasyon | Hipotiroidi |
| Progresif supranükleer paralizi | Kronik karaciğer hastalığı |
| Huntington hastalığı | Organik çözücülere maruz kalma |
| Multi-sistem atrofiler | İlaçlar |
| Wilson hastalığı | **İnfeksiyonlar** |
| Nöroakantositoz | Herpes simpleks ensefaliti |
| **Prion hastalıkları** | Nörosifilis |
| Creutzfeldt-Jacob hastalığı | Kronik menenjitler |
| Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı | HIV-demans kompleksi |
| | Whipple hastalığı |
| Fatal familyal insomni | **Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar** |
| **Çeşitli pediyatrik demanslar** | Neoplastik durumlar |
| Kufs hastalığı | Subdural hematom |
| Metakromatik lökodistrofi | **Otoimmun-inflamatuar hastalıklar** |
| Gaucher hastalığı | Multipl skleroz |
| Niemann-Pick hastalığı | Behçet hastalığı |
| **Diğer ender demanslar** | Paraneoplastik limbik ensefalit |
| Limbik demans | VGKC ve NMDAR kanalopatileri |
| Poliglukozan cisimcik hastalığı | Granülomatöz anjitis |
| Arjirofilik tahıl hastalığı | Primer sinir sistemi vasküliti |
| | NAIM sendromu |

(ALS: Amyotrofik lateral skleroz; HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü; VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı; NMDAR: N-metil D-aspartat reseptörü; NAIM: Non-vaskülitik otoimmun meningoensefalit; CADASIL: Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden otozomal dominant serebral arteriyopati)

### 2.3.5. Genetik faktörlerin rolü

Demans, büyük ölçüde genetik faktörlerin belirleyiciliği ile ortaya çıkar. Mendeliyen geçişle belirlenen antiteler olabileceği gibi, sıklıkla genetik faktörlerin çevreyle etkileşimleri sonucu gelişir. Toplumda 55 yaş ve üzeri bireylerin ailesinde %25 oranında demans öyküsü bulunur. Normalde demans görülme riski %10 iken, aile öyküsü bulunan kişilerde bu oran

%20'ye çıkar. Az sayıda ailede ise erken yaşta ortaya çıkan, otozomal dominant geçiş gösteren demans görülür. Bu ailelerde genellikle demansa neden olan genlerden birinin mutasyonu sonucu hastalık ortaya çıkar. Aile bireylerinden her birinin mutasyonu taşıma olasılığı %50 olup, her birinde yaşamları boyunca demans görülme riski %95'tir. Alzheimer hastalığında APP, PSEN1 ve PSEN2 genleri; frontotemporal demansta mikrotübül-ilişkili protein tau (MAPT), granulin (GRN), *chromosome 9 open reading frame 72* (C9ORF72) genleri demansa neden olan başlıca genlerdir. Ekstrapiramidal bulgular ve psikiyatrik bozukluklarla karakterize resesif geçişli demans grubunda yer alan Wilson hastalığı ise ATPaz-$Cu^{+2}$ transport-beta polipeptid (ATP7B) genindeki mutasyonlarla ilişkili bir hastalıktır (18).

## 2.4. Hafif Kognitif Bozukluk

### 2.4.1. Tarihçesi

İlk kez 1962'de Voijtech Adalbert Kral tarafından geliştirilen "selim yaşlılık unutkanlığı" kavramı, yaşın ilerlemesine bağlı olan bellek bozukluklarının tanımlanması için önerilmiştir (19). Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukların tanı ölçütlerinin standardizasyonu için ilk kez 1986'da Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından yaşla ilişkili bellek bozulması kavramı öne sürülmüştür (20). Raymond Levy, 1994 yılında yaşlılardaki bilişsel bozukluğun bellek dışındaki işlevlerde de oluştuğunu vurgulamıştır. Levy dikkat, bellek, öğrenme, düşünme, dil ve görsel uzamsal işlevler gibi bilişsel işlevlerdeki bozulmayı içeren yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerileme kavramını öne sürmüştür (21). Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukların tanımlanmasında ICD-10'da serebral ve sistemik fiziksel bozukluklara ve enfeksiyonlara atfedilebilen ve tüm yaş gruplarına uygulanabilen bilişsel performanstaki gerileme için hafif kognitif bozukluk tanısı kullanılmıştır (22). DSM-IV'te ise genel tıbbi bir duruma bağlı nörobilişsel işlev bozuklukları için, başka türlü adlandırılamayan bilişsel bozukluklar altında yer alan "hafif nörobilişsel bozukluk" kavramı önerilmiştir (23).

### 2.4.2. Tanı kriterleri

Demans geliştirmemiş kognitif bozukluğa yaşlılarda sık rastlanır. Bu bozuklukların tanımlanması için değişik adlandırmalar önerilmiştir. Hafif kognitif bozukluk normal yaşlanma ile demans arasında bir geçiş evresi olarak tanımlanır. Unutkanlık en sık görülen

başlangıç belirtisidir. Önceleri bu kavram, yaşa göre bellek bozukluğuna ait öznel yakınmaları ve nesnel kanıtları olan, genel bilişsel işlevleri normal olan ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürebilen ve bu yolla demansın dışlandığı bireyleri tanımlamak için kullanılmış; daha sonra ise bu tanıma, yaş ile birlikte eğitim seviyesi göz önüne alınarak bellek bozukluğunun beklenenden daha düşük olması eklenmiştir. Hafif kognitif bozukluğun tanı kriterleri şunlardır (24):

1. Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek bozukluğu yakınması

2. Yaşa ve eğitime göre objektif bellek bozukluğu

3. Genel kognitif fonksiyonların geniş oranda korunmuş olması

4. Günlük yaşam aktivitelerinin büyük miktarda sağlam olması

5. Demans bulunmaması

### 2.4.3. Tipleri

Yakın dönemde hafif kognitif bozukluk üç klinik alt tipe ayrılmıştır.

#### *2.4.3.1. Amnestik tip*

En sık görülen tiptir ve bu hastaların büyük çoğunluğu Alzheimer hastalığına ilerler. Bu tipte, geciktirilmiş hatırlama ile ilgili ölçümlerde, bellek, yaşa ve eğitime göre eşleştirilmiş olan normal olgulara göre standart sapma (SD) yaklaşık olarak 1,5 kat düşük iken; dikkat, dil, görsel uzamsal işlevler ve sorun çözme gibi bellek dışı kognitif alanlardaki ölçümlerde 0,5 SD'den daha az düşüklük olabilir (24, 25).

#### *2.4.3.2. Çoklu kognitif işlev bozulması olan tip*

Bu tip, hafif düzeyde bir bellek bozukluğunun yanında, yürütücü işlevler ve dil gibi alanlarda da bozukluğu içerir. Çeşitli kognitif alanlarda (bellek, lisan, dikkat, görsel-mekansal beceriler, yürütücü işlevler) 0,5-1 SD düşüklük görülebilir. Çoklu kognitif işlev bozulması olan tip Alzheimer hastalığına veya vasküler demansa ilerleyebilir veya normal yaşlanma sınırları içinde kalabilir. Normal yaşlanmanın uç bölgesinde yer alabilen bu olgular yaşlanmayla ilişkili kognitif gerilemeye benzer bulgular içerirler (24, 25).

#### *2.4.3.3. Bellek dışı tek kognitif işlev bozulması olan tip*

Bu tip, yürütücü işlevler, görsel uzamsal işlevler veya dil işlevleri gibi alanlar ile sınırlı bozuklukları içerir. Demans oluşturacak derecede günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır. Fakat bu tipin frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, primer progresif afazi veya vasküler demansa ilerleyebileceği öne sürülmüştür (24, 25).

Her üç tipin etiyolojisinde en sık neden dejenerasyon olmakla birlikte, vasküler, metabolik, travmatik veya diğer nedenler de sorumlu tutulabilir. Bu durum hafif kognitif bozukluğun sınıflandırmasını güçleştirir (24, 25).

### 2.4.4. Nedenleri

Hafif kognitif bozukluk, kliniğiyle birlikte etiyolojisi de heterojen olan bir hastalıktır. En sık karşılaşılan neden nörodejeneratif olaylardır. Ayrıca vasküler, metabolik, psikiyatrik, travmatik nedenler de görülür. Nörodejeneratif olaylarda Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans ya da frontotemporal demans gibi beyin hücrelerinin yavaş yavaş yıkımına neden olan hastalıklar sorumlu tutulabilir. Vasküler nedenlere bağlı gelişen kognitif bozuklukta, beyinde kan damarlarını ve beyin hücrelerinin canlılığı için gerekli olan oksijenin taşınmasını etkileyecek düzeyde hücre hasarı ve ölümü gerçekleşir. Metabolik nedenler arasında, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi gibi durumlar yer alır. Psikiyatrik nedenlerden olan depresyonda, kişinin hafızasını, konsantrasyonunu ve duygu durumunu etkileyen patolojiler sonucu kognitif bozukluk görülebilir. Travma sonucunda beyinde meydana gelen fiziksel yaralanmalar da bilişsel güçlüklere yol açabilir (24).

### 2.4.5. Kliniği ve nöropsikolojik değerlendirmesi

Hafif kognitif bozukluk tanısı alan olgular zaman içerisinde demans tanısı alabilirler. Amnestik tip hafif kognitif bozuklukta belirgin bellek bozukluğu görülür ve Alzheimer hastalığına dönüşme riski bulunur. Multipl alanda hafif kognitif bozukluk durumunda, birden çok kognitif alanda bozulma oluşturacak şiddette olmayan hafif kognitif bozukluk vardır. Bu tipteki kişiler normal yaşlanmayı temsil edebildikleri gibi, ileride Alzheimer hastalığına veya vasküler demansa yakalanabilirler. Bellek dışı tek kognitif işlev bozulması olan tipinde, lisan ve yürütücü fonksiyonlar gibi tek bir kognitif alanda bozukluk olup, diğer kognitif fonksiyonlar korunmuştur, fakat demans oluşturacak derecede günlük yaşam aktiviteleri

bozulmamıştır (24, 25). Hafif kognitif bozukluk varlığının objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testler Tablo 2'de gösterilmiştir (26).

**Tablo 2.** Hafif kognitif bozukluk tarama/geliştirme testleri (26)

| |
|---|
| • Rey işitsel görsel öğrenme testi |
| • "Wechsler Memory Scale" mantıksal bellek alt-testi |
| • New York Üniversitesi paragraf hatırlama testi |
| • Grober-Buschke serbest ve ipucu çağrışımlı seçici hatırlatma testi |

### 2.4.6. Patofizyolojisi

Hastaların çoğu Alzheimer hastalığına dönüştüğü için patofizyolojisi Alzheimer hastalığına benzer. Antemortem psikometrik performans ile otopsi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, nörofibriler yumakların entorinal korteksten hipokampusa doğru ilerlemesiyle bellek bozukluğunun ortaya çıktığı, temporal ve frontal korteksin progresif tutulumunda ise global kognitif bozukluğun gözlendiği rapor edilmiştir (27). Hafif kognitif bozukluk tanısı bulunan gönüllü bireylerin katıldığı bir çalışmada da beyin preparat inceleme sonuçlarına göre olguların %60'ında Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulgular saptanmıştır (1, 17).

### 2.4.7. Biyolojik belirteçleri

Hafif kognitif bozukluk tanısında kullanılan biyobelirteçler farklı sınıflara ayrılır. Bazı biyobelirteçler beyinde biriken amiloid beta (Aβ) ve tau proteinleri ile doğrudan ilişkili iken, bazıları nöral hasar ile dolaylı ilişkili olup patolojinin bulunduğu bölgeyi gösterir (27). Beyindeki Aβ birikimi, hem beyin omurilik sıvısı (BOS) Aβ42 ölçümlerinde, hem de pozitron emisyon tomografisi (PET) ölçümlerinde gözlenebilir. Nöron ve sinapslardaki hasar ile BOS total tau ve fosforile-tau düzeyleri arasında korelasyon bulunur. BOS'taki düşük Aβ42 ve hiperfosforile-tau düzeyleri Alzheimer hastalığına dönüşme olasılığını artırır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PET ve bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT), beyinde atrofiyi, hipometabolizmayı ya da hipoperfüzyon nöral hasarı gösterir. Ayrıca tümör nekrozis faktör reseptör 1 (TNFR1), seramid, intrasellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve selektin gibi bazı biyobelirteçler de hücre

ölümü, sinaptik hasar, oksidatif stres ya da inflamasyon gibi Alzheimer hastalığındaki biyokimyasal değişiklikleri yansıtır (1, 17, 26).

### 2.4.8. Genetiği

Kognitif bozukluklar da genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar ve çoğunlukla genetik faktörlerin ve çevrenin etkileşimi sonucu görülür. Spesifik antiteler için genetik paneller geliştirilmiş olup, bu sayede familyal olgularda ayırıcı tanıda genetik testlerle tanı konulabilir (27). Risk genleri içinde olan APOE4 alleli, erken başlangıç, non-amnestik tip gibi atipik özellikleri belirlemesi açısından önemlidir (17).

### 2.4.9. Ayırıcı tanı

Başka hastalıklara bağlı gelişen kognitif bozukluklar, normal bireyler ve hafif kognitif bozukluk arasında ayrım yapmak ayırıcı tanıda önemlidir. Ayırıcı tanıda; bilinç değişikliğine yol açan hastalıklar, kognitif bozukluğa yol açan herhangi bir nörolojik hastalık, enfeksiyöz, inflamatuvar veya vasküler beyin hastalıkları, sistemik hastalık, psikiyatrik bozukluk, alkol-madde bağımlılığı veya ilaç kullanımı akla gelmelidir (17).

### 2.4.10. Tedavi

Hafif kognitif bozukluğun kesin bir tedavisi yoktur. Yapılan çalışmalarda denenen ilaçlar; E vitamini, donepezil, rofekoksib, rivastigmin, galantamin, pirasetam ve ampakindir. Yapılacak araştırmalarla önemli sonuçlar alınabileceği ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilebileceği umulmaktadır (1, 26).

## 2.5. Alzheimer Hastalığı

### 2.5.1. Tanım

Alzheimer hastalığı, progresif özellikte, kronik nörodejeneratif bir hastalıktır ve demansın en sık nedenidir. Bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, davranışsal ve psikolojik bozukluklar ön plandadır. Alzheimer hastalığı, yaşamın son dönemlerinde başlayan kademeli ilerleyen demans ile karakterizedir ve teşhisten sonra ortalama 8 ile 10 yıl içerisinde ölümle sonuçlanır. Hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkış şekli değişkenlik gösterir ve genel olarak hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, koordinasyon bozukluğu, konuşma problemleri gibi semptomlar ön plandadır (1, 4).

Hastalık ilerledikçe uzun süreli hafıza kaybı ile birlikte agressivite, irritabilite, konfüzyon, konuşma ve dil problemleri görülebilir. Hastalığın ileri evrelerinde hastalar kendi öz bakımlarını yapamaz hale gelirler. Ayrıca, hastalığa çeşitli psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir (1).

### 2.5.2. Tarihçe

Alzheimer hastalığı, ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist, nörolog ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından 51 yaşındaki bir kadın hastada tanımlanmıştır. Olguda bellek bozukluğu, davranışsal semptomlar, delüzyonlar ve ilerleyici afaziyi takiben, kısa sürede ciddi psikotik özellikler ve ajitasyon gözlenmiştir. Hastanın erken yaşta kaybedildikten sonra yapılan otopside; beyin dokusu materyalinin makroskopik incelemesinde serebral korteksin normale göre incelmiş olduğu, nöropatolojik değerlendirmede amiloid plaklar olarak adlandırılacak olan miliyer odaklar ve nörofibriler yumaklar adını alacak intrasellüler fibril birikimleri görülmüştür. Bu hastalık, Dr. Alois Alzheimer tarafından ilk defa presenil demansın bir türü olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra Dr. Alzheimer'ın hocası ve çalışma arkadaşı olan Dr. Emil Kraepel tarafından 1913 yılında senil demanstan ayırt edilerek, klinik ve patolojik özellikleri ile ayrıntılı olarak tanımlanmış ve Alzheimer hastalığı adı verilmiştir (17, 28).

### 2.5.3. Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar. Yapılan metaanalizlerde, hastalığın prevalansı 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10 iken, 85 yaş üzerindeki kişilerde %30-50 gibi yüksek oranlara ulaştığı görülmüştür. Tüm dünyada 2050 yılında yaklaşık 25 milyon Alzheimer hastası olacağı tahmin edilmektedir (29).

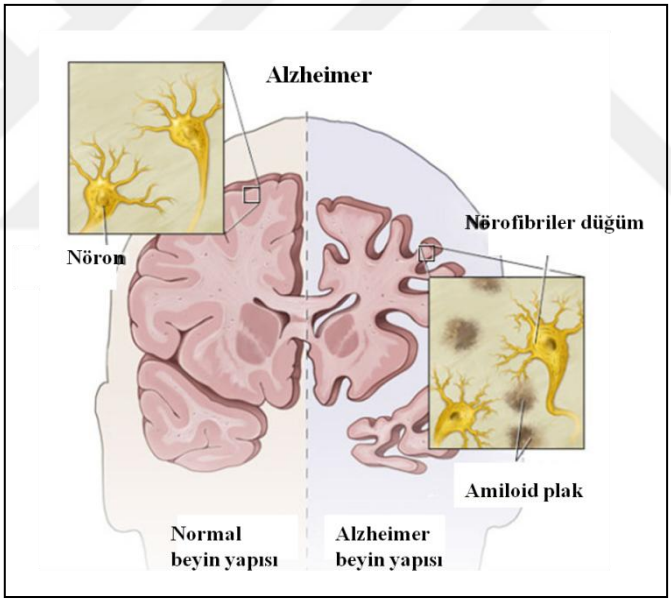
Türkiye'de Alzheimer hastalığı prevelansına yönelik yapılan ilk çalışma olan "*Turkish Alzheimer's Prevalence Study-TAPS*" sonuçlarına göre, 70 yaş üzerinde demans prevalansının %20, Alzheimer hastalığı prevalansının ise %16 olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, ülkemizin demografik yapısına uygulandığında Türkiye'de yaklaşık 350.000 Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir (30).

### 2.5.4. Risk faktörleri

İleri yaş, kadın cinsiyet, ailede demans öyküsü olması, düşük eğitim düzeyi, kafa travması öyküsü, uzun süre alkol kullanımı, kardiyovasküler hastalık ve Down sendromu gibi çok sayıda risk faktörü Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynar. İleri yaş, en güçlü çevresel faktör olarak ilk sırada yer almaktadır (31, 32).

### 2.5.5. Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığında beyinde nöronal kayıp, nörofibriler yumaklar ve nöritik plaklar karakteristik histopatolojik değişikliklerdir (Şekil 1) (33). Toplam nöron kaybı beyindeki bölgelere göre değişir. Nöron kaybı hipokampusta %40-50, kortekste %15-58 arasındadır ve nükleus bazalisde %79'a kadar çıkar. Ayrıca nöron kaybı, temporal bölgede parietal bölgeye göre daha şiddetlidir (34, 35).



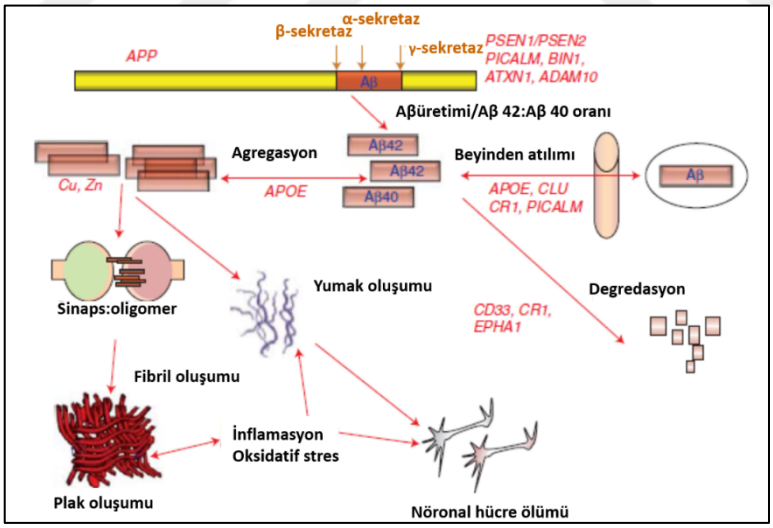

**Şekil 1.** Alzheimer beyin yapısındaki değişiklikler (33)

Sinir hücresindeki nükleus kaybı nörokimyasal eksikliklere yol açar, nöronal kayıp ve nörotransmitter eksiklikleri ile birlikte demans tablosunun ortaya çıkmasına neden olur. Bu yıkıcı durum, tau benzeri hücre-hücre etkileşimlerini bozan; hücre iskeleti proteinleri ile Aβ'nın aşırı sentezi ve anormal birikimine, sinapsların kaybına, dendritlerin uzantılarında azalmaya, oksidatif metabolizma yoluyla hücre hasarına ve hücre ölümüne neden olan nörokimyasal süreçleri kapsar (36).

Nöritik plakların çekirdeğindeki predominant protein olan Aβ, A4 veya β/A4 olarak bilinen 4 kDa'luk bir peptittir. Amiloid β, 39-43 amino asitten oluşmakla birlikte, 42 amino asitten oluşan formu toksik özelliktedir ve amiloid birikimlerine yol açar (37). Amiloid β, amiloid prekürsör proteini olarak bilinen bir öncü proteinden proteolitik ayrılma ile oluşur (38).

Amiloid prekürsör protein; alfa (α), beta (β) ve gama (ɣ)-sekretaz proteolitik enzimleriyle parçalanmaktadır. Alfa-sekretaz ile parçalandıktan sonra oluşan ürün, Alzheimer hastalığının gelişiminde etkisiz olmasına rağmen, β ve ɣ-sekretaz aktivitesi sonucunda Alzheimer hastalığına spesifik ekstraselüler plak oluşumundan sorumlu nörotoksik Aβ42 ortaya çıkar (2).

Alzheimer hastalarında Aβ peptidini oluşturan yolak daha aktiftir ve Aβ klerens mekanizmalarında bozukluk vardır. Beynin spesifik bölgelerinde nöron kaybı ve nöronal fonksiyonlarda azalma olur. Beyinde nöropatolojik değişimlerin etkisiyle hücre yapısı, dendrit ve sinapslarda bozulma neticesinde nörotransmisyon negatif yönde etkilenir (Şekil 2). Hastalarda gözlenen demans derecesinin nörofibriler düğüm oluşumu ve nöritik plakların yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 36, 39).




**Şekil 2.** Alzheimer hastalığının Aβ-ilişkili patogenezi (4)

### *2.5.5.1. Nöritik plaklar*

Nöritik plaklar, proteinden oluşan fibril yığınının küresel ekstraselüler çekirdeğinden veya dejenerasyona uğramış sinir hücre yapıları ile çevrili amiloidden oluşur. Bu plaklar

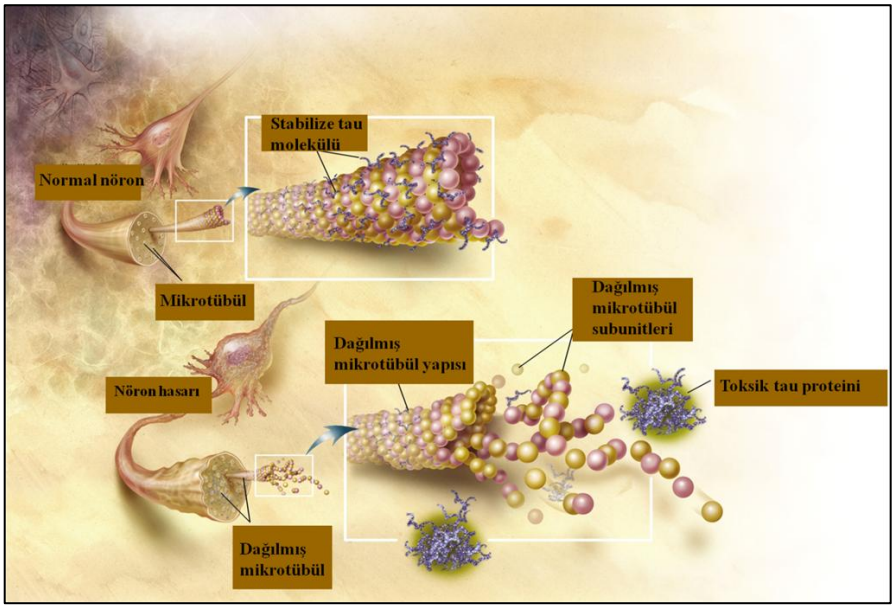
özellikle hipokampus, neokorteks, amigdala, serebral ve meningeal kan damarlarının duvarlarında yerleşim gösterirler (37).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, APOE'nin hem nöritik plak hem de nörofibril düğümler ile ilişkili olduğu bulnmuştur (40).

### *2.5.5.2. Nörofibriler düğümler*

Nörofibriler düğümler, nöronlar arasında dejenerasyon sonucu oluşan anormal protein kümeleridir. Özellikle nöritik plakların çekirdeğini çevreleyen dejenere nöronların apikal dendritlerinde oluşurlar. Nörofibriler düğümler, distrofik nöronların ortak bir özelliği olup Alzheimer hastalığı için karakteristik bir bulgudur. Ayrıca, Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülür. Bu düğümlerin esas yapısal bileşeni, eşlenmiş sarmal filament olarak da bilinen bir anormal fibrildir. Bu eşlenmiş sarmal filamentler, mikrotübül ilişkili protein olan taunun hiperfosforilasyonu ile meydana gelir (41).

Tau proteini, normal nöron fonksiyonu için kritik rol oynar. Alzheimer hastalığında, tau anormal hiperfosforilasyonu sonucu proteinde fonksiyon kaybı görülür. Bu durum, sadece tau etkisinin ve mikrotübüllerin dengesinin kaybıyla sonuçlanmaz. Yeni oluşan bir form da vardır ve bu form toksik özelliktedir, mikrotübüllerin bozulmasına neden olabilir (Şekil 3). Etkilenmiş nöronlar, hem normal tau, hem de anormal hiperfosforile-tau sentezlerler. Bu anormal protein, nöronları nörofibriler ağ şeklinde sararak, kıvırarak ve filamentleri uzatarak dejenerasyona neden olurlar (42, 43).




**Şekil 3.** Tau proteini ve mikrotübül yapısı (42)

### 2.5.6. Tipleri

Hastalık, genelde başlangıç yaşı göz önünde bulundurularak erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Ayrıca, ailede Alzheimer hastalığı öyküsü bulunma durumuna göre de ailesel ve sporadik AH olarak sınıflandırılır (44).

#### *2.5.6.1. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı*

Demans başlangıç yaşı 65 yaş altında ise erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EBAH) olarak adlandırılır. Hem erken hem geç başlangıçlı tipinde nöropatolojik süreç benzerlik gösterir (44).

Yapılan çalışmalarda, EBAH ile geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH) arasında en belirgin farkın başlangıç yaşı ile birlikte tipe özgü genler olduğu tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığından APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonlar sorumludur (4, 5). Özellikle PSEN2 mutasyonu olan ailelerde başlangıç yaşı 40-85 yaş aralığında seyrederek daha geniş bir aralığı kapsar. Buna karşın APP mutasyonu olan ailelerde hastalığın başlangıç yaşı 45-65 yaşlar, PSEN1 mutasyonu olanlarda ise sıklıkla 35-55 yaşlardadır (Şekil 4) (2, 45).

#### *2.5.6.2. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı*

Demans başlangıç yaşı 65 yaş ve üstü ise GBAH olarak adlandırılır. Alzheimer hastalığının en sık görülen formu olup, 200'den fazla gende görülen polimorfizmler risk faktörü olarak tanımlanır. Bu genlerden APOE ve α2-makroglobülin (A2M) ilk sırada bulunur (4, 5).

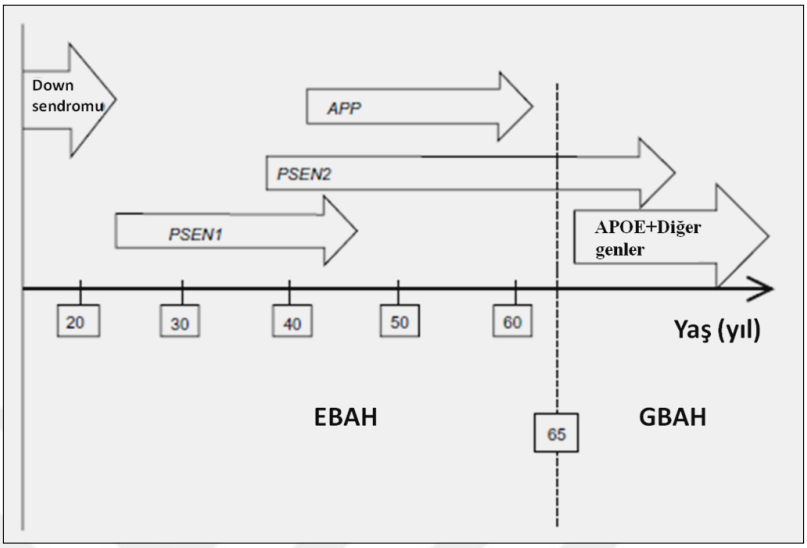
#### *2.5.6.3. Sporadik Alzheimer hastalığı*

Tüm AH olgularının %60 kadarı ailesel olmayan gruptadır ve bu gruptaki olgular sporadik AH olarak sınıflandırılırlar. Sporadik AH, genellikle yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkar (38, 46).

#### *2.5.6.4. Ailesel Alzheimer hastalığı*

Hastaların %5'i otozomal dominant kalıtım paterni gösteren, erken başlangıçlı ailesel form olarak karşımıza çıkar ve AH'den sorumlu olduğu bilinen genetik faktörler ile açıklanabilir. Ayrıca, tüm AH olgularının %10'unda otozomal dominant geçiş gösteren ailesel olgular olduğu bildirilmiştir (4, 47). Tüm olguların %30 kadarını oluşturan, ailesel geçiş

gösteren fakat Mendeliyen kalıtıma uymayan gruptan, genetik ve çevresel risk faktörleri birlikte sorumludur (48).




**Şekil 4.** Alzheimer hastalığında etkili olan farklı genlerdeki mutasyonlara göre başlangıç yaşının dağılımı (45).

### 2.5.7. Genetiği

Alzheimer hastalığına yönelik yapılan birçok çalışmada aday gen olarak tanımlanan genlerden APP, PSEN1, PSEN2 ve APOE ilk sıralarda yer alarak hastalıkla ilişkili oldukları bildirilmiştir. Bu genlerden sadece APOE GBAH ile kuvvetli birliktelik gösterir (31).

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının yaklaşık %50'si APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinde bulunan mutasyonlarla açıklanabilir. PSEN1 mutasyonları %100 penetrans özellik gösterir (49, 50). Alzheimer hastalığına neden olan mutasyonların % 70'inden fazlasına PSEN1 geninde rastlanır ve bu mutasyonlar ailesel EBAH'ın en yaygın nedeni olarak karşımıza çıkar. Günümüze kadar PSEN1 geninde 205 mutasyon, APP geninde 42 mutasyon ve PSEN2 geninde 13 mutasyon tariflenmiş olup, patogenezden Aβ42/Aβ40 artışı ve Aβ agregasyonu sorumludur (51). Tablo 3'te EBAH'da rol alan genler, lokalizasyonları ve mutasyon sonucunda ortaya çıkan moleküler fenotip özetlenmiştir (4).

Alzheimer hastalığı genetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu genlerdeki mutasyonların Aβ oluşumu ile ilişkili olduğu ve hastalığa yatkınlık oluşturabilecek genetik değişikliklerin de Aβ biyolojisi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Amiloid β, APP'nin γ-sekretaz, β-

sekretaz ya da α-sekretaz enzimleri aracılığı ile proteolizi sonucu oluşur. Alfa-sekretaz enzimi, APP'yi transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki noktadan keser. Bu kesim sonucu çözünebilir α-APP fragmanı oluşur ve bu fragman ekstrasellüler aralığa salınır. Amiloid prekürsör proteinin β-sekretaz enzimi ile amino terminaline 16 aminoasitlik uzaklıktaki bölgeden kesilmesi sonucu β-APP oluşur. Alfa-sekretaz veya β-sekretaz enzimiyle kesimi takiben, ikinci kesilme işlemi γ-sekretaz tarafından yapılır (36, 39, 52).

**Tablo 3.** Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı genleri (4)

| Gen | Protein | Lokalizasyon | Mutasyon sayısı | Moleküler fenotip |
|---|---|---|---|---|
| **APP** | Amiloid β prekürsor protein | 21q21 | 42 | Aβ42/ Aβ40 artışı<br>Aβ üretiminde artış<br>Aβ agregasyonu |
| **PSEN1** | Presenilin 1 | 14q24 | 205 | Aβ42/ Aβ40 artışı |
| **PSEN2** | Presenilin 2 | 1q31 | 13 | Aβ42/ Aβ40 artışı |

Geç Başlangıçlı Alzheimer hastalığı, basit kalıtım modeline sahip değildir, kompleks ve heterojen hastalıklar grubuna girer. APOE, CD33, CLU, CR1, PICALM, BIN1 genleri, Aβ oluşumu ve Aβ'nin ortamdan uzaklaştırılmasında rol alırken; ABCA7, CD2AP, EPHA1, MS4A4E, MS4A6A, ATXN1 genleri lipid metabolizması ve hücre sinyal yolaklarında görev alırlar (Tablo 4). APOE gen polimorfizmi, hastalığa en fazla yatkınlığı oluşturur ve riski 4 ile 15 kat artırır (3, 4).

Alzheimer hastalığında, genetik faktörler çevresel faktörlere bir zemin oluştururlar. Kalıtımsal özellik %80 oranında olup etiyolojide genetik ve çevresel faktörler bir arada bulunur (4, 53).

Monozigot ikizlerden birinde Alzheimer hastalığı görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme riski %18 ile %40 arasında değişkenlik gösterir. Fakat diğer ikizde hastalığın ortaya çıkma durumu daha uzun zaman sonra olur. Bu çalışmalar, Alzheimer hastalığının tek başına otozomal dominant gen kalıtımı ile açıklanamayacak özellikte olduğunu ve hastalığın oluşumunda hem çevresel hem de genetik faktörlerin birlikte rol oynadığını göstermiştir (31, 54).

**Tablo 4.** Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında etkili genler ve olası patolojik mekanizmaları (4)

| Gen | Protein | Bölge | Risk | Moleküler mekanizma |
|---|---|---|---|---|
| **APOE** | Apolipoprotein E | 19q13 | ~%400–%1500 | Aβ atılımı; lipid metabolizması |
| **CD33** | CD33 | 19q13.3 | ~%10 | Doğal bağışıklık; Aβ birikimi |
| **CLU** | *Clusterin* | 8p21.1 | ~%10 | Aβ atılımı; doğal bağışıklık |
| **CR1** | Kompleman reseptörü (3b/4b) 1 | 1q32 | ~%15 | Aβ atılımı; doğal bağışıklık |
| **PICALM** | Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül | 11q14 | ~%15 | Aβ üretimi ve atılımı; hücresel sinyal yolakları |
| **BIN1** | *Bridging integrator 1* | 2q14 | ~%15 | Aβ üretimi ve atılımı; hücresel sinyal yolakları |
| **ABCA7** | *ATP-binding cassette subfamilyA member7* | 19p13.3 | ~%20 | Lipid metabolizması; hücresel sinyal yolakları |
| **CD2AP** | CD2-ilişkili protein | 6p12.3 | ~%10 | Hücresel sinyal yolakları |
| **EPHA1** | EPH reseptör A1 | 7q34 | ~%10 | Hücresel sinyal yolakları; doğal bağışıklık |
| **MS4A6A/ MS4A4E** | *Membrane-spanning4-domains, subfamilyA members 6A* ve *4E* | 11q12.1 | ~%10 | Hücresel sinyal yolakları |
| **ATXN1** | Ataksin 1 | 6p22.3 | - | Aβ üretimi |

#### *2.5.7.1. Amiloid prekürsor protein (APP)*

Amiloid prekürsor protein geni, kromozom 21q21.3 bölgesinde yer alan, 19 ekzondan oluşan bir gendir ve amiloid prekürsör proteinini sentezler. Amiloid prekürsor protein, birçok dokuda eksprese edilir ve 8 izoformu bulunur. Bu protein, α, β ve ɣ-sekretaz proteolitik enzimleriyle parçalanır. Alfa-sekretaz, APP'yi Aβ'nın orta kısmına yakın bir bölgesinden keser. Bu kesim ile çözülebilir Aβ yerine APP adı verilen ekstraselüler yeni protein oluşur. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında, bu proteinin nöronlar üzerinde nörotrofik etkiyle olumlu değişikler meydana getirdiği gösterilmiştir (2, 55).

Proteinin α-sekretaz ile parçalandıktan sonra oluşan ürünü Alzheimer hastalığının gelişimine etkide bulunmaz. Amino ucundan β-sekretaz ve karboksi ucundan ɣ-sekretaz ile bölündüğünde Alzheimer hastalığına spesifik ekstraselüler plak oluşumundan sorumlu olan nörotoksik Aβ42 oluşur. Bu ürün, diffüz plaklar halinde agrege olur ve yoğun nöritik plaklara dönüşür. Ekstraselüler ortamda, Aβ42 birikiminin artması ve amiloid plakların oluşumu Alzheimer hastalığının patogenezinden sorumludur. Erken başlangıçlı demans öyküsü bulunan olguların BOS ve beyin dokuları incelendiğinde Aβ42 ve Aβ oligomer düzeylerinin artmış olduğu saptanmış ve bu düzeylerin kognitif azalma ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (2, 56, 57).

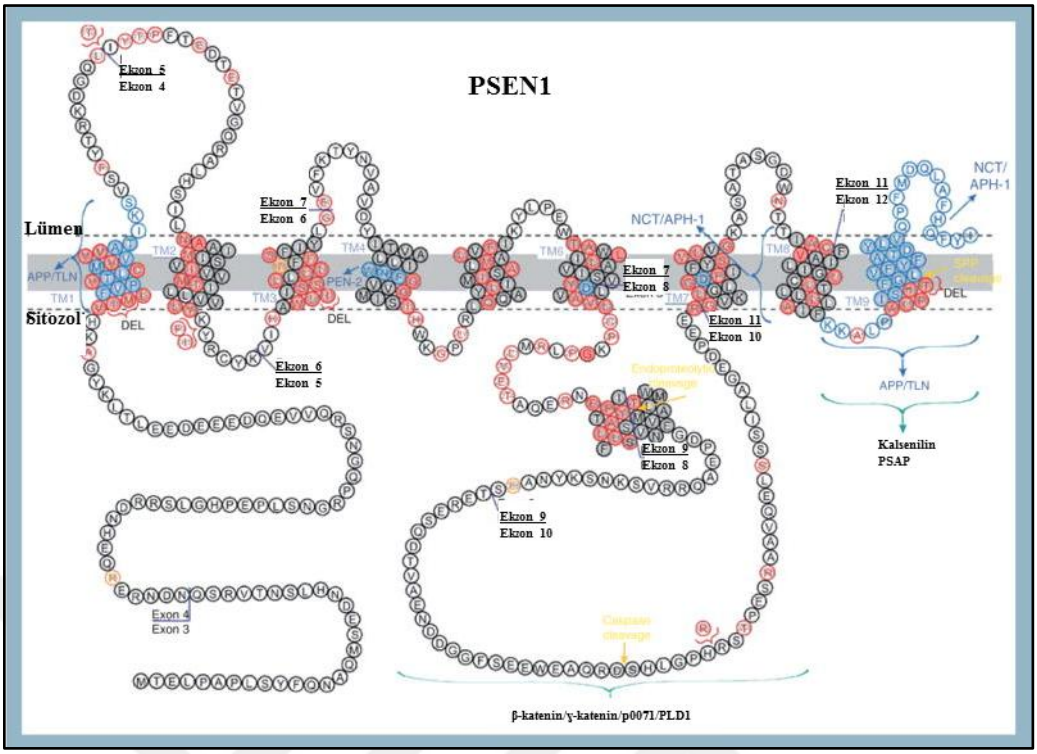
Amiloid β, direkt veya dolaylı olarak nörotoksik etki gösterir ve birikimi sonucu nöronların hücre içinde $Ca^{+2}$ yoğunluğu artar. Artan $Ca^{+2}$ düzeyleri protein kinazların aktivitelerini düzenleyerek tau proteininin fosforillenmesine neden olur. Hücre içi artmış $Ca^{+2}$ düzeyi ile tau proteini aşırı fosforillenir ve nörofibriller yumaklardaki eşleşmiş sarmal filamentler oluşur (36).

#### *2.5.7.2.Presenilin 1 ve presenilin 2 (PSEN1 ve PSEN2) genleri*

Presenilin 1 geni kromozom 14q24.2, PSEN2 geni ise 1q42.13 bölgesinde lokalizedir. Her iki gen birbirine benzer yapıdadır, %60 sekans homolojisi gösterir. Bu genler, ɣ-sekretaz aktivitesinde rol alırlar. APP ve NOTCH reseptör proteinlerinin proteolitik olarak uzaklaştırılmasından sorumludurlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, APP'nin yıkımı ile toksik Aβ miktarında artışa ve nörofibrillerin oluşumuna neden olur (2, 52). Presenilin 1 ve PSEN2 mutasyonuna sahip hastaların serumlarının incelendiği bir çalışmada, Aβ42 seviyelerinin mutasyon taşımayanlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (58).

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının %30-50'sinin PSEN1 geni ile ilişkili olduğu saptanmış ve PSEN1 RNA transkriptlerinin beynin değişik bölgelerinde, iskelet kasında, böbrekte, pankreasta, plasentada ve kalpte eksprese edildiği gösterilmiştir (59).

Erken başlangıçlı ailesel AH'nda PSEN1 genindeki mutasyonlar çoğunlukla transmembran bölgelerinin hemen yakınında bulunur (Şekil 5) (60).




**Şekil 5.** PSEN1 geni (60)

### *2.5.7.3. Apolipoprotein E (APOE) geni*

Apolipoprotein E geni, kromozom 19q13 bölgesinde yer alan, 4 ekzona sahip 3597 bç uzunluğunda bir gendir. Apolipoprotein E proteini, 299 amino asitten oluşan ve 34,1 kDa moleküler ağırlıktan oluşan bir glikoproteindir. Bu protein, vücutta çoğu dokuda sentez edilmekle birlikte plazmada bulunan formunun asıl kaynağı karaciğerdir. Ayrıca beyin, böbreküstü bezleri, böbrek ve gonadlarda da üretilir. Beyinde özellikle astrositlerde sentez edilir ve beyin omurilik sıvısında Aβ'ya bağlı bulunur. Görevi, lipoprotein partiküllerinin hücre içine alınımına aracılık ederek lipid transportunda rol almaktır. Ayrıca, nörogenez ve nöronal hasar sonrasında kolesterolün transportu ile yeniden dağılımı, nöronal rejenerasyon gibi fonksiyonlarda da önemlidir (61).

Apolipoprotein E izoformlarının birbirlerinden ayırt edilmesi, polipeptid zincirinin 112. ve 158. pozisyonundaki sistein ve arjinin değişiklikleri ile olur (Tablo 5). Bu izoformlar arasında üç boyutlu yapı ve lipid bağlanma özellikleri değişkenlik gösterir (62, 63, 64).

**Tablo 5.** APOE izoformları (64)

| **Genotip** | | **Polimorfizm** |
|---|---|---|
| Homozigot | E2/E2<br>E3/E3<br>E4/E4 | Cys112, Cys158<br>Cys112, Arg158<br>Arg112, Arg158 |
| Heterozigot | E2/E3<br>E2/E4<br>E3/E4 | Cys112, Cys158, Arg158<br>Cys112, Cys158, Arg112, Arg158<br>Cys112, Arg112, Arg158 |

Apolipoprotein E'nin nöronal fonksiyonların sürdürülmesinde ve hasar tamirinde önemli rolleri bulunmakla birlikte, beyinde APOE sentezi ve sekresyonu ile ilgili mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır (65, 66). Bazı araştırmalarda, insanda santral sinir sisteminde nöron hasarına cevap olarak APOE seviyelerinin farkedilir düzeyde arttığı tespit edilmiştir (67).

Apolipoprotein E3 alleli toplumda yaygın olarak bulunur. Alzheimer hastalığı için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri APOE'nin E4 izoformunun varlığıdır. Epidemiyolojik çalışmalar, APOE4 allelinin Alzheimer hastalığı gelişme riskini tek allelde bulunduğunda dört kat, her iki allelde bulunduğunda 10-12 kat artırdığını göstermiştir. Apolipoprotein E4 allelinin, Aβ birikimi, nörofibriler yumakların oluşumu, oksidatif stres, lipid dengesinin bozulması, sinaptik iletim kaybı ve kolinerjik fonksiyon kaybı ile ilişkisi bulunduğu bilinmektedir. Bu veriler, APOE4 allelinin Alzheimer hastalığının oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, APOE2 alleli ise hastalığa karşı koruyucu bir etki sergiler (45, 52, 65).

Alzheimer hastalarında yapılan farmakogenetik çalışmalar, APOE4 allelinin tedavide kullanılan ajanların yararını, terapötik yanıt kalitesini ve etki düzeyini farklı olarak etkilediğini göstermiş, APOE4 negatif hastalarda özellikle kolinesteraz inhibitörlerinin yüksek yarar gösterdiği ve tedavi etkinliğini artırdığı görülmüştür. Poirier ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalarına 30 hafta süresince takrin uygulanması sonrasında APOE4 (−) hastaların %80'inde anlamlı bir düzelme olmasına rağmen APOE4 (+) hastalarda iyileşme olmadığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda APOE4 allelinin tedavide negatif bir belirteç olduğu vurgulanmıştır (3).

Kombine tedavi ile APOE+CYP2D6 genotiplerinin tedavide etkinliğine yönelik yapılan bir çalışmada, APOE4/4 ve CYP2D6*1/*1 genotiplerine sahip bireylerde ilaçların daha zayıf

metabolize edildiği görülmüştür. Bu durum, APOE4 homozigot genotipinin CYP2D6 üzerinden ilaç metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (68).

#### *2.5.7.4. Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül (PICALM) geni*

Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül geni, kromozom 11q14.2 lokalizasyonunda yer alan, 23 ekzondan oluşan, fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici proteinini kodlayan bir gendir. Klatrin birleştirici lenfoid-miyeloid lösemi (CALM) geni olarak da bilinir. Bu genin ürünü, tüm doku tiplerinde eksprese edilmekle birlikte nöronlardaki ekspresyonu daha belirgindir. Nöron içerisindeki dağılımı presinaptik veya postsinaptik bölgelerde farklılık gösterir. *Bridging integrator* 1 (BIN1)'e benzer şekilde klatrin-aracılı endositoziste rol alır. Proteinlerin, lipidlerin, büyüme faktörlerinin ve nörotransmitterlerin hücre içine alınmasını sağlar. Bunun dışında, sinaptik veziküllerin membran içerisine alınmasında görev alır (69).

Bu gen, Aβ'nın üretimi ve ortamdan uzaklaştırılmasında rol alır. Vezikül ilişkili membran protein 2 (VAMP2) transportunun yönetimine katkıda bulunur. Vezikül ilişkili membran protein 2, nöronal fonksiyonda kritik bir süreç olan nörotransmitter salınımında sinaptik veziküllerin presinaptik membrana füzyonunda önemli görevleri bulunan bir SNAP-çözünür NSF tutunma reseptör (SNARE) proteinidir (3, 70). Buna bağlı olarak PICALM genindeki değişimlerin sinaptik vezikül döngüsü üzerinden sinapslarda fonksiyonel bozukluğa neden olduğu ve Alzheimer hastalığı riskini artırdığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu değişimler Alzheimer hastalığı riskini APP oluşum mekanizması üzerinden de artırır. Klatrin aracılı endositoz yolakları ile Aβ düzeylerinde değişiklikler olur (71). Ayrıca artmış sinaptik aktivite, sinaptik vezikül proteinlerinin endositozisinde artışa yol açar. Cirrito ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, in vivo olarak artmış klatrin aracılı endositozis düzeyinin sinaptik aktivitede artış ile sonuçlandığı, daha fazla APP'nin endositotik kompartmanlara yöneldiği ve sonuç olarak Aβ üretimi ve salınımının arttığı gözlenmiştir (72).

### 2.5.8. Klinik özellikleri ve teşhisi

#### *2.5.8.1. Kognitif semptomlar*

Alzheimer hastalığı, kognitif fonksiyonlarda bozulma sonucunda kişinin sosyal yaşam ve iş hayatında problemler oluşturur, evde günlük fonksiyonlarını yerine getirmesinde zorluk çıkarır veya gerçekleştirememesine neden olur. Hastalık ilerleyici hafıza kaybı ile karakterize

olup sinsi bir başlangıç gösterir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte dil, görsel-uzaysal fonksiyonlar, yürütücü işlevler, dikkat ve praksi gibi kognitif fonksiyon bozuklukları görülür. Kognitif fonksiyonların bozulmasına sıklıkla bir süre sonra davranış ve mental bozukluklar da eşlik eder (73).

#### *2.5.8.2. Non-kognitif semptomlar*

Kognitif semptomlar dışında, genellikle hastalığın sporadik formunda ortaya çıkan başlangıç semptomları arasında ajitasyon, depresyon, hezeyan ve halüsinasyon yer alır. Davranış problemleri ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkan formları ise nadir görülür (74).

Miyoklonus ve nöbetler yaygın görülen bulgulardır. Motor fonksiyonlardaki bozukluklar, el becerilerinde kayıplar hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Spastik paraparezi, ekstrapramidal bulgular ve serebellar ataksi nadirdir. Bunlar, özellikle çok erken dönemde semptomların ortaya çıktığı 40 yaş altındaki olgularda görülür. Tablo 6'da Alzheimer hastalığında görülen nonkognitif semptomlarla ilişkili mutasyonlar ve patolojik bulgular özetlenmiştir (60, 73, 75).

### 2.5.9. Nörokognitif testler

Alzheimer hastalığında, bilişsel işlevler, davranışsal semptomlar ve günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmesine yönelik üç kardinal bulguyu değerlendiren psikometrik ölçekler bulunur. Genel demans değerlendirme ölçekleri arasında kognitif tarama ölçekleri, genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) değerlendirme amaçlı işlevsel ölçekler yer alır. Ayrıca hareket bozukluklarının eşlik ettiği hastalarda motor bozukluğun şiddetini ölçmeye yarayan motor ölçekler de bulunur (Tablo 7) (17).

Uluslararası literatürde en fazla adı geçen ve ülkemizde yaygın olarak kullanılanların başında MMSE, Blessed oryantasyon bellek konsantrasyon testi (BOMC), kısa mental durum testi (STMS) sayılabilir. Mini mental durum muayenesi, ilk olarak Folstein ve ark. tarafından yayınlanmıştır (76). Test, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metoddur. MMSE'nin, bilişsel işlevleri değerlendiren daha kapsamlı Wechsler erişkin zeka ölçeği (WAIS) ve modifiye Blessed test (MBT) gibi tarama testleri ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (17).

**Tablo 6.** Alzheimer hastalığında görülen nonkognitif semptomlarla ilişkili mutasyonlar ve patolojik bulgular (60)

| Klinik özellikler | Mutasyon | Patolojik bulgular |
|---|---|---|
| Nöbet ve miyoklonus | PSEN1 N135S | - |
| | PSEN1 L166P | - |
| | PSEN1 L235P | - |
| | *'London'* APP V717I | - |
| | *'Iranian'* APP T714A | - |
| | APP duplikasyonu | Amiloid anjiyopati ve Lewy cisimciği |
| Spastik paraparezi | PSEN1 DelIM | Nörofibriler yumak |
| | PSEN1 Δexon 9 | Nörofibriler yumak |
| | PSEN1 Y154N | - |
| | PSEN1 F237I | - |
| | PSEN1 V261F | - |
| | PSEN1 P264L | Nörofibriler yumak |
| | PSEN1 G266S | - |
| | PSEN1 R278K | - |
| | PSEN1 R278T | - |
| | PSEN1 E280G | Nörofibriler yumak |
| | PSEN1 P284L | Nörofibriler yumak |
| | PSEN1 P436Q | Nörofibriler yumak |
| Ekstrapiramidal bulgular | PSEN1 S170F | Lewy cisimciği |
| | PSEN1 G217D | Nörofibriler yumak ve Amiloid anjiyopati |
| | PSEN1 M223V | Lewy cisimciği |
| | PSEN1 DelT440 | Nörofibriler yumak ve Lewy cisimciği |
| | PSEN2 A85V | Lewy cisimciği |
| Serebellar bulgular | PSEN1 P117A | - |
| | PSEN1 S170F | Purkinje hücre soma ve dendrit kaybı |
| Fokal nörolojik bulgular | *'Dutch'* APP E693Q<br>*'Flemish'* APP A692G | Rekürren serebral hemorajiyle birlikte amiloid anjiyopati |

**Tablo 7.** Alzheimer hastalığında kullanılan nörokognitif testler (17)

| Araç | Ölçekler |
|---|---|
| Kognitif Tarama | MMSE ve/veya BOMC ve/veya STMS |
| Mental Durum Muayenesi<br>- Dikkat<br>- Bellek<br>- Dil<br>- Görsel-mekansal<br>- Yürütücü | Sayı menzili, Sayı dizileri, Kelime akıcılığı<br>Kelime listesi öğrenme veya 3 kelime-3 şekil<br>Göstererek nesne adlandırma<br>Şekil kopyalama<br>Saat çizimi<br>İkili benzerlikler<br>Atasözleri |
| Davranışsal<br><br>GYA | GDS ve/veya Cornell SDD ve/veya NPI veya BEHAVE-AD veya FBI<br>CERAD BRSD ve/veya PSMS ve CDR-KTS |
| Motor | UPDRS-III |
| Evreleme | CDR ve/veya GDS |

Mini mental durum muayenesinin puanları, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) anormallikleri ve serebral ventriküllerin hacimleri gibi radyolojik ölçümler ile korelasyon gösterir. Mini mental durum muayenesi, poliklinik ortamında ya da yatak başında uygulanabilen, on dakika kadar süren bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşur. Toplam puan skoru 30 olarak değerlendirilir ve 24–30 puan arası normal, 18–23 puan arası hafif düzeyde, 10–17 puan arası orta düzeyde, 10 puan ve altı ağır düzeyde demans ile uyumlu olarak yorumlanır. Bu testin Türk toplumunda hafif demans tanısı için geçerlik ve güvenirlik çalışmaları Güngen ve ark. tarafından araştırılmış, çalışma sonuçlarına göre 23/24 eşik değerinin oldukça yüksek duyarlılık (0,91) ve özgüllüğe (0,95) sahip olduğu ve Türk yaşlılarında hafif demansın normalden ayrımında en uygun değer olduğu anlaşılmıştır (17).

### 2.5.10. Biyolojik belirteçler

Biyobelirteçler klinikte pratik olarak henüz kullanıma girmemesine rağmen, BOS incelemelerine yönelik çalışmalar vardır. En çok ilişkili olanı BOS'ta Aβ42 ve total tau/hiperfosforile-tau miktarıdır. Alzheimer hastalarında amiloid konsantrasyonu düşük, tau konsantrasyonu yüksektir. Bu belirteçler, Alzheimer hastalığının tanımlanmasında hafif kognitif bozukluğun başlangıcından önce kullanılabilir. Serum biyobelirteçleri, BOS'takilere göre daha az özgül ve duyarlıdır. Matsubara ve ark. tarafından yapılan çalışmada, plazma Aβ42/Aβ40 oranı AH'nın başlangıç döneminde düşük olarak saptanmıştır (77). İleri yaş ve APOE4 alleli ile birlikte, düşük plazma Aβ42/Aβ40 oranı hastalık için daha anlamlı bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar (17, 78).

### 2.5.11. Radyolojik bulgular

Demans tanısı ile takip edilen hastalara uygun olan görüntüleme yöntemlerinden birinin (BT veya MRG) yapılması önerilir. Görüntüleme sonucunda intrakraniyal tümör, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali gibi geri döndürülebilir demans nedenleri ve enfarkt alanları saptanabilir. Temporal bölgede ve hipokampusta atrofi, diffüz kortikal atrofi, ventrikül ve sulkuslarda genişleme gibi bulgular Alzheimer hastalığına özgü bulgulardır (17, 67).

### 2.5.12. Erken tanı

Demans tanısı klinik değerlendirme ile konulmaktadır. Radyolojik, nöropsikolojik değerlendirme ve laboratuvar incelemeleri ile hastalar daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Demansın erken tanısında, özellikle sosyo-kültürel düzeyi yüksek bireylerde, hastayla ilk görüşmede tanı koymak zor olabilir. Bu yüzden hastaların belli aralıklarla çağrılarak, mental muayene ve testlerle değerlendirilmesi gerekir (67, 79). Tanıda DSM-IV tanı kriterleri kullanılır (79) (Bkz: Ek 1).

### 2.5.13. Tedavi

Alzheimer hastalığının patojenezi tam olarak aydınlatılamadığından, günümüzde halen semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Tedavide, hastanın kognitif fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastalık süresince ortaya çıkan psikiyatrik problemleri iyileştirmek amaçlanır (80).

Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda, santral sinir sisteminde amin yapıdaki mediyatörlerden asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu, amino asid yapıdaki mediyatörlerden glutamat düzeyinde artış olduğu, diğer taraftan GABA ve taurin düzeyinde azalma olduğu, peptid yapıdaki mediyatörlerden P maddesi, somatostatin, nöropeptid Y, vazopressin, nörotensin, kolesistokinin, leu-enkefalin ve vazoaktif intestinal peptid düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (81, 82).

Alzheimer hastalığının tedavisinde kolinerjik ajanlar ilk sırada yer alır. Hastalığın patogenezinde en belirgin özellik, asetilkolin düzeyinde belirgin eksiklik görülmesidir. Kolinerjik nöronlarda azalma ile kortikal bölgede plak yoğunluğunun artması ve demans değerlendirme test sonuçları arasında korelasyon vardır. Kolinerjik eksiklik sonucu toksik amiloid yapının oluşabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığında standart ve etkin bir tedavi protokolü yoktur. Günümüzde, tedavide ilk sırada asetilkolinesteraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin yer alır (80). Ayrıca, davranışsal ve psikiyatrik belirtilerinin tedavisinde antidepresan ve antipsikotik ilaç grupları da ek olarak kullanılabilir (82).

#### *2.5.13.1. Kolinesteraz inhibitörleri*

Alzheimer hastalığında hem kolinerjik hem de nonkolinerjik nöronlarda asetilkolinesteraz aktivitesi azalır ve amiloid plakların çevresinde asetilkolinesteraz aktivitesi artar (81, 82).

Erken ve orta evrede klasik tedavi olarak asetilkolin inhibitörleri tercih edilir. Alzheimer tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri arasında donepezil, rivastigmin, takrin ve galantamin yer alır (83).

Kolinesteraz inhibitörleri, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olacak şekilde enzimi inhibe ederek asetilkolin hidrolizini engeller ve reseptörler üzerinden artmış bir etkinin ortaya çıkmasına neden olur. Diğer taraftan, amiloid plakların etrafında asetilkolinesteraz aktivitesinin artmış olmasıyla da tedavi etkinliği artar. Geri dönüşümlü kolinesteraz inhibitörlerinin (selektif inhibitör asetilkolinesteraz) görevi, kolinesterazı aktive ederek asetilkolin konsantrasyonunu ve kolinerjik fonksiyonu artırmaktır (84).

Donepezil hidroklorür, takrin hidroklorür ve galantamin bromür geri dönüşümlü kolinesteraz inhibitörlerindendir. Takrin hidroklorür, belirgin hepatotoksisite yan etkisi nedeniyle Türkiye'de tedavide kullanılmamaktadır (85).

Donepezil, piperidin türevi geri dönüşümlü spesifik kolinesteraz inhibitörlerindendir. Hepatotoksik yan etkilerinin olmaması, kolinesteraz inhibitörleri arasında en az yan etkili ilaç olması ve günde tek doz kullanım olanağı ile tercih edilir. SSS'deki kolinesteraz enzimine çok daha yüksek afinite göstermesi nedeniyle periferik yan etkileri sınırlıdır. Hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında daha çok kullanılmakla birlikte, ileri evre hastalarda da limbik sistem üzerinden davranış bozuklukları üzerine olumlu etkileri vardır (85).

Galantamin, geri dönüşümlü, kompetetif ve selektif kolinesteraz inhibitörüdür. Daha çok hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığında kullanılır. Nikotinik asetilkolin reseptörlerini uyarır. Aynı zamanda butirilkolinesteraz (BuChE) enzimini de inhibe eder (85, 86).

Rivastigmin tartarat, psödo geri dönüşümlü kolinesteraz inhibitörleri sınıfında yer alır. Beyin-selektif bir ilaç olup asetilkolin esteraz ve BuChE'yi birlikte inhibe eder. Kognitif kapasiteye etkisi, genel olarak %30-50 düzelme yönündedir. Bant formlarının bulantı, kusma,

ishal, kilo kaybı, kas krampları, bradikardi, senkop ve yorgunluk gibi yan etkileri daha az görülür (86).

#### *2.5.13.2. N-Metil-D-Aspartat antagonistleri-memantin*

Alzheimer hastalığında nörodejenerasyona neden olan etkenlerden biri de aşırı miktarda salınan glutamattır. Glutamat, NMDA reseptörlerini uyararak öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli rol oynar, beyinde uyarıcı olarak görev yapar. Glutamat tarafından NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucunda hücreler glutamat toksisitesine bağlı yıkıma uğrarlar ve intranöronal $Ca^{+2}$ konsantrasyonu artar (87).

Memantin, orta ve ağır AH tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2002 yılında onaylanmış bir ilaçtır. NMDA reseptörlerini bloke ederek intraselüler $Ca^{+2}$ birikimini azaltır ve glutamat aracılı eksitotoksisiteyi inhibe eder. Non-kompetetif NMDA reseptör antagonisti olan memantin aynı zamanda nöroprotektif bir ilaçtır (80, 87).

Hastalığın erken ve geç başlangıçlı formlarında tedavide benzer ajanlar kullanılır. Tedavi etkinliği istenilen düzeyde değildir. Tedavi etkinliği yaklaşık %30 düzeydedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bireyler arasındaki genetik farklılıklar önemlidir ve farmakogenetik faktörler tedaviye yanıtın %75-85'inden sorumludur (2, 3).

### 2.5.14. Prognoz

Hastalığın semptomları ve şiddeti, hastalığın nöropatolojik bulguları ile ilişkilidir. Semptomların ortaya çıkışından sonra beklenen yaşam süresi 2 ile 16 yıl arasında değişkenlik gösterir. Hastalar genellikle pnömoni, pulmoner emboli, ürosepsis, dekübitus ülserleri ve beslenme problemleri nedeniyle kaybedilirler (75).

### 2.5.15. Erken önlemler

Hastalıkta mevcut olan hücre ölümü süreçlerinin geciktirilmesi ya da hastalık hızının yavaşlatılabilmesi için B, E, C ve A vitaminlerinden zengin besinlerin alınması önerilir. Eğitim düzeyinin yüksek olması, Akdeniz usulü beslenme, östrojen, anti-oksidan, nonsteroid antiinflamatuar ve statin kullanımları, APOE2 alleli, evli olma, düzenli fiziksel ve zihinsel aktivite de hastalığın oluşma riskini azaltan faktörler arasında yer alır. Koruyucu faktörlere baktığımızda çok kuvvetli kanıtlar olmamasına rağmen, APOE2'nin Aβ klerensinde daha

etkin rol alması nedeniyle APOE2 alleli varlığı hastalığın daha geç ortaya çıkmasına neden olur (17).

### 2.6. Farmakogenetik

Günümüzde, ilaca karşı verilen yanıtta görülen farklılıklarının %20-40'ından ve ilaç yan etkilerinin de %50 kadarından genetik farklılıklar sorumlu tutulmaktadır.

Farmakogenetik, ilaç kinetiğinin ve kişinin ilaçlara karşı verdiği cevabın bireyler ve etnik gruplar arasında genetik yapıya göre değişmesi ile uğraşan bilim dalıdır. Aynı ilacı eşit miktarda alan benzer özelliklerdeki bireylerin ilaca verdikleri cevaplar arasında farklılık olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni, kişiler arasında genetik profilin farklı olmasıdır. Farmakogenetik farklılıklar poligenik kalıtım gösterirler. Poligenik kalıtım modelinde en az iki major gen ve yüzlerce modifiye edici gen söz konusudur. Bireylerdeki genetik çeşitlilik nedeniyle, ilaçların metabolize edilmeleri sırasında ortaya çıkardığı farklılıkları inceleyen çalışmalara farmakogenetik çalışmalar denir (88). İnsan genom projesi sonucunda, insan genomunda yaklaşık olarak 19.000 gen bulunduğu belirlenmiştir. Genom üzerinde yaklaşık her 2000-2500 nükleotidde bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olarak adlandırılan değişimler bulunur ve bu değişimlerin bireyler arasında farklılıklara neden olduğu bilinmektedir. İnsan genomunda bulunan yaklaşık 10.000.000 SNP'in 10.000 kadarının farmakogenetikle ilgili olduğu düşünülmektedir (89, 90).

Bir genin anneden ve babadan gelen alternatif kopyalarından her birisine allel denir. Herhangi bir lokustaki allelin toplumdaki sıklığı %1'den fazla ise bu allel polimorfiktir (90). Polimorfik alleller ile farklı bireylerde ilaç metabolizasyonunun özellikleri değişebilir (88).

#### 2.6.1. Zayıf metabolize ediciler

Her iki allelinde aktif formda bulunmayan ve fonksiyonel olmayan allellere sahip bireylere "zayıf metabolize ediciler" denir. Bu gruptaki bireylerde, ilacın vücuda alınmasını takiben ilaçların metabolizması yavaşlar, ilaç ve ön ilaç birikimine bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkar. Böyle bir durumda, mümkünse farklı bir tedavi seçeneğine geçilmesi gerekebilir. *Null* alleller, ya fonksiyonel bir enzim kodlayamaz ya da kodladıkları enzimin saptanabilen bir rezidüel enzimatik aktivitesi bulunmaz. Bu allellerin homozigot veya bileşik heterozigot olmaları, zayıf metabolize edici (*poor metabolizer;* PM) fenotipinden sorumludur (91, 92).

### 2.6.2. Orta düzeyde metabolize ediciler

Bir alleli aktif ve bir alleli inaktif olan ya da her iki alleli kısmi fonksiyona sahip olan bireylere "orta düzeyde metabolize ediciler" denir. Tedavide istenilen yanıtın elde edilebilmesi için, bu hasta grubunda ilaç dozunun rutinde kullanılan standart dozdan daha az kullanılması gerekir. Bu alleller substrat bağımlı ya da azalmış aktivite gösteren alleller olup orta düzeyde metabolize edici (*intermediate metaboliser;* IM) fenotipinden sorumlu tutulurlar (91, 92).

### 2.6.3. Normal metabolize ediciler

Her iki alleli aktif olan ya da bir alleli aktif, diğeri kısmi aktif olan bireylere "normal metabolize ediciler" denir. En az bir allelinin normal aktivite gösterdiği, diğer allelinin daha hızlı metabolize edici olduğu bireyler *extensive metaboliser (*EM) fenotip oluştururlar (91, 92).

### 2.6.4. Hızlı metabolize ediciler

Atasal allel ve eş aktivite gösterdiği düşünülen allellerin ikiden fazla sayıda bulunması ile, artan ekspresyona bağlı olarak bireyin metabolizma hızı artar. Aktif olan allel sayısının artması sonucunda aşırı hızlı metabolize edici (*ultrarapid metaboliser;* UM) fenotip oluşur. Örneğin, bir gendeki aktif allelin duplikasyona uğraması nedeniyle 3 ya da daha fazla aktif alleli oluşur ve bu gruptaki kişilerde ilaç eliminasyon hızında artış görülür, buna bağlı olarak da tedavi için etkin doza ulaşılamaz. Bu gibi durumlarda, tedavi başarısı 20 kat kadar düşer. Ayrıca, ilaç metabolizmasındaki artışa bağlı olarak aktif ilaç metabolitleri de hızla artar ve buna bağlı olarak yan etkiler de artar. Bu gruptaki hastalarda standart ilaç dozları uygulandığında yanıt alınamayabilir ve tedavide etkinliği sağlayabilmek için daha yüksek doz ilaca gerek duyulabilir (91, 92).

### 2.6.5. Sitokrom P450 enzimleri

İlaç metabolizması, Faz 1 (oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon) ve Faz 2 (Faz1 enzimleri ile oluşan ürünlerin konjugasyonu) olarak adlandırılan ardışık reaksiyon basamaklarından oluşur. Faz 1 ve Faz 2 enzimlerine ek olarak transport sistemine

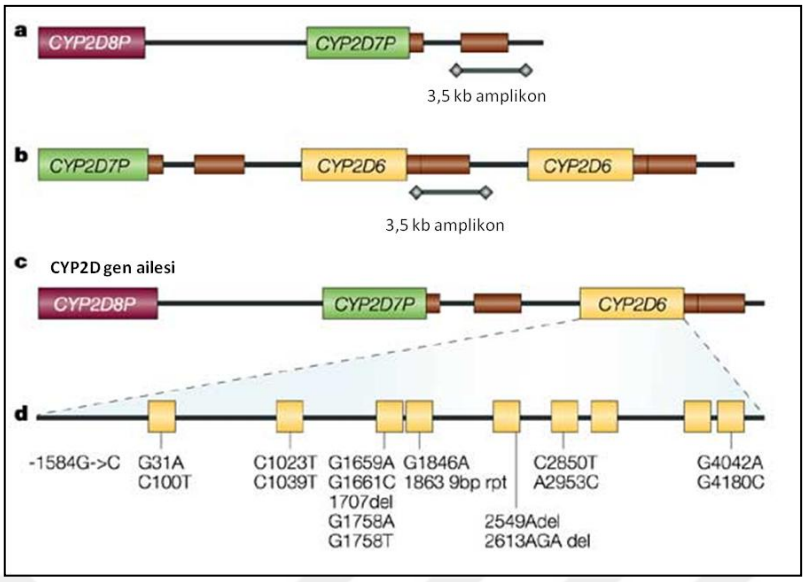
ve reseptörlere ait genlerde bulunan polimorfizmlerin de ilaç metabolizmasına etkisi vardır (88, 91, 93).

Faz 1 metabolizması, büyük ölçüde P450 enzimleri ile gerçekleşir. Bunlar, "hem" içeren proteinler olup, karaciğerde bulunurlar. Enzimde "450" rakamı; "hem" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonokside bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini gösterir. Alt gruplar büyük harflerle ve bu gruplardaki her bir enzim ayrı sayılarla gösterilir (94, 95).

Sitokrom P450 enzimleri, 12 gen ailesinden oluşan 60'a yakın geni barındırır ve amino asit dizilerindeki benzerlik durumuna göre sınıflandırılır. Bu enzimler, Faz 1 metabolizmasının oksijenazlar grubunda olup oksidasyon ve alkalizasyon reaksiyonlarında görev alırlar. Bu enzimleri kodlayan genler arasındaki homoloji oranı %40 civarındadır. Sitokrom 3A3 ile CYP3A4 arasında görülen homoloji oranı %98 olup, CYP2D geninde bu oran %55'tir (96, 97). İnsanda özellikle sitokrom P450 2A6 (CYP2A6), sitokrom P450 2C9 (CYP2C9), sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) ve CYP2D6 genlerinde oldukça fazla polimorfizm vardır (95, 96). Sitokrom genlerinin içerisinde en fazla polimorfizm gözlenen izoform ise CYP2D6'dır. Sitokrom 2D6'nın karaciğerde ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rolü vardır. Günümüze kadar 141'den fazla allelik varyantı tanımlanmıştır (95, 96, 97).

### 2.7. CYP2D6 Geni

Sitokrom 2D6 geni, 22. kromozomun q13.1 bölgesinde lokalize olup CYP2D7 ve CYP2D8 psödo-genleriyle bir arada bulunur. Bu gen, oldukça polimorfiktir, kodlayıcı ve promotor bölgesinde tanımlanmış 80'den fazla polimorfizmi bulunur (Şekil 6). Bu genin ürününün 2 izoformu bulunur. İlk izoformu 9 ekzon ve 497 amino asitten oluşurken, diğer izoformu ise 8 ekzon ve 446 amino asitten oluşur. Beyin, karaciğer, dalak ve üreme sisteminde eksprese olan 4 farklı transkripti vardır (94, 98).




**Şekil 6.** CYP2D6 geni ve yaygın görülen polimorfizmleri (98)

Çok benzer ve yakın psödogenlerin bulunması nedeniyle bu gende mutasyon oluşumu daha sık ve kolaydır. Eşit olmayan "*crossing over*" sonucunda çok sayıda varyant CYP2D6 alleli oluşur (99). Bu genin polimorfizminlerinde, genotip-fenotip ilişkilerine göre yıldız (*) işareti ile farklılıklar gösterilir (95).

Bu genin, normal, azalmış, artmış ve fonksiyonel aktivitesi bulunmayanlar olarak 4 farklı fenotipik varyantı vardır. Beyaz ırkta CYP2D6*2,*3,*4,*5,*6,*10 ve *41; Afrikalılarda *2,*17 ve Asyalılarda ise *10 ve *36 en yaygın görülen allellerdir (95, 100).

Tedavide kullanılan ilaçların yaklaşık %20-25'i CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilir ve bu ilaçların %50'sinin farmakokinetiği üzerinde belirgin etki gösterir. Sitokrom 2D6 substratı olan ilaçların uygulandığı hastaların %30-40 kadarında CYP2D6 genotiplemesinin yararlı olduğu kabul edilen bir görüştür. Sitokrom 2D6 polimorfizmleri, hem ilaç yan etkilerine hem de istenilmeyen ilaç yanıtlarına neden olur. Sitokrom 2D6 enzim sistemi ile metabolize edilen 48'den fazla ilaç vardır (95, 96) (Tablo 8).

**Tablo 8.** CYP2D6 ile metabolize edilen bazı ilaçlar (95)

| Substrat olan ilaçlar | | | İnhibe eden ilaçlar |
|---|---|---|---|
| Alprenol | Kodein | Nortriptilin | Kinidin |
| Amiflamin | Debrisokuin | Ondansetron | Fluoksetin |
| Aprindin | Desipramin | Perheksilin | Levomepromazin |
| Atenolol | Dekstrometorfan | Fenasetin | Lobelin |
| Bufuralol | Etilmorfin | Propranolol | Metadon |
| Bupranolol | Flekainid | Kinidin | Paroksetin |
| Klorpropamid | Flunarizin | Risperidon | Trifluperidol |
| Klomipramin | Haloperidol | Tioridazin | |
| Klozapin | İmipramin | Zuklopentiksol | |

Sitokrom 2D6*1,*2,*33,*35 atasal olarak bildirilmiş allellerdir. Literatürde Sitokrom 2D6*2 alleli, IM allel olarak değerlendirilmekle birlikte, EM allel olduğu yönünde görüşler de vardır.

Sitokrom 2D6*2 alleline, promotor bölgedeki -1584G>C değişimi neden olur. Sitokrom 2D6*35 alleline ait çok sayıda varyant bildirilmiştir. Sitokrom 2D6*9,*10,*17,*36,*41 IM; *3,*4,*5,*6,*7,*8,*11,*12,*13,*14,*15,*16,*18,*19,*20,*21,*38,*40,*42,*44,*56 ve *62 ise PM allellerdir. Beyaz ırkta en sık görülen CYP2D6*4 alleli olup sıklığı %20'dir (92, 95).

Beyaz ırkta %1-5, sarı ırkta %0-2, siyah ırkta %2, Etopyalılar ve Suudi Arabistanlılarda %10-16 oranında UM bireylerin gözlendiği bildirilmiştir. Türk toplumunda ise bu oran %4 olarak bildirilmiştir (95, 101).

Farklı CYP2D6 fenotiplerine göre antidepresan ve antipsikotik ilaçlarda önerilen dozların oranları Tablo 9'da özetlenmiştir (102).

**Tablo 9.** İlaçların CYP2D6 fenotipine göre önerilen doz uygulamaları (%) (102)

| İLAÇ GRUPLARI | CYP2D6 FENOTİPLERİ | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Antidepresanlar** | **PM** | **IM** | **EM** | **UM** |
| İmipramin | 30 | 75 | 130 | 180 |
| Doksepin | 35 | 77 | 120 | 170 |
| Maprotilin | 35 | 77 | 120 | 170 |
| Trimipramin | 37 | 83 | 125 | 175 |
| Desipramin | 40 | 76 | 117 | 165 |
| Nortriptilin | 48 | 90 | 115 | 155 |
| Klomipramin | 60 | 85 | 112 | 145 |
| Paroksetin | 65 | 90 | 108 | 143 |
| Venlafaksin | 68 | 85 | 105 | 130 |
| Amitriptilin | 70 | 90 | 105 | 135 |
| Mianserin | 70 | 87 | 110 | 135 |
| **Antipsikotikler** | | | | |
| Perfenazin | 30 | 80 | 130 | 170 |
| Tioridazin | 37 | 82 | 127 | 165 |
| Olanzapin | 50 | 100 | 120 | 155 |
| Zuklopentiksol | 55 | 85 | 115 | 142 |
| Aripiprazol | 60 | 85 | 112 | 130 |
| Flupentiksol | 68 | 80 | 117 | 135 |
| Haloperidol | 67 | 90 | 108 | 126 |

### 2.7.1. CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi

Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinde CYP2D6 geninde polimorfizmler vardır. Özellikle kolinesteraz inhibitörleri ve psikotropik ilaçların alımındaki terapötik yetersizlikten bu gendeki polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır (3).

CYP2D6 geninin promotör bölgesinde yer alan rs1080985 ($G^{-1584}$→C) tek nükleotid polimorfizmi (22:g.42132375G>C) gen ekspresyonunda artış ile ilişkili olup, in vivo koşullarda yüksek enzim aktivitesine neden olur. Atasal nükleotid G, mutant nükleotid ise C olarak tanımlanmıştır. Tüm popülasyonlarda G allel frekansı %84, C allel frekansı %16'dır (MAF=0,16).

Albani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalarında, donepezil etkinliliği üzerinde bu polimorfizmin etkisi araştırılmış ve mutant allelin tedaviye yanıtı azalttığı gözlenmiştir (103).

Pilotto ve ark. tarafından yapılan başka bir araştırmada, Alzheimer hastalarına altı ay boyunca donezepil tedavisi uygulanmış ve tedaviye yanıtta bu polimorfizmin etkisi incelenmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre, C alleline sahip bireylerin tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğu; yaş, cinsiyet, MMSE skor sonuçları ve APOE genotipleriyle birlikte değerlendirildiğinde prognozun daha kötü olduğu sonucu çıkmıştır (104).

### 2.8. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) Geni I/D Polimorfizmi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geni, kromozom 17q23 bölgesinde lokalizedir. Bu gen 21 kb büyüklüğünde olup 26 ekzondan oluşur. Genin somatik ve germinal promotörler olmak üzere farklı iki promotörü vardır. Somatik promotör endotel, epitel ve nöral hücrelerde aktif iken germinal promotör sadece erkek germ hücrelerinde aktiftir. Germinal form, androjenler tarafından uyarılırken, somatik form glukokortikoidler tarafından uyarılır (105, 106).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim geninin 16. intronunda 287. nükleotidin varlığı veya yokluğuna bağlı insersiyon (I)/delesyon (D) polimorfizmi oluşur. Buna göre II, ID ve DD olmak üzere 3 genotip vardır. İnsanda en yaygın görülen ID genotipidir (107, 108).

Populasyon çalışmalarında insersiyon allelinin sıklığı %44, delesyon allelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Gen polimorfizmi serum ACE düzeyi değişikliğinin %47'sinden sorumludur ve serum ACE düzeylerinde bu 3 grup arasında belirgin farkılılıklar bulunur. Enzim düzeyi, DD genotipli kişilerde II genotipli kişilerden yaklaşık iki kat yüksek olup en üst düzeye sahipken, II genotipli kişilerde en düşüktür. İnsersiyon/delesyon genotipli grupta ise ACE düzeyinin orta seviyede olduğu belirtilmiştir (109, 110).

İlk olarak 1999 yılında ID varyantı ile sporadik Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (108).

Alzheimer hastalığında multifaktöriyel tedavi sonrasında terapötik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviye en kötü yanıtın DD grubunda, en iyi yanıtın ise ID grubunda alındığı tespit edilmiştir. Ayrıca, DD genotipinde beyin kan akımının azalması ve kan basıncının yüksek düzeyde olması nedeniyle prognozun daha kötü olduğu düşünülmüştür. Genotipin II olduğu hastalarda, hastalığın ortaya çıkma yaşı daha erken olup çoğunlukla daha kötü kognitif bozukluklarla seyretmektedir (3).

Bernstein ve ark.'nın farelerle yaptığı bir çalışmada, miyelomonositlerde ACE aşırı ekspresyonunun immün yanıtı artırdığı ve ACE'nin Aβ42 proteinini ortamdan uzaklaştırmada rol aldığı gösterilmiştir (111).

Yapılan başka bir çalışmada, her üç ACEI/D varyantına sahip Alzheimer hastalarında, 12 ay süren multifaktöriyel tedavi sonrasında duygu-durum bozukluğuna yönelik semptomların kademeli olarak azaldığı saptanmış ve tedaviye yanıt değerlendirildiğinde en iyi yanıtın ID grubunda gözlendiği, sırasıyla DD ve II grubunda giderek azaldığı belirtilmiştir (68).

### 2.9. PICALM Geni rs3851179 C>T Polimorfizmi

rs3851179 C>T tek nükleotid polimorfizmi (11:g.86157598 C>T), PICALM geninin 5' ucunun 80 kb uzağında yer alır ve total PICALM ekspresyonu ile ilişkilidir (71). Mutant allel T olmasına rağmen, koruyucu özelliktedir ve artmış PICALM ekspresyonu ile ilişkilidir. rs3851179T allelinin diğer bir koruyucu mekanizması da ekzitotoksiteyi azaltmayı sağlamasıdır. Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekülünün kılcal damarlardan oldukça fazla eksprese edilmesi ile de kan-beyin bariyerinin Aβ klirensini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (70, 71).

Wang ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında, bu polimorfizm ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu, riski %13 oranında artırdığı bulunmuştur (112).

Ruiz ve ark. tarafından Alzheimer hastalarının tedaviye yanıtının değerlendirildiği başka bir çalışmada, rs3851179T allelinin, progresyon hızını belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir (113).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmaya, Eylül 2014–Aralık 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniği'ne unutkanlık yakınması ile başvuran ve DSM-IV ve NINCDS-ADRDA tanı kriterlerine göre Alzheimer hastalığı tanısı konulan 102 erken başlangıçlı ve 99 geç başlangıçlı 201 demans hastası dahil edildi (Bkz: Ek 2).

Katılan tüm bireylere ve yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilip imzalı hasta onam formları alındı (Bkz: Ek 3). Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 04 Eylül 2014 tarih ve 2014/28-09 sayılı karar ile onaylandı (Bkz: Ek 4).

## 3.2. Standardize Mini Mental Test (Mini Mental State Examination-MMSE)

Demans polikliniğine başvuran her hastaya nöroloji hekimi tarafından hem ilk muayenede hem de 6 ay sonra yapılan kontrol muayenede MMSE testi uygulandı. Toplam puan skoru 30 olarak değerlendirildi (Bkz: Ek 5).

## 3.3. Hasta Periferik Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere toplam 10 cc olacak şekilde alındı. DNA izolasyonu yapılıncaya kadar +4°C'de saklandı.

## 3.4. Kullanılan Cihazlar

Araştırmada kullanılan cihazlar ve markaları Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışmada kullanılan cihazlar ve markaları

| **Cihazlar** | **Marka** |
|---|---|
| Termal döngü cihazı | *Mastercycler Gradient -Eppendorf* |
| Mikrosantrifüj | *Eppendorf* |
| Isı bloğu | *P. Selecta* |
| Buzdolabı | Arçelik |
| Derin Dondurucu | Altus |
| PCR Kabini | *Thermo* |
| Kapiller elektroforez cihazı | *Applied Biosystem 3130 Genetic Analyzer* |
| Vorteks | *IKA MS 3 basic mini vortex* |
| Spektrofotometre | *Nanodrop* ND-1000 |
| Real Time PCR cihazı | *Roche LightCycler*® 480 II |
| Hassas Terazi | *Denver* |
| Yatay elektroforez tankı | *Hybaid* |
| Jel görüntüleme cihazı | *Syngene* |
| Mikrodalga Fırın | Arçelik |
| Otomatik Pipet Seti | *Finnipipette* |

### 3.5. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan **k**imyasal maddeler ve markaları Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve markaları

| **Kullanılan kimyasal adı** | **Marka** |
|---|---|
| *High Pure Template Preparation* kiti | *Roche* |
| ACE tespit kiti | *Way 2 Gene* |
| APOE genotiplendirme kiti | *Devyser* APOE |
| PICALM genotiplendirme kiti | *ThermoFisher Sciencetific* |
| CYP2D6 genotiplendirme kiti | *ThermoFisher Sciencetific* |

### 3.6. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu *Roche Diagnostics High Pure Template Preparation* kiti kullanılarak yapıldı. Kit içeriği Tablo 12'de verilmiştir.

1. 1,5 ml'lik steril, kapaklı bir ependorfa 200 µl periferik kan alındı ve üzerine sırası ile 200 µl *binding buffer* ve 40 µl proteinaz K eklendi (kullanım öncesi liyofilize halde bulunan proteinaz K 4,5 ml bidistile H2O'da çözüldü). Proteinaz K eklendikten sonra ependorfların kapakları kapatılarak vorteks yapıldı.
2. Ependorflar ısı bloğunda 72°C'de 10 dk inkübe edildi.

3. İnkübasyonun ardından 100 µl izopropanol eklendi, pipetaj yapıldı ve karışım üzerinde filtre bulunan 2 ml'lik toplama tüpüne aktarıldı.
4. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
5. Altta kalan kısım uzaklaştırıldı ve filtre yeni bir tüpe konuldu. Üzerine 500 µl *inhibitör removal buffer* eklendi (*removal buffer*'a kullanım öncesi 20 ml absolüt etanol eklendi).
6. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
7. Altta kalan kısım uzaklaştırıldı ve filtre yeni bir tüpe konuldu. Üzerine 500µl *washing buffer* eklendi (*washing buffer*'a kullanım öncesi 80 ml absolüt etanol eklendi).
8. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
9. *Washing buffer* ile yıkama işlemi 2 defa tekrar edildi.
10. Tüpe herhangi bir çözelti eklenmeden 13000 rpm'de 10 sn santrifüj edildi.
11. Filtreler 1,5 ml'lik ependorflara yerleştirildi ve daha önceden 70°C'ye ısıtılan *elution buffer*'dan 200 µl eklendi.
12. Oda ısısında 3 dk inkübe edildi.
13. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
14. Filtreler atıldı. Ependorfta kalan kısım izole ettiğimiz DNA'dır.

**Tablo 12.** DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler ve içeriği

| Malzeme | İçerik/özellik | Miktar |
|---|---|---|
| *Tissue Lysis Buffer* | 4 M üre | 20 ml |
| *Binding Buffer* | 6 M guanidin HCl, 10 mM üre, 10 mM Tris-HCl, %20 Triton X-100 (v/v), pH:4,4 | 20 ml |
| *Proteinase K* | Liyofilize halde, rekombinant | |
| *Inhibitor Removal Buffer* | 5 M guanidin-HCl, 20 mM Tris-HCl pH:6,6 | 33 ml |
| *Washing Buffer* | 20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH:7,5 | 20 ml |
| *Elution Buffer* | 10 mM Tris buffer, pH 8.5 | 40 ml |
| *High Pure* filtre tüpleri | | 100 adet |
| Toplama tüpleri | | 400 adet |

Elde edilen her örnek için, spektrofotometre (*Nanodrop ND-1000*) yardımıyla DNA konsantrasyonu ve saflık derecesi ölçüldü. Ölçüm değerleri uygun olmayan DNA'lar tekrar izole edildi. DNA örneklerinin bulunduğu ependorfların üzerilerine hasta ismi ve DNA numarası yazılarak analiz aşamasına kadar -20°C'de saklandı.

### 3.7. Fragman Analizi Yöntemiyle APOE Genotiplendirmesi

APOE fragman analizinde *"Devyser"* APOE kiti kullanıldı. Kit, multipleks allel spesifik PCR amplifikasyon temeline dayanır ve APOE genindeki spesifik allel tespitini mümkün kılar. APOE fragman analizinde kullanılan kimyasallar Tablo 13'te verilmiştir.
Çalışmayı amaçladığımız genomik DNA bölgesinin amplifikasyonu ve genotiplendirme analizi için izlenen protokol kit içeriğinde belirtilen standartlara göre gerçekleştirildi:

1. APOE miks solüsyonu ile PCR aktivatör karışımına hızlı santrifüj işlemi uygulandı.
2. PCR aktivatör APOE miks solüsyonuna aktarıldı. Pipetaj yardımıyla karıştırıldıktan sonra -20°C'de 30 dk bekletildi.
3. Hazırlanan karışımdan 5 µl alınarak 0,5'lik PCR tüplerine aktarıldı.
4. Hedef DNA konsantrasyonu 20 ng/ml olacak şekilde 0,5 µl DNA eklendi.
5. PCR işlemi yapıldı (PCR koşulları Tablo 14'te verilmiştir).
6. PCR işlemi bittikten sonra, yeni bir 0,5'lik tüpe 3 µl PCR ürünü, 12 µl formamid ve 0,4 µl GS500 *Liz size standart* konuldu ve pipetaj yapıldı.
7. 96°C'de 5 dk denatürasyon işlemi yapıldı ve -20°C'de 3 dk bekletildi.
8. Örnekler 96 kuyucuklu plaklara sırasıyla yerleştirildi. Kapiller elektroforez cihazında (*Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer)* POP-7 polimeri kullanılılarak yürütüldü.

**Tablo 13.** APOE fragman analizinde kullanılan kimyasallar

| **Kimyasal adı** | **Marka** |
|---|---|
| PCR aktivatör | *Devyser* |
| APOE miks solüsyonu | *Devyser* |
| Formamid | HiDi™ |
| GS500 *Liz size standart* | MCLAB |

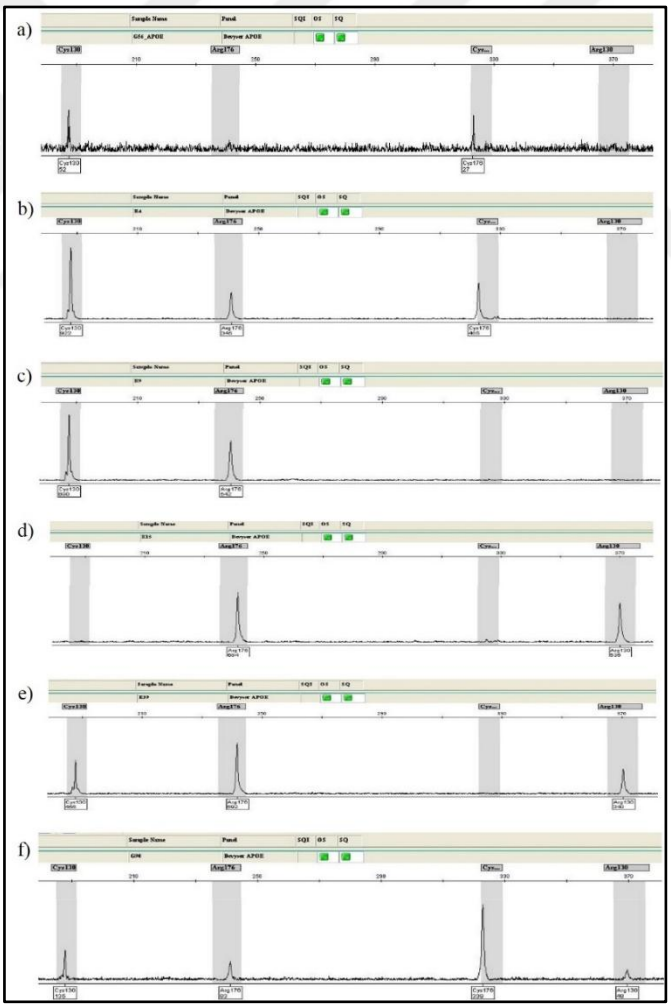
**Tablo 14. APOE fragman analizi PCR koşulları**

| **Sıcaklık (°C)** | **Süre** | **Döngü sayısı** |
|---|---|---|
| 95 | 15 dk | 1 |
| 94 | 30 sn | **25** |
| 62 | 1 dk | |
| 72 | 1 dk | |
| 72 | 15 dk | 1 |
| 4 | ∞ | |

Fragman analizi için "*Gene Mapper Microsatellite*" yazılımı, versiyon 4.0 kullanıldı. Tablo 15'te allel fragman uzunlukları baz alınarak APOE genotiplerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Baz aralığı ve allel frekansı beklenen aralıkta çıkmayan örnekler tekrar çalışıldı. Genotiplere göre fragman analizi görüntüleri Şekil 7'de verilmiştir.

**Tablo 15.** APOE genotiplerinin belirlenmesi

| **Genotip** | **Fragman (bç)** |
|---|---|
| **E2/E2** | 186, 326 |
| **E2/E3** | 186, 247, 326 |
| **E2/E4** | 186, 247, 326, 382 |
| **E3/E3** | 186, 247 |
| **E3/E4** | 186, 247, 382 |
| **E4/E4** | 247, 382 |




**Şekil 7.** APOE genotiplerinin fragman analizi görüntüsü: **a)** E2/E2; **b)** E2/E3; **c)** E3/E3; **d)** E4/E4; **e)** E3/E4; **f)** E2/E4

### 3.8. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle PICALM Geni rs3851179 C>T Polimorfizmi Analizi

PICALM genine ait rs3851179 C>T polimorfizmi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle belirlendi. Bu işlem için "*ThermoFisher Scientific*" kiti kullanıldı. Reaksiyon için kullanılan malzemeler Tablo 16'da verilmiştir. Çalışmayı amaçladığımız genomik DNA bölgesinin amplifikasyonu ve genotiplendirme analizi için izlenen protokol kit içeriğinde belirtilen standartlara göre gerçekleştirildi:

1. *TaqMan* master miksten 12,5 µl; 20x *working stock of SNP'ten* 1,25 µl ve didistile sudan 10,25 µl alınıp 0,5'lik PCR tüplerine konuldu ve pipetaj yapıldı.
2. PCR tüplerindeki karışımlar 96 kuyucuklu plağa aktarıldı.
3. Hedef konsantrasyon 20 ng/ml olacak şekilde kuyucuklara 1 µl DNA eklendi.
4. *LightCycler® 480 II* (*Roche, Mannheim, Germany*) cihazı ile RT-PCR işlemi yapıldı (PCR koşulları Tablo 17'de verilmiştir).

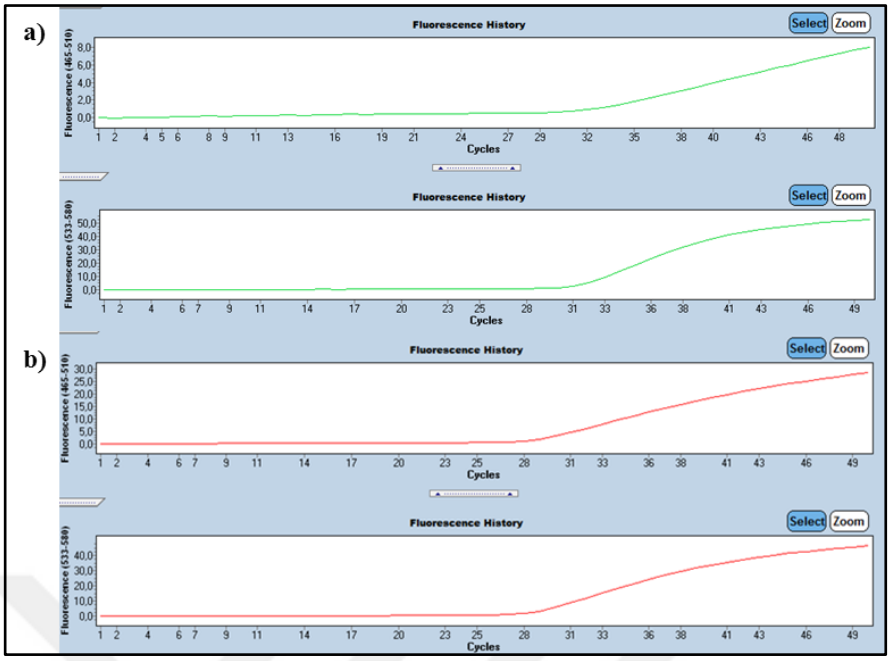
**Tablo 16.** PICALM geni rs3851179 C>T polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler

| **Malzeme** | **Marka** |
|---|---|
| *TaqMan* master miks | *ThermoFisher Scientific* |
| 20x *working stock of SNP* | *ThermoFisher Scientific* |
| $ddH_2O$ | |

**Tablo 17.** PICALM geni rs3851179 C>T polimorfizmi için RT-PCR koşulları

| **Sıcaklık (°C)** | **Süre** | **Döngü sayısı** |
|---|---|---|
| 95 | 10 dk | 1 |
| 92 | 15 sn | **50** |
| 60 | 1,5 dk | |

RT-PCR amplifikasyonu sonrası "*Sequence Detection System Software*" kullanılarak her bir örneğin bulunduğu kuyucuktaki floresan sinyalleri ölçüldü. Atasal allelin (C) 533-580 nm dalga boyunda *FAM-dye* floresan ile boyanarak yeşil eğri, mutant allelin (T) 465-510 nm dalga boyunda *VIC-dye* floresan ile boyanarak lacivert eğri oluşturması beklendi. *FAM/VIC,* yani kırmızı renkte eğri oluşturması halinde CT (heterozigot) olarak değerlendirildi (Şekil 8).




**Şekil 8.** PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü: **a)** CC; **b)** CT

### 3.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle CYP2D6 Geni rs1080985 G>C Polimorfizmi Analizi

CYP2D6 genine ait rs1080985 G>C polimorfizmi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle belirlendi. Bu işlem için "*ThermoFisher Scientific"* kiti kullanıldı. Reaksiyon için kullanılan malzemeler Tablo 18'de verilmiştir.

Çalışmayı amaçladığımız genomik DNA bölgesinin amplifikasyonu ve genotiplendirme analizi için izlenen protokol kit içeriğinde belirtilen standartlara göre gerçekleştirildi:

1. TaqMan master miksten 12,5 µl; 20x working stock of SNP'ten 1,25 µl ve didistile sudan 10,25 µl alınıp 0,5'lik PCR tüplerine konuldu ve pipetaj yapıldı.
2. PCR tüplerindeki karışımlar 96 kuyucuklu plağa aktarıldı.
3. Hedef konsantrasyon 20 ng/ml olacak şekilde kuyucuklara 1 µl DNA eklendi.
4. LightCycler® 480 II (*Roche, Mannheim, Germany*) cihazı ile RT-PCR işlemi yapıldı (PCR koşulları Tablo 19'da verilmiştir).

**Tablo 18.** CYP2D6 geni rs1080985 G>C polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler

| **Malzeme** | **Marka** |
|---|---|
| *TaqMan* master miks | *ThermoFisher Scientific* |
| 20x *working stock of SNP* | *ThermoFisher Scientific* |
| $ddH_2O$ | |

**Tablo 19.** CYP2D6 geni rs1080985 G>C polimorfizmi için RT-PCR koşulları

| **Sıcaklık (°C)** | **Süre** | **Döngü sayısı** |
|---|---|---|
| 95 | 10 dk | 1 |
| 92 | 15 sn | **50** |
| 60 | 1,5 dk | |

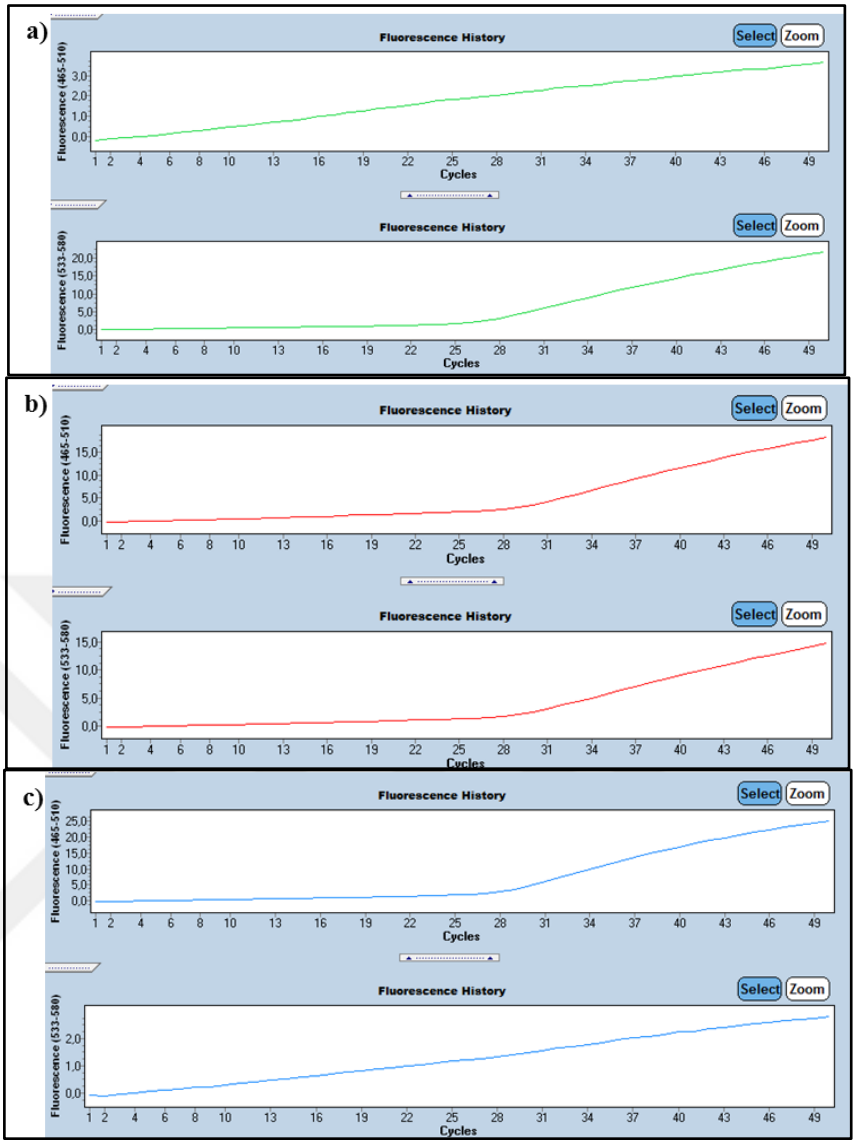
RT-PCR amplifikasyonu sonrası "*Sequence Detection System Software*" kullanılarak her bir örneğin bulunduğu kuyucuktaki floresan sinyalleri ölçüldü. Atasal allelin (G) 533-580 nm dalga boyunda *FAM-dye* floresan ile boyanarak yeşil eğri, mutant allelin (C) 465-510 nm dalga boyunda *VIC-dye* floresan ile boyanarak lacivert eğri oluşturması beklendi. *FAM/VIC*, yani kırmızı renkte eğri oluşturması halinde GC (heterozigot) olarak değerlendirildi (Şekil 9).

### 3.10. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) İle ACE Geni I/D Polimorfizmi Analizi

ACE genine ait insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle belirlendi. Bu işlem için "*Way 2 Gene* ACE tespit" kiti kullanıldı. Reaksiyon için kullanılan malzemeler Tablo 20'de verilmiştir.

Çalışmayı amaçladığımız genomik DNA bölgesinin amplifikasyonu ve genotiplendirme analizi için izlenen protokol kit içeriğinde belirtilen standartlara göre gerçekleştirildi:

1. Reaksiyon karışımından 2 µl; 25 mM Mg+2 solüsyonundan 1,2 µl; enzim karışımından 1 µl ve didistile sudan 3,3 µl alınıp 0,5'lik PCR tüplerine konuldu ve pipetaj yapıldı.
2. PCR tüplerindeki karışımlar 96 kuyucuklu plağa aktarıldı.
3. Hedef konsantrasyon 20 ng/ml olacak şekilde kuyucuklara 1 µl DNA eklendi.
4. LightCycler® 480 II (*Roche, Mannheim, Germany*) cihazı ile RT-PCR işlemi yapıldı (PCR koşulları Tablo 21'de verilmiştir).




**Şekil 9.** rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü **a)** GG; **b)** GC; **c)** CC

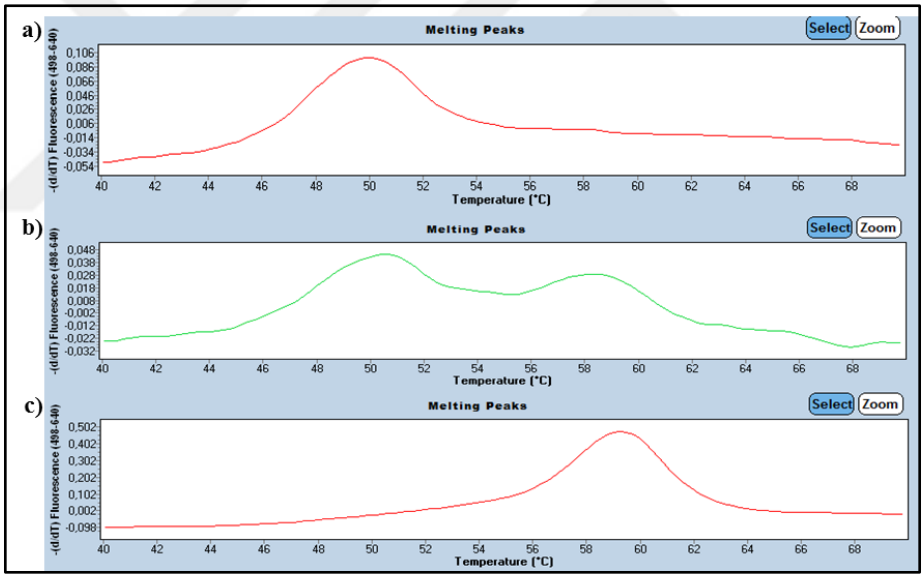
**Tablo 20.** ACE Geni I/D polimorfizmi için RT-PCR analizinde kullanılan malzemeler

| **Malzeme** |
|---|
| Reaksiyon karışımı (primer ve probları içeren) |
| 25 mM $Mg^{+2}$ solüsyonu |
| Enzim karışımı (1a ve 1b birleşimi) |
| ddH2O |

**Tablo 21.** ACE geni I/D polimorfizmi RT-PCR koşulları

| Sıcaklık (°C) | Süre | Döngü sayısı |
|---|---|---|
| 95 | 10 dk | 1 |
| 95 | 10 sn | **45** |
| 53 | 10 sn | |
| 72 | 15 sn | |
| 95 | 15 sn | 1 |
| 38 | 45 | |
| 70 | 0 sn | |
| 40 | 30 sn | 1 |

ACE geni I/D polimorfizmi "*Melting Curve* Analizi" yöntemiyle belirlendi. Bu yöntemde, genotip belirlemesinde hibridizasyon probları kullanıldı. Erime ısısı farkı prensibine göre analiz yapıldı. Buna göre, ACE D/D genotipi için erime ısısı 52°C; I/D genotipi için 52°C ve 59°C; I/I genotipi için ise 59°C idi (Şekil 10).




**Şekil 10.** ACE I/D polimorfizmi genotipleri RT-PCR analizi görüntüsü **a)** DD; **b)** ID; **c)** II

### 3.11. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde *Statistical Packages for the Social Sciences* (SPSS) 15.0 *Evaluation* programı kullanıldı. Sayısal değerler için sonuç ortalama±standart sapma (SF ort.±SD) olarak verilirken, nominal değerler yüzde (%) olarak ifade edildi. Elde edilen verilerin tablolaştırılmasının ardından parametrelerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U*,

*Kruskal Wallis,* ki-kare testleri kullanıldı ve p değerleri hesaplandı. İstatiksel olarak $p<0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

# 4.BULGULAR

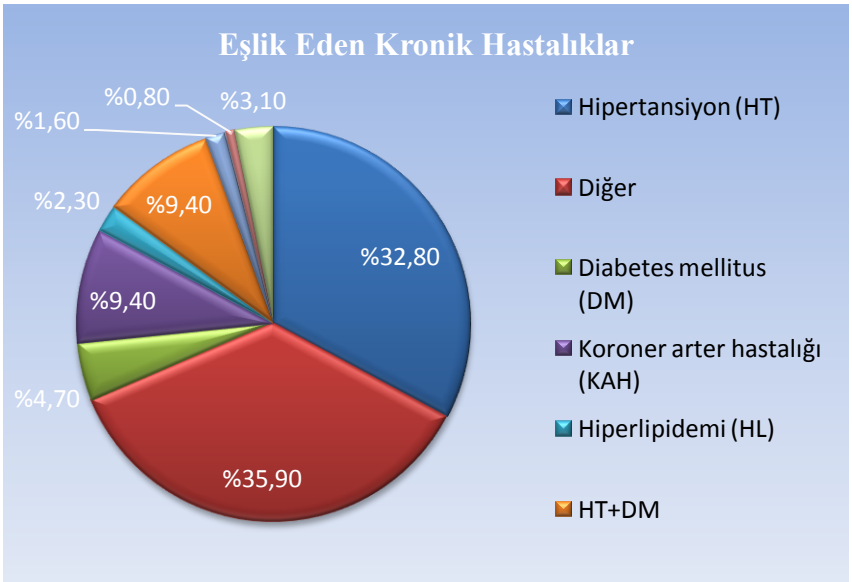
## 4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Klinik olarak DSM-IV tanı kriterlerine göre Alzheimer hastalığı tanısı konulan 99 geç başlangıçlı, 102 erken başlangıçlı hasta çalışmaya dahil edildi. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının (EBAH) ortalama yaşları 55,6±6,6, geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının (GBAH) ortalama yaşları 73,7±4,8 idi. Hastaların %61,9'u (n=125) kadın, %38,1'i (n=76) erkeklerden oluşmaktaydı (Tablo 22).

**Tablo 22.** Olguların demografik özellikleri

| Grup | Kadın | Erkek | Tanı yaşı (ort) ±SD | Toplam |
|---|---|---|---|---|
| **EBAH** | 65 | 37 | 55,6±6,6 | 102 |
| **GBAH** | 60 | 39 | 73,7±4,8 | 99 |
| **Toplam** | 125 | 76 | 64,5±10,7 | 201 |

Çalışma grubundaki Alzheimer hastalarına eşlik eden kronik hastalıklara baktığımızda %63,7'sinde (n=128) kronik hastalık vardı. Kronik hastalığı olan olguların %32,8'inde (n=42) hipertansiyon (HT), %4,7'sinde (n=6) diabetes mellitus (DM), %9,4'ünde (n=12) koroner arter hastalığı (KAH), %2,3'ünde (n=3) hiperlipidemi (HL), %9,4'ünde (n=12) HT+DM, %1,6'sında (n=6) HT+HL, %0,8'inde (n=1) HT+KAH, %3,1'inde (n=4) HT+KAH+DM mevcuttu (Şekil 11).



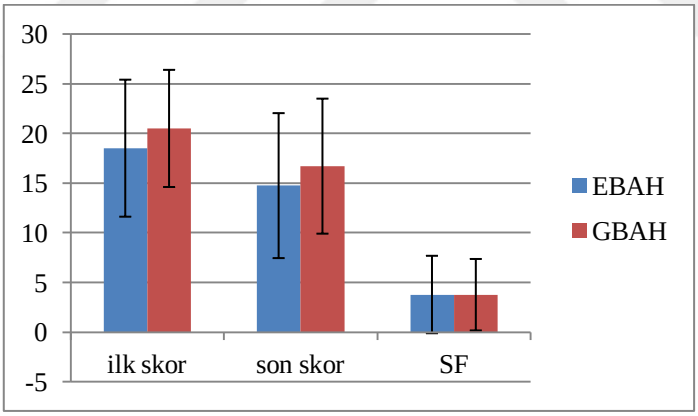

**Şekil 11.** Eşlik eden kronik hastalıklar ve yüzde oranları

### 4.2. Erken ve Geç Başlangıçlı Alzheimer Hasta Grupları Arasında İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları

Çalışma grubundaki Alzheimer hastalarına ilk görüşme esnasında yapılan MMSE testi skorlarına baktığımızda, EBAH grubunda ortalama skorun 18,51±6,9; GBAH grubunda ise 20,5±5,9 olduğu gözlendi. Hastalar 6 ay sonraki kontrol muayenelerinde MMSE testi ile tekrar değerlendirildiğinde, skor ortalamalarının EBAH grubunda 14,74±7,3; GBAH grubunda 16,7±6,8 olduğu gözlendi. Skor farkı (SF) ortalaması EBAH grubunda 3,77±3,9; GBAH grubunda ise 3,75±3,6 olarak bulundu. Her iki grup sırasıyla ilk skor, son skor ve SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,058, p=0,054, p=0,996*) (Tablo 23) (Şekil 12).

**Tablo 23.** Hastaların ilk skor, son skor ve skor farkları

| Grup | İlk skor ort.±SD | Son skor ort.±SD | SF ort.±SD |
|---|---|---|---|
| **EBAH** | 18,51±6,9 | 14,74±7,3 | 3,77±3,9 |
| **GBAH** | 20,5±5,9 | 16,7±6,8 | 3,75±3,6 |
| **p** | 0,058 | 0,054 | 0,996 |




**Şekil 12.** Hastaların ilk skor, son skor ve skor farkları

### 4.3. Tüm Hastalarda Erkek ve Kadın Cinsiyette Skor Farkları

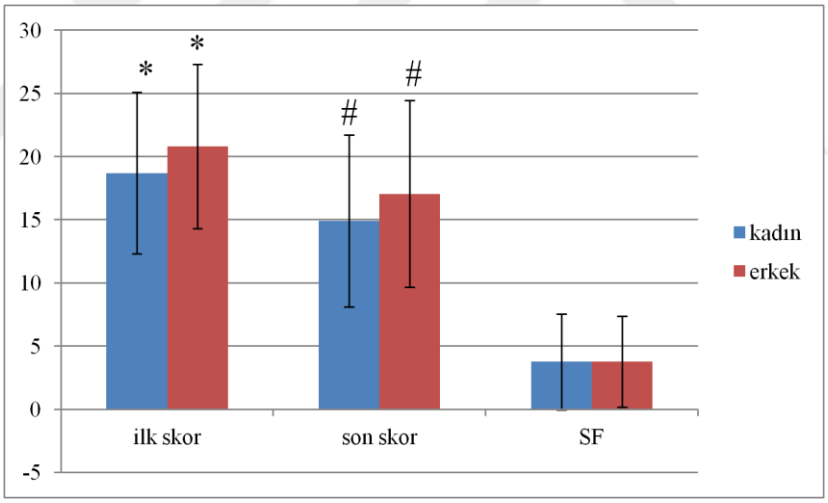
Tüm hastalar arasında ilk skor ortalaması; kadınlarda 18,69±6,4; erkeklerde 20,81±6,5 olarak saptandı. Her iki grup ilk skor ortalamaları açısından *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildiğinde, kadınlarda ilk skor ortalamasının erkeklere göre daha düşük olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p*=0,017*) (Tablo 24) (Şekil 13).

Tüm hastalar arasında son skor ortalaması; kadınlarda 14,92±6,8; erkeklerde 17,05±7,4 olarak saptandı. Her iki grup son skor ortalamaları açısından *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildiğinde, kadınlarda son skor ortalamasının erkeklere göre daha düşük olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p^{\#}=0,030$) (Tablo 24) (Şekil 13).

Tüm hastalar arasında SF ortalaması; kadınlarda 3,76±3,8; erkeklerde ise 3,76±3,6 olarak saptandı. Her iki grup SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,816$) (Tablo 24) (Şekil 13).

**Tablo 24.** Erkek ve kadın hasta gruplarının ilk skor, son skor ve skor farkları

| Grup | İlk skor ort.±SD | Son skor ort.±SD | SF ort.±SD |
|---|---|---|---|
| **Kadın** | 18,69±6,4 | 14,92±6,8 | 3,76±3,8 |
| **Erkek** | 20,81±6,5 | 17,05±7,4 | 3,76±3,6 |
| **p** | **0,017** | **0,030** | 0,816 |




**Şekil 13.** Erkek ve kadın hasta gruplarının ilk skor, son skor ve skor farkları ($p^{*}=0,017$; $p^{\#}=0,030$)

### 4.4. EBAH ve GBAH Gruplarında Erkeklerin İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları

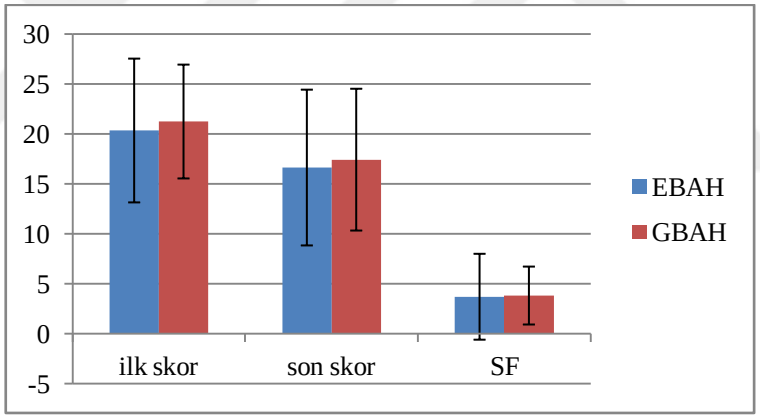
EBAH grubunda erkeklerin ilk skor ortalaması 20,35±7,2; GBAH grubunda 21,25±5,7 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin ilk skor ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,787$) (Tablo 25) (Şekil 14).

EBAH grubunda erkeklerin son skor ortalaması 16,64±7,8; GBAH grubunda 17,43±7,1 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin son skor ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,739*) (Tablo 25) (Şekil 14).

EBAH grubunda erkeklerin SF ortalaması 3,70±4,3; GBAH grubunda 3,82±2,9 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin SF ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,450)* (Tablo 25) (Şekil 14).

**Tablo 25.** Erkeklerde ilk skor, son skor ve skor farkları

| Erkek hastalar | İlk skor ort.±SD | Son skor ort.±SD | SF ort.±SD |
|---|---|---|---|
| **EBAH** | 20,35±7,2 | 16,64±7,8 | 3,70±4,3 |
| **GBAH** | 21,25±5,7 | 17,43±7,1 | 3,82±2,9 |
| **p** | 0,787 | 0,739 | 0,450 |




**Şekil 14.** Erkeklerde ilk skor, son skor ve skor farkları

### 4.5. EBAH ve GBAH Gruplarında Kadınların İlk Skor, Son Skor ve Skor Farkları

EBAH grubunda kadınların ilk skor ortalaması 17,47±6,5; GBAH grubunda 20,01±6,0 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların ilk skor ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında EBAH grubunda ilk skor ortalamasının GBAH grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı *(p*=0,035)* (Tablo 26) (Şekil 15).

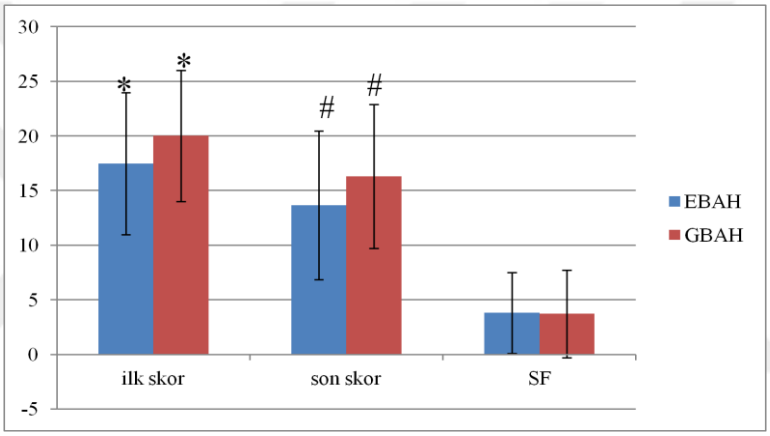
EBAH grubunda kadınların son skor ortalaması 13,66±6,8; GBAH grubunda 16,3±6,6 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların son skor ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile

karşılaştırıldığında EBAH grubunda son skor ortalamasının GBAH grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı *($p^{\#}=0,047$)* (Tablo 26) (Şekil 15).

EBAH grubunda kadınların SF ortalaması 3,81±3,7; GBAH grubunda 3,71±4,0 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların SF ortalamaları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,590)* (Tablo 26) (Şekil 15).

**Tablo 26.** Kadınlarda ilk skor, son skor ve skor farkları

| Kadın hastalar | İlk skor ort.±SD | Son skor ort.±SD | SF ort.±SD |
|---|---|---|---|
| **EBAH** | 17,47±6,5 | 13,66±6,8 | 3,81±3,7 |
| **GBAH** | 20,01±6,0 | 16,3±6,6 | 3,71±4,0 |
| **p** | **0,035** | **0,047** | 0,590 |




**Şekil 15.** Kadınlarda ilk skor, son skor ve skor farkları (*$p^{*}=0,035$; $p^{\#}=0,047$*)

### 4.6. EBAH ve GBAH Gruplarında Aile Öyküsü

EBAH ve GBAH grupları aile öyküsü bulunması açısından değerlendirildiğinde EBAH grubunda %50 (n=51) aile öyküsü olduğu, %50 (n=51) olmadığı gözlendi. GBAH grubunda ise %48,5 (n=48) aile öyküsü olduğu, %51,5 (n=51) olmadığı gözlendi. Her iki grup aile öyküsü olma durumu açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,499)* (Tablo 27).

**Tablo 27.** EBAH ve GBAH gruplarında aile öyküsü

| Aile öyküsü | EBAH | | GBAH | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| **Var** | 51 | 50,0 | 48 | 48,5 |
| **Yok** | 51 | 50,0 | 51 | 51,5 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | 99 | 100,0 |
| p=0,499 | | | | |

### 4.7. EBAH ve GBAH Gruplarında Aile Öyküsü ve Tanı Yaşı Ortalamaları

EBAH grubunda aile öyküsü olanların yaş ortalaması 56,37±6,7; aile öyküsü olmayan hastaların ise yaş ortalaması 54,86±6,4 olarak saptandı. EBAH grubunda aile öyküsü olma durumu ile tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,147*) (Tablo 28).

GBAH grubunda aile öyküsü olanların yaş ortalaması 73,61±5,4; aile öyküsü olmayan hastaların yaş ortalaması ise 73,84±4,3 olarak saptandı. GBAH grubunda aile öyküsü olma durumu ile tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,722) (Tablo 28).

**Tablo 28.** EBAH ve GBAH gruplarında aile öyküsü ve tanı yaşı ortalamaları

| **Aile öyküsü** | **Tanı yaşı ort.±SD** | |
|---|---|---|
| | **EBAH** | **GBAH** |
| **Var** | 56,37±6,7 | 73,61±5,4 |
| **Yok** | 54,86±6,4 | 73,84±4,3 |
| **p** | 0,147 | 0,722 |

### 4.8. Tüm Hastalarda Cinsiyet ve Aile Öyküsü

Tüm hastalar içinde; erkeklerin %40,8'inde (n=31) ve kadınların %56,8'inde (n=71) aile öyküsü bulunmadığı, erkeklerin %59,2'sinde (n=45) ve kadınların %43,2'sinde (n=54) aile öyküsünün bulunduğu gözlendi. Cinsiyetler ile aile öyküsü durumu ki-kare testi ile karşılaştırıldığında erkeklerde aile öyküsü bulunma durumunun kadınlara göre fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı *(p=0,016)* (Tablo 29).

**Tablo 29.** Tüm hastalarda cinsiyetler ve aile öyküsü

| **Aile öyküsü** | **Erkek** | | **Kadın** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| **Var** | 45 | 59,2 | 54 | %43,2 | **0,016** |
| **Yok** | 31 | 40,8 | 71 | %56,8 | |
| **Toplam** | 76 | 100,0 | 125 | 100,0 | |

### 4.9. Tüm Hastalarda Ek Hastalık Olmasına Göre Skor Farkları

Tüm hastaların özgeçmişinde yer alan ve Alzheimer hastalığı gelişiminde risk faktörü olarak bilinen hastalıklar ile SF değerlendirildiğinde hipertansiyon tanısı bulunan hastalarda SF ortalamasının 3,01±3,1; bulunmayanlarda ise 4,08±3,9 olduğu gözlendi. Hipertansiyon tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında HT tanısı bulunan hastalarda SF ortalamasının daha düşük olduğu saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,035*) (Tablo 30).

Diabetes mellitus tanısı bulunan hastalarda SF ortalaması 3,13±2,0; bulunmayanlarda ise 3,84±3,9 olarak saptandı. Diabetes mellitus tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,704*) (Tablo 30).

Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda SF ortalaması 3,23±3,6; bulunmayanlarda ise 3,81±3,7 olarak saptandı. Koroner arter hastalığı tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,524*) (Tablo 30).

Hiperlipidemi tanısı bulunan hastalarda SF ortalaması 5,28±4,1; bulunmayanlarda ise 3,71±3,7 olarak saptandı. Hiperlipidemi hastalığı tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF açısından *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,292*) (Tablo 30).

**Tablo 30.** Tüm hastalarda ek hastalık olması ve skor farkları

| **Ek hastalık** | | **SF ort. ±SD** | **p** |
|---|---|---|---|
| **HT** | **Var** | 3,01±3,1 | **0,035** |
| | **Yok** | 4,08±3,9 | |
| **DM** | **Var** | 3,13±2,0 | 0,704 |
| | **Yok** | 3,84±3,9 | |
| **KAH** | **Var** | 3,23±3,6 | 0,524 |
| | **Yok** | 3,81±3,7 | |
| **Hiperlipidemi** | **Var** | 5,28±4,1 | 0,292 |
| | **Yok** | 3,71±3,7 | |

### 4.10. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve Skor Farkları

Hastaların %42,6'sı (n=86) asetilkolinesteraz inhibitörü (AK), %22,2'si (n=44) antidepresan (AD), %1,5'i (n=3) antipsikotik (AP), %18,8'i (n=38) AK+AD, %3,5'i (n=7) AK+AP, %2'si (n=4) AD+AP, %3'ü (n=6) AK+AD+AP, %6,4'ü (n=13) bunların dışında ilaç kullanmaktaydı (Tablo 31).

Tüm hastalar uygulanan tedavi protokolüne göre 8 gruba ayrıldı. AK kullanan hastalarda SF ortalaması 3,97±4,3; AD kullananlarda 3,09±2,7; AP kullananlarda 3,00±1,7; AK+AD kullananlarda 3,94±3,9; AK+AP kullananlarda 4,14±5,1; AD+AP kullananlarda 3,25±1,5; AK+AD+AP kullananlarda 4,33 ±2,3; bunların dışında tedavi protokolü uygulananlarda (diğer) ise 4,00±3,3 olarak saptandı. Tedavi protokolleri ve SF *Kruskal Wallis* testiyle karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,910*) (Tablo 31).

**Tablo 31.** Tüm hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları

| Tedavi protokolleri | n | % | SF ort. ±SD | p |
|---|---|---|---|---|
| **AK** | 86 | 42,6 | 3,97±4,3 | 0,910 |
| **AD** | 44 | 22,2 | 3,09±2,7 | |
| **AP** | 3 | 1,5 | 3,00±1,7 | |
| **AK+AD** | 38 | 18,8 | 3,94±3,9 | |
| **AK+AP** | 7 | 3,5 | 4,14±5,1 | |
| **AD+AP** | 4 | 2,0 | 3,25±1,5 | |
| **AK+AD+AP** | 6 | 3,0 | 4,33 ±2,3 | |
| **Diğer** | 13 | 6,4 | 4,00±3,3 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

EBAH grubundaki hastaların %42,6'sı (n=43) AK, %23,5'i (n=24) AD, %2,9'u (n=3) AP, %19,6'sı (n=20) AK+AD, %2'si (n=2) AD+AP, %2'si (n=2) AK+AD+AP, %7,8'i (n=8) bunların dışında ilaç kullanmaktaydı (Tablo 32) (Şekil 16).

GBAH grubundaki hastaların %43,4'ü (n=43) AK, %20,2'si (n=20) AD, %18,2'si (n=18) AK+AD, %7,1'i (n=7) AK+AP, %2'si (n=2) AD+AP, %4'ü (n=4) AK+AD+AP, %5,1'i (n=5) bunların dışında ilaç kullanmaktaydı (Tablo 32) (Şekil 16).

EBAH grubunda AK kullanan hastaların SF ortalaması 3,96±4,3; AD kullananların 3,75±3,6; AP kullananların 2,62±1,5; AK+AD kullananların 4,47±4,3; AD+AP kullananların

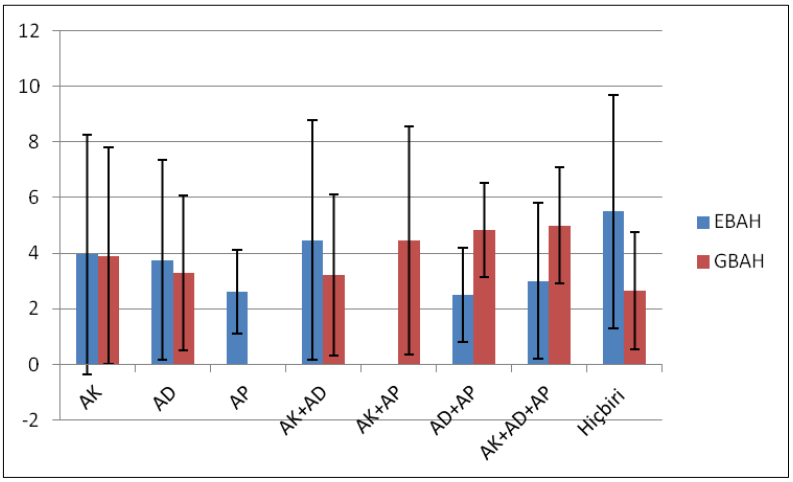
2,50±1,7; AK+AD+AP kullananların 3,0±2,8 ve bunların dışında ilaç kullananların ise 5,50±4,2 olarak saptandı (Tablo 32) (Şekil 16).

GBAH grubunda AK kullanan hastaların SF ortalaması 3,91±3,9; AD kullananların 3,29±2,8; AK+AD kullananların 3,21±2,9; AK+AP kullananların 4,45±4,1; AD+AP kullananların 4,83±1,7; AK+AD+AP kullananların 5,0±2,1 ve bunların dışında ilaç kullananların ise 2,66±2,1 olarak saptandı (Tablo 32) (Şekil 16).

Tedavi protokolleri ile SF ortalamaları EBAH ve GBAH gruplarında *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,943; p=0,698; p=0,334; p=0,114; p= 0,533; p=0,262* ) (Tablo 32) (Şekil 16).

**Tablo 32.** EBAH ve GBAH gruplarında ilaç kullanımı ve skor farkları

| Tedavi protokolleri | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| AK | 43 | 42,2 | 3,96±4,3 | 43 | 43,4 | 3,91±3,9 | 0,943 |
| AD | 24 | 23,5 | 3,75±3,6 | 20 | 20,2 | 3,29±2,8 | 0,698 |
| AP | 3 | 2,9 | 2,62±1,5 | 0 | 0,0 | - | - |
| AK+AD | 20 | 19,6 | 4,47±4,3 | 18 | 18,2 | 3,21±2,9 | 0,334 |
| AK+AP | 0 | 0,0 | - | 7 | 7,1 | 4,45±4,1 | - |
| AD+AP | 2 | 2,0 | 2,50±1,7 | 2 | 2,0 | 4,83±1,7 | 0,114 |
| AK+AD+AP | 2 | 2,0 | 3,00±2,8 | 4 | 4,0 | 5,00±2,1 | 0,533 |
| Hiçbiri | 8 | 7,8 | 5,50±4,2 | 5 | 5,1 | 2,66±2,1 | 0,262 |
| Toplam | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |




**Şekil 16.** EBAH ve GBAH gruplarında ilaç kullanımı ve skor farkları

### 4.11. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve Skor Farkları

Tüm hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,262; p=0,621; p=0,895*) (Tablo 33).

**Tablo 33.** Tüm hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları

| Tedavi | | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | SF ort. ±SD | |
| **AK** | (+) | 140 | 69,7 | 3,93±4,1 | 0,262 |
| | (-) | 61 | 30,3 | 3,37±2,7 | |
| | Toplam | 201 | 100,0 | | |
| **AD** | (+) | 92 | 45,8 | 3,53±3,2 | 0,621 |
| | (-) | 109 | 54,2 | 3,96±4,1 | |
| | Toplam | 201 | 100,0 | | |
| **AP** | (+) | 21 | 10,5 | 3,53±3,2 | 0,895 |
| | (-) | 180 | 89,5 | 3,96±4,1 | |
| | Toplam | 201 | 100,0 | | |

#### 4.11.1. EBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,480; p=0,997; p= 0,339*) (Tablo 34).

**Tablo 34.** EBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları

| Tedavi | | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | SF ort. ±SD | |
| **AK** | (+) | 66 | 64,7 | 3,96±4,3 | 0,480 |
| | (-) | 36 | 35,3 | 3,41±2,9 | |
| | Toplam | 102 | 100,0 | | |
| **AD** | (+) | 48 | 47,1 | 3,75±3,6 | 0,997 |
| | (-) | 54 | 52,9 | 3,79±4,2 | |
| | Toplam | 102 | 100,0 | | |
| **AP** | (+) | 8 | 7,8 | 2,62±1,5 | 0,339 |
| | (-) | 94 | 92,2 | 3,87±4,1 | |
| | Toplam | 102 | 100,0 | | |

### 4.11.2. GBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,676; p=0,474; p= 0,395*) (Tablo 35).

**Tablo 35.** GBAH grubunda tedavi protokolleri ve skor farkları

| Tedavi | | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | SF ort. ±SD | |
| **AK** | (+) | 74 | 74,8 | 3,90±3,9 | 0,676 |
| | (-) | 25 | 25,2 | 3,32±2,5 | |
| | Toplam | 99 | 100,0 | | |
| **AD** | (+) | 44 | 44,4 | 3,29±2,8 | 0,474 |
| | (-) | 55 | 55,6 | 4,12±4,1 | |
| | Toplam | 99 | 100,0 | | |
| **AP** | (+) | 13 | 13,1 | 4,46±3,8 | 0,395 |
| | (-) | 86 | 86,9 | 3,65±3,6 | |
| | Toplam | 99 | 100,0 | | |

## 4.12. Tüm Hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %59,2 'sinde (n=119) GG genotipi; %35,3'ünde (n=71) GC genotipi; %5,5'inde (n=11) CC genotipi saptandı (Tablo 36). Allel frekanslarına bakıldığında G allelinin frekansı %76,8 (n=309), C allelinin ise %23,2 (n=93) olarak bulundu (Tablo 37).

**Tablo 36.** Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **GG** | 119 | 59,2 | 0,632 |
| **GC** | 71 | 35,3 | |
| **CC** | 11 | 5,5 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | |

**Tablo 37.** Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allel frekansları

| Allel | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **G** | 309 | 76,8 | 0,229 |
| **C** | 93 | 23,2 | |
| **Toplam** | 402 | 100,0 | |

### 4.12.1. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %57,8'inde (n=59) GG genotipi; %36,3'ünde (n=37) GC genotipi; %5,9'unda (n=6) CC genotipi saptandı (Tablo 38). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında G allelinin frekansı %75,9 (n=155), C allelinin %24,1 (n=49) olarak bulundu (Tablo 39).

### 4.12.2. GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %60,6'sında (n=60) GG genotipi, %34,3'ünde (n=34) GC genotipi, %5,1'inde (n=5) CC genotipi tespit edildi (Tablo 38). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında C allel frekansı %77,8 (n=154), G allel frekansı %22,2 (n=44) olarak bulundu (Tablo 39).

**Tablo 38.** EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **GG** | 59 | 57,8 | 60 | 60,6 | 0,891 |
| **GC** | 37 | 36,3 | 34 | 34,3 | 0,632 |
| **CC** | 6 | 5,9 | 5 | 5,1 | 0,751 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | 99 | 100,0 | |

**Tablo 39.** EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allel frekansları

| Allel | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **G** | 155 | 75,9 | 154 | 77,8 | 0,782 |
| **C** | 49 | 24,1 | 44 | 22,2 | 0,648 |
| **Toplam** | 204 | 100,0 | 198 | 100,0 | |

### 4.13. Tüm Hastalarda PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %44,3'ünde (n=89) CC genotipi; %55,7'sinde (n=112) CT genotipi saptandı (Tablo

40). Hastaların hiçbirinde TT genotipine rastlanmadı. Allel frekanslarına bakıldığında C allelinin frekansı %71,9 (n=289), T allelinin ise %28,1 (n=113) olarak bulundu (Tablo 41).

**Tablo 40.** Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **CC** | 89 | 44,3 | 0,874 |
| **CT** | 112 | 55,7 | |
| **TT** | 0 | 0,0 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | |

**Tablo 41.** Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allel frekansları

| Allel | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **C** | 289 | 71,9 | 0,437 |
| **T** | 113 | 28,1 | |
| **Toplam** | 402 | 100,0 | |

### 4.13.1. EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %44,1'inde (n=46) CC genotipi, %55,9'unda (n=56) CT genotipi tespit edildi (Tablo 42). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında C allel frekansı %72,1 (n=147); T allel frekansı %27,9 (n=57) olarak bulundu (Tablo 43).

### 4.13.2. GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %43,4'ünde (n=43) CC genotipi, %56,6'sında (n=56) CT genotipi tespit edildi (Tablo 42). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında C allel frekansı %71,7 (n=142); T allel frekansı %28,3 (n=56) olarak bulundu (Tablo 43).

**Tablo 42.** EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **CC** | 46 | 44,1 | 43 | 43,4 | 0,764 |
| **CT** | 56 | 55,9 | 56 | 56,6 | 0,751 |
| **TT** | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | 99 | 100,0 | |

**Tablo 43.** EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allel frekansları

| Allel | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **C** | 147 | 72,1 | 142 | 71,7 | 0,698 |
| **T** | 57 | 27,9 | 56 | 28,3 | 0,793 |
| **Toplam** | 204 | 100,0 | 198 | 100,0 | |

### 4.14. Tüm Hastalarda ACE I/D Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %20,9'unda (n=42) II genotipi; %36,8'inde (n=74) ID genotipi; %42,3'ünde (n=85) DD genotipi saptandı (Tablo 44). Allel frekanslarına bakıldığında I allelinin frekansı %38,3 (n=154), D allelinin ise %61,7 (n=244) olarak bulundu (Tablo 45).

**Tablo 44.** Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **II** | 42 | 20,9 | 0,559 |
| **ID** | 74 | 36,8 | |
| **DD** | 85 | 42,3 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | |

**Tablo 45.** Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi allel frekansları

| Allel | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **I** | 154 | 38,3 | 0,413 |
| **D** | 244 | 61,7 | |
| **Toplam** | 402 | 100,0 | |

### 4.14.1. EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %20,6'sında (n=21) II genotipi; %40,2'sinde (n=41) ID genotipi; %39,2'sinde (n=40) DD genotipi tespit edildi (Tablo 46). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında I allel frekansı %40,7 (n=83); D allel frekansı %59,3 (n=121) olarak bulundu (Tablo 47).

### 4.14.2. GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %21,2'sinde (n=21) II genotipi; %33,3'ünde (n=33) ID genotipi; %45,5'inde (n=45) DD genotipi tespit edildi (Tablo 46). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında I allel frekansı %37,9 (n=75); D allel frekansı %62,1 (n=123) olarak bulundu (Tablo 47).

**Tablo 46.** EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **II** | 21 | 20,6 | 21 | 21,2 | 0,784 |
| **ID** | 41 | 40,2 | 33 | 33,3 | 0,492 |
| **DD** | 40 | 39,2 | 45 | 45,5 | 0,559 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | 99 | 100,0 | |

**Tablo 47**. EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi allel frekansları

| Allel | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **I** | 83 | 40,7 | 75 | 37,9 | 0,481 |
| **D** | 121 | 59,3 | 123 | 62,1 | 0,695 |
| **Toplam** | 204 | 100,0 | 198 | 100,0 | |

## 4.15. Tüm Hastalarda APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotip Dağılımları ve Allel Frekansları

Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %55,7'sinde (n=112) E3/E3 genotipi; %33,8'inde (n=68) E3/E4 genotipi; %4,5'inde (n=9) E2/E3 genotipi; %3,5'inde (n=7) E4/E4 genotipi; %1,5'inde (n=3) E2/E4 genotipi; %1'inde (n=2) E2/E2 genotipi saptandı (Tablo 48). Allel frekanslarına bakıldığında E2 allelinin

frekansı %4 (n=16); E3 allelinin %74,9 (n=301); E4 allelinin ise %21,1 (n=85) olarak bulundu (Tablo 49).

**Tablo 48.** Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **E3/E3** | 112 | 55,7 | 0,784 |
| **E3/E4** | 68 | 33,8 | |
| **E2/E3** | 9 | 4,5 | |
| **E4/E4** | 7 | 3,5 | |
| **E2/E4** | 3 | 1,5 | |
| **E2/E2** | 2 | 1,0 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | |

**Tablo 49.** Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi allel frekansları

| Allel | Hastalar | | p |
|---|---|---|---|
| | n | % | |
| **E2** | 16 | 4,0 | 0,102 |
| **E3** | 301 | 74,9 | |
| **E4** | 85 | 21,1 | |
| **Toplam** | 402 | 100,0 | |

### 4.15.1. EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %51'inde (n=52) E3/E3 genotipi; %35,2'sinde (n=36) E3/E4 genotipi; %6,9'unda (n=7) E2/E3 genotipi; %6,9'unda (n=7) E4/E4 genotipi tespit edildi (Tablo 50). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında E2 allelinin frekansı %3,4 (n=7), E3 allelinin %72,1 (n=147), E4 allelinin ise %24,5 (n=50) olarak bulundu (Tablo 51).

### 4.15.2. GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları ve allel frekansları

GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %60,6'sında (n=60) E3/E3 genotipi; %32,4'ünde (n=32) E3/E4 genotipi; %3'ünde (n=3) E2/E4 genotipi; %2'sinde (n=2) E2/E3 genotipi; %2'sinde (n=2) E2/E2 genotipi tespit edildi

(Tablo 50). Bu grupta allel frekanslarına bakıldığında E2 allelinin frekansı %4,5 (n=9); E3 allelinin %77,8 (n=154); E4 allelinin ise %17,7 (n=35) olarak bulundu (Tablo 51).

**Tablo 50.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotip dağılımları

| Genotip | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **E3/E3** | 52 | 51,0 | 60 | 60,6 | 0,197 |
| **E3/E4** | 36 | 35,2 | 32 | 32,4 | 0,731 |
| **E2/E3** | 7 | 6,9 | 2 | 2,0 | - |
| **E4/E4** | 7 | 6,9 | 0 | 0,0 | - |
| **E2/E4** | 0 | 0,0 | 3 | 3,0 | - |
| **E2/E2** | 0 | 0,0 | 2 | 2,0 | - |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | 99 | 100,0 | |

**Tablo 51.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi allel frekansları

| Allel | EBAH | | GBAH | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **E2** | 7 | 3,4 | 9 | 4,5 | 0,795 |
| **E3** | 147 | 72,1 | 154 | 77,8 | 0,574 |
| **E4** | 50 | 24,5 | 35 | 17,7 | 0,481 |
| **Toplam** | 204 | 100,0 | 198 | 100,0 | |

## 4.16. Tüm Hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları

Çalışma grubundaki tüm hastalar CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,375*) (Tablo 52).

**Tablo 52.** Tüm hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **GG** | 119 | 59,2 | 4,19±4,1 | 0,375 |
| **GC** | 71 | 35,3 | 3,16±3,1 | |
| **CC** | 11 | 5,5 | 3,00±4,0 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

### 4.16.1. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,150*) (Tablo 53).

**Tablo 53.** EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **GG** | 59 | 57,8 | 4,5±4,1 | 0,150 |
| **GC** | 37 | 36,3 | 2,8±3,1 | |
| **CC** | 6 | 5,9 | 2,7±5,0 | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

### 4.16.2. GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,939*) (Tablo 54).

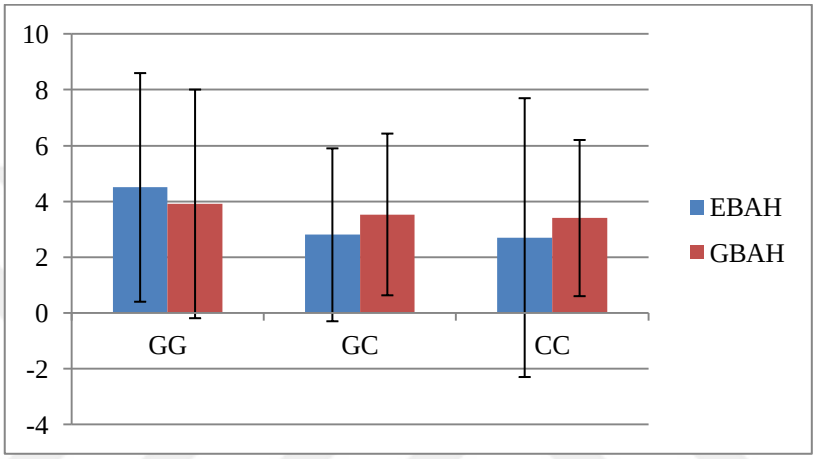
**Tablo 54.** GBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **GG** | 60 | 60,6 | 3,91±4,1 | 0,939 |
| **GC** | 34 | 34,3 | 3,53±2,9 | |
| **CC** | 5 | 5,1 | 3,40±2,8 | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,359; p=0,312; p=0,512*) (Tablo 55) (Grafik 6).

**Tablo 55.** EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| **GG** | 59 | 57,8 | 4,5±4,1 | 60 | 60,6 | 3,91±4,1 | 0,359 |
| **GC** | 37 | 36,3 | 2,8±3,1 | 34 | 34,3 | 3,53±2,9 | 0,312 |
| **CC** | 6 | 5,9 | 2,7±5,0 | 5 | 5,1 | 3,40±2,8 | 0,512 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |




**Şekil 17.** EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

## 4.17. Tüm Hastalarda PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları

Çalışma grubundaki tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,220*) (Tablo 56).

**Tablo 56.** Tüm hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **CC** | 89 | 44,3 | 4,20±3,7 | 0,220 |
| **CT** | 112 | 55,7 | 3,41±3,7 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

### 4.17.1. EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında CC genotipine sahip hastalarda skor farkının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p*=0,017*) (Tablo 57) (Şekil 18).

**Tablo 57.** EBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **CC** | 46 | 44,1 | 4,86±4,3 | **0,017** |
| **CT** | 56 | 55,9 | 2,87±3,4 | |
| **TT** | 0 | 0,0 | - | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

### 4.17.2. GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,490*) (Tablo 58) (Şekil 18).

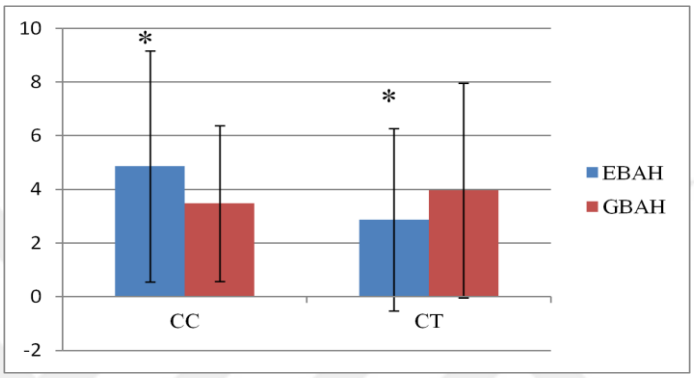
**Tablo 58.** GBAH grubunda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **CC** | 43 | 43,4 | 3,48±2,9 | 0,490 |
| **CT** | 56 | 56,6 | 3,96±4,0 | |
| **TT** | 0 | 0,0 | - | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,084; p=0,132*) (Tablo 59) (Şekil 18).

**Tablo 59.** EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| **CC** | 46 | 44,1 | 4,86±4,3 | 43 | 43,4 | 3,48±2,9 | 0,084 |
| **CT** | 56 | 55,9 | 2,87±3,4 | 56 | 56,6 | 3,96±4,0 | 0,132 |
| **TT** | 0 | 0,0 | - | 0 | 0,0 | - | - |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |




**Şekil 18.** EBAH ve GBAH gruplarında PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları (*p*=0,017*)

### 4.18. Tüm Hastalarda ACE I/D Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları

Çalışma grubundaki tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,320*) (Tablo 60).

**Tablo 60.** Tüm hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **II** | 42 | 20,9 | 3,09±2,9 | 0,320 |
| **ID** | 74 | 36,8 | 3,71±3,7 | |
| **DD** | 85 | 42,3 | 4,14±4,1 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

#### 4.18.1. EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,726*) (Tablo 61).

**Tablo 61.** EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **II** | 21 | 20,6 | 3,76±3,5 | 0,726 |
| **ID** | 41 | 40,2 | 3,54±3,9 | |
| **DD** | 40 | 39,2 | 4,03±4,2 | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

### 4.18.2. GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,281*) (Tablo 62).

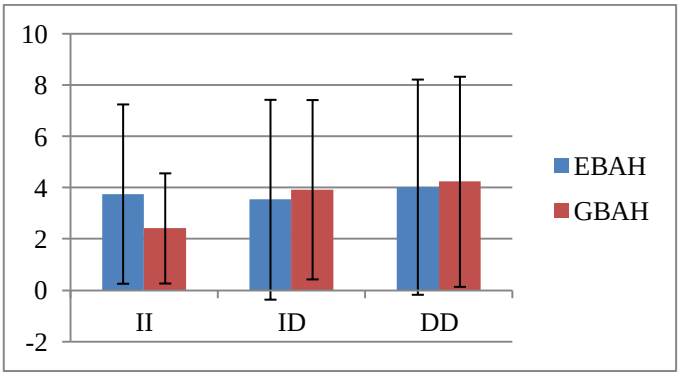
**Tablo 62.** GBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **II** | 21 | 21,2 | 2,42±2,15 | 0,281 |
| **ID** | 33 | 33,3 | 3,93±3,5 | |
| **DD** | 45 | 45,5 | 4,24±4,1 | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,423; p=0,916; p= 0,710*) (Tablo 63) (Şekil 19).

**Tablo 63.** EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| **II** | 21 | 20,6 | 3,76±3,5 | 21 | 21,2 | 2,42±2,15 | 0,423 |
| **ID** | 41 | 40,2 | 3,54±3,9 | 33 | 33,3 | 3,93±3,5 | 0,916 |
| **DD** | 40 | 39,2 | 4,03±4,2 | 45 | 45,5 | 4,24±4,1 | 0,710 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |




**Şekil 19.** EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

### 4.19. Tüm Hastalarda APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotipleri ve Skor Farkları

Çalışma grubundaki tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,069*) (Tablo 64).

**Tablo 64.** Tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 112 | 55,7 | 3,53±3,8 | 0,069 |
| **E3E4** | 68 | 33,8 | 3,89±3,5 | |
| **E2E3** | 9 | 4,5 | 6,11±4,8 | |
| **E4E4** | 7 | 3,5 | 4,14±3,4 | |
| **E2E4** | 3 | 1,5 | 5,66±3,1 | |
| **E2E2** | 2 | 1,0 | -2,50±3,5 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

#### 4.19.1. EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,799*) (Tablo 65).

**Tablo 65.** EBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 52 | 51,0 | 3,7±4,2 | |
| **E3E4** | 36 | 35,2 | 3,44±3,4 | |
| **E4E4** | 7 | 6,9 | 4,14±3,4 | |
| **E2E3** | 7 | 6,9 | 5,57±5,4 | 0,799 |
| **E2E4** | 0 | 0,0 | - | |
| **E2E2** | 0 | 0,0 | - | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

### 4.19.2. GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında SF ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi (*p=0,018*) (Tablo 66). Anlamlı sonucun hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için *Mann-Whitney U* testi yapıldı ve p değeri *Bonferroni* düzeltmesi ile düzeltildi. Beş grup kendi aralarında 10 kez karşılaştırıldığı için anlamlı p değeri 0,005 kabul edildi. Tüm bu analizler sonucunda E3/E4 genotipine sahip GBAH grubunda SF ortalamasının E2/E2 genotipine sahip olanlara göre daha fazla olduğu tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi *(p*=0,007)* (Tablo 67) (Şekil 20).

**Tablo 66.** GBAH grubunda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | |
| **E3E3** | 60 | 60,6 | 3,38±3,4 | |
| **E3E4** | 32 | 32,4 | 4,41±3,5 | |
| **E2E4** | 3 | 3,0 | 5,66±3,0 | |
| **E2E2** | 2 | 2,0 | -2,50±3,5 | **0,018** |
| **E2E3** | 2 | 2,0 | 8,0±2,8 | |
| **E4E4** | 0 | 0,0 | - | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

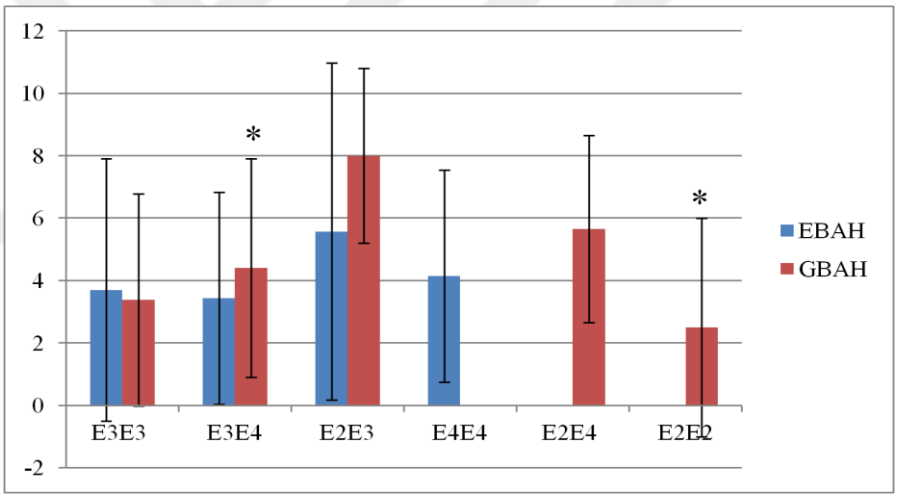
**Tablo 67.** GBAH grubunda APOE2/E2 ve APOE3/E4 genotipleri ve skor farkları

| Genotip | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | |
| **E2E2** | 2 | 5,9 | -2,50±3,5 | |
| **E3E4** | 32 | 94,1 | 4,41±3,5 | **0,007** |
| **Toplam** | 34 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,640; p=0,326; p=0,293*) (Tablo 68) (Şekil 20).

**Tablo 68.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları

| Genotip | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **E3E3** | 52 | 51,0 | 3,7±4,2 | 60 | 60,6 | 3,38±3,4 | 0,640 |
| **E3E4** | 36 | 35,2 | 3,44±3,4 | 32 | 32,4 | 4,41±3,5 | 0,326 |
| **E2E3** | 7 | 6,9 | 5,57±5,4 | 2 | 2,0 | 8,0±2,8 | 0,293 |
| **E4E4** | 7 | 6,9 | 4,14±3,4 | 0 | 0,0 | - | - |
| **E2E4** | 0 | 0,0 | - | 3 | 3,0 | 5,66±3,0 | - |
| **E2E2** | 0 | 0,0 | - | 2 | 2,0 | -2,50±3,5 | - |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |




**Şekil 20.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları (*p*=0,007*)

### 4.20. Tüm Hastalarda APOE4 Alleli Bulunma Durumu ve Skor Farkları

Tüm hastalarda APOE4 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,262*) (Tablo 69).

**Tablo 69.** Tüm hastalarda APOE4 alleli ve skor farkları

| APOE4 | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 78 | 38,8 | 3,9±3,4 | 0,262 |
| **(-)** | 123 | 61,2 | 3,62±3,9 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

### 4.20.1. EBAH grubunda APOE4 alleli bulunma durumu ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda APOE4 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,872*) (Tablo 70).

**Tablo 70.** EBAH grubunda APOE4 alleli ve skor farkları

| APOE4 | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 43 | 42,2 | 3,55±3,3 | 0,872 |
| **(-)** | 59 | 57,8 | 3,93±4,3 | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

### 4.20.2. GBAH grubunda APOE4 alleli bulunma durumu ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda APOE4 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,079*) (Tablo 71).

**Tablo 71.** GBAH grubunda APOE4 alleli ve skor farkları

| APOE4 | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 35 | 35,6 | 4,51±3,5 | 0,079 |
| **(-)** | 64 | 64,4 | 3,34±3,6 | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE4 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,260; p=0,449*) ( Tablo 72).

**Tablo 72.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 alleli ve skor farkları

| APOE4 | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 43 | 24,5 | 3,55±3,3 | 35 | 17,7 | 4,51±3,5 | 0,260 |
| **(-)** | 59 | 75,5 | 3,93±4,3 | 64 | 82,3 | 3,34±3,6 | 0,449 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.21. Tüm Hastalarda APOE2 Alleli Bulunma Durumu ve Skor Farkları

Tüm hastalarda APOE2 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,294*) (Tablo 73).

**Tablo 73.** Tüm hastalarda APOE2 alleli ve skor farkları

| APOE2 | Hastalar | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 14 | 8,3 | 3,68±3,6 | 0,294 |
| **(-)** | 187 | 91,7 | 4,78±5,1 | |
| **Toplam** | 201 | 100,0 | | |

#### 4.21.1. EBAH grubunda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farkları

EBAH grubundaki hastalarda APOE2 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,391*) (Tablo 74).

**Tablo 74.** EBAH grubunda APOE2 alleli ve skor farkları

| APOE2 | EBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 7 | 6,9 | 5,57±5,3 | 0,391 |
| **(-)** | 95 | 93,1 | 3,64±3,8 | |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | |

#### 4.21.2. GBAH grubunda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farkları

GBAH grubundaki hastalarda APOE2 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,527*) (Tablo 75).

**Tablo 75.** GBAH grubunda APOE2 alleli ve skor farkları

| APOE2 | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 7 | 7,1 | 4,00±5,2 | 0,527 |
| **(-)** | 92 | 92,9 | 3,73±3,5 | |
| **Toplam** | 99 | 100,0 | | |

EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE2 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,948; p=0,958)* ( Tablo 76).

**Tablo 76.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE2 alleli ve skor farkları

| APOE2 | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort. ±SD | |
| **(+)** | 7 | 6,9 | 5,57±5,3 | 7 | 7,1 | 4,00±5,2 | 0,948 |
| **(-)** | 95 | 93,1 | 3,64±3,8 | 92 | 92,9 | 3,73±3,5 | 0,958 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

## 4.22. EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,075; p= 0,606; p= 0,733; p= 0,138; p=1,000; p= 0,463*) (Tablo 77).

**Tablo 77.** EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları

| rs1080985/rs3851179 | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **GG/CC** | 29 | 28,4 | 5,48±4,9 | 26 | 19,2 | 3,38±3,1 | 0,075 |
| **GG/CT** | 30 | 29,4 | 3,50±3,0 | 34 | 34,3 | 4,32±4,7 | 0,606 |
| **GC/CC** | 15 | 14,7 | 4,0±2,8 | 15 | 15,2 | 3,80±2,9 | 0,733 |
| **GC/CT** | 22 | 21,6 | 2,04±3,1 | 19 | 19,2 | 3,31±3,1 | 0,138 |
| **CC/CC** | 2 | 1,9 | 2,50±0,7 | 2 | 2,0 | 2,5±2,1 | 1,000 |
| **CC/CT** | 4 | 3,9 | 2,75±6,4 | 3 | 3,0 | 4,0±3,6 | 0,463 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.23. EBAH ve GBAH Gruplarında ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,509; p=0,519; p=0,272; p=0,453; p=0,616; p=0,099*) (Tablo 78).

**Tablo 78.** EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları

| ACE I/D//rs3851179 | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **ID/CT** | 25 | 24,5 | 2,92±3,8 | 19 | 19,2 | 4,15±4,0 | 0,509 |
| **ID/CC** | 16 | 15,7 | 4,50±4,1 | 14 | 14,1 | 3,64±2,9 | 0,519 |
| **DD/CT** | 19 | 18,6 | 3,21±3,7 | 26 | 26,3 | 4,53±4,6 | 0,272 |
| **DD/CC** | 21 | 20,6 | 4,76±4,5 | 19 | 19,2 | 3,84±3,4 | 0,453 |
| **II/CT** | 12 | 11,7 | 2,25±1,6 | 11 | 11,1 | 2,27±2,4 | 0,616 |
| **II/CC** | 9 | 8,8 | 5,77±4,2 | 10 | 10,1 | 2,60±1,9 | 0,099 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.24. EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve ACE I/D Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C ve ACE I/D polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,352; p=0,531; p=0,899; p=0,859; p=1,00; p=0,183; p=0,325; p=0,180*) (Tablo 79).

**Tablo 79.** CYP2D6 rs1080985 G>Cve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları

| rs1080985//ACE I/D | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **GG/II** | 13 | 12,7 | 4,15±4,2 | 13 | 13,2 | 2,07±2,5 | 0,352 |
| **GG/ID** | 23 | 22,5 | 4,52±4,1 | 20 | 20,2 | 4,10±3,9 | 0,531 |
| **GG/DD** | 23 | 22,5 | 4,60±4,2 | 27 | 27,3 | 4,66±4,5 | 0,899 |
| **GC/II** | 7 | 6,9 | 3,14±1,5 | 8 | 8,1 | 3,00±1,3 | 0,859 |
| **GC/ID** | 14 | 13,7 | 2,85±3,5 | 11 | 11,1 | 3,54±2,8 | 1,00 |
| **GC/DD** | 16 | 15,7 | 2,68±3,4 | 15 | 15,2 | 3,80±3,7 | 0,183 |
| **CC/ID** | 4 | 3,9 | 0,25±2,2 | 2 | 2,0 | 4,50±4,9 | 0,325 |
| **CC/DD** | 1 | 0,9 | 12,00±0,0 | 3 | 3,0 | 2,66±1,5 | 0,180 |
| **CC/II** | 0 | 0,0 | - | 0 | 0,0 | - | - |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.25. EBAH ve GBAH Gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C, ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmlerinin Birleşik Genotipleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda CYP2D6 rs1080985 G>C, ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,144; p=0,927; p=0,330; p=0,454; p=0,625; p=0,698; p=0,221; p=0,621; p=0,671; p=0,199; p=0,458; p=0,596; p=1,00; p=0,317; p=0,197*) (Tablo 80).

**Tablo 80.** CYP2D6 rs1080985 G>C, PICALM rs3851179 C>T ve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları

| rs1080985/rs3851179//ACE I/D | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **GG/CC/II** | 7 | 6,9 | 6,28±4,7 | 8 | 8,1 | 2,62±2,1 | 0,144 |
| **GG/CT/II** | 6 | 5,9 | 1,66±1,7 | 5 | 5,1 | 1,20±3,1 | 0,927 |
| **GG/CC/DD** | 13 | 12,7 | 5,15±5,1 | 9 | 9,1 | 3,55±3,8 | 0,330 |
| **GG/CT/DD** | 10 | 9,8 | 3,90±2,8 | 18 | 18,2 | 5,22±4,8 | 0,454 |
| **GG/CC/ID** | 9 | 8,8 | 5,33±5,1 | 9 | 9,1 | 3,88±3,1 | 0,625 |
| **GG/CT/ID** | 14 | 13,7 | 4,0±3,4 | 11 | 11,1 | 4,27±4,5 | 0,698 |
| **GC/CC/II** | 1 | 0,9 | 5,00±0 | 2 | 2,0 | 2,50±2,1 | 0,221 |
| **GC/CT/II** | 6 | 5,9 | 2,83±1,4 | 6 | 6,1 | 3,16±1,1 | 0,621 |
| **GC/CC/DD** | 8 | 7,8 | 4,12±3,4 | 8 | 8,1 | 4,50±3,3 | 0,671 |
| **GC/CT/DD** | 8 | 7,8 | 1,25±3,1 | 7 | 7,1 | 3,00±4,2 | 0,199 |
| **GC/CC/ID** | 6 | 5,8 | 3,66±2,4 | 5 | 5,1 | 3,20±2,6 | 0,458 |
| **GC/CT/ID** | 8 | 7,8 | 2,25±4,3 | 6 | 6,1 | 3,83±3,2 | 0,596 |
| **CC/CC/II** | 1 | 0,9 | 3,00±0,0 | 2 | 2,0 | 2,50±2,1 | 1,00 |
| **CC/CT/DD** | 1 | 0,9 | 12,00±0,0 | 1 | 1,0 | 3,00±0,0 | 0,317 |
| **CC/CC/ID** | 1 | 0,9 | 2,00±0,0 | - | - | - | - |
| **CC/CT/ID** | 3 | 2,9 | -033±2,3 | 2 | 2,0 | 4,50±4,9 | 0,197 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.26. EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve ACED Allelleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda APOE4 ve ACED allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,286; p=0,606; p=0,837; p=0,234*) (Tablo 81).

**Tablo 81.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve ACED allelleri bulunma durumu ile skor farkları

| APOE4/ACED | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **E4+/D+** | 36 | 35,2 | 3,52±3,3 | 29 | 29,2 | 4,75±3,8 | 0,286 |
| **E4+/D-** | 7 | 6,8 | 3,71±3,7 | 6 | 6,1 | 3,33±1,0 | 0,606 |
| **E4-/D+** | 45 | 44,3 | 3,97±4,5 | 49 | 49,5 | 3,73±3,9 | 0,837 |
| **E4-/D-** | 14 | 13,7 | 3,78±3,4 | 15 | 15,2 | 2,06±2,4 | 0,234 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.27. EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C Allelleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,104; p=0,834; p=0,780; p=0,218*) (Tablo 82).

**Tablo 82.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C allelleri bulunma durumu ile skor farkları

| APOE4/rs1080985C | EBAH | | | GBAH | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **E4+/C+** | 17 | 16,7 | 2,88±3,5 | 13 | 13,2 | 4,46±2,2 | 0,104 |
| **E4+/C-** | 26 | 25,5 | 4,00±3,2 | 22 | 22,2 | 4,54±4,1 | 0,834 |
| **E4-/C+** | 26 | 25,5 | 2,76±3,3 | 26 | 26,2 | 3,03±3,1 | 0,780 |
| **E4-/C-** | 33 | 32,3 | 4,84±4,7 | 38 | 38,4 | 3,55±4,0 | 0,218 |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.28. EBAH ve GBAH Gruplarında APOE4 ve PICALM rs3851179T Allelleri İle Skor Farkları

EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda APOE4 ve PICALM rs3851179T allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, EBAH grubunda E4-/T- allelerine sahip olanlarda SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,019*) (Tablo 83).

**Tablo 83.** EBAH ve GBAH gruplarında APOE4 ve PICALM rs3851179T allelleri bulunma durumu ile skor farkları

| APOE4/rs3851179T | EBAH grubu | | | GBAH grubu | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | |
| **E4+/T+** | 26 | 25,5 | 3,50±3,6 | 18 | 18,2 | 5,00±4,1 | 0,202 |
| **E4+/T-** | 17 | 16,7 | 3,64±3,0 | 17 | 17,2 | 4,00±2,7 | 0,712 |
| **E4-/T+** | 30 | 29,4 | 2,33±3,1 | 38 | 38,3 | 3,47±4,0 | 0,236 |
| **E4-/T-** | 29 | 28,4 | 5,58±4,7 | 26 | 26,3 | 3,15±3,1 | **0,019** |
| **Toplam** | 102 | 100,0 | | 99 | 100,0 | | |

### 4.29. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,555; p=0,335; p=0,539; p=0,514; p=0,669; p=0,346; p=0,276*) (Tablo 84).

**Tablo 84.** Tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | CYP2D6 rs1080985 G>C | | | | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GG | | | GC | | | CC | | | | | |
| | n | % | SF | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | |
| **AK** | 81 | 57,9 | 4,44±4,6 | 52 | 37,1 | 3,10±3,3 | 7 | 5,0 | 4,43±4,1 | 140 | 100,0 | 0,555 |
| **AD** | 57 | 62,0 | 3,54±3,4 | 31 | 33,7 | 3,74±2,8 | 4 | 4,3 | 1,75±4,6 | 92 | 100,0 | 0,335 |
| **AP** | 9 | 42,9 | 3,89±4,3 | 10 | 47,6 | 3,30±2,2 | 2 | 9,5 | 5,50±3,5 | 21 | 100,0 | 0,539 |
| **AK+AD** | 25 | 65,8 | 4,04±4,4 | 12 | 31,6 | 4,00±3,2 | 1 | 2,6 | 1,00±0,0 | 38 | 100,0 | 0,514 |
| **AK+AP** | 4 | 57,1 | 4,00±6,8 | 2 | 28,6 | 5,00±4,2 | 1 | 14,3 | 3,00±0,0 | 7 | 100,0 | 0,669 |
| **AD+AP** | 3 | 75,0 | 3,66±1,5 | 1 | 25,0 | 2,00±0,0 | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | 0,346 |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 3,00±0,0 | 4 | 66,7 | 3,75±1,9 | 1 | 16,7 | 8,00±0,0 | 6 | 100,0 | 0,276 |

### 4.30. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, AK+AD tedavi protokolünde PICALM rs3851179 CC genotip grubunun SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,015).* Diğer tedavi protokollerindeki skor farkları ile genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,290; p=0,118; p=0,210; p=0,858; p=0,333; p=1,000)* (Tablo 85).

**Tablo 85.** Tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | PICALM rs3851179 C>T | | | | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CC | | | CT | | | TT | | | | | |
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort. ±SD | n | % | |
| **AK** | 64 | 45,7 | 4,25±3,8 | 76 | 54,3 | 3,67±4,4 | 0 | 0,0 | - | 140 | 100,0 | 0,290 |
| **AD** | 39 | 42,4 | 4,56±3,9 | 53 | 57,6 | 2,77±2,4 | 0 | 0,0 | - | 92 | 100,0 | 0,118 |
| **AP** | 8 | 38,1 | 2,87±2,2 | 13 | 61,9 | 4,31±3,7 | 0 | 0,0 | - | 21 | 100,0 | 0,210 |
| **AK+AD** | 18 | 47,4 | 5,78±4,3 | 20 | 52,6 | 2,30±2,8 | 0 | 0,0 | - | 38 | 100,0 | **0,015** |
| **AK+AP** | 3 | 42,9 | 3,67±3,8 | 4 | 57,1 | 4,50±6,5 | 0 | 0,0 | - | 7 | 100,0 | 0,858 |
| **AD+AP** | 2 | 50,0 | 2,00±0,0 | 2 | 50,0 | 4,50±0,7 | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | 0,333 |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 4,00±0,0 | 5 | 83,3 | 4,40±2,6 | 0 | 0,0 | - | 6 | 100,0 | 1,000 |

## 4.31. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve ACE I/D Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve ACE I/D polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,336; p=0,154; p=0,668; p=0,060; p=0,601; p=0,659*) (Tablo 86).

**Tablo 86.** Tedavi protokolleri ve ACE I/D polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | ACE I/D | | | | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | II | | | ID | | | DD | | | | | |
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort. ±SD | n | % | |
| **AK** | 29 | 20,7 | 2,86±2,7 | 60 | 42,9 | 4,35±4,6 | 5 | 36,4 | 4,06±4,2 | 140 | 100,0 | 0,336 |
| **AD** | 21 | 22,8 | 2,43±2,8 | 37 | 40,2 | 4,22±3,1 | 3 | 37,0 | 3,47±3,5 | 92 | 100,0 | 0,154 |
| **AP** | 3 | 14,3 | 2,67±2,1 | 7 | 33,3 | 4,00±4,8 | 1 | 52,4 | 3,91±2,3 | 21 | 100,0 | 0,668 |
| **AK+AD** | 9 | 23,7 | 1,67±2,6 | 14 | 36,8 | 5,50±3,6 | 1 | 39,5 | 3,87±4,5 | 38 | 100,0 | 0,060 |
| **AK+AP** | 1 | 14,3 | 1,00±0,0 | 3 | 42,9 | 5,33±7,8 | 3 | 42,9 | 4,00±3,5 | 7 | 100,0 | 0,601 |
| **AD+AP** | 0 | 0,0 | - | 4 | 100, | 3,25±1,5 | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | - |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 5,00±0,0 | 3 | 50,0 | 3,33±2,1 | 2 | 33,3 | 5,50±3,5 | 6 | 100,0 | 0,659 |

## 4.32. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE2/E3/E4 Polimorfizmi Genotipleri İle Skor Farkları

Tedavi protokollerine göz önüne alınarak gruplara ayrılan hastalarda her grup için APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları *Kruskal Wallis* testi ile karşılaştırıldığında, genotip grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit

edilmedi (sırasıyla *p=0,057; p=0,463; p=0,267; p=0,456; p=0,241; p=0,346; p=0,294*) (Tablo 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93).

**Tablo 87.** AK tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AK | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E2E2** | 2 | 1,4 | -2,50±3,5 | 0,057 |
| **E2E3** | 6 | 4,3 | 7,33±5,6 | |
| **E2E4** | 1 | 0,7 | 9,00±0,0 | |
| **E3E3** | 77 | 55,0 | 3,52±4,1 | |
| **E3E4** | 50 | 35,7 | 4,28±3,7 | |
| **E4E4** | 4 | 2,9 | 4,50±4,4 | |
| **Toplam** | 140 | 100,0 | | |

**Tablo 88.** AD tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AD | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E2E3** | 6 | 6,5 | 6,50±5,6 | 0,463 |
| **E2E4** | 2 | 2,2 | 6,00±4,2 | |
| **E3E3** | 50 | 54,3 | 3,32±3,2 | |
| **E3E4** | 29 | 31,5 | 3,21±2,6 | |
| **E4E4** | 5 | 5,4 | 3,00±1,9 | |
| **Toplam** | 92 | 100,0 | | |

**Tablo 89.** AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AP | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 14 | 66,7 | 3,79±3,6 | 0,267 |
| **E3E4** | 6 | 28,6 | 4,17±2,3 | |
| **E4E4** | 1 | 4,8 | 1,00±0,0 | |
| **Toplam** | 21 | 100,0 | | |

**Tablo 90.** AK+AD tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AK+AD | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E2E3** | 4 | 10,5 | 7,75±6,6 | 0,456 |
| **E2E4** | 1 | 2,6 | 9,00±0,0 | |
| **E3E3** | 22 | 57,9 | 3,27±3,8 | |
| **E3E4** | 10 | 26,3 | 3,50±2,4 | |
| **E4E4** | 1 | 2,6 | 3,00±3,9 | |
| **Toplam** | 38 | 100,0 | | |

**Tablo 91.** AK+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AK+AP | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 5 | 71,4 | 3,60±5,9 | 0,241 |
| **E3E4** | 2 | 28,6 | 5,50±3,5 | |
| **Toplam** | | 100,0 | | |

**Tablo 92.** AD+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AD+AP | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 3 | 75,0 | 3,67±1,5 | 0,346 |
| **E3E4** | 1 | 25,0 | 0,0±0,0 | |
| **Toplam** | 4 | 100,0 | | |

**Tablo 93.** AK+AD+AP tedavi protokolünde APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ile skor farkları

| Tedavi | AK+AD+AP | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | |
| **E3E3** | 3 | 50,0 | 5,00±2,6 | 0,294 |
| **E3E4** | 2 | 33,3 | 5,00±0,0 | |
| **E4E4** | 1 | 16,7 | 1,00±0,0 | |
| **Toplam** | 6 | 100,0 | | |

## 4.33. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C Polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allel gruplarına göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,321; p=0,929; p=0,862; p=0,856; p=0,400; p=0,500; p=0,667*) (Tablo 94).

**Tablo 94.** Tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allelleri ile skor farkları

| Tedavi | CYP2D6 rs1080985 G>C | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G | | | C | | | | | |
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | |
| **AK** | 81 | 57,9 | 4,44±4,6 | 59 | 42,1 | 3,24±3,4 | 140 | 100,0 | 0,321 |
| **AD** | 57 | 62,0 | 3,54±3,4 | 35 | 38,0 | 3,51±3,0 | 92 | 100,0 | 0,929 |
| **AP** | 9 | 44,3 | 3,89±4,3 | 12 | 57,1 | 3,67±2,4 | 21 | 100,0 | 0,862 |
| **AK+AD** | 25 | 65,8 | 4,04±3,0 | 13 | 3,42 | 3,77±3,2 | 38 | 100,0 | 0,856 |
| **AK+AP** | 4 | 57,1 | 4,00±6,8 | 3 | 42,9 | 4,33±3,2 | 7 | 100,0 | 0,400 |
| **AD+AP** | 3 | 75,0 | 3,67±1,5 | 1 | 25,0 | 2,00±0,0 | 4 | 100,0 | 0,500 |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 3,00±0,0 | 5 | 83,3 | 4,60±2,5 | 6 | 100,0 | 0,667 |

## 4.34. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T Polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allel gruplarına göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, AK+AD tedavi protokolünde PICALM rs3851179 C alleli grubunun SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,015).* Diğer tedavi protokolündeki genotip grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,290; p=0,118; p=0,210; p=0,858; p=0,333; p=1,000)* (Tablo 95).

**Tablo 95.** Tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allelleri ile skor farkları

| Tedavi | PICALM rs3851179 C>T | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | C | | | T | | | | | |
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | |
| **AK** | 64 | 45,7 | 4,25±3,8 | 76 | 54,3 | 3,67±4,4 | 140 | 100,0 | 0,290 |
| **AD** | 39 | 42,4 | 4,56±3,9 | 53 | 57,6 | 2,77±2,4 | 92 | 100,0 | 0,118 |
| **AP** | 8 | 38,1 | 2,87±2,2 | 13 | 61,9 | 4,31±3,7 | 21 | 100,0 | 0,210 |
| **AK+AD** | 18 | 47,4 | 5,78±4,3 | 20 | 52,6 | 2,30±2,8 | 38 | 100,0 | **0,015** |
| **AK+AP** | 3 | 42,9 | 3,67±3,8 | 4 | 57,1 | 4,50±6,5 | 7 | 100,0 | 0,858 |
| **AD+AP** | 2 | 50,0 | 2,00±0,0 | 2 | 50,0 | 4,50±0,7 | 4 | 100,0 | 0,333 |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 4,00±0,0 | 5 | 83,3 | 4,40±2,6 | 6 | 100,0 | 1,000 |

## 4.35. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve ACEI/D polimorfizmi Allelleri İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve ACEI/D polimorfizmi allel gruplarına göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,276; p=0,144; p=0,534; p=0,184; p=0,571; p=0,667*) (Tablo 96).

**Tablo 96.** Tedavi protokolleri ve ACEI/D polimorfizmi allelleri ile skor farkları

| Tedavi | ACEI/D | | | | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I(+) | | | D(+) | | | | | |
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | |
| **AK** | 29 | 20,7 | 2,86±2,7 | 111 | 79,3 | 4,22±4,4 | 140 | 100,0 | 0,276 |
| **AD** | 21 | 22,8 | 2,42±2,8 | 71 | 77,2 | 3,86±3,3 | 92 | 100,0 | 0,144 |
| **AP** | 3 | 14,3 | 2,67±2,1 | 18 | 85,7 | 3,94±3,4 | 21 | 100,0 | 0,534 |
| **AK+AD** | 9 | 23,7 | 1,67±2,6 | 29 | 76,3 | 4,66±4,1 | 38 | 100,0 | 0,184 |
| **AK+AP** | 1 | 14,3 | 1,00±0,0 | 6 | 85,7 | 4,67±5,4 | 7 | 100,0 | 0,571 |
| **AD+AP** | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | 3,25±1,5 | 4 | 100,0 | - |
| **AK+AD** | 1 | 16,7 | 5,00±0,0 | 5 | 83,3 | 4,20±2,6 | 6 | 100,0 | 0,667 |

## 4.36. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE2 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve APOE2 alleli bulunma durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,468; p=0,063; p=0,084*) (Tablo 97).

**Tablo 97.** Tedavi protokolleri ve APOE2 alleli ile skor farkları

| Tedavi | E2 (+) | | | E2 (-) | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SF ort.±SD | n | % | |
| **AK** | 9 | 6,4 | 5,33±6,4 | 131 | 93,6 | 3,83±3,9 | 140 | 100,0 | 0,468 |
| **AD** | 8 | 8,7 | 6,38±4,9 | 84 | 91,3 | 3,26±2,9 | 92 | 100,0 | 0,063 |
| **AP** | 0 | 0,0 | - | 21 | 100,0 | 3,76±3,2 | 21 | 100,0 | - |
| **AK+AD** | 5 | 13,2 | 8,00±5,7 | 33 | 86,8 | 3,33±3,3 | 38 | 100,0 | 0,084 |
| **AK+AP** | 0 | 0,0 | - | 7 | 100,0 | 4,14±5,1 | 7 | 100,0 | - |
| **AD+AP** | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | 3,25±1,5 | 4 | 100,0 | - |
| **AK+AD** | 0 | 0,0 | - | 6 | 100,0 | 4,33±2,3 | 6 | 100,0 | - |

## 4.37. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE3 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve APOE3 alleli bulunma durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,573; p=0,633; p=0,471; p=0,410; p=0,333*) (Tablo 98).

**Tablo 98.** Tedavi protokolleri ve APOE3 alleli ile skor farkları

| Tedavi | E3 (+) | | | E3 (-) | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort.±SD | n | % | SFort.±SD | n | % | |
| **AK** | 160 | 94,7 | 3,81±3,9 | 9 | 5,3 | 3,00±4,7 | 169 | 100,0 | 0,573 |
| **AD** | 85 | 92,4 | 3,51±3,3 | 7 | 7,6 | 3,85±2,7 | 92 | 100,0 | 0,633 |
| **AP** | 32 | 94,1 | 3,69±3,6 | 2 | 5,9 | 2,00±1,4 | 34 | 100,0 | 0,471 |
| **AK+AD** | 36 | 94,7 | 3,83±3,9 | 2 | 5,3 | 6,00±4,2 | 38 | 100,0 | 0,410 |
| **AK+AP** | 7 | 100,0 | 4,14±5,1 | 0 | 0,0 | - | 7 | 100,0 | - |
| **AD+AP** | 4 | 100,0 | 3,25±1,5 | 0 | 0,0 | - | 4 | 100,0 | - |
| **AK+AD** | 5 | 83,3 | 5,00±1,9 | 1 | 16,7 | 1,00±0,0 | 6 | 100,0 | 0,333 |

## 4.38. Tüm Hastalarda Tedavi Protokolleri ve APOE4 Alleli Bulunma Durumu İle Skor Farkları

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve APOE4 alleli bulunma durumuna göre skor farkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,147; p=0,932; p=0,799; p=0,745; p=0,381; p=0,500; p=1,000*) (Tablo 99).

**Tablo 99.** Tedavi protokolleri ve APOE4 alleli ile skor farkları

| Tedavi | E4 (+) | | | E4 (-) | | | Toplam | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | SF ort. ±SD | n | % | SF | n | % | |
| **AK** | 55 | 39,2 | 4,38±3,7 | 85 | 60,7 | 3,65±4,4 | 140 | 100,0 | 0,147 |
| **AD** | 36 | 39,1 | 3,33±2,6 | 56 | 60,9 | 3,66±3,6 | 92 | 100,0 | 0,932 |
| **AP** | 7 | 33,3 | 3,71±2,4 | 14 | 66,7 | 3,78±3,6 | 21 | 100,0 | 0,799 |
| **AK+AD** | 12 | 31,6 | 3,92±2,7 | 26 | 68,4 | 3,96±4,5 | 38 | 100,0 | 0,745 |
| **AK+AP** | 2 | 28,6 | 5,50±3,5 | 5 | 71,4 | 3,60±5,9 | 7 | 100,0 | 0,381 |
| **AD+AP** | 1 | 25,0 | 2,00±0,0 | 3 | 75,0 | 3,67±1,5 | 4 | 100,0 | 0,500 |
| **AK+AD+** | 3 | 50,0 | 3,67±2,3 | 3 | 50,0 | 5,00±2,6 | 6 | 100,0 | 1,000 |

# 5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, progresif, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır ve etiyolojide genetik ve çevresel faktörler bir arada bulunur (1). Çok sayıda genetik ve çevresel faktörler Alzheimer hastalığı gelişimi için risk oluşturur, ayrıca hastalığın başlangıç yaşını ve prognozu etkiler. Bu faktörlerin çoğunun Alzheimer hastalığı patogenezine katkısı, önemi ve etkileşimleri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde Alzheimer hastalığına neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Alzheimer hastalığı için birçok aday risk geni belirlenmiş, ancak bu genlerin hastalık ile ilişkileri yapılan çalışmalarla tam olarak netleştirilememiş, aday genlerin hastalık ile ilişkileri hakkında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hastalık riski ile en fazla ilişkili olan gen APOE olup, PICALM genindeki değişimlerin de hastalıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (4, 5). Tedavide etkisi olan sitokrom genlerinin içerisinde en fazla polimorfizm gözlenen izoform CYP2D6 geni olup, bu gendeki rs1080985 G>C polimorfizmi Alzheimer hastalarında kolinesteraz inhibitörleri ve psikotropik ilaçların alımındaki terapötik yetersizlikten sorumlu tutulmuştur (3). Bunun dışında, Alzheimer hastalığında multifaktöriyel tedavide terapötik yanıtın araştırıldığı çalışmalarda ACE I/D polimorfizminin hem patogenezde hem de terapötik yanıtta etkisi olduğu belirtilmiştir (110).

Bu çalışmada, 102 erken başlangıçlı, 99 geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı bulunan toplam 201 hastada APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmleri ile olguların skor farkları değerlendirilerek, tedaviye yanıt durumlarının karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamız, ülkemizdeki erken ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında bu polimorfizmlerin bir arada değerlendirildiği ve tedaviye yanıt üzerinde etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması ile önem arz eder.

Çalışmamızda EBAH grubunda 65 kadın, 37 erkek hasta bulunmakta ve tanı yaşı ortalamaları 55,6±6,6; GBAH grubunda ise 60 kadın, 39 erkek hasta bulunmakta ve tanı yaşı ortalamaları 73,7±4,8 idi. İlk skor ortalamalarının EBAH grubunda 18,51±6,9; GBAH grubunda ise 20,5±5,9 olduğu gözlendi. Son skor ortalamalarının ise EBAH grubunda 14,74±7,3; GBAH grubunda 16,7±6,8 olduğu gözlendi. İki skor ortalamaları arasındaki fark değerlendirildiğinde EBAH grubunda 3,77±3,9; GBAH grubunda ise 3,75±3,6 olarak bulundu. Her iki grup sırasıyla ilk skor, son skor ve skor farkı ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,058,*

*p=0,054, p=0,996*). Ancak EBAH grubunda ilk ve son skor ortalamalarının GBAH grubuna göre daha düşük olduğu, skor farkı ortalamasının ise daha yüksek olduğu gözlendi. Bu bulgulara göre EBAH grubunda hastalığın tedaviye yanıt oranının daha kötü olduğu sonucuna varıldı.

Çok sayıda çevresel risk faktörü Alzheimer hastalığı patogenezinde rol oynar. İleri yaş, kadın cinsiyet, ailede demans öyküsü olması, düşük eğitim düzeyi, kafa travması öyküsü, uzun süre alkol kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar bunların arasında yer alır. Kadınlarda Alzheimer hastalığı erkeklerden daha sık görülür. Alzheimer hastalığı riski 80-85 yaşlarından sonra yaşla birlikte artış gösterir ve bu risk kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (31, 32). Çalışmamızda hastaların %61,9'u kadın, %38,1'i erkeklerden oluşuyordu. Kadın cinsiyet oranının erkeklere göre daha fazla olması literatürdeki bilgilerimizle uyumludur. Bazı araştırmalarda, bu durumun kadınlarda yaşam süresinin erkeklere oranla daha uzun olması nedeniyle meydana geldiği belirtilmiştir (114). Ayrıca, kadınların genellikle daha düşük eğitim seviyesine sahip olmasının bu oranı artırdığı öne sürülmüştür. Yaş ve eğitim faktörlerinin göz ardı edildiği bazı lojistik regresyon analizi modellerinde, yine demansın kadınlarda daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Östrojen eksikliği ve menopoz yaşı gibi faktörler de araştırılmış, ancak Alzheimer hastalığıyla net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Östrojen eksikliğinin serebral kan akımını, nöronların stimülasyonunu, glial hücrelerin gelişimini ve APOE ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir. APOE4 heterozigot bireylerde, östrojenin APOE4 ekspresyonunu inhibe ederek demans başlama yaşını geciktirebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca östrojenin beyinde Aβ oluşumunun inhibisyonu, kolinerjik aktivitenin stimülasyonu, oksidatif stres ilişkili hücre hasarının azalması gibi birçok nöroprotektif etkisi de bulunur (115).

Çalışmamızda, ilk skor ortalaması kadınlarda 18,69±6,4; erkeklerde 20,81±6,5 iken son skor ortalaması kadınlarda 14,92±6,8; erkeklerde 17,05±7,4 olarak saptandı. İlk skor ve son skor ortalamalarının, literatür ile uyumlu olarak, kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğu tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla *p= 0,017, p=0,030*). Bu sonuçlar literatür ile korele olup, toplumuzda kadınlarda prognozun daha kötü olduğu ve tedaviye yanıt oranının daha az olduğunu vurgular. Ayrıca, EBAH grubunda kadınların ilk skor ortalaması 17,47±6,5; GBAH grubunda 20,01±6,0 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların ilk skor ortalamaları karşılaştırıldığında EBAH grubunda ilk skor ortalamasının

GBAH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu *(p=0,035)*. EBAH grubunda kadınların son skor ortalaması 13,66±6,8; GBAH grubunda 16,3±6,6 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların son skor ortalamaları karşılaştırıldığında EBAH grubunda son skor ortalamasının GBAH grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı *(p=0,047)*. Ayrıca EBAH grubundaki kadınların SF ortalaması 3,81±3,7; GBAH grubundakilerin ise 3,71±4,0 olarak saptandı. Her iki grupta kadınların SF ortalamaları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,590)*.

Çalışmamızda erkeklerin ilk skor ortalaması değerlendirildiğinde, EBAH grubunda 20,35±7,2; GBAH grubunda 21,25±5,7 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin ilk skor ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p= 0,787*). Erkeklerde son skor ortalaması değerlendirildiğinde, EBAH grubunda 16,64±7,8; GBAH grubunda 17,43±7,1 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin son skor ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,739*). Erkeklerde skor farkı ortalamaları açısından değerlendirildiğinde ise EBAH grubunda 3,70±4,3; GBAH grubunda 3,82±2,9 olarak saptandı. Her iki grupta erkeklerin SF ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,450)*. Kadınlarda ilk ve son skor ortalamaları açısından EBAH ve GBAH grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmesine rağmen erkeklerde her iki grup arasında farklılığa rastlanmadı. Bu durum cinsiyetin prognoz üzerindeki rolünü kanıtlamaktadır.

Alzheimer hastalığında, aile öyküsü risk faktörleri arasında yer alır. GBAH sporadik geçiş gösterir, EBAH ise mendeliyan kalıtım gösteren familyal formları ile karşımıza çıkabilir (2). Aile öyküsünün araştırıldığı bir çalışmada, aile öyküsü bulunan 136 GBAH olan olgunun aile öyküsünde 104'ünde EBAH, 32'sinde hem GBAH hem EBAH bulunan bireyler olduğu belirtilmiştir. GBAH bulunan olguların yaklaşık %25'inde ailede en az bir bireyde EBAH öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (116). Çalışmamızda, EBAH ve GBAH grupları aile öyküsü bulunma durumu açısından değerlendirildiğinde EBAH grubundaki hastaların %50'sinde ve GBAH grubundaki hastaların ise %48,5'inde aile öyküsü olduğu gözlendi. Her iki grup aile öyküsü olma durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,499)*. Ancak literatür ile uymlu olarak EBAH grubunda aile öyküsü bulunma durumunun daha fazla olduğu gözlendi. Ayrıca cinsiyet gruplarında aile öyküsü bulunma durumunu değerlendirdiğimizde ise tüm hastalarda; erkeklerin %40,8'inde ve kadınların

%56,8'inde aile öyküsü bulunmadığı, erkeklerin %59,2'sinde ve kadınların %43,2'sinde aile öyküsünün bulunduğu gözlendi. Cinsiyetler ile aile öyküsü durumu karşılaştırıldığında erkeklerde aile öyküsü bulunma durumunun kadınlara göre fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı *(p=0,016)*. Diğer taraftan aile öyküsü bulunma durumu ile hastaların tanı yaşı ortalamaları değerlendirildiğinde, EBAH grubunda aile öyküsü olanların yaş ortalaması 56,37±6,7; aile öyküsü olmayan hastaların ise yaş ortalaması 54,86±6,4 olarak saptandı. EBAH grubunda aile öyküsü bulunma durumu ile tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,147*). GBAH grubunda aile öyküsü olanların yaş ortalaması 73,61±5,4; aile öyküsü olmayan hastaların yaş ortalaması ise 73,84±4,3 olarak saptandı. GBAH grubunda aile öyküsü bulunma durumu ile tanı yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,722*).

Alzheimer hastalığı gelişiminde risk faktörleri arasında yer alan hastalıklar açısından hastalarımızı değerlendirdiğimizde %63,7'sinde kronik hastalık vardı. Kronik hastalığı olan olguların %32,8'inde hipertansiyon (HT), %4,7'sinde diabetes mellitus (DM), %9,4'ünde koroner arter hastalığı (KAH), %2,3'ünde hiperlipidemi (HL), %9,4'ünde HT+DM, %1,6'sında HT+HL, %0,8'inde HT+KAH, %3,1'inde HT+KAH+DM mevcuttu.

Ayrıca eşlik eden kronik hastalıkların tedaviye yanıt üzerine etkisini araştırmak için hastalık bulunma durumuna göre skor farkları değerlendirildi. Hipertansiyon tanısı bulunan hastalarda SF ortalamasının 3,01±3,1; bulunmayanlarda ise 4,08±3,9 olduğu gözlendi. Hipertansiyon tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF ortalamaları açısından karşılaştırıldığında HT tanısı bulunan hastalarda SF ortalamasının daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (*p=0,035*). Bu durum HT öyküsünün risk faktörleri arasında yer almasına karşın tedaviye yanıt oranının antihipertansif tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Diabetes mellitus tanısı bulunan hastalarda SF ortalaması 3,13±2,0; bulunmayanlarda ise 3,84±3,9 olarak saptandı. Diabetes mellitus tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,704*). Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda SF ortalaması 3,23±3,6; bulunmayanlarda ise 3,81±3,7 olarak saptandı. Koroner arter hastalığı tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,524*). Kötü prognostik faktör olarak

tanımlanan Diabetes mellitus ve KAH tanıları bulunan hastalarda SF ortalamasının daha düşük olduğu görüldü. Bu durum risk faktörleri olarak tanımlanmalarına rağmen hastalık nedeniyle tedavi alan hastaların prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan hiperlipidemi tanısı bulunan hastalarda SF ortalaması 5,28±4,1; bulunmayanlarda ise 3,71±3,7 olarak saptandı. Risk faktörleri arasında yer alan hiperlipidemi hastalığı bulunan hastalarda literatürle uyumlu olarak skor farkı ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü. Hiperlipidemi hastalığı tanısı bulunan ve bulunmayan hastalar SF ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,292*).

Çalışmamızdaki hastalar tedavi protokollerine göre değerlendirildiğinde hastaların %42,6'sı asetilkolinesteraz inhibitörü (AK), %22,2'si antidepresan (AD), %1,5'i antipsikotik (AP), %18,8'i AK+AD, %3,5'i AK+AP, %2'si AD+AP, %3'ü AK+AD+AP, %6,4'ü bunların dışında ilaç kullanmaktaydı. Tüm hastalar uygulanan tedavi protokolü ve skor farkları açısından değerlendirildiğinde, AK kullanan hastalarda SF ortalaması 3,97±4,3; AD kullananlarda 3,09±2,7; AP kullananlarda 3,00±1,7; AK+AD kullananlarda 3,94±3,9; AK+AP kullananlarda 4,14±5,1; AD+AP kullananlarda 3,25±1,5; AK+AD+AP kullananlarda 4,33 ±2,3; bunların dışında tedavi protokolü uygulananlarda (diğer) ise 4,00±3,3 olarak saptandı. Tedavi protokolleri ve SF ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,910*). Ancak tedaviye en iyi yanıtın AP kullanan hastalarda alındığı gözlendi.

Ayrıca EBAH grubundaki hastalar değerlendirildiğinde hastaların %42,6'sı AK, %23,5'i AD, %2,9'u AP, %19,6'sı AK+AD, %2'si AD+AP, %2'si AK+AD+AP, %7,8'i bunların dışında ilaç kullanmaktaydı. Bu grupta AK kullanan hastaların SF ortalaması 3,96±4,3; AD kullananların 3,75±3,6; AP kullananların 2,62±1,5; AK+AD kullananların 4,47±4,3; AD+AP kullananların 2,50±1,7; AK+AD+AP kullananların 3,0±2,8 ve bunların dışında ilaç kullananların ise 5,50±4,2 olarak saptandı. GBAH grubunda ise AK kullanan hastaların SF ortalaması 3,91±3,9; AD kullananların 3,29±2,8; AK+AD kullananların 3,21±2,9; AK+AP kullananların 4,45±4,1; AD+AP kullananların 4,83±1,7; AK+AD+AP kullananların 5,0±2,1 ve bunların dışında ilaç kullananların ise 2,66±2,1 olarak saptandı. Buna göre tedaviye en iyi yanıtın EBAH grubunda AD+AP kullanan hastalarda, GBAH grubunda ise belirtilen ilaç grupları dışında tedavi uygulanan hastalarda alındığı tespit edildi. Her iki grup arasında tedavi protokolleri ile SF ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,943; p=0,698; p=0,334; p=0,114;*

*p=0,533; p=0,262*). Diğer taraftan tedavi protokolünde yer alan ilaçların bulunma durumuna göre tüm hastalar SF ortalamaları açısından karşılaştırıldı. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,480; p=0,621; p=0,895).* Benzer şekilde EBAH grubu ve GBAH grubu kendi içinde tedavi protokolünde yer alan ilaçların bulunma durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (EBAH grubunda sırasıyla *p=0,480; p=0,997; p=0,339,* GBAH grubunda sırasıyla *p=0,676; p=0,474; p=0,395).*

APOE4 alleli Alzheimer hastalığı için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Epidemiyolojik çalışmalarda, APOE4 allelinin Alzheimer hastalığı gelişme riskini tek allelde bulunduğunda dört kat, her iki allelde bulunduğunda 10-12 kat artırdığı gösterilmiştir(117). APOE4 alleli, doza bağlı olarak artmış Aβ plak oluşumu ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığı patogenezinde, APOE4 allelinin hem Aβ'ya bağımlı hem de Aβ'dan bağımsız yolaklar üzerinden etkisi olduğu öne sürülmüştür. APOE4 alleli ve azalmış BOS Aβ42 seviyeleri arasında korelasyon vardır. Alzheimer hastalığı ve APOE arasındaki ilişkinin, APOE'nin kolesterol ve lipid metabolizması ile olan etkileşimleri ve Aβ'nın oluşumuna katılması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. İn vivo çalışmalarda, APOE'nin lipid metabolizmasında değişikliklere yol açarak nöronal plastisiteyi etkilediği gösterilmiştir (63, 66). Ayrıca, APOE'nin tau protein fosforilizasyonunu artırdığı ve bunun sonucunda tau protein birikiminde de rolü olabileceği öne sürülmüştür (4, 65).

APOE4 allel varlığı, GBAH'nda risk faktörü olarak tanımlanmış ve yaşla birlikte giderek riski arttırdığı belirtilmiştir. Buna ek olarak, APOE4 alleli, demansı olmayan bireylerde ani bellek kaybı, asemptomatik orta yaşlı bireylerde ise preklinik bellek bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalarında APOE4 allelinin en belirgin etkisi, semptomların başlama zamanı üzerine olan etkisidir. APOE4 alleli riski arttırıp hastalığın başlangıç yaşını düşürür, bu nedenle APOE4 alleli taşıyan hastalarda Alzheimer hastalığı daha erken yaşta ortaya çıkar. APOE4 alleli taşıyıcılarında, taşımayanlara göre Alzheimer hastalığı başlangıç yaşı 10-20 yıl daha erken yaşta olur (38). APOE2 alleli ise hastalık riskini azaltır ve başlangıç yaşını etkiler. Saunders ve ark. tarafından GBAH'nda E4 allel dağılımının ve ortalama başlangıç yaşının değerlendirildiği bir çalışmada, E4/E4 ile E2/E3 bireylerinin hastalık başlangıç yaşları arasında 20 yıllık bir fark olduğu tespit edilmiştir (118). Genel popülasyonun sadece %2-3'ü E4/E4 genotipini taşır. Ancak, bu genotipe sahip bireylerde

Alzheimer hastalığı oluşma riski, tek bir E4 alleli olmayan kişilerinkinden 9 kat fazladır. E3/E4 genotipi Alzheimer hastalarının %21'inde mevcuttur ve bu grupta Alzheimer hastalığı oluşma riski, E4 alleli olmayanlardan 3 kat fazladır. E2/E3 genotipi ise olguların %12-14'ünde mevcuttur ve bunlar en düşük riskli grubu oluştururlar (38).

Çalışmamızdaki hastaları APOE genotip dağılımları açısından incelediğimizde; tüm hastalarda genotip dağılımları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi *(p=0,784)*. EBAH grubunda E3/E3 %51; E3/E4 %35,2; E2/E3 %6,9; E4/E4 %6,9; GBAH grubunda ise E3/E3 %60,6; E3/E4 %32,4; E2/E4 %3; E2/E3 %2; E2/E2 %2 olarak bulundu. EBAH grubunda E2/E4 ve E2/E2 genotiplerine, GBAH grubunda E4/E4 genotipine rastlanmadı. EBAH ve GBAH gruplarında, E3/E3 ve E3/E4 genotip dağılımları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla *p=0,197; p=0,731*). Kaya ve ark. tarafından Alzheimer hastalığının erken tanısında APOE ve BIN1 genlerinin etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada, hastalarda genotip dağılımı E3/E3 %58,5; E4/E4 %5,7; E2/E3 %7,5; E3/E4 %28,3 olarak bulunmuş ve E2/E4 genotipine rastlanmamıştır. Bu çalışmada, E2 ve E4 alleli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, E4 allelinin hastalarda daha yüksek olduğu, E2 allelinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca E4/E4, genotipinin sadece hasta grubunda görüldüğü belirtilmiştir (119). Çalışmamızda GBAH grubunda E2 allelinin EBAH grubuna göre daha fazla görülme durumunun, hastalığın gelişme riskine karşı E2 allelinin koruyucu rolü ile ilişkili olarak hastalığın ortaya çıkma zamanını etkilemesi sonucunda geliştiğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan çalışmamızda sadece EBAH grubunda E4/E4 genotipi görülme nedeni, E4 allelinin hastalığın başlangıç yaşı üzerindeki etkisinin sonucudur. E4 alleli varlığında hastalık daha erken yaşlarda gelişmekte ve bu sonuç literatür bilgilerimizle uyumludur.

Türkiye'de Yokeş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalarında APOE genotip dağılımları değerlendirilmiş ve E2/E3 %7,4; E3/E3 %63,2; E3/E4 %29,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, hastalarda E2/E2, E2/E4 ve E4/E4; kontrollerde ise E2/E2 ve E4/E4 genotiplerine rastlanmamıştır (120). Bizim çalışmamızda da Yokeş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde EBAH grubunda E2/E2, E2/E4 genotiplerine; GBAH grubunda E4/E4 genotiplerine rastlanmadı.

Tüm popülasyonlarda, E3 allelinin sıklığı %50-90 arasında değişmektedir ve ortalama %78 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %74,9 olarak bulunmuştur ve diğer

toplumlardaki oranlara benzerlik göstermektedir. E4 alleli için sıklık değerleri Doğu Avrupa'da %20,3; Güney Avrupa'da %24,4 olarak verilmiştir. Hasta grubumuzda bu oran %21,1 idi ve Avrupa verileri ile benzerlik göstermekteydi. Koruyucu özellikteki E2 alleli için sıklık, Güney Avrupa'da %7,3-7,9 oranı ile en yüksek, Tayvan'da ise %1,7 oranı ile en düşük değerde bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda ise %4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, tüm hastalarda E2/E3/E4 allel frekansları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p=0,102)*. Ayrıca EBAH ve GBAH grupları arasında E2/E3/E4 allel frekansları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla *p=0,795; p=0,574; p=0,481*).

Çalışmamızdaki tüm hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,069*). Ayrıca EBAH grubundaki hastalarda bu polimorfizm genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,799*). Fakat GBAH grubundaki hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edildi (*p=0,018*). Bu analiz sonucunda GBAH grubunda E3/E4 genotipine sahip hastaların SF ortalamasının E2/E2 genotipine sahip olanlara göre daha fazla olduğu tespit edildi. Buna göre hastalığın geç başlangıçlı formunda APOE4 allelinin tedaviye yanıtı kötü yönde etkilediği ve diğer taraftan da APOE2 allelinin tedaviye yanıt üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlendi. EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,640; 0,326; 0,293*).

Corder ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, GBAH'larında E2 allelinin koruyucu etkisinin olduğu öne sürülmüştür (117). Çalışmamızda, tüm hastalarda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farklarını karşılaştırdığımızda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,294*). Fakat, APOE2 (+) hastalarda skor farkı ortalamasının APOE2 (-) hastalara göre daha düşük olduğu gözlendi, bu durum APOE2 allelinin koruyucu etkisi olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE2 alleli bulunma durumu ve skor farkları gruplardan bağımsız olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,391*; *p=0,527*). EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda APOE2 alleli bulunması/bulunmaması ve skor farkları

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,948; p=0,958).*

Tanzi tarafından yapılan bir çalışmada, tedavi etkinliğinin APOE4 allelinden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Buna göre APOE4 (+) Alzheimer hastalarında, patogenezde yer alan mekanizmalar açısından farklılık olmadığı, fakat yaş dağılımı ve hastalık başlangıç yaşları açısından farklılıklar olduğu belirtilmiştir (38). Çalışmamızdaki tüm hastalar APOE4 alleli bulunma durumuna göre iki gruba ayrıldığında skor farkı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemekle birlikte, APOE4 (+) grupta skor farkı ortalamasının daha yüksek olduğu gözlendi (*p=0,262*). Hem EBAH hem GBAH grubundaki hastalarda APOE4 alleli bulunma durumu ile skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,872; p=0,079*). Fakat APOE4 allelinin tedaviye yanıt üzerindeki etkisine yönelik literatür ile uyumlu olarak GBAH grubunda APOE4 (+) olan hastaların skor farkı ortalamasının daha yüksek olduğu gözlendi. Ayrıca EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda bu durum karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,260; 0,449*). Diğer taraftan, GBAH grubundaki hastalar genotiplere göre gruplara ayrılıp skor farkı ortalamaları karşılaştırıldığında, APOE3/E4 grubunda skor farkı ortalamasının daha yüksek olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (*p=0,007*). Bu sonuç, E4 allelinin, prognoz için kötü özellik gösteriyor olmasını destekliyor olabilir.

Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirici molekül geni, Aβ'nın üretimi ve ortamdan uzaklaştırılmasında rol alan bir gendir. Bu gendeki değişimler sonucunda sinaptik vezikül döngüsü üzerinden sinapslarda fonksiyonel bozukluk ve APP oluşumunda artış ile Alzheimer hastalığı gelişimine zemin hazırlar ve bu değişimler hastalık oluşum riskini artırır (3, 70). Cirrito ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, in vivo olarak artmış klatrin aracılı endositozis düzeyinin sinaptik aktivitede artış ile sonuçlandığı, daha fazla APP'nin endositotik kompartmanlara yöneldiği ve sonuç olarak Aβ üretimi ve salınımının arttığı gözlenmiştir (72). Harold ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Amerika ve Avrupa'dan çok sayıda hasta ve sağlıklı kontrolden elde edilen örnekler ile gerçekleştirdikleri GWAS sonucunda ilk kez PICALM polimorfizmleri ile GBAH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, Amerika ve Avrupa'dan 5964 hasta ile 10188 sağlıklı bireyin yer aldığı, GBAH ile ilgili şimdiye kadar yapılmış en geniş çaplı genetik çalışma özelliğine

sahiptir. Çalışma sonucunda, PICALM geni rs3851179 C>T polimorfizminin GBAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

Çalışmamızda, PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi için genotip dağılımları hesaplandığında, EBAH grubunda CC %44,1; CT %55,9; GBAH grubunda ise CC %43,4; CT %56,6 olarak bulundu. Genotip dağılımları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,764; p=0,751)*. Belcavello ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında PICALM ve MTHFR polimorfizlerinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 82 GBAH bulunan olguda CC genotipi %40,3; CT %51,2; TT %8,5 olarak tespit edilmiştir (122). Wang ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışma sonucuna göre, Çin'in güneydoğusunda CC genotipi %40,8; CT %43; TT %16,2 ve Çin'in doğusunda CC %39,1; CT %47,7; TT %13,2 olarak tespit edilmiştir (123). Bu polimorfizm için CT genotipinin daha yüksek olduğu, bizim çalışmamızda da görülmüştür. Ancak, bizim çalışmamızda, her iki grupta da TT genotipine rastlanmadı.

Wang ve ark. tarafından bu polimorfizm için allel frekansları Çin'in güneydoğusunda C için %60,5; T için %39,5; Çin'in doğusunda C için %59; T için %41 olarak bulunmuş (123). Bizim çalışmamızda, EBAH grupta C alleli %72,1; T %27,9; GBAH grubunda C alleli %71,7; T %28,3 olarak bulundu. Allel frekansları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,698; p=0,793*). Populasyon çalışmalarına göre, tüm popülasyonlarda C allel frekansı %69, T allel frekansı %31 olarak bildirilmiştir. Bu verilere göre, bizim çalışmamızda C allel frekansı literatüre göre daha fazla, koruyucu özellikteki T allel frekansı ise daha düşük bulunmuştur.

From ve ark. tarafından 1380 yaşlı bireyde kognitif fonksiyonlar ile PICALM ve CLU gen varyasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, PICALM rs3851179T alleline sahip erkeklerde daha iyi kognitif performans gözlendiği bildirilmiştir (124). Bu sonuçla uyumlu olarak Harold ve ark. tarafından yapılan, Alzheimer hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, PICALM rs3851179T allelinin kontrol grubunda her iki cinsiyette daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca PICALM rs3851179 CC genotipinin Alzheimer hastalığı ve kötü kognitif performans üzerine dominant etkisinin olduğu vurgulanmıştır (70). Mutant allel T olmasına rağmen, koruyucu özellik gösterir ve artmış PICALM ekspresyonu ile ilişkilidir. Ayrıca rs3851179T alleli, ekzitotoksiteyi azaltarak da koruyucu bir mekanizma sağlar. Diğer taraftan bu gen ürününün kılcal damarlardan oldukça fazla eksprese edilmesi ile de kan-beyin bariyerinin Aβ klirensini kolaylaştırdığı

düşünülmektedir (70, 71). Çalışmamızda, tüm hastalar PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine göre gruplara ayrılarak skor farkları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,220*). Fakat, EBAH grubunda CC genotipine sahip olanlarda skor farkının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (*p=0,017*). Bu sonuç, rs3851179T allelinin koruyucu nitelikte olduğunu doğrulamaktadır. Diğer taraftan GBAH grubundaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,490).* EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,084; 0,132*).

Jun ve ark. tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında Alzheimer hastalarında risk faktörü olarak değerlendirilen CLU, PICALM ve CR1 genlerinin etkisi ve APOE genotipleriyle etkileşimi araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, 12 ayrı çalışmadan dahil edilen ve içlerinde beyaz, Afrika kökenli Amerikalı, İsrail kökenli Arap, karayipli İspanyolların yer aldığı, 3055 otopsi bulgusu mevcut olan toplam 7070 Alzheimer hastalığı tanısı bulunan olgu ve 1092 otopsi bulgusu mevcut olan toplam 8169 sağlıklı, kognitif bozukluğu bulunmayan kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışma sonucuna göre, CR1 rs3818361, CLU rs11136000 ve PICALM rs3851179 polimorfizmlerinin Avrupa populasyonunda Alzheimer hastalığına yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Özellikle PICALM ile APOE genlerinin arasında bir etkileşim olduğu, bu polimorfizminin daha belirgin olarak APOE4 alleli bulunan hastalarda risk faktörü olarak tanımlandığı öne sürülmüştür. Sonuç olarak APOE ve PICALM genleri arasında sinerjik bir etkileşim mevcut olduğu bildirilmştir (125).

Morgen ve ark. tarafından yapılan APOE4 alleli ile PICALM rs3851179 C>T polimorfizminin birlikte etkisinin araştırıldığı çalışmada, EBAH bulunan 165 olguda beyin volümü ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiş, APOE4 alleli taşıyan ve PICALM rs3851179 CC homozigot genotipe sahip hastalarda prefrontal korteks volümünde daha fazla azalma ve mental performansta daha fazla düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda da Jun ve ark. tarafından yapılan çalışmayla uyumlu olarak APOE4 ve PICALM rs3851179C allelleri arasında sinerjik bir etki olduğu, bu etkileşimin nöral mekanizmalar aracılığıyla beyinde atrofi ve kognitif fonksiyonlarda gerilemeye yol açtığı kanısına varılmıştır (126). Çalışmamızda EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda APOE4 ve PICALM rs3851179T

allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları karşılaştırıldığında, EBAH grubunda E4(-)/T(-) allelerine sahip olanlarda SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,019*). Buna göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde en iyi yanıt EBAH grubundaki hastalarda E4(-)/T(+) grubunda; GBAH grubundaki hastalarda E4(-)/T(-) grubunda olduğu gözlendi. En kötü yanıtın ise EBAH grubundaki hastalarda E4(-)/T(-) grubunda; GBAH grubundaki hastalarda E4(+)/T(+) grubunda olduğu gözlendi. Bu durum, EBAH grubunda APOE4 alleli varlığından bağımsız olarak T allelinin tedaviye yanıtta pozitif yönde etkisinin olabileceğini göstermektedir.

CYP2D6 geni, ilaç metabolizmasında görevli olan genlerden biridir. CYP2D6 enzimi, karaciğerde ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda rol alan en önemli enzimdir. Bu enzimi kodlayan gendeki polimorfizmler, bazı ilaçların terapötik etkisini azaltır. Genotip durumuna göre enzim aktivitesi; zayıf metabolize edici, orta metabolize edici, normal metabolize edici, hızlı metabolize edici olmak üzere sınıflandırılır. Vücutta etkin ilaç dozuna ulaşılması için de genotip tayini ile doz ayarlanması önerilir. Alzheimer hastalarının tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin metabolizmasından da CYP2D6 sorumludur. Hastaların %50'sinde hızlı metabolize edici özellikte olup, terapötik düzeye ulaşılması için ilaç dozlarının artırılması gerekir. Hastaların %50'sinde ise zayıf metabolize edici özellikte olup, hastalarda terapötik düzeye ulaşılması hedeflenirken düşük dozlarda yan etkiler ortaya çıkar. CYP2D6 geninin promotör bölgesinde yer alan rs1080985 G>C tek nükleotid polimorfizmi, gen ekspresyonunda artış ile ilişkili olup, in vivo koşullarda yüksek enzim aktivitesine neden olur (3). Atasal nükleotid G, mutant nükleotid ise C olarak tanımlanmıştır.

Pilotto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 127 Alzheimer hastasına altı ay boyunca 5-10 mg/gün donezepil uygulandıktan sonra, CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizminin etkisinin tedaviye yanıtı nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, hastaların %60'nda tedaviye yanıt alındığı, %40'nda ise alınmadığı gözlenmiştir. Tedaviye yanıt alınmayan grupta mutant C alleline sahip bireylerin yanıt alınan gruba göre daha yüksek olduğu (%58,7 - %34,8) ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (*p=0,013*). Yine bu çalışmada, yaş, cinsiyet, MMSE skor sonuçları ve APOE genotipleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, mutant C alleli varlığının donepezil tedavisine kötü yanıt riskini artırdığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (104).

Çalışmamızda hastalarda tedavi protokollerine göre CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allelleri ile skor farkları karşılaştırıldığında, AK tedavi protokolü uygulanan hastalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,321). Fakat AK tedavi protokolü uygulanan grupta atasal G alleline sahip hastalarda skor farkının daha yüksek olduğu gözlendi. Bu durum literatür bilgilerimizden farklı olarak mutant C alleline sahip hastaların AK tedavisine daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir.

Albani ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında donepezil etkinliliği üzerine yapılan başka bir çalışmada, 6 ay donepezil uygulanan 415 hastada bu polimorfizm ile tedaviye kötü yanıt arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ve bu polimorfizmin kısa dönem donepezil tedavisinde kötü yanıt belirteci olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (103).

Çin'de Liu ve ark. tarafından 208 Alzheimer hastasında, bu polimorfizm için GG genotipi %72,8; GC %24,3; CC %2,9 olarak bulunmuştur (127). Yine Alzheimer hastalarında bu polimorfizmin araştırıldığı başka bir çalışmada, CC genotipi %57,8; CG %33,4; GG %9,5 olarak tespit edilmiştir (128). Bizim çalışmamızda, tüm hastaların %59,2'sinde GG genotipi; %35,3'ünde GC genotipi; %5,5'inde CC genotipi saptandı. EBAH grubunda CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %57,8'inde GG genotipi; %36,3'ünde GC genotipi; %5,9'unda CC genotipi saptandı. GBAH grubunda ise olguların %60,6'sında GG genotipi, %34,3'ünde GC genotipi, %5,1'inde CC genotipi tespit edildi. Genotip dağılımları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,891; p=0632; p=0,751*).

Yapılan popülasyon çalışmalarında, tüm populasyonlarda bu polimorfizm için G allel frekansı %84, C ise %16 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, G allelinin frekansı %76,8; C allelinin %23,2 olarak bulundu ve bu veriler tüm popülasyonlardaki oranlara benzerdi. EBAH grubunda allel frekanslarına bakıldığında G allelinin frekansı %75,9; C allelinin %24,1; GBAH grubunda G allel frekansı %77,8; C allel frekansı %22,2 olarak bulundu. Allel frekansları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,782; p=0,648*).

Çalışmamızda, CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında, tüm hastalarda genotip grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,375)*, EBAH hasta grubunda karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,150)*. Benzer şekilde GBAH hasta grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,939*). EBAH ve

GBAH grupları arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,359; 0,312; 0,512*). Fakat hem erken, hem de geç başlangıçlı grupta GG genotipine sahip bireylerin skor farkı ortalamasının daha yüksek olduğu gözlendi. Bu durum, literatürdeki verilerin aksine, normal genotipe sahip bireylerde prognozun daha kötü olduğunu işaret etmiştir.

Cacabelos ve ark. tarafından Alzheimer hastalarına kolinesteraz inhibitörlerinin de yer aldığı multifaktöriyal tedavi uygulaması sonrasında tedavi yanıtlarına APOE ve CYP2D6 genotiplerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, en iyi yanıtın CYP2D6 EM ve IM özellikteki hastalarda alındığı, en kötü yanıtın ise PM ve UM özellikteki hastalarda alındığı tespit edilmiştir. Ayrıca APOE4 alleli varlığında CYP2D6 ve APOE genotiplerine göre tedavi yanıtları değerlendirildiğinde UM grubunda yer alan hastaların %12,6'sında APOE2/2 genotipi; %12,5'inde APOE4/4 genotipi gözlenmiştir. APOE4/4 genotipine sahip hastaların çoğunlukla EM ve IM grubuna oranla PM grubunda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda Alzheimer hastalarında farmakogenetik ve farmakogenomik faktörlerin tedaviye yanıtın %75-85'inden sorumlu olduğu kanısına varılmıştır (129).

Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 208 orta-ağır evre Alzheimer hastasına CYP2D6 rs1080985 ve APOE2/E3/E4 polimorfizmleri bakılmış ve altı ay boyunca 5mg/gün donepezil uygulaması sonrası tedaviye yanıt oranları MMSE ile değerlendirilmiştir. Skor değerlerine göre, tedaviye yanıt alınan (%68,9) ve alınmayan grupta (%31,1) her iki polimorfizmin ayrı ayrı ve bir arada bulunma dağılımlarında belirgin bir farklılığa rastlanmamıştır (127). Çalışmamızda ise APOE4 ve CYP2D6 rs1080985G allellerinin tedaviye yanıt üzerindeki etkilerini birlikte değerlendirdiğimizde, EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda en iyi yanıtın E4(-)/G(+) grubunda; en kötü yanıtın ise EBAH grubundaki hastalarda E4(-)/G(-) grubunda; GBAH grubundaki hastalarda ise E4(+)/G(-) grubunda olduğu gözlendi. Bu durum APOE4 allelinin tedaviye yanıt üzerine olumsuz etkisinin EBAH grubunda bulunmadığını göstermektedir. EBAH ve GBAH grubundaki hastalarda APOE4 ve CYP2D6 rs1080985C allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,104; p=0,834; p=0,780; p=0,218*).

Demans ve yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili yapılan çalışmalarda, ACE geni hastalıkla ilişkili genler arasında belirtilmiştir. İlk olarak 1999 yılında ACE ID varyantı ile sporadik Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (108). Gen

polimorfizmi, serum ACE düzeyi değişikliğinin %47'sinden sorumludur ve serum ACE düzeylerinde bu üç grup arasında belirgin farkılılıklar bulunur. Enzim düzeyi, DD genotipli kişilerde II genotipli kişilerden yaklaşık iki kat yüksek olup en üst düzeye sahipken, II genotipli kişilerde ise en düşüktür. Heterozigot genotipe sahip grupta ise ACE düzeyinin orta seviyede olduğu belirtilmiştir (109, 110).

II genotipli kişilerde diğer genotip gruplarına göre, hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve semptomların daha şiddetli olduğu, kognitif fonksiyonlarda daha fazla bozulma olduğu gözlenmiştir (110). Ayrıca, Alzheimer hastalarında bu genin farklı varyantlarında tedaviye yanıt oranlarının farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Alzheimer hastalığında multifaktöriyel tedavi sonrasında terapötik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviye en kötü yanıtın DD grubunda, en iyi yanıtın ise ID grubunda alındığı bildirilmiştir. Ayrıca, DD genotipinde beyin kan akımının azalması ve kan basıncının yüksek düzeyde olması nedeniyle prognozun daha kötü olduğu düşünülmüştür. Genotipin II olduğu hastalarda ise hastalığın ortaya çıkma yaşı daha erken olup, bu hastalarda kognitif bozukluklar daha kötüdür (3).

Tunus'ta yapılan bir çalışmada, 85 sporadik Alzheimer hastasında, ACE I/D polimorfizmi araştırılmış ve genotip dağılımları DD için %61,2; ID için %31,8; II için %7,1 olarak bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda, tüm olguların %42,3'ünde DD genotipi; %36,8'inde ID genotipi; %20,9'unda II genotipi saptandı. Bu çalışma ile kıyaslandığında, olgularımızda homozigot normal genotipe sahip bireylerin oranı daha fazlaydı. Yine bu çalışmada, I allel frekansı hasta (%22,9) ve kontrol grupları (%37,8) arasında karşılaştırılmış ve I allelinin kontrol grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir (*p=0.001*). Ayrıca çalışmamızda EBAH grubunda ACE I/D polimorfizmi genotiplerine bakıldığında olguların %20,6'sında II genotipi; %40,2'sinde ID genotipi; %39,2'sinde DD genotipi; GBAH grubunda ise olguların %21,2'sinde II genotipi; %33,3'ünde ID genotipi; %45,5'inde DD genotipi tespit edildi. Bu sonuçlara göre Tunus'ta yapılan çalışmayla uyumlu olarak GBAH grubunda DD genotipine sahip bireylerin daha fazla olduğu gözlendi. Genotip dağılımları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,784; p=0,492; p=0,559).*

Populasyon çalışmalarında I allelinin sıklığı %44, D allelinin sıklığı %56 bulunmuştur. Çalışmamızda da, normal populasyona benzer şekilde tüm hastalarda D allel sıklığı %61,7; I allel sıklığı %38,3 olarak bulundu. EBAH grubunda allel frekanslarına bakıldığında I allel frekansı %40,7; D allel frekansı %59,3; GBAH grubunda ise I allel frekansı %37,9; D allel

frekansı %62,1 tespit edildi. Her iki grupta da populasyon çalışmalarıyla uyumlu olarak D allel sıklığı daha fazla olduğu gözlendi. Allel frekansları açısından EBAH ve GBAH gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,481; p=0,695*).

Türkiye'de Isbir ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında ACE ve APOE genotiplerinin olası etkilerinin ve genler arasındaki etkileşimin araştırıldığı bir çalışmada, ACED allelinin hastalarda (%55,7) kontrol grubuna (%44,2) göre daha yüksek olduğu; ACEI allelinin de hastalarda (%51,7) kontrol grubuna (%48,2) göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. APOE allel frekansları değerlendirildiğinde hastalarda E2 allelinin %1,7; E3 allelinin %96,5; E4 allelinin %1,7, kontrol grubunda ise E2 allelinin %1; E3 allelinin %56; E4 allelinin %1,7 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, E4 alleli bulunan tüm hastaların ACED alleli taşıdığı gözlenmiş, buna göre D alleli ile E4 allel taşıyıcılığı arasında belirgin bir etkileşim olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak da ACED ve APOE4 allellerinin Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (131). Bizim çalışmamızda, hastaların %35,2'sinde APOE4 ve ACED allellerinin bir arada bulunduğu, %13,7'sinde her iki allelin de bulunmadığı gözlendi. Erken ve geç başlangıçlı hasta grupları arasında allellerin bulunma ve bulunmama durumlarına göre skor farkları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,286; p=0,606; p=0,837; p=0,234*).

Hassanina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalığı tanısı bulunan ve yaş ortalaması 65±7, 45'i erkek, 39'u kadın olan toplam 84 hastada ve demans tanısı bulunmayan, yaş ortalaması 63±6, 44'ü erkek, 42'si kadın olan kontrol grubunda ACE I/D polimorfizmi ve plazma ACE aktivite düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Alzheimer hastalarında I allel dağılımının ve ACE II genotip sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (*p<0.01*). Fakat hastalarda ACE genotiplerine göre plazma ACE düzeyleri karşılaştırıldığında, genotipler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (132).

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı bulunan, yaş ortalaması 81,2±7,8, 86'sı erkek, 153'ü kadın olan 239 hasta ile, demans tanısı bulunmayan, yaş ortalaması 82,1±3,8, 140'ı erkek, 202'si kadın olan 342 bireyde ACE ve APOE genotip analizleri yapılmış; olgu ve kontrol gruplarında genotip dağılımlarının farklı olduğu, hastalık riskinin ACEI ve ACED allelleri için homozigot olanlarda heterozigot olanlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (*p=0,007*). Ayrıca bu çalışmada, APOE4 alleli ile ACE geni arasında bir etkileşiminin

bulunmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın da yer aldığı 12 olgu-kontrol serisinin birlikte değerlendirildiği bir metananaliz çalışma sonucuna göre, I alleli ile Alzheimer hastalığı risk artışı arasında anlamlı ilişki saptanmış (*p<0.001*); hem ACE II, hem de ACE ID genotipleri ACE DD genotipleri ile karşılaştırıldığında risk artışında anlamlı farklılık gözlenmiştir (*p=0.0002*) (133). Çalışmamızda APOE4 ve ACED allellerinin bulunma ve bulunmama durumuna göre skor farkları karşılaştırıldığında GBAH grubunda tedaviye en kötü yanıtın E4(+)/D(+) grubunda; en iyi yanıtın ise E4(-)/D(-) grubunda alındığı gözlendi. Bu sonuç APOE4 ve ACED allellerinin hastalığın geç başlangıçlı formunda tedaviye yanıt üzerinde negatif etkisi bulunduğunu ve iki gen arasında etkileşimin bulunduğuna işaret etmektedir.

Qiu ve ark. tarafından Alzheimer hastalığı riski üzerine ACE inhibitörlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada APOE4 alleli bulunmayan hastalarda ACE inhibitörü kullananların kullanmayanlara göre hastalık insidansının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Diğer taraftan APOE4 alleli varlığında ise Alzheimer hastalığı riski ile ACE inhibitörü kullanma durumu arasında herhengi bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu verilerin ışığında, APOE4 yokluğunda ACE inhibitörü kullanımının hastalık riskinde azalma ile ilişkili olduğu, fakat bu durumun APOE4 varlığında geçerli olmadığı sonucuna varılmıştır. Alzheimer hastalığından korunmada APOE genotipi ile ilişkili olarak ACE inhibitörlerinin etkisinin açığa çıkartılması için çift-kör klinik çalışmalara gerek duyulduğu vurgulanmıştır (134).

Soto ve ark. tarafından ACE inhbitörü tedavisinin Alzheimer progresyonu üzerine etkisinin araştırıldığı çok merkezli bir kohort çalışmada, 616 Alzheimer hastası MMSE testi ile değerlendirilmiş, antihipertansif tedavi durumuna göre; ACE inhibitörünü devamlı kullanan 61 hasta, aralıklı olarak kullanan 57 hasta, diğer antihipertansif tedavi alan 189 hasta, hiç antihipertansif tedaviyi almayan 309 hasta olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında dört yılın sonunda skor farkları karşılaştırıldığında, devamlı veya aralıklı ACE inhibitörü kullanan hastalar ile hiç kullanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiş (*p=0,03*) ve kognitif fonksiyonlardaki gerilemenin daha yavaş seyrettiği gözlenmiştir. Bu araştırmaya göre, hipertansiyonun ateroskleroza, beyaz cevher lezyonlarına, beyin atrofisine ve nörofibriler düğüm yoğunluğunda artışa yol açarak Alzheimer hastalığı riskinde artışa neden olabileceği vurgulanmıştır (135).

Bizim çalışmamızdaki tüm hastalar içinde, hipertansiyon tanısı bulunan ve tedavi alan hastaların skor farkı ortalamasının, hipertansiyonu olmayanlara göre daha düşük olduğu saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,035*). Bu sonuca göre, hipertansiyon

için antihipertansif tedavinin Alzheimer hastalığının prognozunda iyileştirici bir etkisi olabilir. Ancak, kesin bir sonuca varabilmek için, olguların kullandıkları ilaçlara göre karşılaştırmalarının yapıldığı, daha fazla olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cacabelos ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında yapılan farmakogenomik bir çalışmada, ACE II genotipli hastaların ACE ID veya ACE DD genotipli hastalara oranla daha erken yaşta tanı aldıkları ve kognitif fonksiyonlarının daha kötü olduğu gözlenmiştir. ACE DD genotipli hastalarda tedaviye en kötü yanıt alınırken, ACE ID genotipli hastalarda tedaviye en iyi yanıt alındığı belirtilmiştir. Bu durumun, ACE DD genotipine sahip hastalarda, düşük beyin kan akımı ve yüksek basınç sonucu serebrovasküler fonksiyonların etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmüştür (136). Çalışmamızda, tüm hastalarda bu polimorfizm değerlendirildiğinde, genotipler ile skor farkları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,320*). EBAH grubundaki hastalarda ACE I/D polimorfizmi genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,726*). Benzer şekilde GBAH grubundaki hastalarda da bu polimorfizm genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (*p=0,281*). Ancak, literatür ile uyumlu olarak, genel olarak tüm hastalarda tedaviye yanıtın DD genotipine sahip hastalarda, diğerlerine göre daha kötü olduğu, en iyi yanıtın ise II genotipe sahip olanlarda olduğu tespit edildi. Sadece EBAH grubunda tedaviye en iyi yanıtın ID genotipine sahip hastalarda alındığı gözlendi. EBAH ve GBAH gruplarındaki hastalarda bu polimorfizm genotipleri ve skor farkları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,423; p=0,916; p=0,710*).

EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birleşik genotipleri ile skor farkları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi *(*sırasıyla *p=0,075; p=0,606; p=0,733; p=0,138; p=1,000; p=0,463).* Literatürde Alzheimer hastalarında prognoz ve tedaviye ilişkin CYP2D6 rs1080985 G>C ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

EBAH ve GBAH gruplarında ACE I/D ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi *(*sırasıyla *p=0,509; p=0,519; p=0,272; p=0,453; p=0,616; p=0,099).* Literatürde Alzheimer hastalarında prognoz ve tedaviye ilişkin her iki polmorfizmin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Cacabelos ve ark. tarafından Alzheimer hastalarında CYP2D6 genotipleri ile Alzheimer hastalığıyla ilişkili genlerden APP, MAPT, APOE, PSEN1, PSEN2, A2M, ACE, AGT, FOS ve PRNP genleri polimorfizmlerinin araştırıldığı bir çalışmada APOE2/2 ve APOE4/4 genotiplerinin UM grubunda yer aldığı, APOE4/4 genotipinin %6,7 oranıyla en fazla PM grubunda bulunduğu gözlenmiştir. Diğer taraftan UM grubundaki hastaların ACE DD ve ACE ID genotiplerine sahip olduğu gözlenmiştir (68). Çalışmamızda CYP2D6 ve ACE genlerini bir arada değerlendiridiğimizde, EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C ve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi *(*sırasıyla *p=0,352; p=0,531; p=0,899; p=0,859; p=1,00; p=0,183; p=0,325; p=0,180).*

Çalışmamızda, EBAH ve GBAH gruplarında CYP2D6 rs1080985 G>C, PICALM rs3851179 C>T ve ACE I/D polimorfizmleri birleşik genotipleri ile skor farkları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi *(p=0,144; p=0,927; p=0,330; p=0,454; p=0,625; p=0,698; p=0,221; p=0,621; p=0,671; p=0,199; p=0,458; p=0,596; p=1,00; p=0,317; 0,197).* Literatürde Alzheimer hastalarında her üç polmorfizmin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu polimorfizmlerin Alzheimer hastalarında etkilerini ortaya koyabilmek için polimorfizmlerin bir arada değerlendirildiği ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca çalışmamızda hastalarda tedavi protokolleri ve APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T, CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmleri genotiplerine göre skor farkları açısından farklılık durumları değerlendirildi. Buna göre hastalarda tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,555; p=0,335; p=0,539; p=0,514; p=0,669; p=0,346; p=0,276*). Benzer şekilde hastalarda tedavi protokolleri ve CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmi allellerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,321; p=0,929; p=0,862; p=0,856; p=0,400; p=0,500; p=0,667*).

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, AK+AD tedavi protokolünde PICALM rs3851179 CC genotip grubunun SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,015*). Benzer şekilde hastalarda

tedavi protokolleri ve PICALM rs3851179 C>T polimorfizmi allellerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, AK+AD tedavi protokolünde C alleline sahip hastalarda SF ortalamasının daha fazla olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (*p=0,015*). Literatürde ilaç gruplarının yer aldığı benzer çalışma bulunmamaktadır. Ancak AK+AD tedavi protokolünde PICALM rs3851179 T alleline sahip hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gözlendi ve bu sonuç T allelinin koruyucu özelliğiyle uyumluydu (71). Diğer tedavi protokolündeki genotip grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,290; p=0,118; p=0,210; p=0,858; p=0,333; p=1,000*).

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve ACE I/D polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,336; p=0,154; p=0,668; p=0,060; p=0,601; p=0,659*). Ayrıca hastalar tedavi protokolleri ve ACE I/D polimorfizmi allellerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,276; p=0,144; p=0,534; p=0,184; p=0,571; p=0,667*).

Çalışma grubundaki hastalarda tedavi protokolleri ve APOE2/E3/E4 polimorfizmi genotiplerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla *p=0,057; p=0,463; p=0,267; p=0,456; p=0,241; p=0,346; p=0,294*). Hastalar tedavi protokolleri ve APOE2/E3/E4 polimorfizmi allellerine göre skor farkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla APOE2 alleli için *p=0,468; p=0,063; p=0,084;* APOE3 alleli için *p=0,573; p=0,633; p=0,471; p=0,410; p=0,333;* APOE4 alleli için *p=0,147; p=0,932; p=0,799; p=0,745; p=0,381; p=0,500; p=1,000*).

Günümüze kadar Alzheimer hastalığında tedavi protokolleri ve APOE2/E3/E4, ACE I/D, PICALM rs3851179 C>T, CYP2D6 rs1080985 G>C polimorfizmleri genotiplerine göre skor farklarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ilk defa bu konu hakkında geniş kapsamlı bir araştırma yapılarak hem genotip hem allel farklılıklarınına göre tedavi protokolleri ile yanıt oranları değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak Alzheimer hastalarında tedavide farklı yanıtların alınmasında hem patogenezde yer alan hem de terapötik yanıtta etkin olan genlerin analizlerinin yapılmasının gerekli olduğu ve farklı genotiplerin tedavi üzerine etkisi olduğu anlaşılmıştır. Tüm bu

çalışmalar sayesinde kişiye özel tedavi protokolleri belirlenerek tedavi etkinliği artırılabilecektir. Çok büyük olasılıkla, gelecekte mevcut tedavi için, klinikte hastaların tanı ve prognozunun belirlenmesinde genetik belirteçler geliştirilecek ve risk faktörü olarak belirtilen genler rutin kullanıma girecektir. Bu çalışmada, sadece erken ve geç başlangıçlı hasta gruplarındaki tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. İleride çalışmamıza yaş ve cinsiyetle uyumlu kontrol grubunun da dahil edilmesiyle birlikte hem prognoz hem tedavi yanıtlarının hastalık üzerindeki net etkisi ortaya konulabilecektir.

# 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı, en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup endüstrileşmenin giderek hızlandığı bu çağda tüm dünyada 33,9 milyondan fazla kişi Alzheimer tanısı ile takip edilmekte ve önümüzdeki 40 yıl içerisinde de bu sayının giderek artarak 3-4 katına çıkması tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığı, nedeni henüz tam aydınlatılamayan şekilde beyin hücrelerinin beklenenden daha erken kaybedilmesi sonucu gelişir. Yaşlı nüfusun giderek arttığı bir ülke olarak Türkiye'de 30-40 yıl sonra Alzheimer hastalığı en önemli sağlık sorunlarından biri olacaktır.

Hastalığın erken ve geç başlangıçlı formlarında tedavide benzer ajanlar kullanılır ve tedavi etkinliği istenilen düzeyde değildir. Alzheimer hastalığının tedavi edilebilmesi veya semptomlarının ilerlemesinin durdurulması, sağaltım ve ekonomik yönden de çok büyük bir katkı sağlayacaktır. Alzheimer hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmediği için tedavisinde semptomlara yönelik bir protokol uygulanır. Tedavide semptomların hafifletilmesi, progresyonun yavaşlatılması ve altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmasının önlenmesi önemlidir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bireyler arasındaki genetik farklılık da önem arz eder.

İnsan genomunda en son elde edilen bilgiler doğrultusunda ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili genlerin belirlenmesi ve patogenez mekanizmalarındaki rollerinin ortaya çıkartılması neticesinde ilaç geliştirilmesinde, farmakogenetik ve farmokogenomik prosedürlerin bir araya gelmesi ile demans tedavisine önemli fayda ve katkıları olacağı öne sürülmektedir. Fakat bu alandaki gelişmeler halen prematür bir evrede bulunmaktadır ve demans tedavisinde ilaç geliştirmeye yönelik farmakogenomik yöntemler ve farmakolojik taramanın birleştirilmesi kolay bir iş değildir.

Tüm bu bilgiler ışığında, Alzheimer hastalığına neden olan patogenezde rolü bulunan APOE, PICALM ve ACE genlerinin prognoza etkisinin olduğu ve aynı zamanda ilaç metabolizmasında görevli bir gen olan CYP2D6'nın tedaviye yanıtta etkili olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalığında erken ve geç başlangıçlı tiplerinde farklı mekanizmalarda rol alan genlerin yer aldığı bir çalışma literatürde bildirilmemiştir. Bu çalışma ile ülkemizde ilk defa konu hakkında geniş kapsamlı olarak ilgili gen bölgelerinde araştırma yapıldı ve farmakogenetik etkileşimler aydınlatılarak literatüre katkı sağlaması planlandı. Sonuç olarak hastalığın genotip–fenotip ilişkisi aydınlatılarak erken dönemde

hastalığın prognozu ile ilgili bilgi sahibi olunacak ve bu bilgiler ailelere genetik danışma verilirken yol gösterici olacaktır.

# KAYNAKLAR


1. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J ve ark. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. Eur J Neurol 2007; 14-1: 1-26
2. Barber R.C. The Genetics of Alzheimer's Disease. Scientifica 2012:1-14
3. Cacabelos R, Martínez R, Fernández-Novoa L, Carril JC ve ark. Genomics of Dementia: APOE- and CYP2D6 Related Pharmacogenetics. Int J Alzheimers Dis. 2012;2012:1-37
4. Tanzi RE. The Genetics of Alzheimer Disease, Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;10: 1-10
5. Tanzi R.E. A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age related disorders. J Clin Invest 1999;104:1175-79
6. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji, Serebral korteks; Beynin entelektüel işlevleri; öğrenme ve bellek. Missisipi, Nobel Kitabevi 2001;10: 10673-747
7. Eıchenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. Nat Rev Neurosci 2000;1: 41-50
8. Barrett KE, Barman SM, Boıtano S, Brooks HL. Ganong' s review of medical physiology, McGraw-Hill, USA, 2011;290-299
9. Petri LH, Mishkin M. Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of memory. American Scientist 1994;82: 30-7
10. Saura CA, Valero J. The role of CREB signaling in Alzheimer's disease and other cognitive disorders. Rev Neurosci 2011;22(2):153-69
11. Anstey K. J, Low L. F. Normal cognitive changes in aging. Aust Fam Physician 2004;33: 783-7
12. Christensen K, Johnson T. E, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. Nat Rev Genet 2006;7: 436- 48
13. Karan M A, Tufan F. Yaşlanma Mekanizmaları Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2010;49(3):11-17
14. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H ve ark. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366:2112– 17
15. Karakoç E, Selekler K. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Gökçe Kutsal Y (Ed) Temel Geriatri, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2007; 1055-104
16. WHO. Dementia: a public health priority. Geneva 2012; World Health Organization
17. Gürvit İ.H. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. Öge AE. Nöroloji. Nobel tıp kitabevleri, 2004; 25: 367-417
18. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. Lancet 2014;1-383:828-40
19. Kral V.A. Senescent Forgetfulness: Benign and Malignant. Can Med Assoc J. 1962;10: 257–60
20. Crook T, Bartus RT, Ferris SH ve ark. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change–report of a National Institute of Mental Health Work Group. Dev Neuropsychol 1986;4: 261-76

21. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeriatr 1994;6: 63-68
22. Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. (Çev. ed: MO Öztürk, B Uluğ, Çev. : F Çuhadaroğlu, İ Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993
23. Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995
24. Gımzalı A, Yazgan Ç. Hafif Bilişsel Bozulma; Turk Psıkıyatrı Derg 2004;15(4):309–16
25. Petersen RC. Conceptual overview. Mild Cognitive Impairment, Petersen RC (Ed), New York. Oxford University Press,2003;1-14
26. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris SH. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001
27. Golomb J, Cluger A, Ferris S.H. Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. Dialogues Clin Neurosci 2004; 6(4): 351–67
28. Goedert M, Ghetti B. Alois Alzheimer: his life and times. Brain Pathol 2007;17(1):57-62
29. Lage JM. 100 Years of Alzheimer's disease (1906-2006). J Alzheimer's Dis 2006; 9(3):15-26
30. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B ve ark. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008; 23(1):67-76
31. Bertram L, Tanzi R.E. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? Pharmacol Res 2004; 50: 385-96
32. Lobo A. Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K ve ark. 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: 54-9
33. studentosteopathicmedicine.tumblr.com
34. Kivipelto M, Helkala E.L, Laakso M.P. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001;322(7300):1447-51
35. Mann D.M, Yates P.O, Marcyniuk B. Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. J Neurol Sci 1985; 69: 139-159
36. Goedert M. Tau-protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. Trends Neurosci 1993;16: 460-65
37. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT. The carboxy terminus of the beta-amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation—implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry, 1993; 32: 4693-97
38. Tanzi R.E. Alzheimer disease: Biology, diagnosis and therapeutics, K Iqbal (Ed), John Wiley&Son Ltd, 1997; 63-111
39. Di Patre P.L, Read S.L, Cummings J.L, Tomiyasu U ve ark. Progression of clinical deterioration and pathological changes in patients with Alzheimer disease evaluated at biopsy and autopsy, Arch Neurol 1999; 56: 1254-61

40. Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H. Apolipoprotein-E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's-disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Res 1991;541:163-66
41. Lee V.M.Y, Balin B.J, Otvos L, Trojanowski JQ. A68-a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. Science 1991;251:675-78
42. www.nia.nih.gov/alzheimers
43. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan M.O. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim Biophys Acta 2005;1739:198-210
44. Raskind M.A, Carta A, Bravi D. Is early-onset Alzheimer disease a distinct subgroup within the Alzheimer disease population? Alzheimer Dis Assoc Disord 1995;1:2-6
45. Bagyinszky E, Youn YC, An SS, Kim S.The genetics of Alzheimer's disease. Clin Interv Aging. 2014; 9: 535–51
46. Papassotiropoulos A, Hock C, Nitsch R.M. Genetics of interleukin 6: implications for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2001;22: 863-71
47. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review Brain Res Bull 2003;61: 1-24
48. Farrer L.A, Cupples L.A, Haines J.L, Hyman, B, ve ark, Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium, Jama 1997;278:1349-56
49. http://www.molgen.ua.ac.be/ADmutations
50. Levi O, Dolev I, Belinson H, Michaelson D.M. Intraneuronal amyloid-beta plays a role in mediating the synergistic pathological effects of APOE4 and environmental stimulation. J Neurochem 2007;103:1031-40
51. http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/default.cfm?MT=1&ML=%206&Page=StatPerGene
52. Godbolt AK, Beck JA, Collinge J, Garrard P ve ark. A presenilin 1 R278I mutation presenting with language impairment. Neurology 2004;63(9):1702-4
53. Lambert J C, Heath S, Even G, Campion D ve ark. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009;41(10):1094–99
54. Raiha, I, Kaprio J, Koskenvuo M, Rajala T ve ark. Alzheimer's-disease in Finnish twins, Lancet 1996;347:573-78
55. Price DL. Aging of the brain and dementia of the Alzheimer type. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principals of Neural Science 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000;1149-61
56. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2004;351: 56-67
57. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, Thaxton CS ve ark. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:2273-6
58. Kovacs DM, Fausett HJ, Page KJ, Kim TW ve ark. Alzheimer-associated presenilins 1 and 2: Neuronal expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. Nat Med 1996; 2: 224-9

59. Sherrington R, Rogaev E, Liang Y, Rogaeva EA ve ark. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 1995;375:754-60
60. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. Biomark Med. 2010;4(1):99–112
61. Mahley R.W, Huang Y., Apolipoprotein (apo) E4 and Alzheimer's disease: unique conformational and biophysical properties of APOE4 can modulate neuropathology. Acta Neurol Scand Suppl 2006;185: 8-14
62. Dong L.M, Wilson C, Wardell M.R, Simmons T ve ark. Human apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms. J Biol Chem 1994;269:22358-65
63. Mahley RW, Nathan BP, Pitas RE. Apolipoprotein E. Structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci, 1996;777: 39-145
64. Rihn BH, Berrahmoune S, Jouma M, Chamaa S ve ark. APOE genotyping: comparison of three methods. Clin Exp Med 2009;9(1):61–5
65. Cedazo-Mínguez A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. J Cell Mol Med 2007;11: 1227-38
66. Baskin F, Smith G.M, Fosmire J.A, Rosenberg R.N. Altered apolipoprotein E secretion in cytokine treated human astrocyte culture. J Neurol Sci 1997;148: 15-8
67. Boschert U, Merlo-Pich E, Higgins G, Roses A.D ve ark. Apolipoprotein E expression by neurons surviving excitotoxic stres. Neurobiol Dis1999; 6: 508-14
68. Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. Expert Rev Mol Diagn 2009;9(6):567-611
69. Belcavello L, Camporez D, Almeida LD, Morelato RL ve ark. Association of MTHFR and PICALM polymorphisms with Alzheimer's disease. Mol Biol Rep 2015;42: 611–16
70. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R ve ark. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009;41: 1088-93
71. Parikh I, Fardo DW, Estus S. Genetics of PICALM expression and Alzheimer's disease. PLoS One 2014;9(3):1-7
72. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. Neuron. 2005 Dec 22;48(6):913-22
73. Fitzpatrick A.L, Kuller L.H, Lopez O.L, Kawas C.H ve ark. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. J Neurol Sci 2005;(229-230):43-9
74. Marcon G, Di Fede G, Giaccone G, Rossi G ve ark. A novel Italian presenilin 2 gene mutation with prevalent behavioral phenotype. J Alzheimers Dis 2009;16(3):509–11
75. Snider BJ, Norton J, Coats MA, Chakraverty S ve ark. Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life. Arch Neurol 2005;62(12):1821-30
76. Folstein M, Folstein S.E, McHugh P.R. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189-98

77. Shoji M, Kawarabayashi T, Matsubara E, Ikeda M ve ark. Distribution of amyloid beta protein precursor in the Alzheimer's disease brain. Psychiatry Clin Neurosci. 2000;54(1):45-54
78. Gustaw-Rothenberg K, Lerner A, Bonda DJ, Lee HG ve ark. Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future biomarkers. Med 2010; 4(1): 15-26
79. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncüa Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 200l
80. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A ve ark. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. CMAJ 2008;178:825-36
81. Scarmeas N, Bahy JN, Brand N, Tolosa E. Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's Disease. Arch Neurol 1991;30: 735
82. Volicer L, Langlais P.J, Matson WR, Mark KA ve ark. Serotonin System In Dementia Of The Alzheimer Type: Abnormal Forms of 5-Hydroxytryptophan and Serotonin in Cerebrospinal Fluid. ArchNeurol 1985;42: 1158-61
83. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders, 2005;11: 538-45
84. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease. Drugs 2001;61: 41-52
85. Tayeb H.O, Yang H.D, Price B.H, Tarazi F.I. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. Pharmacol Ther 2012;134(1):8-25
86. Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(2):177-84
87. Aisen P. S, Cummings J, Schneider L.S. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(3):1-21
88. Peppercorn J, Hamilton E, Marcom PK, Beskow L ve ark. Pharmacogenetic testing in the face of unclear clinical efficacy: lessons from cytochrome P450 2D6 for tamoxifen. Cancer 2013;119(20):3703-9
89. Ingelman-Sundberg M. Implications of polymorphic cytochrome p450-dependent drug metabolism for drug development. Drug Metab Dispos 2001;29(4):570-3
90. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson veThompson Tıbbi Genetik. Günes Kitabevi, Ankara, 2005;445
91. Kayaalp S.O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletimiş 4. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2008
92. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004;369(1):23-37
93. Yüksel N. Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşmeleri. Klinik Psikiyatri 2001;1: 5-16
94. Relling MV, Giacomini KM: Farmakogenetik; Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5.edition. San Diego, California, 2005

95. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J. 2005;5(1):6-13
96. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. Clin Pharmacokinet 2009;48(11):689-723
97. Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. Clin Toxicol (Phila) 2015 Jul;53(6):501-10
98. Koch WH. Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):749-61
99. Clark AG. Invasion and maintenance of a gene duplication. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(8):2950-4
100. Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. Drug Metab Pharmacokinet 2012;27(1):55-67
101. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S ve ark. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. Clin Pharmacol Ther 1999;66(2):185-92
102. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML ve ark. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry 2004;9: 442-73
103. Albani D, Martinelli Boneschi F, Biella G, Giacalone G ve ark. Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis 2012; 30: 745-9
104. Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, Bizzarro A ve ark. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Neurology 2009;73(10):761-7
105. Ehlers MRW, Riordan JF. Angiotensin converting enzyme: new concepts its biological role, biochemistry 1989;28: 5311-18
106. Hubert C, Houot AM, Corvol P ve ark. Structure of the angiotensin I- converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. J Biol Chem. 1991;266(23):15377-83
107. Mattei MG, Hubert C, Alhenc- Gelas, Roeckel N ve ark. Angiotensin-I converting enzyme gene is on choromosome 17. Cytogenet. Cell Genet 1989; 51: 1041-45
108. Wang XB, Cui NH, Yang J, Qiu XP ve ark. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not a major determining factor in the development of sporadic Alzheimer disease: evidence from an updated metaanalysis. PloS One 2014; 9: 1-13
109. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV ve ark. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. Am Heart J 1997;134:514-26.
110. Tiret L, Rigat B, Visvikis S. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Am J Hum Genet 1992;51: 197-205

111. Bernstein KE, Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J ve ark. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. J Clin Invest 2014;124(3):1000-12
112. Wang Z, Lei H, Zheng M, Li Y ve ark. Meta-analysis of the Association between Alzheimer Disease and Variants in GAB2, PICALM, and SORL1. Mol Neurobiol. 2015 Nov 27.
113. Ruiz A1, Hernández I, Ronsende-Roca M, González-Pérez A ve ark. Exploratory analysis of seven Alzheimer's disease genes: disease progression. Neurobiol Aging. 2013;34(4):1-15
114. Lapane KL, Gambassi G, Landi F, Sgadari A ve ark. Gender differences in predictors of mortality in nursing home residents with AD. Neurology 2001;56:650-4
115. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. JAMA 2002; 288: 2123-9.
116. Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006;63(9):1307-11
117. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmader KE, et al. 1994. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet 7, 180–184.
118. Saunders AM, Schmader K, Breitner JC ve ark. (1993) Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. Lancet, 342:710-711.
119. Kaya G, Gunduz E, Acar M, Hatıpoglu OM. Potential genetic biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer disease: APOE and BIN1. Turk J Med Sci 2015;45:1058-72
120. Yokes ve ark. Apolipoprotein E Genotyping in Turkish Alzheimer Patients. Balkan Journal of Medical Genetics. 2005;8(1&2):57-63
121. Kolovou G, Damaskos D, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Gender. Ann Clin Lab Sci. 2009;39(2):120-33
122. Belcavello L, Camporez D, Almeida LD, Morelato RL ve ark. Association of MTHFR and PICALM polymorphisms with Alzheimer's disease. Mol Biol Rep 2015;42:611–6
123. Wang HZ, Bi R, Hu QX, Xiang Q. Validating GWAS-Identified Risk Loci for Alzheimer's Disease in Han Chinese Populations. Mol Neurobiol 2016;53:379–90
124. Mengel-From J, Christensen K, McGue M, Christiansen L. Genetic variations in the CLU and PICALM genes are associated with cognitive function in the oldest old. Neurobiol Aging. 2011;32(3):554-63
125. G. Jun, A. C. Naj, G. W. Beecham ve ark. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. Archivesof Neurology 2010;67(12):1473–84
126. Morgen K, Ramirez A, Frölich L, Tost H. Genetic interaction of PICALM and APOE is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10:269-76
127. Liu M, Zhang Y, Huo YR, Liu S ve ark. Influence of the rs1080985 Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2D6 Gene and APOE Polymorphism on the Response to Donepezil Treatment in Patients with Alzheimer's Disease in China. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014;4(3):450-6

128. Klimkowicz-Mrowiec A, Wolkow P, Sado M, Dziubek A. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:1029-33
129. Cacabelos R, Llovo R, Fraile C, Fernández-Novoa L. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. Curr Alzheimer Res. 2007;4(4):479-500
130. Achouri-Rassas A, Ali NB, Cherif A, Fray S. Association between ACE polymorphism, cognitive phenotype and APOE E4 allele in a Tunisian population with Alzheimer disease. J Neural Transm. 2016;123(3):317-21
131. Isbir T, Agaçhan B, Yilmaz H, Aydin M ve ark. Interaction between apolipoprotein-E and angiotensin-converting enzyme genotype in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2001;16(4):205-10
132. Hassanina OM, Moustafab M, El Masry MT. Association of insertion–deletion polymorphism of ACE gene and Alzheimer's disease in Egyptian patients. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2014;15:355–60
133. Narain Y, Yip A, Murphy T, Brayne C, Easton D ve ark. The ACE gene and Alzheimer's disease susceptibility. J Med Genet. 2000 Sep;37(9):695-7
134. Qiu WQ, Mwamburi M, Besser LM, Zhu H. Angiotensin converting enzyme inhibitors and the reduced risk of Alzheimer's disease in the absence of apolipoprotein E4 allele. J Alzheimers Dis. 2013;37(2):421-8
135. Soto ME, van Kan GA, Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Alzheimer's Disease Progression in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2013;61(9):1482-8
136. Cacabelos R. Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety, and depression. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2007;29:1–91

# EKLER

## Ek 1: DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri

**A.** Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması ile belirli çoğul kognitif defisitin gelişmesi

**1)** Bellek bozukluğu (yeni bilgiler öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri anımsama yetisinde
bozulma)

**2)** Aşağıdaki kognitif bozukluklardan birinin (ya da daha fazlasınıın) bulunması:

a) Afazi (dil bozukluğu)

b) Apraksi (motor işlevlerde bozukluk olmamasına karşın motor etkinlikleri yerine getirme yetisinde

bozulma)

c) Agnozi (duyu işlevlerinde bozukluk olmamasına karşın nesneleri tanıyamama ya da tanımlayamama)

d) Yönetsel işlevlerde bozukluk (yani, tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama)

**B.** A1 ve A2 Tanı Ölçütlerinde sözü edilen kognitif bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki
işlevsellikte belirgin bir bozukluğu neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.

**C.** Aşama aşama başlar ve sürekli kognitif bir düşme görülür.

**D.** A1 ve A2 Tanı Ölçütlerinde sözü edilen kognitif bozukluklar aşağıdakilerden herhangi birine bağlı
değildir:

**1)** Bellekte ve bilişte ilerleyici bozukluklara neden olan merkezi sinir sistemini ilgilendiren diğer durumlar
(örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

**2)** Demansa neden olduğu bilinen sistemik durumlar (örn. hipotiroidizm, vitamin B12 ya da folik asit
eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV infeksiyonu)

**3)** Madde kullanımının yol açtığı durumlar

**E.** Bu bozukluklar sadece deliryumun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.

**F.** Bu bozukluk başka bir Eksen I bozukluğuyla daha iyi açıklanamaz (örn. Majör depresif bozukluk,
şizofreni)

## Ek 2: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının 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 dokümante edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;

· İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;

· Bilinç bozukluğu yok;

· Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;

· Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek 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 kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;

· Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;

· Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);

· Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması yada 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:

· İnme tarzında ani başlangıç;

· Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;

· Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

· Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon 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.

**Ek 3: Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu**

Demans hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların hastalığın oluşumunda etkili bulunan genlerin rolü konulu yeni bir araştırma yapmayı planladık. Araştırmanın ismi **"Demans Hastalarında Genomik Değişimlerin Prognoza ve Tedaviye Etkilerinin Araştırılması"** dır.

Demans hastalığının oluşumunda çok çeşitli faktörler sorumludur ve son yıllarda genetik bir yatkınlığın olduğuyla ilgili yayınlar vardır. Hastaların %80'nde genetik faktörlerin rol aldığı yapılan ikiz ve aile çalışmalarında gösterilmiştir. Mevcut tedavi yöntemleri ile bireyler arasında tedaviye yanıtta farklılıklar gözlenmekte ve genetik faktörlerin önemi vurgulanmaktadır.

Sizin de bu araştırmaya demans hastası olarak katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

**Araştırmanın Adı:** Demans Hastalarında Genomik Değişimlerin Prognoza ve Tedaviye Etkilerinin Araştırılması

**Sorumlu Araştırmacılar:** Prof Dr. Ayfer Ülgenalp, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof Dr. M. Derya Erçal, Yard. Doç Dr. Elçin Bora, Dr. Özlem Öz

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD / Nöroloji AD

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde bu hastalığın bulunması nedeniyle olarak yapılacak incelemeye katılımınızın istenmesidir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz nörolojik değerlendirmeniz sonrasında rutin tetkikleriniz için alınan kanınızdan elde ettiğimiz DNA'dan genetik testler yapacağız. DNA elde etmekte teknik sorun olursa bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Aynı DNA'nız ileride durumunuzla ilişkili başka gen çalışmalarında veya kontrol grubu olarak da kullanılabilir. Araştırma giderleri size veya sosyal güvenlik kurumunuza yüklenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Genetik testlerin sonucu kişilere bir rapor olarak verilmeyecektir. Çalışma sonuçları klinik olarak kullanılmak üzere Nöroloji AD' daki sorumlu hekiminizle paylaşılacaktır. *Kişi ismi zikredilmeden* bilimsel dergi ve platformlarda yayınlanabilecektir.

**Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar:** Planladığımız analiz sonuçlarının Demans hastalığının ilerlemesi ve tedaviye yanıtta genetik etkilerin öğrenilmesinde yararlı olabileceğini öngörmektediz. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi tedavide yeni yaklaşımlar getirebilecek ve ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayabilecektir. Bir sonuç ortaya çıktığında ve klinik yarara dönüştüğü takdirde bu yarar demans hastalığı olanlarda hastalığın tedavisi konusunda yol gösterici olabilir.

Kan alımı sırasında çok az bir acı hissedilebilir; kan alma bölgesinde morarma çok nadiren de pıhtı ve enfeksiyon olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın ***herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da*** sahipsiniz.

Ayrıca tıbbi durumunuza herhangi bir zarar verilmeden araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirsiniz.

Bu çalışmayla ilişkili sağlık kaydınız kurumumuzun yerel Etik Kurul Komitesi ve Sağlık Bakanlığı haricinde kesinlikle gizli kalacaktır. Çalışma sonuçları bir yayın veya sunumda kullanılırken ***kesinlikle isminiz kullanılmayacaktır.***

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Tarih: / / 20**

**Katılımcı**

Adı / Soyadı:

Tel:

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı / Soyadı:

Tel:

İmza

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı / Soyadı:

Tel:

İmza

## Ek 4: Etik Kurul Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

| | |
|---|---|
| ETİK KOMİSYONUN ADI | DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ<br>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| AÇIK ADRES | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR |
| TELEFON | 0 232 412 22 54-0 232 412 22 58 |
| FAKS | 0 232 412 22 43 |
| E-POSTA | etikkurul@deu.edu.tr |

| | | | |
|---|---|---|---|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | DOSYA NO: | 1688-GOA | |
| | ARAŞTIRMA | UZMANLIK TEZİ ☐ | AKADEMİK AMAÇLI ☐ |
| | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Alzheimer Hastalarında Genomik Değişimlerin Prognoza Etkilerinin Araştırılması | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Prof.Dr.Ayfer ÜLGENALP<br>Tıbbi Genetik B.D | |
| | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ | - | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ | - | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☒ | ÇOK MERKEZLİ ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|---|---|---|---|---|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | Mevcut | | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR | Mevcut | | Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐ |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | Mevcut | | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | OLGU RAPOR FORMU | Mevcut | | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

## Ek 5: Mini Mental Durum Testi Formu

**MMSE (MMDT-DEU)** **TOPLAM SKOR=**

1. Bugün ☐ tarih ☐yıl ☐ay ☐gün ☐mevsim nedir?

2. Neredeyiz ? ☐hastane ☐kat ☐ semt ☐ şehir ☐ülke

3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim üç cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu üç cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla altı kez tekrarlanır)

☐ top ☐ kitap ☐ elbise

4. Simdi 100'den geriye 7'şer 7'şer sayın.( Her doğru çıkarma için bir puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harfleri önce teker teker söylenir ve hasta yönlendirilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)

☐93 ☐86 ☐79 ☐72 ☐65 (veya ☐A ☐Y ☐N ☐Ü ☐ D)

5. Daha önce tekrarlamanızı istediğim üç cismi hatırlayabilecek misiniz?

☐top ☐kitap ☐elbise

6. Şunun adı nedir?

☐kalem ☐saat

7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:

☐ Eğer ben gelirsem o gidecek

8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız bir defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir):

☐bu kağıdı sol elinizle alın ☐ iki elinizle ortadan ikiye katlayın ☐ masanın üstüne bırakın

9. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın ☐ (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir.)

10. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

☐ **GÖZLERİNİZİ KAPAYIN**

11. Şu şekli aynen çizin ☐

