T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARINDA APP, PSEN1 VE PSEN2 GEN MUTASYONLARININ FENOTİP-GENOTİP KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

NADİDE CEMRE RANDA

TEZ DANIŞMANLARI

PROF. DR. AYFER ÜLGENALP

DOÇ. DR. ELÇİN BORA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2017

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ŞEKİL LİSTESİ vii
TABLO LİSTESİ viii
TEŞEKKÜR ix
ÖZET 1
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. Beyin ve Yaşlanma 6
2.1.1. Beyin Gelişimi 6
2.1.2. Apolipoprotein E (APOE) Geni ve Beyin Gelişimi 7
2.1.3. Amiloid β Hipotezi 7
2.2. Beyin Anatomisi 8
2.2.1. Serebrum 10
2.2.2. Frontal Lob 11
2.2.3. Paryetal Lob 11
2.2.4. Temporal Lob 11
2.2.5. Oksipital Lob 11
2.2.6. Serebellum 12
2.3. Normal Yaşlanma Süreci ve Beyin 12
2.3.1. Yaşlanmanın Fonksiyonel Etkileri 13
2.3.1.1. Çalışma (Working) Hafızası 14
2.3.1.2. İşlem Hızı (Processing Speed) 14
2.3.1.3. Dikkat 15
2.3.1.4. Bellek 15
2.3.1.5. Dil ve Vizyospasyal Beceriler 15
2.3.1.6. Yürütücü İşlevler 16
2.3.1.7. Yaşlanma ile İlgili Teoriler 16
2.3.1.7.1. Beyin Rezervi 16
2.3.1.7.2. Yaşlanma ve Kognisyonun Katlanma Teorisi (Scaffolding Theory of Aging and Cognition) 17
2.3.2. Normal Yaşlanma 17
2.3.3. Nörodejeneratif Yaşlanma ve Beyin 18
2.4. Demans 19
2.4.1. Demans Tanımı 19
2.4.2. Demans Sınıflandırması 19

2.4.2.1. Erken Başlangıçlı Demans 20
2.4.2.1.1. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı 20
2.4.2.1.2. Vasküler Demans 20
2.4.2.1.3. Lewy Cisimcikli Demans 20
2.4.2.1.4. Frontotemporal Demans 21
2.4.3. Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri 21
2.5. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) 23
2.6. Demans, Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı'nda Kullanılan Biyobelirteçler 25
2.6.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 25
2.6.2. Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) 26
2.6.3. Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) 27
2.6.4. BOS Tau Seviyesi 27
2.6.5. Non-amiloidojenik Yolak Biyobelirteçleri 27
2.7. Alzheimer Hastalığı (AH) 28
2.7.1. Alzheimer Hastalığı'nın Nöropatolojisi 31
2.7.2. Alzheimer Hastalığı'nda Klinik Bulgular 34
2.7.2.1. Alzheimer Hastalığı Hafif Evre 34
2.7.2.2. Alzheimer Hastalığı Orta Evre 35
2.7.2.3. Alzheimer Hastalığı Ağır Evre 35
2.7.2.4. Kognitif Semptomlar 35
2.7.2.5. Davranışsal Semptomlar 37
2.7.2.6. Fizik Muayene Bulguları 37
2.7.2.7. Beyin Görüntüleme Bulguları 38
2.8. Nörokognitif Testler 38
2.8.1. Test Seçimi 39
2.8.2. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) 39
2.8.3. Günlük Yaşam Aktivitesi (GYA) 40
2.8.3.1. Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (TGYA) 40
2.8.3.2. Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) 41
2.8.4. Blessed Oryantasyon-Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC) 41
2.8.5. Global Bozulma Ölçeği (GDS) 41
2.9. Alzheimer Hastalığı Klinik Sınıflaması 42
2.9.1. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH) 42
2.9.2. Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (GBAH) 43
2.9.3. Atipik Prezentasyonlar 43
2.9.3.1. Posterior Kortikal Atrofi (PKA) 43
2.9.3.2. Alzheimer Hastalığı'nın Frontal Varyantı 43

2.10. Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörler 44
2.11. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı'nda Genetiğin Rolü 46
2.11.1. Amiloid Prekürsör Protein (APP) Geni 46
2.11.2. Presenilin 1 (PSEN1) Geni 50
2.11.3. Presenilin 2 (PSEN2) Geni 52
2.12. Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı'nda Genetiğin Rolü 54
2.12.1. Apolipoprotein E (APOE) Geni 54
2.12.2. Sortilin Related Reseptör 1 (SORL1) Geni 55
2.12.3. ATP Binding Casette Subfamily A member 7(ABCA7) Geni 56
2.12.4. Clusterin (CLU) Geni 57
3.GEREÇ-YÖNTEM 58
3.1. Olguların Seçimi 58
3.2. İstatistiksel Analiz 58
4.BULGULAR 58
4.1. Olguların Demografik Özellikleri 58
4.2. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Başlangıç Yaşı Farkları 67
4.2.1. Hasta Gruplarında APOE Genotiplerine Göre Başlangıç Yaşı Farkları 67
4.3. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Prognoz Farkları 67
5. TARTIŞMA 69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 86
KAYNAKLAR 87
EKLER 99

SİMGELER ve KISALTMALAR

α: Alfa

β: Beta

ɣ: Gama

ε: Epsilon

AA: *Alzheimer's Association*

Aβ 40: Amiloid β40

Aβ 42: Amiloid β42

ABCA7: *ATP-binding cassette subfamily A member 7*

AH: Alzheimer hastalığı

AH-ilişkili HKB: Alzheimer hastalığı ile ilişkili Hafif Kognitif Bozukluk

AICD: Sitozolik APP intraselüler domain

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

APOE: *Apolipoprotein E*

APOE2: *Apolipoprotein E* ε2

APOE3: *Apolipoprotein E ε3*

APOE4: *Apolipoprotein E ε4*

APP*: Amiloid prekürsör protein*

ATPaz: Adenozin Trifosfataz

Bkz.: Bakınız

BOMC: Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAA: Serebral Amiloid Anjiyopati

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

CD33: *Sialic Acid-Binding Ig-Like Lectin 3*

CLU: *Clusterin geni*

CR1: *Complement C3b/C4b Receptor 1*

CRP: C-reaktif Protein

CPAP: *Continuous positive airway pressure*

CTF: C-terminal Fragmanı

DSM-IV: *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*

DSM-V: *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

EBAH: Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı

EGYA: Enstrümental Günlük Yaşamsal Aktivite

EPHA1: *Erythropoietin-Producing Hepatoma Receptor*

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDG-PET: Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FTD: Frontotemporal Demans

fvAD: Alzheimer hastalığı'nın frontal varyantı

GBAH: Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı

GDS: Global Bozulma Ölçeği

GWAS: *Genome Wide Association Study*

HL: *Hidrofilik loop*

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

ICD-10: *International Classification of Diseases-10th Edition*

IWG: *International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD Criteria*

MMSE: *Mini Mental State Examination/* Mini Mental Durum Muayenesi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS4A: *Membrane-Spanning 4-Domains, Subfamily A, Member 4*

MSS: Merkezi sinir sistemi

MTA: Medyal Temporal Atrofi

NFY: Nörofibriler Yumak

NIA: *National Institute on Aging*

NIA-AA: *National Institute of Aging-Alzheimer's Association*

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NKH: Nörokognitif Hastalık

NPI: *Neuropsychiatric Inventory*

NTF: N-terminal Fragmanı

PPA: Primer Progresif Afazi

PSEN1: *Presenilin 1 Geni*

PSEN2: *Presenilin 2 Geni*

REM: *Rapid Eye Movement*

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

SORL1: *Sortilin Related Receptor 1*

SPECT: Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SPSS: *Statistical Packages for the Social Sciences*

SVO: Serebrovasküler Olay

TDP-43: *TAR DNA-binding 43*

TM: *Transmembran Domain*

TREM2: *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Embriyolojik Dönemde Beyin Gelişimi ve Nöron Farklılaşması 7
Şekil 2. Amiloid β Hipotezi 8
Şekil 3. APP Proteolizi 9
Şekil 4. Trizomi 21, mTOR Yolağı ve Alzheimer Hastalığı 10
Şekil 5. Beyin Makroanatomosi 12
Şekil 6. Yaşlanmayı Etkileyen Faktörler 14
Şekil 7. Alzheimer Patogenezinde Korteks Değişimleri 32
Şekil 8. Alzheimer Patogenezinde Aβ Plakları 32
Şekil 9. Alzheimer Patogenezinde Nörofibriler Yumaklar 33
Şekil 10. Alzheimer Hastalığı Evrelemesi 36
Şekil 11. APOE Proteini Yapısı 45
Şekil 12. Metaller ve Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi 47
Şekil 13. Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genlerin Kromozomal Lokalizasyonu 48
Şekil 14. APP Geni ve Amiloid Prekürsör Protein 49
Şekil 15. Trizomi 21, APP ve Alzheimer Nöropatogenezi 50
Şekil 16. Presenilin 1 Proteini 51
Şekil 17. Presenilin 1 Fonksiyonları 52
Şekil 18. Presenilin 2 Proteini 53
Şekil 19. APP, PSEN1 ve PSEN2 Etkileşimi 53
Şekil 20. APOE ve Görevleri 55
Şekil 21. APOE ve Nörondaki Etkileri 56
Şekil 22. Mutasyonların PSEN1 ve PSEN2 Genleri Üzerindeki Dağılımı 60
Şekil 23. PSEN1 H163R Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 61
Şekil 24. PSEN1 H163Y Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 62
Şekil 25. PSEN1 L173F Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 62
Şekil 26. PSEN1 V193G Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 63
Şekil 27. PSEN1 I213F Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 63
Şekil 28. PSEN1 E280A Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 64
Şekil 29. PSEN1 A431V Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 64
Şekil 30. PSEN2 R62C Değişimli Hastamızın Aile Ağacı 65
Şekil 31. PSEN2 G34S Değişimli Hastamızın Aile Ağacı 65
Şekil 32. PSEN2 c.142-7 delC Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 66
Şekil 33. PSEN2 T430M Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı 66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kognitif Fonksiyonların Yaşlanma ile İlişkisi 14
Tablo 2. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması..... 21
Tablo 3. Hafif Kognitif Bozukluk ve İlişkili Risk Faktörleri.....26
Tablo 4. Alzheimer Biyobelirteçlerinde Kısıtlamalar.....28
Tablo 5. Hastaların Cinsiyet ve Başlangıç Semptomlarının Dağılımı.....59
Tablo 6. Hastaların APP, PSEN1, PSEN2 Mutasyonları ve APOE Genotipi Dağılımı 59
Tablo 7. Hastalarda Saptanan PSEN1 ve PSEN2 Mutasyonları..... 61
Tablo 8. Hasta Gruplarında Ortalama Başlangıç Yaşı Farkları..... 67
Tablo 9. Hastaların Prognoz Testlerinin Dağılımı 68

TEŞEKKÜR

Tıbbi genetik uzmanlık eğitimim boyunca öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, akademik eğitimim dışında dünya görüşümün ve karakterimin de gelişmesine katkıda bulunan, hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen ve ikinci annem olan danışman hocam sayın Doç. Dr. Elçin Bora'ya;

Moleküler açıdan yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, tez çalışmam sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca hem akademik açıdan hem de manevi açıdan bana her zaman destek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp'e;

Bir dönem anabilim dalımızın başkanlığını yapmış olan, akademik duruşu, etik anlayışı ve çalışma temposu ile örnek almaya çalıştığım, her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren ve motivasyon sağlayan hocam sayın Prof. Dr. Murat Derya Erçal'a;

Enerjisine ve giydiği her ayakkabıya her zaman hayran olduğum, zorlandığımı düşündüğüm zamanlarda bana inanan ve yapabileceğimi görmemi sağlayan hocam sayın Prof. Dr. Özlem Giray Bozkaya'ya;

Nezaketi, çok yönlülüğü, olaylara karşı olan sakin tutumu ve bulduğu çözümleri ile örnek almaya çalıştığım ve yaptığı havuçlu kekleri çok sevdiğim hocam sayın Doç. Dr. Tufan Çankaya'ya;

Alzheimer hastalığı ile beni tanıştıran; pozitif enerjisi, çalışkanlığı ve sorunlara yaklaşımı ile pratik çözümler sunan Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Görsev Yener'e;

Uzmanlık eğitimimin çok büyük bir bölümünde neredeyse bütün kahrımı çeken, bir dönem hayatımın her alanında yanımda olan ve yeri bende her zaman ayrı olacak olan sayın Uzm. Dr. Esra Ataman'a;

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bu nedenle de kendimi çok şanslı saydığım; güzel yüreği, enerjisi ve çalışma temposuyla beni her zaman motive etmiş olan sayın Uzm. Dr. Semra Gürsoy'a;

Tezimin şekillenmesi ve verilerimin istatistiksel analizlerinin gerçekleşmesi sırasında gösterdiği sabır ve yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda görevli sayın Dr. Hasan Koç'a;

Ayrıca laboratuvar çalışmalarım ve veri toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen, neşesini her daim koruyan güzel insan Uzm. Biyolog Erkan Kaytankaş'a;

Tezimin veri toplama aşamasında ve İzmir'de geçirdiğim onca zamanda dostluğu, baykuşlu hediyeleri ve yardımseverliği ile her zaman yanımda olan, hayatımda gördüğüm en güzel kadın Orkide Eylen Er'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yeri geldiğinde abla/abi/kardeş, yeri geldiğinde en büyük destekçi ve yardımcı olmuş ve bana yol arkadaşlığı etmiş olan tüm çalışma arkadaşlarım: Duygu Onur Cura, Hande Özkalaycı, Mehmet Kocabey, Arda Kekilli, Ayça Yıldız, Nermin, Fadime, Aslı Opak, Funda Olcay Yetiş, Murat Rıza Eken, Kamber Başar, Fatma ve Hayat Ablama birlikte yaşanmış iyi ve kötü her şey için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında, hiç benimsemedikleri kararlar alsam dahi yanımda yer almaya devam eden, yanıldığımda veya zora düştüğümde koşulsuz destek olan, sevgilerini asla esirgemeyen annem ve babama; her ne kadar belli etmesem de, vazgeçtiğimde uzattıkları elleri, yaptıkları zekice esprileri, bazen sert bulduğum muhalefet, eleştiri ve şakaları olmasa ne yapardım diye düşündüğüm ve kaybetmekten çok korktuğum canım kardeşlerim Ali Cem, Zehra Ece ve Uğur Meriç'e sonsuz teşekkürler... İyi ki benim ailemsiniz, sizleri çok seviyorum.

ÖZET

ERKEN BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARINDA APP, PSEN1 VE PSEN2 MUTASYONLARINDA FENOTİP-GENOTİP KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Alzheimer hastalığı (AH); merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli bölümlerinde sinaps ve nöron kayıplarına neden olarak; bilişsel işlevlerde yetersizlik, bir takım nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı en sık görülen demans türü olup, tüm demans vakalarının % 60-80'ini oluşturmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak; 65 yaş altı ortaya çıkan vakalar için erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EBAH), 65 yaş sonrası görülen vakalar için geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (GBAH) olarak tanımlama yapılmaktadır. Alzheimer vakalarının %1-5'ini EBAH oluşturmakta iken GBAH vakaların yaklaşık %95'inden sorumludur. Otozomal dominant kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının %5-10 kadarını, tüm hasta grubunun ise yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı karmaşık bir genetik yapıya sahiptir. Alzheimer hastalığı'nın genetik altyapısında yer aldığı gösterilen dört lokus tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı'na yol açan otozomal dominant geçişli ailesel AH için üç faklı gende mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Bunlar; 21. kromozomda yer alan amiloid prekürsör protein (APP), 14. kromozomda yer alan presenilin 1 (PSEN1) ve 1. kromozomda yer alan presenilin 2 (PSEN2) genleridir. Otozomal dominant kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının %10-15'inde APP, %30-70'inde PSEN1 ve %5'ten azında da PSEN2 mutasyonları saptanmaktadır. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için genel kabul gören risk faktörü 19. kromozomda bulunan apolipoprotein geninin ε4 polimorfizmidir (APOE4). Alzheimer hastalığı için yapılan genom çapındaki birçok çalışma sonrasında çok sayıda risk geni belirlenmiş olsa da bunların hiçbiri GBAH için bulunan ilk risk geni olan APOE4'ün yol açtığı risk düzeyine yaklaşamamıştır. Bu çalışmada, 81 EBAH tanılı ve APP, PSEN1 ve PSEN2 gen analizi yapılmış olan olguda, saptanan mutasyonlar ve ortaya çıkan klinik bulgular incelenmiş; benzer veya farklı mutasyon taşıyan hastalar arasındaki prognoz farkları araştırılmıştır. Prognozun değerlendirilmesinde MMSE (Mini Mental State Examination), Blessed ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite (EGYA) skorları kullanılmıştır.

Bu çalışmaya göre; PSEN1 veya PSEN2 mutasyon varlığında hastalığın ortaya çıkışının mutasyon taşımayanlara göre daha erken yaşta olduğu görüldü (p:0.038). Ancak hasta sayısının azlığı ve verilerin yetersizliği nedeniyle iki grup arasındaki prognoz farklılıkları değerlendirilemedi. Ülkemizde daha önce APOE gen polimofizmleri ve Alzheimer hastalarındaki lipid profili ile ilgili yapılmış bir çalışma olsa da (1); bu çalışmanın, ülkemizde Alzheimer hastalığı ile ilişkili bu gen mutasyonları ve prognozla ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşıması nedeniyle önemli olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, APP, PSEN1, PSEN2, APOE, Genotip-Fenotip korelasyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATION IN APP, PSEN1 AND PSEN2 IN EARLY ONSET ALZHEIMER'S PATIENTS

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disease leading to synapses and neuron losses on various parts of central nervous system (CNS) and characterised by deficiency on cognitive functions, a number of neuropsychiatric and behavioral disorders. As the most frequent type of dementia, AD constitutes 60-80 percent of all dementia cases. Depending on age disease onset, it is defined as Early Onset Alzheimer's Disease (EOAD) for cases occuring under the age of 65 and Late Onset Alzheimer's Disease (LOAD) for cases seen above the age of 65. While EOAD contitutes 1-5 percent of Alzheimer cases, LOAD accounts for approximately 95 percent of the cases. Early onset autosomal dominant Alzheimer's Disease constitutes 5-10 percent of early onset Alzheimer's disease and approximately 1 percent of all patients. AD holds a complex genetic structure. It describes four locuses estimated as being in genetic infrastructure of AD. Three different genes are set as mutants for familial AD with an autosomal dominant inheritance pattern resulting in EOAD. These help to explain genetic risk of the disease: three genes described as amyloid precursor protein (APP) on chromosome 21, presenilin 1 (PSEN1) on chromosome 14 and presenilin 2 (PSEN2) on chromosome 1; with frequency %10-15, %30-70 and fewer than %5 respectively. The first genetic risk found for LOAD is an ε4 polymorphism of APOE gene (APOE4). Although a large number of risk genes are set after numerous genome-wide association studies in AD, none of them come up to the risk level performed by APOE4. In this study, we retrospectively analysed genotypic and phenotypic data (APP, PSEN1 and PSEN2 sequencing analyses; MMSE, Blessed and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scores) from all individuals with EOAD and to determine the differences between prognoses. We compared MMSE, Blessed and IADL test scores within patients. We found that the patients that who carrier for PSEN1 or PSEN2 genes developed Alzheimer's disease earlier than non-carriers (p:0.038). Due to low number of patients and lack of patients information, we could not analyse the differences between prognosis of the two groups. Previously, there is a study about the relationship between APOE gene polymorphisms and lipid profiles in Alzheimer patients (1), and to our knowledge our study is the first study about the relationship between APP, PSEN1 and PSEN2 gene mutations and prognosis in our country.

Key Words: Early onset Alzheimer's disease, APP, PSEN1, PSEN2, APOE, Genotype-Phenotype correlation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans genel olarak yaşlanmayla beraber, nörodejenerasyonla ortaya çıkmaktadır. 2013'te yayımlanan DSM-V'te, demans bulgular fark edilmeden önceki yaşamı ve günlük aktiviteleri ile karşılaştırıldığında; öğrenme ve hafıza, konuşma, dikkat, motor fonksiyon, sosyal kognisyon gibi bir veya daha fazla alanda yeti kaybı olarak tanımlanmıştır (2) (Bkz. Ek 1).

Demansın en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır ve DSM-V'te tanımlanmıştır (2) (Bkz. Ek 2). Günümüzde Alzheimer hastalığının ilerleyişini yavaşlatacak veya durduracak bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Birçok araştırmacı Alzheimer hastalığının seyrini durduran ve beyin fonksiyonlarını koruyan tedavilerin geliştirileceğine inanmaktadır. Tedavinin özellikle erken evrelerde başlaması çok önemlidir ve bu nedenle hem biyobelirteç araştırmalarına hem de hastalığın moleküler mekanizmalarına ışık tutması nedeniyle genetik araştırmalara çok önem verilmektedir (3).

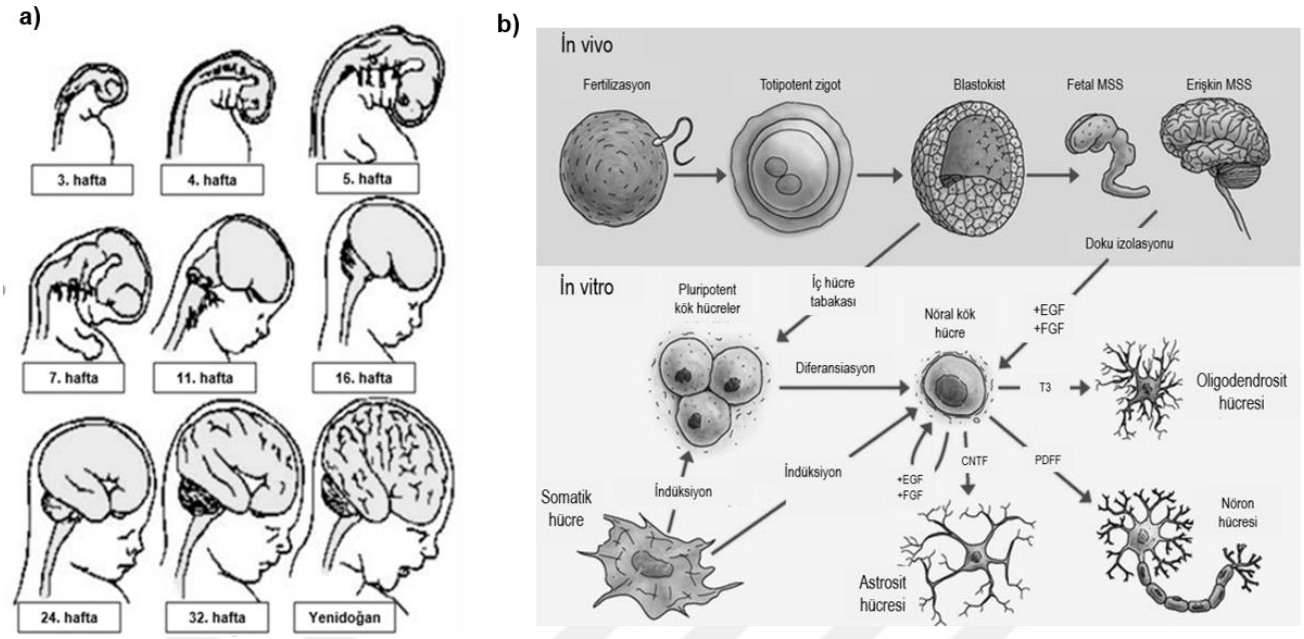
Bu çalışmada, APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinde mutasyon taşıyan ve taşımayan erken başlangıçlı Alzheimer hastalarında başlangıç yaşı ile birlikte mini mental durum muayenesi (MMSE), Blessed ve EGYA test skorlarına göre prognoz farklarının karşılaştırılması amaçlandı. Hastalığın genotip–fenotip ilişkisi ile ilgili bilgi sahibi olunduğu takdirde hastalara ve yakınlarına verilecek genetik danışma için yol gösterici olunabilecektir. Nörodejeneratif hastalıklara tanı koymanın zorluğunun yanı sıra hastalıkların kesin bir tedavisi yoktur ve hastaların bakımının maliyeti de oldukça yüksektir. 2050 yılına kadar etkin bir tedavi yöntemi bulunmadığı takdirde bakım maliyetinin trilyon dolarları aşacağı öngörülmektedir (4). Alzheimer hastalığının ağırlığı, kesin bir tedavisinin olmaması ve prevalansının gün geçtikçe artması nedeniyle tedavi ve hastalıktan koruma yöntemlerinin geliştirilebilmesi çok önemlidir. Bu amaçla hastalığın patogenezinin ve altta yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Bu mekanizmaları aydınlatabilmek için de daha fazla genetik tabanlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin ve Yaşlanma

2.1.1. Beyin Gelişimi

Beynin ve sinir sisteminin gelişimi, embriyonik dönemin üçüncü gestasyonel haftasından itibaren başlayıp postnatal dönemde de devam eden oldukça kompleks bir süreçtir; bu dönemin başladığı evreye gastrulasyon evresi denir. Gastrulasyon evresinde, primitif hücre tabakaları (en dışta ektoderm, ortada mezoderm ve en içte endoderm) oluşurken ayrıca orta hat, anterior-posterior gibi akslar da ortaya çıkmaktadır. Gastrulasyondaki en önemli olaylardan biri notokordun meydana gelmesi ve ektoderm hücrelerinin göç etmesidir. Böylece sinir sistemini oluşturacak olan nöroektoderm meydana gelir (5). İnsan embriyosunda, nöron gelişimi embriyonun kırk ikinci gününde görülmeye başlar ve gittikçe artar (6, 7). Nöroprogenitör hücreler asimetrik bölünmeye başlayarak her bölünmede bir nöron hücresi ve bir progenitör hücre oluşturur (8). Nöral hücrelerin oluşum sürecine nörulasyon denmektedir ve bu süreç esnasında orta hatta yer alan ektoderm hücreleri önce nöral plağı daha sonra da nöral tüpü oluşturur. Beyin gelişimi, nöroprogenitör hücrelerin oluşumu ile başlar ve sekizinci gestasyonel haftanın sonunda nöral tüp kapanır ve anterior uç; prozensefalon (forebrain), mezensefalon (midbrain) ve rhombensefalon (hindbrain)'u oluşturmak üzere genişlemeye başlar. Daha sonra prozensefalon, telensefalon ve diensefalon, rhombensefalon da metensefalon ve miyelensefalon olmak üzere ikiye ayrılır (Bkz. Şekil 1). Tamamen rostro-kaudal düzleme göre yer alan bu yapılar primer organizasyonu oluşturur (7). Beyin, dokuzuncu gestasyonel haftada düz, lizensefalik bir şekil alır ve sonrasında girus ve sulkuslar meydana gelir (9). Nöronlar sayıları arttıkça beynin farklı bölgelerine göç eder ve birbirleriyle sinapslaşarak sinir ağı kurarlar ve böylece prenatal dönem bittiğinde major yolaklar tamamlanmış olur (10). Postnatal dönemde de beyin gelişimi devam eder. Okul öncesi çağa kadar beyin büyüklüğü yaklaşık dört kat artış gösterir ve altı yaşına gelindiğinde erişkin büyüklüğün yaklaşık %90'ına ulaşır (11). Gri ve beyaz cevher yapısı ise adolesan döneme kadar yapısal değişiklik göstermektedir. İnsan beyni yaşlandıkça, makroanatomik paterni oluşturan sulkus ve giruslar da değişim göstermektedir (10). Beyin gelişimi ile Alzheimer hastalığı ile ilişkili olan APOE geni ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına neden olan APP, PSEN1 ve PSEN2 genleri arasında oldukça önemli etkileşimler bulunmaktadır ve bu genlerin beyin gelişimi üzerine olan etkileri için bazı mekanizmalar öne sürülmektedir.



Şekil 1. Embriyolojik dönemde beyin gelişimi ve nöron farklılaşması (116).

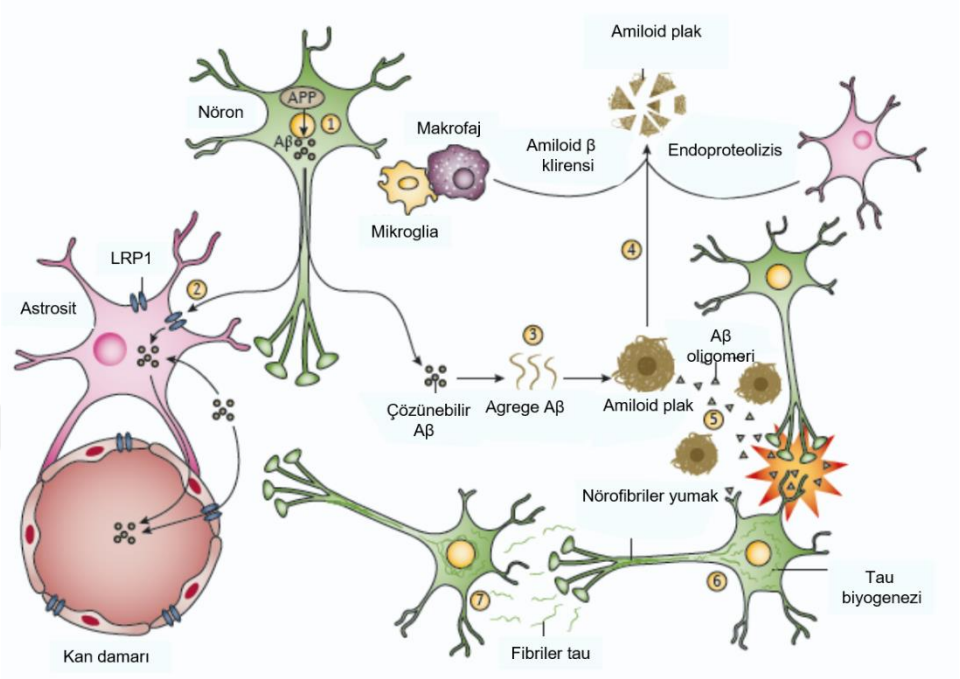
2.1.2. Apolipoprotein E (APOE) Geni ve Beyin Gelişimi

Apolipoprotein E geni primer olarak glial hücrelerde eksprese olurken, APOE reseptör genleri de nöronlarda eksprese olmaktadır. Apolipoprotein E ε4 allelinin Alzheimer hastalığı riskini arttırdığı bilinmektedir, ancak yine de hastalığın tamamını açıklayamamaktadır. Farelerle yapılan çalışmalarda lipoprotein reseptörlerinin mutasyonlarında hafif gelişimsel defektlerden holoprozensefaliye kadar değişen derecelerde gelişim bozuklukları olduğu, APOE2 reseptör *knock-out* farelerde ise daha hafif fenotip ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra APOE geni ve reseptörleri, APP ve amiloid β proteini ile doğrudan etkileşim halindedir. APOE ε4 alleli, APP'nin β-sekretaz ile proteolize uğramasını arttırmaktadır ve APOE, amiloid β yıkımında da proteinin hücresel uptake'inde görev almaktadır. Yapılan çalışmalarla APOE ε2 allelinin özellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. APP ve amiloid β proteini dışında, tau modülasyonunda da APOE geninin rolü bulunmaktadır. Apolipoprotein E geni veya reseptörlerindeki defektlerde tau fosforilasyonu aşırı derecede artmaktadır (12).

2.1.3. Amiloid β Hipotezi

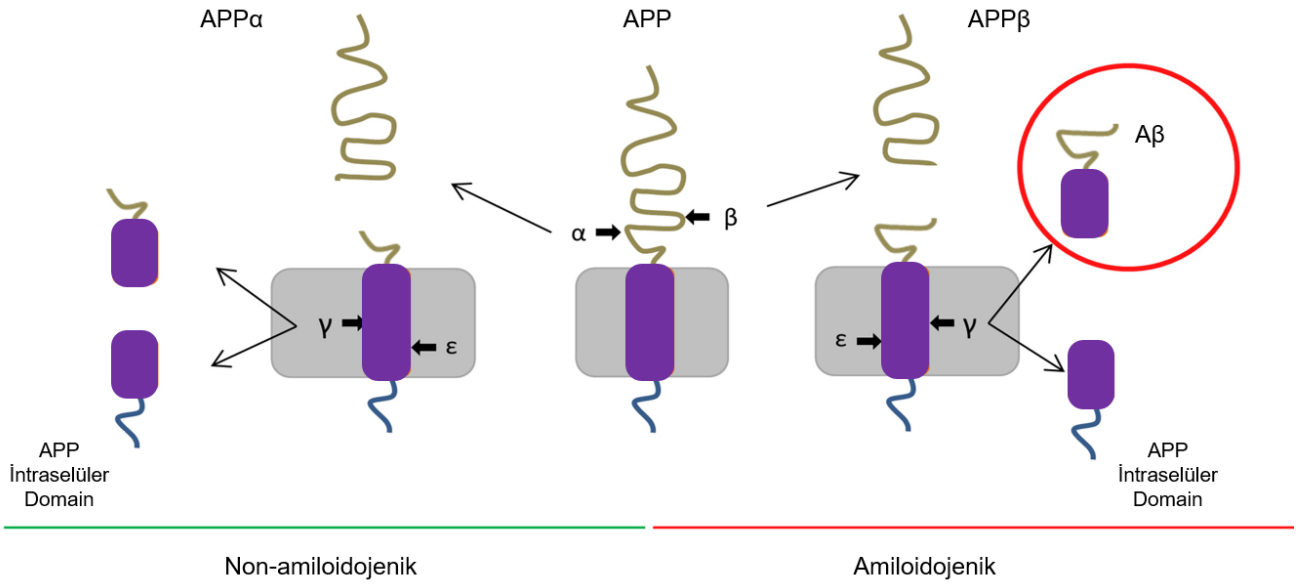
Alzheimer hastalığının karakteristik bulgularından biri, amiloid β peptidlerinin agregasyonudur (12) (Bkz. Şekil 2). Amiloid β peptidleri, amiloid prekürsör proteininin (APP) proteolitik ürünleridir ve amiloid β40 (Aβ40) ve amiloid β42 (Aβ42)

olmak üzere iki major formu bulunmaktadır (13). Aβ 40; 40 rezidü içerirken, Aβ 42; 42 rezidü içermektedir içermektedir ve iki izoform arasındaki tek fark Aβ42 izoformunun C-terminalinde fazladan iki rezidü daha bulunmasıdır (14).



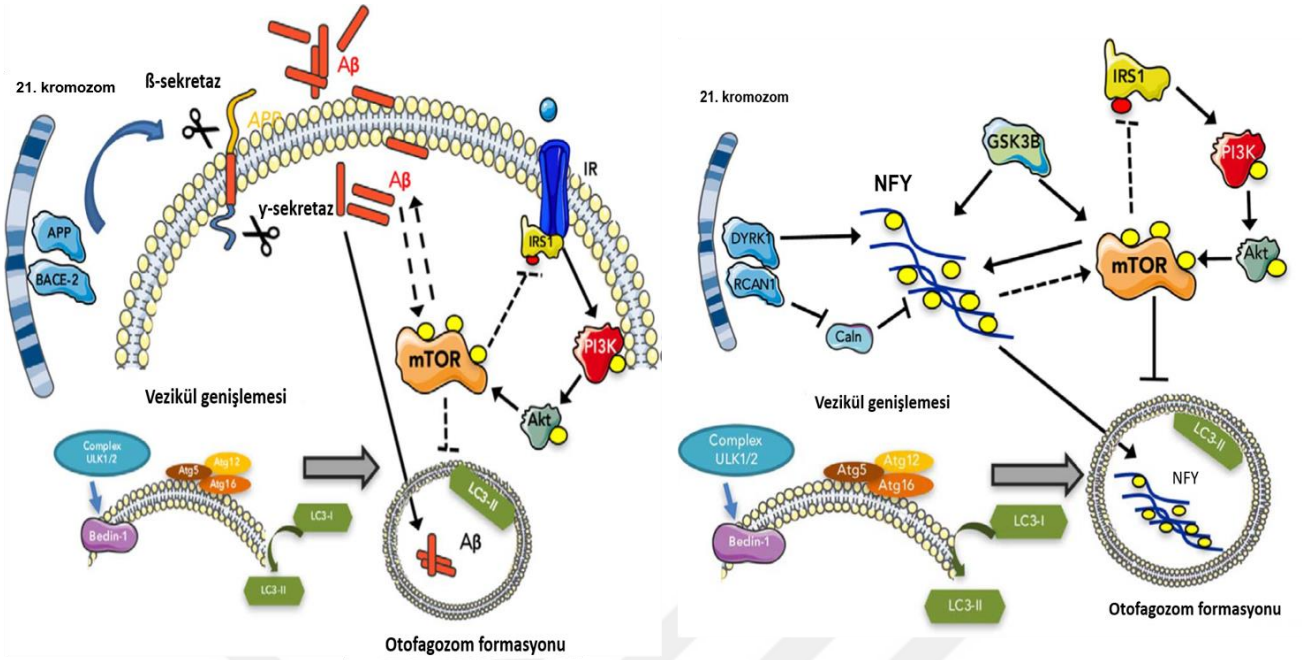
Şekil 2. Amiloid β hipotezi (120).

Amiloid prekürsör protein ve homologları, evrim sürecinde iyi korunmuş olan ve kısa sitoplazmik kuyruk, büyük bir ekstraselüler domain ve yalnızca bir tane transmembran domain içermektedir. Amiloid prekürsör protein, özellikle nöronlarda sentezlenmektedir ve sonra da; α-sekretaz, β-sekretaz ve γ-sekretaz olmak üzere üç farklı enzimle proteolize uğramaktadır ve bu proteoliz amiloidojenik ve non-amiloidojenik olmak üzere iki farklı yolla olmaktadır (Bkz. Şekil 3). Amiloidojenik yıkımda ilk basamakta β-sekretaz ile ekstraselüler membrandan soluble fragman ayrılması, ikinci basamakta γ-sekretaz ile transmembran domainden amiloid β sentezlenmesi ve intraselüler domainin serbest kalması şeklinde gerçekleşmektedir. Non-amiloidojenik yolakta ise ilk basamakta α-sekretaz ile soluble fragman serbest kalırken amiloid β sentezi de önlenmektedir. Beyin gelişimi sırasında APP defisitlerinde dendritik gelişim defektif olmakta ve sinaptik yolaklar yeterli olamamaktadır. Özellikle memelilerde APP proteini, nöromusküler kavşaklarda önemli role sahiptir; ancak mekanizması bilinmemektedir (15). Normal bir beyinde APP yıkıma uğrarken daha çok amiloid β sentezinin olmadığı, non-amiloidojenik yıkıma uğramaktadır (16). Alzheimer hastalığında amiloid β dengesi bozulmakta ve Aβ 42 amiloid plak yapısına katılmaktadır (15).



Şekil 3. APP proteolizi (105).

Sekretaz enzimleri dışında otofaji, AH nörodejenerasyonunda ve Aβ üzerinde oldukça etkili olmaktadır. mTOR yolağı, otofajiyi inhibe ederek Aβ klirensini azaltmakta ve bazı yolakları aktive ederek Aβ sentezini ve klirensinin dengesini bozmaktadır (17) (Bkz. Şekil 4). Amiloid hipotezinde aralarında yüksek homoloji bulunan PSEN1 ve PSEN2 genleri de yer almaktadır. Presenilinler endoplazmik retikulum ve golgi cisimciklerinde lokalize proteinlerdir ve mutasyonlarında, Alzheimer hastalarında Aβ 42 seviyesi artmaktadır ve hücre içi kalsiyum oranı, oksidatif stresin artmasıyla nörodejenerasyona yol açmaktadır (13). Aynı zamanda presenilin mutasyonlarında prematür terminasyon saptanmamış olması da bu genlerin yokluğunun tolere edilemediğini göstermektedir (18). Alzheimer hastalığında beklenen başka bir majör patoloji de tau proteini içeren nörofibriler yumaklardır. Tau proteini hücrede mikrotübül organizasyonunda rol almakta ve aktivitesi spesifik serin ve treonin amino asit rezidülerinin fosforilasyonu ile olmaktadır. Beynin spesifik bölgelerindeki nörofibriler yumakların oranı, demansın şiddetiyle de ilişkilendirilmektedir. Alzheimer hastalığının ileri evrelerinde ekstraselüler nörofibriler yumakların görülmesi nöron hücrelerinin kaybını göstermektedir (13).



Şekil 4. Trizomi 21, mTOR yolağı ve Alzheimer hastalığı (17).

Alzheimer hastalığı'nda Aβ birikimi dışında APP prosesinin beyin gelişimi üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Amiloid prekürsör protein ve metabolitlerinin nöron yapısında önemli bir rolü bulunmaktadır. Farklı hayvan modelleri ile ortaya çıkan sonuçlar, erken embriyonik dönemlerden itibaren APP'nin nöronlar üzerinde çeşitli etkileri olduğunu göstermektedir. Embriyonik dönemde nöral gelişimde rol alan APP ve metabolitleri proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyonda rol almaktadır ve APP prosesindeki bozulmalarla bu süreçlerde ortaya çıkan gelişim problemlerinin de AH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (15).

2.2. Beyin Anatomisi

Erişkin bir insanın beyni total vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Dikkat, bilinç, hafıza, düşünmenin yanı sıra tüm motor-duyusal verilerin işlenmesi ve sistemlerin birbirinden haberdar olmasını sağlayan yaşamsal bir organdır (19). Beyin serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere üç ana bölüme ayrılmaktadır (Bkz. Şekil 5).

2.2.1. Serebrum

İnsan beyninde serebral korteks, neokorteks ve allokorteks olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Neokorteks beyinde yüksek yönetici işlevi görmekteyken allokorteks de olfaktör inputlar ve ilişkili olan limbik sistem, hipokampus ve entorinal bölge ile ilgilidir (20). Serebrum beynin en büyük bölümüdür. Longitudinal fissür ile iki ayrı hemisfere ayrılır ve bu hemisferler birbirlerine korpus kallozum ile bağlanır.

Her hemisfer de frontal, temporal, parietal ve oksipital olmak üzere dört ayrı loba ayrılır.

2.2.2. Frontal lob

Serebrumun en büyük parçasıdır ve yaklaşık üçte birini kapsar. Hareket koordinasyonu ve motor aktiviteler dışında düşünme, hafıza, dikkat, yaratıcılık gibi yüksek fonksiyonlardan sorumludur. Frontal lob lezyonlarında kişilik-davranış değişiklikleri, iç görü kaybı, planlama gibi kompleks fonksiyonlarda bozulma meydana gelmektedir (21). Motor korteksle beraber Broca sahası da etkilendiğinde non-fluent afazi ortaya çıkmaktadır. Orbital frontal korteks tutulumunda ise disinhibisyon, konfabulasyon, dürtüsellik ve aşırı yeme ortaya çıkmaktadır. Frontal lob lezyonlarında frontal inhibisyon azalması ile de dürtüsellik ve sosyal açıdan uygunsuz davranışlar ortaya çıkmaktadır (16).

2.2.3. Paryetal lob

Paryetal lobda primer duyu korteksi yer almaktadır ve duyusal inputların algılanması ve yorumlanması işlevini görür. Paryetal lob lezyonlarında kontralateral duyu defisitleri ve hemianopsinin yanında; apraksi, vizyospasyal dengesizlikler ve kontralateral ihmal gibi nöropsikiyatrik problemler görülebilmektedir (19). Ayrıca paryetal lob hasarlarında dikkati sürdürmede güçlük olduğu da gösterilmiştir (21).

2.2.4. Temporal lob

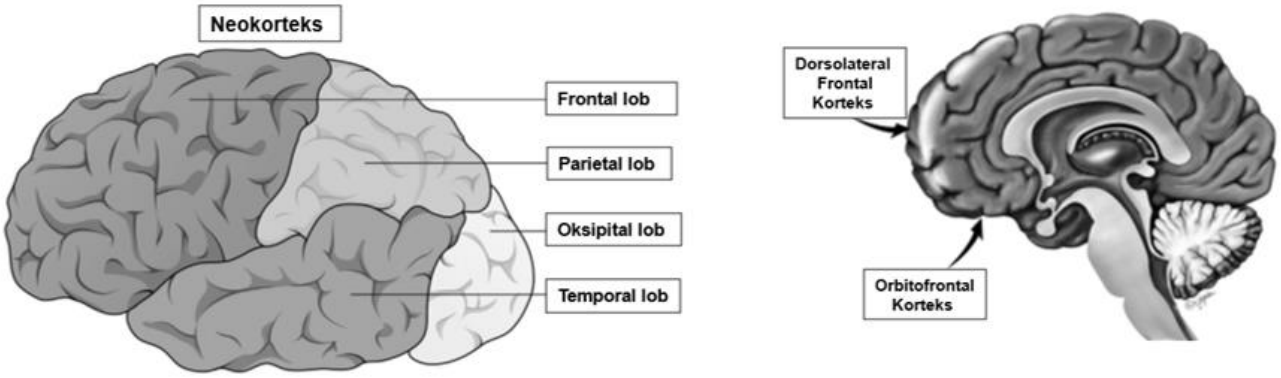
Temporal lobda işitme ile ilgili korteks ve hipokampal formasyonla ilgili yapılar bulunmaktadır ve dolayısıyla hafıza, işitme, dil, konuşma, konuşulanı anlama gibi fonksiyonlardan sorumludur. Temporal lob lezyonlarında uyaranları tanımlama ve tanıma bozulur (agnozi, propozagnozi... gibi) (21). Temporal lob içinde yer alan hipokampüs, özellikle semantik ve epizodik hafızada çok önemli rol oynamaktadır. Medyal temporal lob ve diensefalik yapılar özellikle deklaratif hafızada rol oynamaktadır. Yeni bilgi burada geçici olarak saklanır ve sonra da neokorteks seviyesinde depolanır. Uzun süreli hafızada rol alan nörolojik yolaklar hakkında çok şey bilinmemekle beraber birçok yapının katıldığı düşünülmektedir (22). Tipik olarak Alzheimer hastalığında kortikal disfonksiyon medyal temporal lobdan başlamaktadır. İnferolateral temporal dejenerasyonda ise semantik demans ortaya çıkmaktadır (16).

2.2.5. Oksipital lob

Beynin en arkada yer alan lobudur. Vizüel korteks burada yer almaktadır ve görme fonksiyonu ile ilişkilidir. Oksipital lob lezyonlarında kortikal körlük veya görsel halüsinasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu halüsinasyonlar genellikle ışık huzmeleri ya da flaş şeklinde olmaktadır (16).

2.2.6. Serebellum

Serebellum denge, motor koordinasyonun yanı sıra otonomik ve limbik fonksiyonlarda önemli rol oynar. Motor bulgular daha çok serebellumun anterior lob lezyonlarına bağlı gelişirken; posterior lobta duygusal ve entelektüel alanda değişimler gözlenebilir (23). Her bir serebellum hemisferi kendi tarafındaki kas gruplarını kontrol eder. İki yanda bulunan hemisferleri ortada vermis birleştirir (24). Serebellum üç loba ayrılır: anterior, posterior ve flokkulonodüler lob ve daha sonra bu loblar da lobüllere ayrılır. Anterior lob I-VII lobülleri, posterior lob VII-IX lobülleri ve flokkulonodüler lob da X. lobülü içerir (25). Guo ve arkadaşları, 2016'da yaptıkları bir çalışmada demans hastalarına yaptıkları nörolojik görüntülemeler sonrasında Alzheimer hastalarında serebellumun crus'larının bilateral tutulduğunu, davranışsal varyant frontotemporal demans hastalarında ise predominant anteriosuperior lobunun etkilendiğini göstermiştir (26). Semantik varyant PPA hastalarında ise bilateral olarak IV, V ve IX. lobüllerin tutulumu; nonfluent varyant PPA hastalarında da bilateral crus tutulumu olduğu gözlemlenmiştir. Davranışsal varyant frontotemporal demans'ta meydana gelen atrofi; bilateral anterior insula, anterior cingulate korteks ve VI. serebellar lobül arasındaki kimlik duygusunu oluşturan yolakları bozmaktadır. Nonfluent varyant PPA'da görülen atrofi frontoparietal intrinsik haberleşme ağını bozarken, semantik varyant PPA'da görülen atrofi ile eşleşen herhangi bir yolak bulunamamıştır. Dolayısıyla bu bulgulara göre, Alzheimer hastalığı ve davranışsal varyant frontotemporal demans'ta serebellar atrofinin yeri daha önemlidir (27).



Şekil 5. Beyin Makroanatomisi (118).

2.3. Normal Yaşlanma Süreci ve Beyin

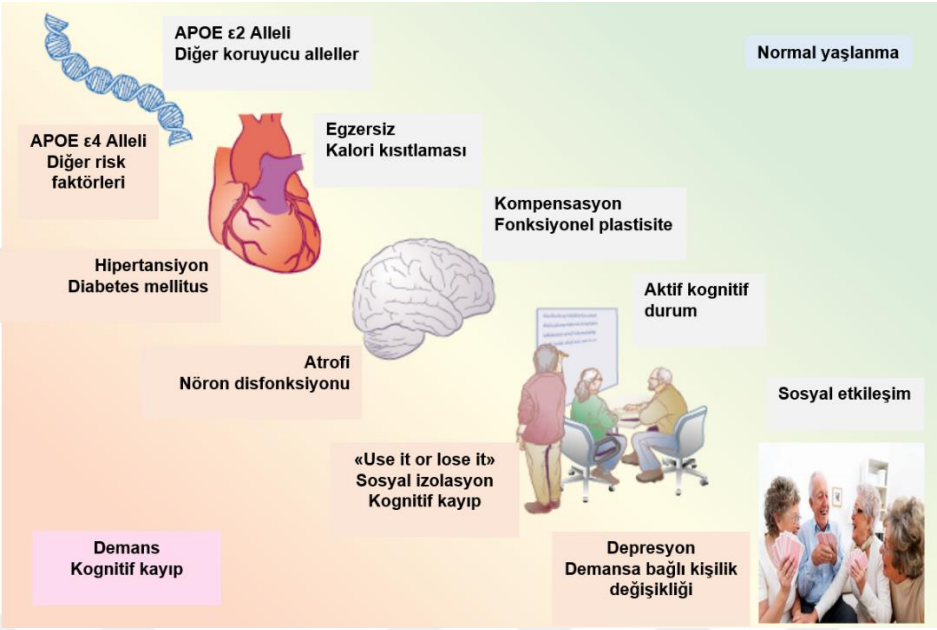
Yaşlanma; beyin vaskülarizasyonu, volümü ve kognisyonda değişime yol açan ve beyinde hem morfolojik hem de patofizyolojik pek çok değişiklik meydana getirebilen bir süreçtir (Bkz. Şekil 6). Bu değişimler nedeniyle yaşla beraber serebrovasküler olay, demans gibi hastalıkların insidansı artmaktadır. Bu nedenle sağlıklı yaşam koşulları her zaman bireyler için koruyucu olmaktadır (28). Sağlıklı yaşam koşulları dışında hipertansiyon tedavisi ve hormon replasman tedavisinin de

koruyucu faktörlerden olduğu belirtilmektedir. Esansiyel hipertansiyon vasküler sistemde multiple değişiklikler meydana getirmektedir ve bu da olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Kronik yüksek basınç ve medikal tedavi ile kontrol altında olan hastalarda risk, tanı almamış veya tedavi almamış kontrolsüz hastalara göre daha düşüktür. Yine de tedavi alan hipertansif hastalarda bile beyaz cevher anomalilerinin ve yaşa bağlı hipokampüs küçülmesinin normotansif bireylere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Hormon replasman tedavisinde östrojen replasman tedavisi milyonlarca kadına uygulanmaktadır, erkeklerde ise testosteron replasmanı araştırma aşamasındadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, HRT alan bireylerde daha az sessiz inme ve beyaz cevher değişiklikleri ve beyin değişikliklerinde yavaş progresyon görülmüştür; ancak HRT alımının serebral infarkt, inme ve demans gelişiminde artmış riske neden olabildiği de gösterilmiştir (29).

Nörodejeneratif yaşlanma, normal yaşlanmadan tamamen farklıdır. Aradaki temel fark ise amiloid proteinlerinin tersiyer yapısının bozulması nedeniyle çözünülürlüklerini kaybederek nöronlarda birikmesidir. Bir nöron hücresinin sağlıklı yaşlanması ya da nörodejenerasyona uğramasını belirleyen faktörler de genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (30).

2.3.1. Yaşlanmanın Fonksiyonel Etkileri

Normal yaşlanmada işlem hızı, hafıza, dil gibi bazı becerilerde azalma bulunmakta ve bu kognitif değişimler günlük yaşam aktivitelerini bozmamaktadır; ancak araba sürmek gibi kompleks becerilerde veya zihinselleştirme (*mentalizing)* becerisinde çok göze çapmayan azalmalar yapabilmektedir (Bkz. Tablo 1). Aktivitelere katılım, beyin rezervini yüksek tutmak sağlıklı yaşlanmaya katkıda bulunan yaklaşımlardır. Elde edilen verilere göre yaşlı bireylerin motorlu taşıt kaza riski, genç bireylere göre daha yüksektir. Birçok vakada kaza nedeni HKB, demans, bazı hastalıklar, alınan ilaçlar ya da görme problemleri olsa da araba sürmek için gerekli olan bazı kognitif domainlerdeki azalmalar sebebiyle sağlıklı yaşlı bireyler de gençlere göre yüksek riske sahiptir. Tüm bu verilere rağmen birçok sağlıklı yaşlı birey trafikte tehlike oluşturmadan araba sürebilmektedir (31).



Şekil 6. Yaşlanmayı etkileyen faktörler (42).

2.3.1.1. Çalışma (Working) Hafızası

Yürütücü işlevlerde anlık yapılan işler için gerekli bilgiyi sağlayan hafıza olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı bireylerle genç bireyler arasındaki fark genel itibariyle minimaldir (32).

Tablo 1. Kognitif fonksiyonların yaşlanma ile ilişkisi (31).

Yaşlanmayla azalan fonksiyonlar	**Yaşlanmayla azalmayan fonksiyonlar**
Serbest hatırlama İpucuna gereksinmeden hatırlama Kaynak hafıza Bilgiyi nereden edindiğini hatırlama Prospektif hafıza Gelecek zamanda yapılması gerekeni hatırlama	Rekognisyon hafıza İpucuna gereksinmeden detaylı bilgi verebilme Temporal hafıza Geçmişe ait olayların zaman veya dönemini hatırlama Prosedürel hafıza Bir işin nasıl yapılacağını hatırlama

2.3.1.2. İşlem Hızı (Processing Speed)

İşlem hızı, kognitif aktivite ve motor yanıt hızını tanımlamak için kullanılmaktadır. İşlem kapasitesi üçüncü dekadda düşmeye başlamakta ve hayat boyu düşmeye devam etmektedir. Sağlıklı yaşlı bireylerde gözlemlenen birçok kognitif fonksiyonda azalma aslında işlem hızının azalması ile ilgilidir; çünkü bu yavaşlama nörofizyolojik testlerde de yavaşlamaya ve performansın azalmasına neden olmaktadır (31).

2.3.1.3. Dikkat

Dikkat, konsantrasyon ve spesifik bir uyarana odaklanabilme yetisini tanımlamak için kullanılmaktadır. Basit işitsel dikkat aralığı (anlık bellek) basamak dizilerinin tekrarlanmasıyla ölçülmektedir ve yaşla birlikte çok hafif azalmaktadır. İleri yaşın etkisi daha kompleks dikkat üzerinde olmaktadır. Seçici dikkat, doğada spesifik bir uyarana odaklanırken ilgisiz olan diğer uyaranlara aldırmama yeteneğidir ve araba sürmek veya gürültülü bir ortamda sohbet edebilmek gibi işlerde önemlidir. Bölünmüş dikkat ise telefonla konuşurken yemek yapabilmek gibi aynı anda birden fazla işle ilgilenebilmek için gereklidir ve yaşlı bireylerde azalmıştır (31).

2.3.1.4. Bellek

Yaşlı bireyler arasında görülen en sık şikayetlerden biri de hafıza problemleridir. İleri yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hafıza problemleri; işlem hızında azalma, bölünmüş dikkatte azalma ve öğrenme-hafızayı geliştirmede azalmaya bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Long-term bellek açık ve örtük bellek olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilmektedir. Açık bellekte nesneler ve gerçekler depolanır. Açık bellek de semantik ve epizodik bellek olarak iki gruba ayrılmaktadır. Semantik bellek bilginin geri çağrılması, dil kullanımı ve kelimenin anlamlarını bilme gibi pratik bilgilerle ilgili iken; epizodik bellek spesifik bir yer ve zamanda gerçekleşen kişisel deneyimlerle ilgilidir. Epizodik ve semantik bellek yaşlanma ile birlikte azalmaya başlarlar ancak zamanlamaları farklıdır. Epizodik bellek yaşam boyunca azalma gösterirken, semantik bellek yaşamın geç evrelerinde azalmaya başlamaktadır. Örtük bellek ise, tanıdık bir şarkının nasıl söylendiğini hatırlamak gibi kişinin farkındalığının dışında varolan bilgilerle ilgilidir. Motor ve kognitif fonksiyonlarla ilgili olan örtük bellek tipi, işlemsel bellektir. İşlemsel belleğe örnek olarak kravat bağlamayı ya da bisiklete binmeyi hatırlamak verilebilir. Örtük bellek, açık belleğin aksine yaşam boyunca değişim göstermemektedir (31).

2.3.1.5. Dil ve Vizyospasyal Beceriler

Dil becerisi kompleks bir kognitif fonksiyondur ve yaşlanma ile azalması beklenmemektedir. Kelime dağarcığı stabildir ve hatta zaman içinde artış göstermektedir; ancak istisnalar da bulunmaktadır: sık kullanılan bir objeyi isimlendirme (vizüel konfrontasyon isimlendirme), 70 yaşlarına kadar korunmakta ve sonrasında ise azalmaya başlamaktadır. İsimlendirmenin dışında konuşmada akıcılık da yaşla birlikte azalma göstermektedir (31).

Vizyospasyal beceriler iki veya üç boyutlu uzaysal verileri anlamayı sağlamaktadır. Vizüel konstrüksiyon becerisi, farklı parçaları bir araya getirerek anlamlı bir bütün oluşturabilmekle ilgilidir. Vizyospasyal becerilerde yaşlanma ile azalma göstermemektedirler (31).

2.3.1.6. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler kişinin bağımsız bir şekilde amaca yönelik, uygun hareketleri başarıyla sergileyebilmesi ve kendi kendine bakabilmesini sağlayan fonksiyonlardır. Bu fonksiyonların arasında farkındalık, problem çözme, planlama, akıl yürütme ve organize olma sayılabilir. Yürütücü işlevlerin bazıları yaşam boyu azalma göstermezken bazı işlevler azalma göstermektedir. Kavram oluşumu ve soyutlama fonksiyonları 70 yaşlarından sonra azalmaya başlamaktadır. Bunun yanı sıra yaşlanma, inhibisyonu da olumsuz yönde etkilemektedir (31).

2.3.1.7. Yaşlanma ile İlgili Teoriler

Altmışbeş yaş üzeri bireylerin çoğunluğunda HKB veya demans gelişmemektedir. Yaşlanmaya bağlı gelen kognitif değişiklikler bireyler arasında değişkenlik göstermektedir ve bu değişkenliğin sebebini % 60-70 oranında genetik farklılıklar oluşturmaktadır. Genetik faktörler dışında; hastalıklar, fizyolojik özellikler ve görme-işitme kaybı gibi faktörler de kognitif kaybı hızlandırmaktadır. Bu bilgiler ışığında çevresel bazı faktörleri düzenleyerek yaşlanmaya bağlı kognitif kayıpları azaltmanın veya önlemenin mümkün olduğu düşünülmektedir. Bu modifiye edilebilir faktörlerden biri de yaşam tarzıdır. Yaşam tarzı-kognisyon hipotezine göre aktif hayat ve bazı aktivitelere katılmak kognitif kayıp ve demansa karşı koruyucudur; ancak bu konuda yapılan fazla çalışma bulunmamaktadır. Yaşam tarzı-kognisyon hipotezi ile ilgili başka bir sorun da hangisinin daha önce gerçekleştiği konusudur: bir birey aktivitelere katıldığı için mi demanstan korunmuştur yoksa demans olduğu için mi aktivitelere katılamamaktadır? Henüz bu soruya net bir cevap verilememiştir. Yapılan çalışmalarla birlikte artık Alzheimer hastalığının preklinik evrede patolojik bulgularının ortaya çıktığı bilinmektedir ve kognitif açıdan normal olarak değerlendirilen bir bireyin aslında preklinik evrede olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (31).

2.3.1.7.1. Beyin Rezervi

Kognitif kaybı önlemek için öne sürülen bir diğer teori ise beyin rezervi teorisidir. Bu teoriye göre; bazı bireylerin beyinde meydana gelen değişimlere adaptasyonunun daha iyi olduğu ve bunu sağlayan beyin rezervinin de eğitim düzeyi,

sosyal yaşam, sosyoekonomik düzey ve zekâ ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Genetik olarak belirlenen beyin volümü, nöron sayısı ve sinaps yapısı gibi özellikler ise pasif rezerv olarak adlandırılmaktadır. Beyinde meydana gelebilecek patolojik değişimlere karşı adaptasyonu sağlayabilecek olan nöron organizasyonu ve plastisite gibi özellikler ise aktif rezerv olarak tanımlanmaktadır. Kognitif kayıp ile ilgili olan başka bir teori [“Scaffolding Theory of Aging and Cognition” (STAC)], nöronal yapı ve fonksiyonlarda oluşan değişimlere yanıt olarak alternatif yolaklar ve frontal aktivasyonda artışla karakterize bir adaptasyon mekanizmasıdır. “Scaffolding” bilişsel işlevleri yerine getirebilmek için alternatif nöronal iletişim yollarının gelişimini ve kullanımını içeren, yaşam boyu görülmekte olan ve beynin yaşlanması sırasında bilişsel fonksiyonları korumayı amaçlayan adaptif bir mekanizmadır (31).

2.3.1.7.2. Yaşlanma ve Kognisyonun Katlanma Teorisi (Scaffolding Theory of Aging and Cognition)

Yaşlanma ve Kognisyonun Katlanma teorisi modelinde; beynin adapte olması gereken amiloid birikimi, atrofi ve dopamin reseptör deplesyonu gibi birçok durum söz konusudur. Adaptasyon sürecinde beyin alternatif nöral yolakları (scaffold) kullanmaya çalışmaktadır ve böylece de kognitif fonksiyonların korunması sağlanmaktadır. Ayrıca nörogenez, sinaptogenez ve anjiogenez de yaşlanmayla azalmaktadır ve alternatif yolakların aktivasyonuna katkı sağlamaktadır. Scaffolding, sadece yaşlanmayla birlikte görülen bir mekanizma değildir; çocukluk ve erişkinlik çağlarında da yeni bir beceri edinildikçe yolaklar artmaktadır. Scaffolding yaşam boyu meydana gelen bir değişimdir ve hem nörogelişimsel hem nöroanatomik süreçle de yakından ilgilidir. Yaşa bağlı olarak volüm kaybında en son kazanılan becerinin ilk kaybedileceği öngörülmektedir (‘’Last in, first out’’) (32).

2.3.2. Normal Yaşlanma

Normal yaşlanma sürecinde beynin volümü, girus ve beyaz cevher miktarı azalmaktadır ve beyin volümündeki azalmanın kognitif fonksiyonlar üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır (33, 34). Beyindeki volüm azalması 40 yaşından sonra her dekadda bir % 5 civarındadır ve yaşla birlikte bu oranın arttığı öngörülmektedir (35). Yaşa bağlı olarak; nöron kaybından çok nöronlarda küçülme, sinaps sayısında azalmaya bağlı olarak kortikal incelme ve beyin hacminde ilerleyici azalma meydana gelmektedir. Nöronlarda meydana gelen değişimlerin tamamı sinaps dansitesinde

azalmayla sonuçlanmaktadır. Gri cevherde volüm kaybı beynin tüm bölgelerinde eşit olmamaktadır. Superior paryetal, inferior temporal ve prefrontal kortekste hacim kaybı, oksipital korteks gibi bölgelere göre daha fazla olmaktadır. Beyaz cevherde ise miyelin kaybına bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler görülmektedir. Beyaz cevherde meydana gelen hacim kaybı, gri cevherden farklı olarak neredeyse tüm beyin bölgelerinde aynı paterndedir (31, 36).

Yapılan nörolojik görüntülemelerde, volüm azalmasının en çok kaudal, hipokampüs, serebellum ve prefrontal bölgelerinde olduğu; entorhinal korteks ve vizüel kortekste ise volüm azalmasının minimal olduğu gösterilmiştir. Normal yaşlanma sırasında, hasarlı hücrelerin yanındaki sağlam hücreler kompensasyon sağlayabilirler ya da hasarlı hücrede hücre gövdesi hasarlanmadıysa dendrit ve aksonlar rejenere olabilir; ancak bu süreç diyabet, yüksek arteriyel kan basıncı ve yaşam biçiminden etkilenmektedir. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan bu süreçte, nöron hücre ölümünde aşırı artış beklenen bir durum değildir ve meydana gelen değişiklikler daha çok plastisite kaybı ile kendini göstermektedir. Normal yaşlanma sürecinde aynı zamanda epigenetik değişiklikler de meydana gelmektedir ve bu epigenetik değişimler, sinaptik yapı-fonksiyon ve kognisyondaki değişikliklerle ilişkilidir. Histonların epigenetik modifikasyonunda asetil, ubikitin, metil ve fosfat gruplarının eklenmesi veya çıkarılması söz konusudur. Bu modifikasyonlar ile kromatin yapı ve konformasyonu değişmektedir ve böylece genlerin transkripsiyonu düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda asetilasyonun yetersiz olmasının uzun dönem hafıza kayıplarıyla korele olduğu gösterilmiştir (37).

2.3.3. Nörodejeneratif Yaşlanma ve Beyin

Normal yaşlanma süreci ile nörodejeneratif hastalıklarda meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında, hücre ölümü ve beyin hasarı açısından anlamlı fark bulunmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma ve risk faktörlerinin kompleks etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır (30). Polimorfik gen etkileşimleri de en az çevresel faktörler ve yaşlanma kadar etkin bir risk faktörüdür (38). Yaşa bağlı demansta ise tipik olarak yavaş başlangıç vardır ve atrofi yıllar sonra kliniğe yol açmaktadır. Atrofi paterni, Alzheimer hastalığında rastgele değildir ve genellikle yavaş seyirli olmaktadır. Öncelikle entorinal korteks ve hipokampüsten başlayarak medial parietal, lateral temporal ve frontal bölgeye sonra tüm kortekse yayılım göstermektedir (39). Yaşlanma sırasında meydana gelen ilk hücresel kompensasyon mekanizmalarından biri mitokondriyal oksijen tüketiminin artmasıdır. Ancak bu durum serbest radikallerin artmasına yol açmaktadır ve telomerlerin boyunu kısaltarak nöron ömrünü kısaltmaktadır (40). Ancak bu değişimler tek başına demans gelişiminden sorumlu değildir; serbest radikallerin artması ve nöron sayısının

azalmasının da katkısı vardır. Nöron sayısında azalmanın da cinsiyete bağlı değiştiği öngörülmektedir (41). Hasar alan nöronun gövdesi hasar almadıysa dendritler ve aksonlar kendini yenileyebilir; ancak bu süreç diyabet, yüksek arteriyel kan basıncı ve yaşam biçiminden etkilenmektedir (42). Rejenerasyon olmadığı takdirde, nöron ölümü nedeniyle dendritlerde sinaps sayısını koruyabilmek adına anormal yapı meydana gelebilmektedir veya dendrit plastisitesi bozularak sinaps kaybı yaşanabilmektedir (28). Nöron kaybı, gri cevher volümünde azalmanın nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Amiloid β birikimi, tüm Alzheimer tanılı hastalarda görülmektedir ve nöron ölümüne yol açmaktadır. Sağlıklı yetişkinlerin % 20-30'unun korteksinde amiloid β bulunmaktadır ve bu bireylerin ileride Alzheimer tanısı alacağı öngörülmektedir (31). Yaşla beraber beyaz cevher lezyonları ve serebrovasküler olaylar da artmaktadır. Beyaz cevher lezyonları daha çok frontal lob tutulumu yapmaktadır ve kognitif değişimlere de yol açabildiği gösterilmiştir (28, 43).

2.4. Demans

2.4.1. Demans Tanımı

Demans sözcüğü, Latince kökenli akıl anlamına gelen 'mentia' kelimesinden türetilmiştir ve 'kişinin aklını yitirmesi' anlamına gelmektedir. Bu tanım ilk kez, 13. Yüzyılda Anadolu'da kullanılmıştır. Klinik tanı için 2013'te yayımlanan DSM-V'te, demans bulgular fark edilmeden önceki yaşamı ve günlük aktiviteleri ile karşılaştırıldığında; öğrenme ve hafıza, konuşma, dikkat, motor fonksiyon, sosyal kognisyon gibi bir veya daha fazla alanda yeti kaybı olarak tanımlanmıştır (2) (Bkz. Ek 1). Bazı bireylerde demans bulgularını taklit eden durumlar ortaya çıkabilir. En sık olarak depresyon, deliryum, ilaç yan etkileri, hipotiroidi, vitamin eksiklikleri ve alkol bağımlılığı bu duruma yol açmaktadır (Bkz. Ek 3). Bu durumlarda tedavi edildiğinde demans geri dönüşlüdür. Geri dönüşümü olmayan demans bulguları ise birçok farklı duruma bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir ve en sık nedeni nörodejenerasyondur. Demans, genel olarak yaşlanmayla beraber ortaya çıkan bir durumdur ve ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte sıklığı artmaktadır. "World Alzheimer Report 2015"te demans prevalansı 60-64 yaş için % 0.9-2.2; 85 yaş ve üzeri için % 24.7-29.4 olarak verilmiştir. Günümüzde, tüm dünyada yaklaşık 50 milyon demans hastası olduğu ve bu sayının 2030 yılında 75 milyona ulaşacağı, 2050 yılında ise gelişmiş ülkelerde ileri yaş popülasyonunun % 26, 15 yaş altı popülasyonun ise % 16 olacağı ve demans tanılı bireylerin sayısının 135 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (34, 44, 45). Bu nedenle demans farkındalığının artması, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

2.4.2. Demans Sınıflandırması

Demans farklı yaklaşımlarla, farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Genel olarak altta yatan patolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer demans, primer olarak sadece serebral korteks tutulumu olan hastalık grubudur (Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, Huntington hastalığı vs.). Sekonder demans ise beyin dokusuna zarar veren durumlar için kullanılmaktadır (vasküler olaylar, metabolik hastalıklar, normal basınçlı hidrosefali vs.) (Bkz. Tablo 2). Yaşa göre sınıflandırıldığında demans, erken başlangıçlı demans ve geç başlangıçlı

demans olarak iki gruba ayrılmaktadır. Altmış beş yaş altı erken başlangıçlı demans olarak kabul edilirken, 65 yaş ve üzeri geç başlangıçlı demans olarak kabul edilmektedir.

2.4.2.1. Erken Başlangıçlı Demans

Erken başlangıçlı demans, bireylerin kognitif durumunu ve davranışlarını progresif olarak etkileyen nörolojik bir sendromdur. Genellikle 45-64 yaş arasında başlamaktadır ve en sık görülen semptomları davranış değişiklikleri, kognitif yetmezlik ve eşlik eden psikiyatrik problemlerdir. Yaklaşık olarak 45-64 yaş aralığındaki her 100.000 kişiden 67-98'inin erken başlangıçlı demans tanısı olduğu tahmin edilmektedir ve artan farkındalık sebebiyle bu rakamın artması beklenmektedir (46). Erken dönemde görülen semptomların davranış değişimi, psikoz veya depresyon şeklinde olması nedeniyle genellikle tanı atlanmaktadır. Kognitif yetmezlik bazı hastalarda son evreye kadar çıkmayabilir (47). Birçok nörodejeneratif hastalık erken başlangıçlı demansa yol açabilir. Ancak erken başlangıçlı demansın en sık nedenleri: erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, vasküler demans ve frontotemporal demanstır. Alfa sinüklein patolojileri, Huntington hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve travmatik ensefalopati gibi başka durumlarda da demans görülebilir (48).

2.4.2.1.1. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı hem erken hem de geç başlangıçlı demansın en sık nedenidir. Klinik olarak yakın hafıza kaybına eşlik eden psikiyatrik ve motor bulgular vardır. Tanı klinik ve radyolojik görüntüleme ile konulabilmektedir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık % 1-6'sını oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı yaklaşık % 60 oranında kalıtsaldır ve otozomal dominant kalıtım göstermektedir (49). Ailesel erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında karakteristik olarak üç gen ön plandadır: PSEN1, PSEN2 ve APP.

2.4.2.1.2. Vasküler Demans

Vasküler demans, sistemik vasküler patolojiler sonucu ortaya çıkar. Tüm demansların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır ve genellikle Alzheimer hastalığına da eşlik edebilmektedir. Serebrovasküler olay sonrası demans gelişmesi için risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara ve SVO sonrası kalıcı kognitif kayıp olması şeklinde sıralanabilir (48). Daha genç hastalarda serebrovasküler risk dışında serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati (CAA) de demansa neden olabilir (50). CADASIL ve CAA için aktif bir önlem ve tedavi bilinmese de genel olarak vasküler demans; hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi kontrolü ve antikoagülan tedavisi ile önlenebilir (48).

2.4.2.1.3. Lewy cisimcikli Demans

Beyinde alfa sinüklein proteininin birikmesi ile semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bazen Alzheimer hastalığına eşlik edebilmektedir ve bu nedenle bazı semptomlar ortaktır. Ancak başlangıç daha çok uyku bozuklukları, görsel halüsinasyonlar, yavaşlama-yürüme problemleri ve Parkinson benzeri bulgularla olmaktadır.

2.4.2.1.4. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans, nörodejeneratif hastalıklar içinde erken demansın en sık ikinci nedenidir. Frontal ve/veya temporal lobda atrofi ile karakterize bir hastalıktır. Semptomlar tutulan loba göre değişiklik göstermektedir. Frontal lob tutulumu davranış değişimi ile karakterizeyken temporal lob tutulumu kendini konuşmada bozulma ile göstermektedir.

Tablo 2. Demans hastalıklarının sınıflandırılması (119).

DEMANS TİPLERİ:

Primer (Dejeneratif) Demanslar:
a. Alzheimer hastalığı (AH)
b. Lewy cisimcikli demans (LCD)
c. Frontotemporal demans (FTD)
– Nonspesifik fokal atrofiler
– Pick hastalığı
– Kromozom 17 FTD
– Amiyotrofik lateral skleroz (ALS)
d. Motor bozuklukla birlikte (subkortikal)
– Progresif supranükleer paralizi (PSP)
– Huntington hastalığı
– Talamik demans
– Kortikobazal dejenerasyon (CBD)
– Multisistem atrofisi (MSA)
– ALS-Parkinson-Demans kompleksi
– Wilson hastalığı
– Hallervorden Spatz hastalığı
e. Prion hastalıkları
– Creutzfeldt-Jakob hastalığı
– Gerstman –Straussler- Scheinker hastalığı
– Fatal familyal insomnia
f. Çeşitli pediatrik demanslar
– Kufs hastalığı
– Gaucher hastalığı
– Niemann-Pick hastalığı
g. Diğer ender demanslar
– Limbik demans

Sekonder Demanslar
a. Vasküler demanslar
– Multiinfarkt demans
– Binswanger hastalığı
– Stratejik infarkt demansı
– CADASIL
b. Normal basınçlı hidrosefali (NBH)
c. Toksik metabolik demanslar
– Wernicke-Korsakoff hastalığı
– B12 vitamini eksikliği
– Hipotiroidi
– Kronik karaciğer hastalığı
– Organik çözücülere maruz kalma
– İlaçlar
d. İnfeksiyonlar
– Herpes simpleks virüs (HSV) ensefaliti
– Nörosifiliz
– Kronik menenjitler
– HIV-Demans kompleksi
– Whipple hastalığı
e. Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
– Neoplastik durumlar
– Subdural hematom
f. Otoimmün-inflamatuar hastalıklar
– Multipl Skleroz (MS)
– Behçet hastalığı
– Diğer sistemik vaskülitler
– Paraneoplastik limbik ensefalit
– Granülomatöz anjiitis
– Primer sinir sistemi vasküliti

2.4.3. Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri

Risk faktörleri kabaca değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki grupta toplanabilir. Değiştirilemeyen risk faktörleri; aile öyküsü, genetik faktörler ve yaş olarak sınıflandırılabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise kardiyovasküler risk faktörleri ve yaşam tarzı olarak sınıflandırılabilir. Fiziksel aktivite, birileriyle yaşamak koruyucu iken; düşük eğitim düzeyi, çalışmamak demans için risk faktörüdür.

Değiştirilemeyen en önemli risk faktörü yaştır. Özellikle 60 yaşından sonra demans insidansı artmaktadır. Demans gelişimi açısından en iyi bilinen genetik faktör, APOE Ɛ4 alleline sahip olmaktır. Özellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında ve frontotemporal demans tanılı hastalarda APOE Ɛ4 allel sıklığının arttığı gösterilmiştir (51).

Beynin vücudun yaklaşık %2'sini oluştururken enerji ve oksijen tüketiminin en çok olduğu organ olması nedeniyle kardiyovasküler risk faktörleri, vaskülarizasyonu bozarak ya da serebrovasküler olaylara yol açarak demansa neden olabilir. Bu faktörler diyabet, orta yaşta obezite, sigara, hipertansiyon ve yüksek kolesterol düzeyidir. Diyabet vasküler olaylara ek olarak hücrede yarattığı hasar nedeniyle de demans riskini arttırmaktadır (52, 53). Bazı çalışmalarda diyabet prekürsörü olarak da kabul edilen insülin direncinin de demans riskini arttırabileceği belirtilmektedir (3).

Obezite ile demans arasındaki ilişki yaşa bağlı olarak değişmektedir. Orta yaşlılık döneminde obez olmak artmış riskle ilişkili iken ilerleyen yaşlarda fazla kilolu ya da obez olmak riski azaltmaktadır (54). İki bin on beş yılında yapılan retrospektif bir çalışmada orta yaş çağında fazla kilolu olmanın riski azalttığı; buna karşın orta yaşlarda zayıf olmanın ise riski arttırdığı bildirilmiştir (55).

Hipertansiyonun kognitif fonksiyonların azalması üzerinde etkisi vardır; ancak hipertansiyon tedavisinin etkili olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalarla ortak bir kanıya varılamamaktadır (54). Orta yaşta kontrolsüz hipertansiyon demans riskini arttırırken ileri yaşta başlayan hipertansiyonun, obezitede olduğu gibi koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (56, 57). Hem orta hem ileri yaşta yüksek kolesterol seviyesine sahip olmak ve demans arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda net bir sonuç elde edilememiştir. Aynı biçimde, statin tedavisi için yapılan çalışmalarda da alınan sonuçlar birbirini desteklememektedir. Bu nedenle hiperlipideminin demans üzerine etkisi bilinmemektedir (54).

Yaşam tarzını etkileyen faktörler: sigara, fiziksel aktivite, diyet, alkol, kognitif egzersiz, sosyal ilişkiler olarak sıralanabilir. Sigara içimi demans riskini arttırırken sigarayı bırakmak riski tekrar azaltmaktdır (58). Fiziksel aktivite demans riskini azaltır ancak bu egzersizler düzenli olmalı ve bireyi daha çok dinç kılmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda sağlıklı ve hareketsiz bireylere egzersiz yaptırıldıktan sonra kognitif yetersizlik görülmüştür; bu nedenle yapılan egzersizin kişiye uygunluğu, niteliği, sürekliliği ve yoğunluğu da oldukça önemlidir (59-61). Diyetin demans

üzerindeki etkisini belirlemek, vitaminler, besin destekleri, yiyecek ve mutfak çeşitliliği nedeniyle zor olsa da Akdeniz mutfağı koruyucu beslenme tarzı olarak gösterilmektedir (62). İleri yaşta az veya orta derecede alkol alımının koruyucu olabileceği bildirilmiştir (63). Kognitif egzersizlerin her ne kadar koruyucu etkisi olduğu düşünülse de yapılan çalışma ve analizler sonucu itibariyle fiziksel aktivite ile benzerlik göstermektedir (54). Sosyal durum hakkında yapılmış çok fazla çalışma olmasa da ekip çalışması, herhangi bir sosyal etkinliğe üye olma ya da düzenli yapılan etkinlikler demans riskini azalttığı bilinmektedir; ancak 2012'de yapılan bir çalışmada sosyal durumun demans veya kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (64). Diğer risk faktörleri arasında; eğitim süresi, travmatik beyin hasarı, depresyon ve uyku düzeni yer almaktadır. Eğitim süresi, en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisidir ve düşük eğitim düzeyi yüksek demans riski ile ilişkilidir. Bazı araştımacılar uzun süreli eğitimin kognitif rezervi arttırdığına inanmaktadır ve böylece nöronlar arası bağlantıların artmasıyla beyin kompleks işleri yerine getirebilmek için alternatif yolaklar kullanılabilmektedir. Eğitim hayatının kısa olması beraberinde düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme ve kardiyovasküler risk faktörlerini de getirmekte ve böylece de demans riskini arttırmaktadır. Orta veya ağır beyin hasarı demans riskini arttırmaktadır. Depresyon öyküsünün demans riskini arttırdığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır ancak depresyondan bağımsız olarak kognitif yetmezlikte de depresif bulgular görülebilir. Bu sebeple depresyon ve demans arasındaki ilişki net değildir. İnsomnia ve uyku apnesi gibi uyku bozukluklarında demans riskinin arttığı, uyku apnesi durumunda CPAP tedavisi ile bu riskin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır ancak mekanizması net değildir (54).

2.5. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)

Hafif kognitif bozukluk, bireyin ve yakınlarının fark edebildiği ancak hastanın günlük yaşantısını etkilemeyecek düzeyde hafıza problemlerinin olması olarak tanımlanmaktadır. Altmışbeş yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık %15-20'sinde HKB bulunmaktadır. Hafif kognitif bozukluk olan bireylerde, olmayan bireylere göre daha fazla Alzheimer hastalığı geliştirme riski bulunmaktadır. Bu nedenle 2011'de revize edilen Alzheimer tanı kriterlerine göre Alzheimer hastalığının erken evresi olarak kabul edilmektedir. Hafif kognitif bozukluk tanısında hastanın kendisi veya bir başkası tarafından fark edilen kognitif değişiklik, hastanın yapılan kognitif testlerde eğitim düzeyine göre beklenenden daha düşük performans, özellikle Alzheimer hastalığına ilerlemesi beklenen bireylerde epizodik hafızada kayıp, fonksiyonel

yeteneklerin korunmuş olması, alışveriş yapma veya fatura ödeme gibi kompleks fonksiyonel yeteneklerde hafif bozukluk ve demans olmaması göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastadaki kognitif değişiklikler hafif olmalıdır ve sosyal veya mesleki fonksiyonellikte anlamlı bir azalma olmamalıdır. Bazen kognitif bozukluklar reversible sebeplerle ortaya çıkmaktadır; bu sebeplerin arasında depresyon, deliryum, normal basınçlı hidrosefali, hiponatremi gibi metabolik durumlar, epilepsi, enfeksiyon, ilaç veya alkol bağımlılığı, kullanılan ilaçların yan etkileri bulunmaktadır (65). Hafif kognitif bozukluk tanılı hastaların %35-85'ine nöropsikiyatrik semptomlar eşlik edebilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. En çok görülen semptomlar depresyon, anksiyete, iritabilite, apati ve ajitasyon olarak sayılabilir (66, 67). Hafif kognitif bozukluğun getirdiği en önemli problem artmış demans riskidir. Birçok çalışmada demansa ilerleme oranının %20-40 olduğu ve HKB olan bireylerin kognitif açıdan normal bireylere göre daha fazla demans geliştirdiği bildirilmiştir. Hafif kognitif bozukluk olan bireylerde demans gelişimine neden olabilecek risk faktörleri araştırıldığında HKB ya da demans için risk faktörü olarak kabul edilen etkenler dışında risk faktörü tanımlanmamıştır. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise daha sonra düzelme gözlemlenmiştir; ancak yine de bu hastalarda altta yatan bir patolojinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Hafif kognitif bozukluğun geri dönüşümünde etkili olabilecek nedenler arasında yüksek MMSE skoru ve sigara-alkol gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gibi etkenler sayılabilir (68). Hastada var olan HKB'a Alzheimer hastalığı ile ilişkili diyebilmek için, HKB'a neden olabilecek primer nedenler dışlanmalıdır; ayrıca hastada Aβ biomarkerlarının pozitif olması da prognoz tahminine yardımcı olmaktadır (69). Hafif kognitif bozukluğun demansa ilerleyip ilerlemeyeceğini en iyi gösteren BOS belirteci Amiloid β42/Total tau oranının bozulması veya her iki belirtecin de anormal seviyelerde olmasıdır (70). Parkinson, vizüel halüsinasyonlar ve REM uyku bozukluklarının görülebildiği Lewy cisimcikli demans, vasküler kognitif yetmezlik düşündüren multiple vasküler risk faktörleri veya serebrovasküler hastalık öyküsü, öncelikli olarak frontotemporal dejenerasyonla ilişkili olan davranış veya dil problemleri, prion hastalığı, neoplazmlar veya metabolik hastalıkları düşündüren haftalar veya aylar içinde kognitif fonksiyonlarda çok hızlı düşüş olması HKB için diğer nedenler arasında sayılabilir. Yine de bu hastalıkların özellikle ileri yaşlarda Alzheimer hastalığı ile birlikte görülebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Hafif kognitif bozukluk tanısı koyarken zorluklardan biri vasküler patoloji varlığı olmasıdır; çünkü vasküler patolojiler Alzheimer hastalığına sıklıkla eşlik etmektedir (69).

2.6. Demans, Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı'nda Kullanılan Biyobelirteçler

Biyobelirteçler tanım olarak ölçülebilir, spesifik bir hastalığın patogenezi ile ilişkili olan ve hastalığın tanısı için indikatör olan verilerdir. Biyobelirteçler Alzheimer hastalığında; tanı için direkt kanıt veya sinaps disfonksiyonu ve nörodejenerasyonu göstermesi ile indirekt kanıt, hastalığın evresi veya prognozunu belirlemede yardımcı ve bazen de alternatif bir patolojik sürecin olup olmadığını göstermede kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığı tanısı açısından; Amiloid görüntüleme, BOS Amiloid β42 seviyesi kanıt niteliğindedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi (FDGPET), single-photon pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve BOS tau seviyeleri de indirekt olarak sinaps disfonksiyonu ve nörodejenerasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bunların yanı sıra klinik kullanıma girmemiş olan biyobelirteçlerin geliştirilmesi için çalışmalar da devam etmektedir. Bu biyobelirteçlerin arasında plazma amiloid β42 ölçümü, oksidatif stres belirteçleri, spektroskopi, fonksiyonel MRG ve manyetik rezonans perfüzyon bulunmaktadır.

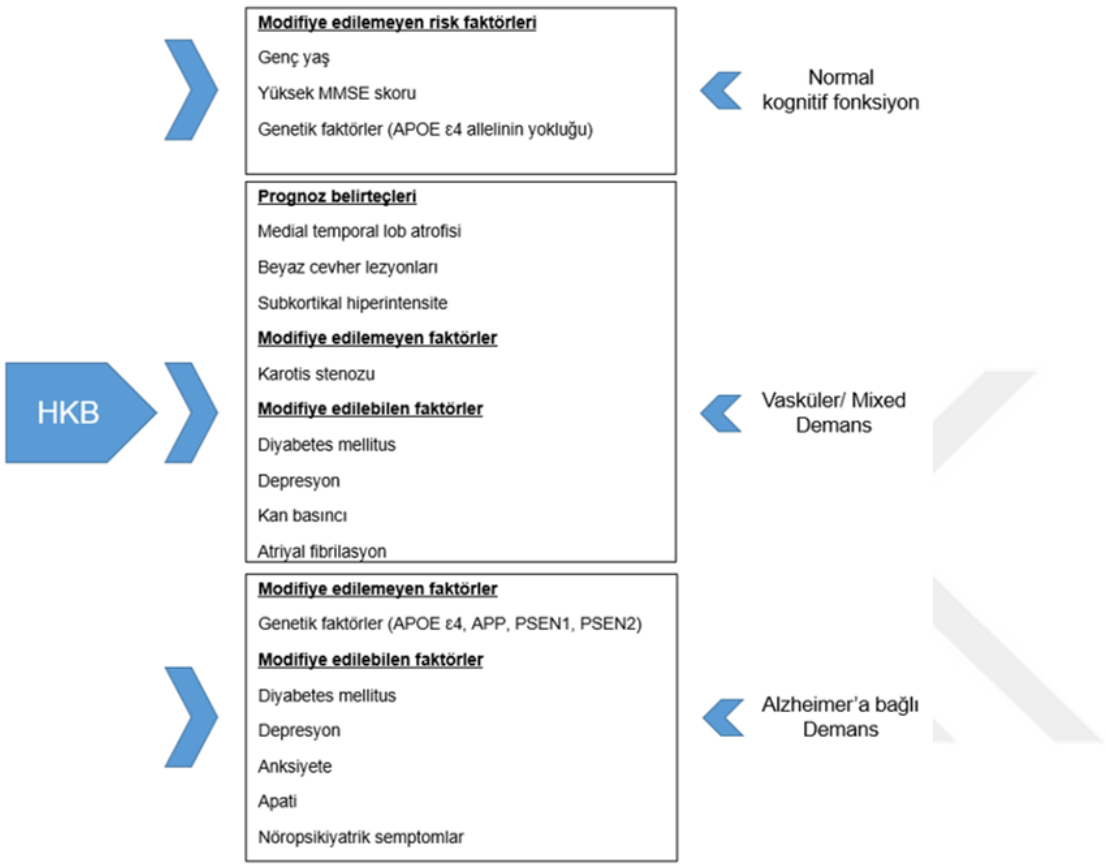
Alzheimer hastalığında, amiloid proteini suda çözünemeyen fibriller oluşturarak ekstraselüler ortamda birikmektedir. Meydana gelen amiloid β birikimini gösteren biyobelirteçler bulunsa da beyindeki Amiloid β birikimini tam olarak gösterebilen bir test henüz geliştirilememiştir. Amiloid β42 proteini plaklar halinde beyinde birikmeye başladığında, BOS'taki seviyesi düşmektedir. Yapılan çalışmalarda BOS'ta düşük amiloid β42 seviyesinin Alzheimer hastalığı için %90 özgüllüğe ve %85'ten fazla duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir. Amiloid β birikimi tek başına kognitif yetmezliğe yol açmak için yeterli değildir; bu nedenle de nörodejenerasyonu gösterebilecek biyobelirteçlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla kullanılmakta olan yöntemler MRG, FDGPET ve BOS tau seviyesinin ölçümüdür (70).

2.6.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Diğer biyobelirteçlere göre yapısal MRG ile ilgili literatürde çok daha fazla veri bulunmaktadır. Serebral atrofi ve nöronal kayıp arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda MRG ile yapılan volümetrik ölçümler oldukça faydalı bilgiler sağlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen bulgular sadece

Alzheimer hastalığı tanısında değil, aynı zamanda da HKB'un demansa ilerleyip ilerlemeyeceği hakkında da bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır (70).

Tablo 3. Hafif Kognitif Bozukluk ve ilişkili risk faktörleri (67).



2.6.2. Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

Beyin metabolizma hızı doğrudan sinaptik aktivite ile ilişkilidir ve dejenerasyon olan bölgelerde bu nedenle metabolik aktivitenin azalması beklenmektedir. Metabolik aktiviteyi gözlemlemek amacıyla, beynin enerji kaynağının glikoz olmasından faydalanılmakta ve işaretlenmiş glikoz molekülleri kullanılarak pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yapılmaktadır. Alzheimer hastalarında tipik olarak bilateral temporoparyetal asosiyasyon bölgelerinde, serebral atrofiye bağlı olabilecek hatalar düzeltildiğinde bile hipometabolizma görülmektedir. Florodeoksiglikoz pozitron emisyon Tomografisi (FDG-PET) görüntülemesindeki bu karakteristik patern, hastalarda henüz herhangi bir klinik semptom olmadan ortaya çıkabilmektedir ve bu olasılık, daha çok APOE4 taşıyıcılığı olan bireylerde yüksektir.

Hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarında ise hipometabolizma olması, hastanın demans geliştirme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (70).

2.6.3. Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

'Single foton emisyon bilgisayarlı tomografi' (SPECT), radyoligandları kullanarak beynin perfüzyonu hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Beyin metabolizmasının beyin perfüzyonuyla da ilişkili olması nedeniyle FDG-PET ile aynı amaçla kullanılmaktadır. Single foton emisyon bilgisayarlı tomografi, daha kolay uygulanabilir ve daha ucuz bir test olması sebebiyle avantajlı olsa da PET testinin rezolüsyonu çok daha yüksektir. Alzheimer hastalığı'nda, PET ile uyumlu olarak SPECT görüntülemede posterior temporoparyetal asosiyasyon bölgelerinde hipoperfüzyon görülmektedir. Hafif kognitif bozuklukta saptanması halinde de yine demans geliştirme açısından hastanın yüksek riskte olduğunu göstermektedir (70).

2.6.4. BOS Tau Seviyesi

Tau proteini, Alzheimer hastalarında nöronlarda birikerek nöron aktivitesini bozmaktadır ve böylece de tau proteininin ekstraselüler ortama salınımı artmaktadır. Bu nedenle tau proteininin BOS seviyesinin artması beklenmektedir. Beyin omurilik sıvısında artmış tau seviyesi, Alzheimer hastalığını taklit edebilen depresyon, alkole bağlı demans ve Parkinson gibi hastalıkların ayırıcı tanısında faydalı olmaktadır; ancak yine de artmış BOS tau seviyesi Alzheimer hastalığına spesifik değildir ve inme, travmatik beyin hasarı gibi durumlarda da yükselebilmektedir. Bu gibi durumlarda da ayırıcı tanıda BOS fosforile tau seviyesi yardımcı olmaktadır; çünkü Alzheimer hastalığında görülen nörofibriler yumaklarda fosforile tau önemli bir komponenti oluştururken, diğer durumlarda artmamaktadır. Fosforile tau seviyesi aynı zamanda frontotemporal demans (FTD) ve Lewy cisimcikli demans ayrımının yapılmasına da yardımcı olabilmektedir. Hafif kognitif bozuklukta artmış BOS tau seviyesi demans için artmış bir risk faktörüdür (70).

2.6.5. Non-amiloidojenik Yolak Biyobelirteçleri

Biyobelirteçlerin diğer bir kullanım amacı da kognitif yetmezliğe yol açan diğer patolojileri dışlamaktır. Yapısal MRG volüm kaybının dışında var olan enfarktları, serebrovasküler beyaz cevher hastalıklarını, hidrosefali, tümöral lezyon ya da subdural hematom gibi altta yatabilecek diğer hastalıkları da gösterebilmektedir. Frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demans hastalıklarında FDG-PET ve

SPECT, farklı hipometabolizma ve hipoperfüzyon paternleri göstermektedir. Klinik kullanımı yaygınlaşsa da Alzheimer hastalığının tanısında kullanılmakta olan biyobelirteçlerin bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. (Bkz. Tablo 4) (70).

Tablo 4. Alzheimer biyobelirteçlerinde kısıtlamalar (70).

Alzheimer biyobelirteçlerinde kısıtlamalar
1. Daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır
2. Otopsi çalışmalarıyla doğrulama yapılmalıdır.
3. Çalışmalara ait 1 veya 2 yıla kadar takip verisi gereklidir.
4. BOS biyobelirteçlerini toplamak, değerlendirmek ve verileri standardize etmek çok zordur.
5. Biyobelirteçler nonspesifiktir.
6. Biyobelirteçlerin temporal kaynaklı olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir.

2.7. Alzheimer Hastalığı (AH)

Alzheimer hastalığı, yaşa bağlı ve geri dönüşümsüz bir beyin hastalığıdır ve klinik olarak bellek, konuşma, yüksek serebral işlevler ve görsel-uzaysal beceriler gibi birden çok sistemi etkileyen, bilişsel işlevlerde ilerleyici kayıp ile seyreden, nörolojik açıdan sinaps ve nöron kaybı, gliozis, amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumları ile karakterizedir. Alois Alzheimer, 1901 yılında evde kendine bakamaz duruma gelen Auguste Deter isimli bir kadın hastayı takip etmeye başlamış ve hastanın muayenesinde yönelim ve bellek bozukluğu ile okuma-yazma zorluğu saptamış. Hastanın ilk şikayetleri 51 yaşındayken unutkanlık ve paranoid düşünceler şeklinde başlamış ve belirtiler zamanla ilerleyerek halüsinasyonlar ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluklar da tabloya eklenmiş. 1906 yılında hastanın vefatı üzerine otopsi yapılmış. Hastanın beyninin mikroskobik incelemesinde, korteks normalden ince bulunmuş. Biri daha önce yaşlıların beyinlerinde de saptanan senil plaklar ve diğeri o devirde ilk defa kullanılan gümüş boya ile boyanan nörofibriler yumaklar olmak üzere iki anormal bulgu saptanmış. Bu bulgular ışığında Alois Alzheimer, demansların bir kısmının yaşlanmaya bağlı bir olay olmadığını, erken yaşlarda da ortaya çıkabilen bir hastalık olabileceğini belirtmiş ve bu durumu “Presenil Demans” olarak tanımlamıştır. Daha sonra ise kendisinin klinik şefi olan Emil Kraepelin tarafından hastalığa “Alzheimer hastalığı” adı verilmiştir.

Alzheimer Hastalığı, demansın en sık nedenidir ve kesin tanısı progresif demans öyküsü olan hastalarda otopside Alzheimer hastalığı’na özgü bulguların (nörofibriller yumaklar, nörotik plaklar, sinaps kaybı, granülovaküoler dejenerasyon ve Meynert’in bazal nükleusunda kolinerjik hücre kaybı ve arterosklerotilk değişiklikler) saptanması ile konulabilir. Alzheimer hastalığı’nın prevalansı 60

yaşından sonra her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Özellikle 85 yaş ve üzerinde vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ile birlikte görülebilmektedir.

Alzheimer Hastalığı genellikle yakın bellek bozukluğu ile başlamaktadır. Bu durum yakın hafızayı organize eden birinci nöronların dejenerasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Hastalığın beynin diğer bölgelerine yayılması ile birlikte dil, görsel fonksiyonlar, dikkat, yürütücü işlevler gibi kognitif fonksiyon bozuklukları ile günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar kliniğe eklenmektedir. Depresyon, ajitasyon, hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi psikiyatrik bulgular da hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Hafıza bozukluğu başlangıçta öğrenememe ve yeni hafıza oluşturamama şeklinde olup uzak hafıza korunmuştur. Kelime bulamama (anomi), yanlış kelime veya yerine kelime söyleme görülebilir. Alışveriş, para hesabı, yemek yapma, yol ve yön bulma, elbise seçme, ev işlerini yapma, okuma-yazma bozulabilir. Hastalığın seyri sırasında hastalar tüm bilişsel işlevlerini kaybederek yatağa bağımlı hale gelir. Bu nedenle hastayı klinikte değerlendirirken mutlaka aynı bilgi veya soruları tekrarlama, yakın zamanda olan olayları hatırlayamama, yemek yapma gibi kompleks işlerde zorlanma, beklenmedik bir sorunla başa çıkabilme, yolunu bulabilme, eşyaların yerlerini şaşırma, konuşmada zorlanma, kişilik veya davranış değişimi sorgulanmalıdır. Öz bakımda azalma, inkontinans, yürüme gibi fonksiyonların kaybolması da hastalığın ileri evrede olduğunu düşündüren bulgulardır. Nöropatolojik olarak AH'nda saptanan temel patolojik bulgular amiloid β plaklar ve nörofibriler yumaklardır. Amiloid plakların dağılımı önce neokortikal alanlardan başlamaktadır (71). Alzheimer hastalığı tanısındaki tüm gelişmelere rağmen, kesin tanısı için otopsi sırasında beyindeki spesifik değişimlerin gösterilmesi günümüzde de 'Altın Standard' olarak belirtilmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında, tanı kriterlerini karşılayan hastaların yaklaşık üçte birinde Alzheimer hastalığına ait beyin değişimlerinin olmadığı ve hatta klinik olarak normal olan hastaların yaklaşık üçte birinde semptom olmadığı halde beyin değişikliklerinin olduğu gözlemlenmiştir (72). Klinik anlamda tanı için şu anda mevcut olan basit ve kesin bir yöntem bulunmamaktadır (73). Klinikte tanı amaçlı yapılan testlerle birlikte % 85-90 doğruluk oranında tanı koymak mümkündür. Öncelikle tanı için, var olan kognitif bozuklukların nörolojik, psikiyatrik veya medikasyon sebebiyle olmaması gerekmektedir (3). Tıbbi özgeçmiş ve aile öyküsü, aile bireylerinin hasta hakkındaki gözlemleri, kognitif testler ve fizik muayene bulguları, diğer demans nedenlerini dışlayabilmek için yapılan kan ve görüntüleme testleri klinik tanıyı koyabilmek açısından yardımcı olmaktadır (73). Laboratuvarda, B12 vitamini ve tiroid fonksiyon testleri en çok uygulanan testler olmakla birlikte hastalardan tam kan sayımı,

karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kalsiyum düzeyi de mutlaka istenmelidir (74). Anamnez, muayene ve yapılan testlerle birlikte ayırıcı tanılar da dışlandıktan sonra, AH için yayınlanmış olan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Geçtiğimiz 30 yıl içinde tanı kriterleri birçok revizyondan geçmiş ve geliştirilmiştir. Araştırmalar sonucu ortaya çıkan bulgular ışığında da değiştirilmeye devam edecektir. İlk tanı kriterleri 1984'te *'United States National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*' (NINCDS-ADRDA) yayımlanmış ve bunu 1993'te '*International Classification of Diseases-10th edition*' (ICD-10), 1994'te '*American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*' (DSM-IV), 2007/2010'da '*International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD criteria*', 2011'de '*National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*', 2013'te '*American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V' (*DSM-V) ve 2014'te IWG takip etmiştir (75). ''National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association'' (NINCDS-ADRDA) kriterleri, 1984'ten bu yana en çok kullanılan tanı kriterleri olmakla birlikte postmortem incelemelere göre pozitif prediktif değeri %80 ve negatif prediktif değeri %60 olan bir kılavuzdur; ancak klinik manifestasyonların derinleşmesi ve Alzheimer hastalığı'nın progresyon doğasının açığa çıkarılmasıyla birlikte NINCDS-ADRDA kriterlerinin güncellenmesi ihtiyacı ortaya çıkmış ve 2011'de NIA-AA, bu kriterleri revize etmiştir (76). '*National Institute of Aging-Alzheimer's Association'*, hastalığı preklinik AH, AH-ilişkili HKB ve AH olarak 3 gruba ayırmıştır. Alzheimer hastalığı'nı ise ayrıca, çok benzeyen, benzeyen ve benzemeyen (sırasıyla 'highly likely', 'likely' ve 'unlikely') olarak sınıflandırılmıştır. Hastaları sınıflandırmada biyobelirteçler de kullanılmıştır. Preklinik Alzheimer hastalığı tanısı neredeyse tamamen biyobelirteçler üzerinedir, hafıza veya kognitif fonksiyonlarda herhangi bir kayıp bulunmamaktadır ve sadece araştırma amaçlı olarak kullanımı önerilmektedir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı tanısı içinse, klinik bulgular ve genetik mutasyonlar da söz konusudur. '*American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V'* ise, demansı major ve hafif nörokognitif hastalık (NKH) olarak yeniden gruplandırmıştır. Majör ve minör NKH arasındaki temel farklılık; günlük aktivitelerin etkilenip etkilenmemesidir. Nörokognitif hastalık, Alzheimer hastalığı'na bağlı olarak 'muhtemel' ve 'olası' olarak iki gruba ayrılmıştır. Biyobelirteçler, DSM- V'te tam olarak yer almamıştır ve kategorik açıdan NIA-AA'e göre daha geniştir (75) (Bkz. Ek 2, 4-7).

Günümüzde Alzheimer hastalığının ilerleyişini yavaşlatacak veya durduracak bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Birçok araştırmacı Alzheimer hastalığının seyrini durduran ve beyin fonksiyonlarını koruyan tedavilerin geliştirileceğine inanmaktadır. Tedavinin özellikle erken evrelerde başlaması çok önemlidir ve bu nedenle biyobelirteç araştırmalarına da hem tanı hem de tedavinin takibi açısından çok önem verilmektedir (3).

2.7.1. Alzheimer Hastalığı'nın Nöropatolojisi

Alzheimer hastalığı'nda, beyin makroskopisinde meydana gelen değişimler spesifik değildir (Bkz. Şekil 7). Atrofi ve korteks kalınlığında incelme göze çarpmaktadır. Amiloid ve nöritik (senil) plak AH'nda bulunan majör lezyondur (77). Lezyonların kortikal lokalizasyonu ile semptomlar arasında ilişki bulunmaktadır. Amigdala-hipokampüs hacmi hafıza performansı ve hastalığın şiddeti ile koreledir ve MTA arttıkça hastalığın şiddeti artmaktadır (78).

Nöritik plak fosforile tau içermekteyken amiloid plak ise 38-43 amino asitlik peptidlerden (Amiloid β) oluşmaktadır. Elektron mikroskopi çalışmalarına göre amiloid plaklar üç evreye ayrılmıştır: birinci evre, 'primitif plak'tır ve az sayıda amiloid fibril içermektedir; ikinci evre 'klasik veya matür plak'tır ve amiloid çekirdek oluşmuştur; üçüncü evre 'burnt-out' plaktır (77) (Bkz. Şekil 8). Alzheimer hastalığı'nda görülen plaklarda Aβ, sekonder yapısı β-tabaka olacak şekilde ve oligomerizasyon, fibril formasyonu, aggregasyon ve presipitasyon yaparak yer almaktadır. Oligomerlerin oluşumu metal iyonlarının varlığına bağlıdır ve bu metal iyonları indirgendiği için serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Daha sonra bu oligomerler amiloid plakları oluşturmaktadırlar. Aβ plak oluşumunun, Aβ oligomerlerinin toksisitesini nötralize etmek için ortaya çıkan bir fizyolojik yanıt olabileceği de düşünülmektedir. Alzheimer hastalığı'nda APP işlenmesiyle ortaya çıkan Aβ 42 miktarı Aβ 40'a göre artmaktadır. Çözünemeyen Aβ 42, plak yapısına katılmaktadır; ancak perivasküler amiloidlerde daha çok Aβ 40 saptanmıştır.

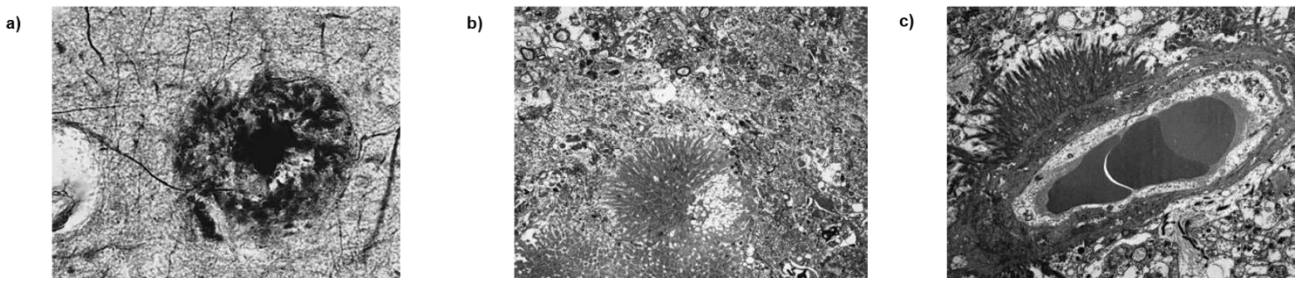
Plak morfolojisi lokalizasyona göre de değişebilmektedir: örneğin, gri cevher nükleuslarında daha küçük tanecikli inklüzyonlar meydana gelmekte ve bu inklüzyonlar da serebellumda lineer lezyonlar oluşturmaktadır. Aβ plak sayısı hastalığın şiddeti ile ilişkili değilken, plak formasyonu nöronal hasarla korele bulunmuştur. Aβ, hipokampal nöronlara direkt olarak nörotoksiktir ve plazma

membranında lipid peroksidasyonu; ATPaz enzim aktivitesinde, glutamat uptake'inde ve G protein dimerizasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Daha sonrasında tabloya intraselüler kalsiyum homeostazının kaybı da eklenmektedir (79).



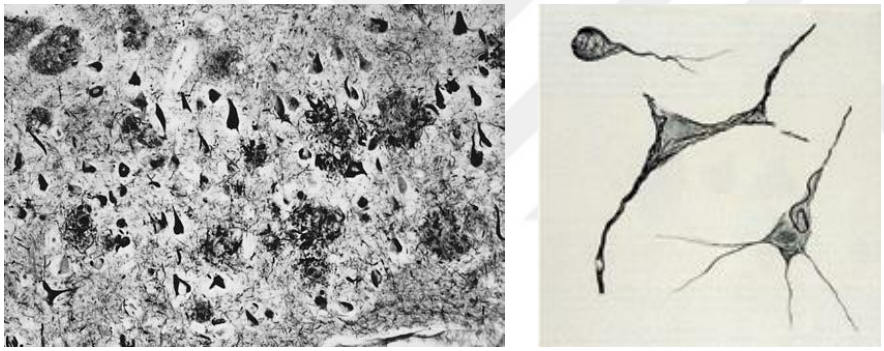
Şekil 7. Alzheimer patogenezinde korteks değişimleri. *Koronal kesitte Alzheimer hastalığı'nda atrofi, ventrikül genişlemesi gösterilmektedir* (31, 77).

Nörofibriler yumaklar (NFY) ikinci önemli histolojik bulgudur ve bu yumaklar fosforile tau içeren intraselüler inklüzyonlardır; ancak, AH'na spesifik değildir, diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülmektedir (Bkz. Şekil 9).



Şekil 8. Alzheimer patogenezinde Aβ plakları. *a) Amiloid plakta amiloid çekirdek formasyonu b) Aβ fibrilleri c) Kan damarı etrafında Aβ fibril birikimi ile oluşan anjiyopati* (79).

Alzheimer hastalığı'nda NFY, medyal temporal yapılarda daha fazla görülmektedir. Nörofibriler yumakların majör komponenti olan tau proteini mikrotübül organizasyon ve stabilizasyonunda rol almaktadır ve beyinde 6 izoformu bulunmaktadır. Alzheimer hastalığı'nda bu izoformların tamamı hiperfosforilasyona uğramaktadır ve bu lezyonların boyanması ayırıcı tanıda da yardımcı olmaktadır. Frontotemporal demans, ALS gibi hastalıklarda inklüzyonlar TAR DNA-binding 43 (TDP-43) proteini içermektedir. Nörofibriler yumaklar, intrasitoplazmik inklüzyonlar olmasına rağmen bazen ekstraselüler alanda da görülebilmektedirler ve bu durum içinde biriktikleri nöron hücresinin kaybolduğu anlamına gelmektedir. Ekstranöral NFY en çok ilerlemiş evrede, hipokampüs ve entorinal kortekste karşımıza çıkmaktadır (77). Ailesel olmayan, sporadik vakalarla yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin çok önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Nörofibriler yumakların alüminosilikat ve demir içerdiği gösterilerek; alüminyum, demir, bakır ve çinko gibi metal iyonlarının patogenezde rol aldığı belirtilmiştir (79).



Şekil 9. Alzheimer patogenezinde nörofibriler yumaklar (77, 120).

Bir diğer patolojik değişim granülovaküoler dejenerasyondur ve her biri tek bir granül içeren anormal sitoplazmik yapılardır. Granülovaküoller daha az da olsa progresif supranükleer palsi ve tüberoskleroziz gibi hastalıklarda da görülebilmektedir (77). Nöron kaybı, diğer bulgulara göre değerlendirmesi daha zor olan bir bulgudur. En çok hücre kaybı hipokampüste meydana gelmektedir. Aynı zamanda nöronal proses ve sinapslarda da anomaliler bulunmaktadır. Nöropil yapıları ('curly' fiberler) ve distrofik nöritler, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Nöropil yapıları, kortekste bulunan silindir şeklinde kısa yapılardır. Distrofik nöritler bazen plak yapısına katılabilmekte ve dendrit ve aksonlar arasında heterojeniteye yol açmaktadır. Nöropil yapıları, sıklıkla dendritlerde bulunmakta ve sinapsları azaltarak hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır (77). Alzheimer hastalığı'nda bazı glial değişimler de meydana gelmektedir ve temel olarak serebrumda perivasküler gliozis olarak kendini göstermektedir. Reaktif mikroglia hücreleri Aβ birikimi ilişkilidir ve

sıklıkla plağın kompakt hale gelmesine katkıda bulunmaktadır. Meydana gelen anjiyopatiden en çok paryetooksipital korteks ve en az da beyin sapı yapıları ile serebellum etkilenmektedir. Amiloid serebellar anjiyopati, AH'nda oldukça sık görülmektedir ve otozomal dominant formları tanımlanmıştır. 'Dutch' ve 'İzlandik' formlarında rekürren serebral hemorajilere bağlı ortalama 50 yaştan önce ölüm bildirilmiştir. Down sendromunda ise amiloid anjiyopati sporadiktir. Alzheimer hastalığı'nda primer etkiler gri cevher üzerinde bulunmakla birlikte özellikle vasküler değişimlere bağlı olarak beyaz cevher değişimleri de görülebilmektedir. Histolojik olarak saptanan miyelin kılıf, akson ve oligodendrositlerin parsiyel kaybı beyaz cevherde meydana gelen simetrik ve inkomplet enfarktların yansımasıdır. Bu bölgelerde ayrıca astrosit ve makrofaj yanıtına bağlı olarak küçük damarlarda hiyalin fibroz meydana gelmektedir (77).

2.7.2. Alzheimer Hastalığı'nda Klinik Bulgular

Alzheimer hastalığı yaşla ilişkili, nörodejeneratif bir hastalıktır ve hastalığın seyri sırasında zaman zaman plato dönemleri olabilse de her zaman progresyon gösteren bir hastalıktır (Bkz. Şekil 10). Hastalığın ilerleme hızı değişken olmakla birlikte ortalama olarak MMSE'de yılda 3-4 puan kayıp olmaktadır. Hastalarda tanıdan sonraki yaşam süresi ortalama 8-12 yıl olarak belirtilmektedir ve özellikle yatağa bağımlı hale gelindiğinde aspirasyon pnömonisine bağlı olarak ölümler meydana gelmektedir. Alzheimer hastalığı bazen çok hızlı progresyon gösterebilmektedir ve yaşam süresi üç yıldan kısa olabilmektedir. Hastaların %10-22'sinde, özellikle ailesel veya erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında nöbet görülebilmekte ve bu da daha kötü prognoz ve hızlı progresyonla ilişkili olabilmektedir. Antiepileptik tedaviler genellikle kognitif açıdan fayda sağlamaktadır (80).

2.7.2.1. Alzheimer Hastalığı Hafif Evre

Birçok hastada, erken dönemlerde öğrenme ve hafıza problemleri en göze çarpan klinik bulgudur ancak bazı hastalarda afazi ile de kendini gösterebilmektedir. Hastalarda azalan planlama, muhakeme ve organize etme yeteneği sadece kompleks işleri değil aynı zamanda ev işlerini de etkilemektedir. Kelime dağarcığının azalması, akıcılığın bozulması, isimlendirmede güçlükler de iletişim problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Spasyal oryantasyonun bozulması, araba kullanımında zorluklara ve artmış kazalara neden olabilmektedir. Depresyona ait bulgular erken dönemde kendini gösterebilmektedir ve bulgular genel olarak hafiftir ve fluktuasyon

göstermesiyle majör depresyondan ayırmak mümkün olabilmektedir; ancak, hastalarda erken dönemde majör depresyon da görülebilmektedir (78).

2.7.2.2. Alzheimer Hastalığı Orta Evre

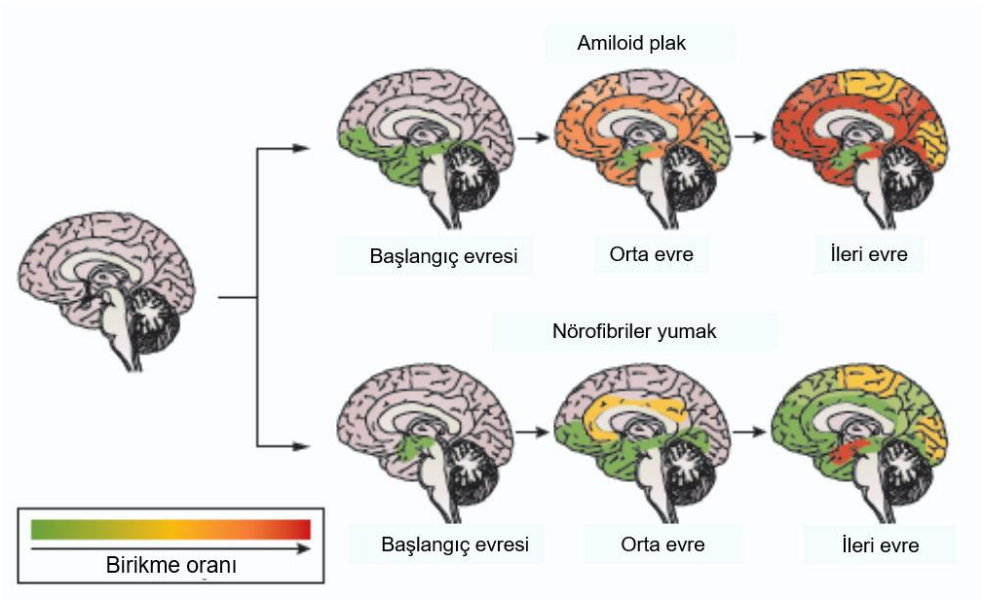
Yakın hafızada artmış kayba bağlı olarak hastalar 'geçmişte yaşamaya' başlayabilmektedir. Muhakeme, planlama ve organize etme anlamlı derecede bozulmuş; dil problemleri gözle görülür hale gelmiştir ve bazen parafazi de görülebilmektedir. Okuma-yazma bozulmuş ve içgörü kaybolmaya başlamıştır. Hareketleri organize edememe, ev işlerini hiç yapamama olarak kendini göstermekte ve sonunda giyinememe ve tek başına yemek yiyememe şeklinde ilerlemektedir. Hasta bildiği yüzleri tanımamaya başlamakta ve yaklaşık üçte bir hastada delüzyonal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla emosyonel kontrollerini kaybetmeye başlamakta öfke nöbetleri geçirebilmektedir. Hastaların yasal işlemler, para yönetimi ve ev işleri için yardıma ihtiyaçları olmaktadır. Hem üriner hem gaita inkontinansı da bu evrede görülebilmektedir (78).

2.7.2.3. Alzheimer Hastalığı Ağır Evre

Hastalığın son evresinde, neredeyse tüm kognitif fonksiyonlar ciddi şekilde etkilenmiş ve en eski bilgilerde bile kayıplar meydana gelmiştir. Konuşma basit cümleler veya tek kelimeler halindedir. Hastalar bakım sırasında yapılanları yanlış anlayabilmekte ve agresif tepkiler verebilmektedir. Sirkadyan ritmin bozulmasıyla huzursuzluk ve agresyon artmaktadır. Birçok hastada apati gelişmekte ve hastalarda en basit ihtiyaçları karşılayabilmek için yardıma ihtiyaç duymaktadır. Sfinkter kontrolü tamamen kaybolmaktadır. Hastalık ilerledikçe, hastalar immobil hale gelmektedir. Yatağa bağımlı hastalarda dekübit ülserleri, kontraksiyonlar ve enfeksiyonlar gelişmektedir ve hastalar en sık olarak pnömoni, miyokardiyal enfarkt ve septisemiye bağlı olarak hayatlarını kaybetmektedirler (78).

2.7.2.4. Kognitif Semptomlar

Alzheimer hastalığı'nda ana bulgu, epizodik hafızada progresif kayıp olmasıdır. Semptomların başlangıcı sinsidir, hem hasta hem de ailesi semptomların ne zaman başladığını net olarak söyleyemez. Hastalarda görülen hafıza kaybı spesifiktir ve hipokampal disfonksiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır; bu nedenle hastalar yeni bilgi edinmede zorlanırlar ve edindikleri bilgileri hızlı bir şekilde unuturlar.



Şekil 10. Alzheimer hastalığı evrelemesi. *Amiloid plak ve nörofibriler yumaklar hastalık ilerledikçe yayılmaktadır* (120).

Yakın dönemde olan olaylar veya konuşulanlar hatırlanmazken, geçmiş döneme ait bilgiler daha fazla korunmuştur ve en eski bilgiler en iyi korunmuş bilgilerdir. Unutkanlık hastanın her gününde ortaya çıkmaktadır ve kendini isimleri, özellikle de sık kullanılmayan kelimeleri; yakın dönemde öğrenilen bilgileri veya konuşulanları unutmak; eşyaların yerlerini karıştırmak ve aynı soru veya cümleleri sürekli tekrarlamak şeklinde göstermektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak, nörofizyolojik araştırmalara göre Alzheimer hastalığı başlangıcında ilk tespit edilebilen bulgu yeni bilginin saklanmasında kayıpların ortaya çıkmasıdır. Hafıza kaybı ilk ve en sık görülen bulgu olmakla beraber hastaların yaklaşık %15 kadarında diğer kognitif fonksiyonlarda kayıplar da erken evrelerde görülebilmektedir. Alzheimer hastalığı'nda en çok etkilenen ikinci önemli fonksiyon, dildir. Hastalarda sohbeti devam ettirmede zorlanma, kelime bulmada güçlük ve objeleri tanımlamak için sürekli 'şey' kelimesini kullanma sıklıkla görülmektedir. Kelime dağarcığı azalmaktadır ve sınırlı kelimelerle stereotipik bir konuşma ortaya çıkmaktadır. Konuşulanı anlama başlangıçta korunmuş olsa dahi, hastalar sohbeti devam ettirmekte zorlanmaktadırlar; buna bağlı olarak da cevaplamadan önce soruları tekrarlatma eğilimi ortaya çıkmaktadır. Konuşmadaki problemler, yazma sırasında da yaşanmaktadır. Alzheimer hastalığı'nda sağ hemisfer disfonksiyonu başladığında vizyospasyal defisitler ortaya çıkmaktadır. Vizyospasyal oryantasyonun bozulması ile birlikte hasta kendini alışkın olmadığı ortamlarda güvensiz hissetmeye veya evin yolunu bulmakta zorlanmaya ve kaybolmaya başlamaktadır. Hastalar aynı zamanda, adres tarif etmekte ve verilen tarifi anlamakta da zorlanmaktadır. Hastalığın geç

evrelerinde, hastalar sık kullanılan eşyaları kullanmakta güçlük çekmeye başlamakta ve böylece de kendi kendine uygun bir şekilde yemek yiyememekte veya giyinememektedir. Muayene sırasında dispraksi tespit edilebilmektedir ve hastalar sıklıkla saat çizmekte veya basit şekilleri kopya etmekte zorlanmaktadır. Yürütücü fonksiyonlar, hastalığın erken evresinde bozulmakta ve hastalarda planlama gibi kompleks işleri yapmakta zorlanma ortaya çıkmaktadır. Yürütücü fonksiyonları değerlendirebilmek için, gündelik hayatta para yönetimi, ilaçlarını kendi başına alıp alamaması ve hastanın sosyal durumunun sorgulanması yardımcı olmaktadır. Alzheimer hastaları kognitif kayıplarının tam olarak farkına varamamakta veya ciddiyetini anlayamamaktadır, hastalarda bu durum %20-80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Hastaların iç görüleri progresyonla birlikte azalma göstermektedir (80).

2.7.2.5. Davranışsal Semptomlar

Alzheimer hastalarının yaklaşık %90'ında, hastalığın seyir sürecinde davranış bozukluklarının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında ise majör depresyon görülmektedir. Apati, frontal anterior singulat-subkorteks yolağında disfonksiyonu yansıtmaktadır ve hastaların yaklaşık %70'ini etkileyen, sık görülen bir diğer problemdir ve harekette azalma, motivasyon kaybı ve sosyal ilişkilerde azalma gibi bulgularla kendini göstermektedir (80). Nöropsikiyatrik Envanter (NPI)'de bildirilen en sık semptomlar apati, depresyon, agresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları iken, en az görülenler iritabilite, aberran motor davranış, delüzyon, disinhibisyon, halüsinasyon ve öforidir. Delüzyon ve halüsinasyonlar psikotik semptomlardır ve bunların yokluğunda, Alzheimer hastalığı'nda dezorganize düşüncelerden kognitif yetmezlik sorumlu tutulmaktadır. Delüzyonlar, 'aileden birini yabancı sanma, televizyondaki bireyleri evin içinde sanma, vb.' düşüncelerdir. Halüsinasyonlar ise en sık görsel ve işitsel olarak ortaya çıkmaktadır. Psikotik semptomlar hastaların bir kısmında ortaya çıkmakta ve tanımlanması her zaman kolay olmamaktadır. Hastalığın evresiyle alakası olmamakla beraber kognitif bozulmada artmış hız ile ilişkilidir (81,82).

2.7.2.6. Fizik Muayene Bulguları

Alzheimer hastalığının özellikle prodromal veya erken evrelerinde fizik muayene, kognitif yetmezlik bulguları dışında normaldir. Hastalık ilerledikçe hastalarda olfaktör disfonksiyon, tremor ve yürüme bozukluğu gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. İlerleyen evrelerde parkinsonizm, %5-10 hastada multifokal

myoklonus tabloya eklenmekte ve en son aşamada da hastalar yatağa bağımlı ve vejetatif duruma gelmektedirler (80). Ayırıcı tanı açısından postür bozukluğu, yürüyüş ve hareketlerde yavaşlama parkinsonizm; yürüme bozukluğu, üriner inkontinansı normal basınçlı hidrosefali açısından uyarıcı olmaktadır. Tremor varlığında öncelikle serebellar hastalıklar, parkinsonizm, tirotoksikozis araştırılmalıdır. Fasyal bulgularda veya oküler anomalilerde kranyal sinir muayenesi, oftalmoskopik inceleme ile diyabet veya hipertansiyona bağlı komplikasyonlar ve intrakranyal basınç artışına bağlı papil ödemi ayrımı yapılmalıdır. Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular; vasküler hastalık, Lewy cisimcikli demans, Parkinson hastalığı veya amiyotrofik lateral sklerozis tanısına yardımcı olmaktayken myoklonus, epilepsi veya Creutzfeldt–Jakob hastalığı ile ilişkili olabilmektedir. Duyusal muayene anomalileri daha çok serebrovasküler lezyonlar, diyabetik nöropati veya B12 vitamini eksikliği sebebiyle olmaktadır. Refleks muayenesi genellikle ayırt edici olmamaktadır; ancak, karakteristik primitif reflekslerin ortaya çıkması erken dönemde frontal demanslar lehinedir ve geç dönemde diğer demans nedenlerinde de görülebilmektedir. Kan testlerinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) veya C-reaktif protein (CRP), renal fonksiyon, tiroid fonksiyon, kalsiyum, kan şekeri, B12 vitamini, folat ve karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta istenmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG, tümör ve subdural hematom gibi intrakranyal patolojileri ekarte etmek için önerilmektedir (83).

2.7.2.7. Beyin Görüntüleme Bulguları

Jeneralize beyin atrofisi ve ventriküler genişleme AH'nda sık görülen bir bulgu olmakla birlikte nonspesifik bir bulgudur ve medyal temporal lob atrofisi (MTA) daha karakteristiktir. Hastaların %80-90'ında bulunmaktadır. Her ne kadar medyal temporal atrofi, AH'nda çok sık görülse de AH'na spesifik bir bulgu değildir. Manyetik rezonans görüntüleme, AH tanısı için sekonder kanıtlar sağlayabilmektedir. Medyal temporal lob atrofisi, klinik tanıya yardımcı olduğu gibi aynı zamanda hem AH prognozu hem de HKB'un AH'na ilerleme riski hakkında da bilgi vericidir. Ailesel Alzheimer hastalığı ve HKB olan bireylerle yapılan çalışmalarda MTA'nin klinik tanıdan daha önce başladığı öngörülmüş ve atrofisi olan HKB hastalarında demans gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (84).

2.8. Nörokognitif Testler

Beyinde oluşan bozukluk ve hastalıklarla zihinsel ve davranışsal olayların ilişkilerinin ortaya konmasını içeren faaliyetler bütününe nöropsikolojik

değerlendirme denilmektedir. Bu nedenle demans şüphesi olan bireylerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik incelemelerin önemli bir rolü bulunmaktadır (85). Nöropsikolojik değerlendirme açısından en yaygın olarak kullanılmakta olan test 'Mini Mental Durum Muayenesi' (MMSE)'dir. Mini mental durum muayenesi, testi okuma-yazma ve aritmetik yeteneğine de baktığı için eğitim düzeyinden etkilenmektedir. Kesim noktalarını her popülasyonun kendine göre belirlemesi testin kalitesini arttırmaktadır. Mini mental durum muayenesi, okuma-yazma bilmeyen nüfusun fazla olduğu ülkelerde çok uygun olmamaktadır. Kognitif testler kültür, eğitim, dil gibi etkenlerden etkilenebilmekte bu nedenle topluma göre modifiye edilmesi gerekmektedir (83). Türkiye'de ise MMSE testi, 2002 yılında Türkçe'ye uyarlanarak, ortalama yaşları 77 olan 71'i demanslı 212 hastada değerlendirilerek farklı uygulayıcılar arasında geçerlilik ve güvenilirliği tespit edilmiştir. İki grup arasındaki toplam puan farkı anlamlı bulunmuş, 23/24 eşik değer duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır. Mini mental durum muayenesi, Türk toplumunda ideal eşik değer 23/24 seçilerek demans tanısında geçerli ve güvenilirdir (86).

2.8.1. Test Seçimi

Hastayı değerlendirebilmek için mevcut ölçeklerden hangisinin kullanılacağına karar vermek önemli bir konudur. Güvenilir bilgi verebilecek bir hasta yakını varsa, hasta yakınının gözlemine dayalı ölçekler kullanılabilir. Güvenilir bilgi alınabilecek biri yoksa hasta performansına dayalı ölçekler kullanılmalıdır. Mini mental durum muayenesi gibi testler, hastada kognitif problem varlığını saptar fakat demans tipleri arasında ayırıcı tanı için yardımcı olamaz. Kullanılmakta ölçeklerin birçoğu, eğitim düzeyi yüksek olan hastalardaki hafif kayıpları saptayamamaktadır. Bu nedenle, hastanın eğitim düzeyi ve entelektüel fonksiyonlarına uygun olan ölçekler seçilmelidir. Öncelikle eğer varsa, o toplumun dili, kültürü gibi demografik özelliklerine uyarlanmış ve standardize edilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olan testler tercih edilmelidir. Ölçek seçiminde bir diğer önemli nokta, hastanın klinik bulgularıdır. Dil becerisinde aşırı kayıp olan bir hastaya sözel içeriği çok fazla olan bir test uygulamak, hastanın kognitif durumu hakkında doğru bilgi vermeyecektir (87).

2.8.2. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE)

Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (88). Hafıza, oryantasyon, dikkat, verbal akıcılık, nominal afazi, reseptif afazi, aleksi, agrafi ve konstruksiyonel apraksiyi değerlendirir (85). On bir sorudan oluşur ve alınabilecek en yüksek puan

30'dur (Bkz. Ek 8). 30 puan üzerinden değerlendirmede; 24-30 puan arası normal, 20-23 puan arası hafif demans, 10-19 puan arası orta şiddette demans, 9 puan ve altı ağır demans ile uyumludur. Mini mental durum muayenesinin en önemli avantajı kısa bir test olmasına karşın çok çeşitli bilişsel alanları değerlendirmesi ve çok büyük kesitsel ve boylamsal veriler sağlıyor olmasıdır. Ancak, yalancı negatif ve yalancı pozitif olduğu durumları bilmek gereklidir. Hafif kognitif bozukluk, ilerlemiş kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi düşük olanlar ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı negatif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı pozitif sonuç alınabilir (87).

2.8.3. Günlük Yaşamsal Aktiviteler (GYA)

Kognitif bozukluk, davranışsal ve psikolojik problemler, günlük yaşamsal aktivitelerde bozulmanın en önemli nedenidir. Çocukluktan itibaren öğrenmeye başladığımız ve rutin olarak yaptığımız, öz bakımla ilgili aktivitelerin tamamı günlük yaşam aktiviteleri olarak tanımlanmaktadır. Günlük yaşamsal aktiviteler, temel günlük yaşam aktiviteleri (TGYA) ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) olmak üzere 2 ana grupta değerlendirilir. Temel günlük yaşam aktiviteleri, kendine bakım becerilerini içerir. Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ise ev içi ve toplumda herhangi bir araç kullanılarak gerçekleştirilen eylemlerdir (85). Günümüze kadar yüzden fazla GYA ölçeği geliştirilmiştir ve bunlardan yaklaşık otuzu nörolojik kullanım için uygundur (87). Demanslı hastanın fonksiyonel durumu hakkında bilgi sahibi olmak, kişinin özellikle yasal ve finansal konularla ilgili olarak bakım gereksinimini planlamak ve gözetim altında kalma veya hemşire bakımı gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için yardımcı olmaktadır. Alzheimer hastalığı'nda problemler önce EGYA'de gözlenmeye başlar ve ardından ilerleyerek daha az karmaşık olan TGYA'deki becerileri etkiler. Hastalığın ileri evrelerinde hastalar neredeyse tamamen bakıcılarına bağımlı hale gelir (85).

2.8.3.1. Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (TGYA)

Temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (TGYA) ilk kez Katz tarafından geliştirilmiştir (89). Ölçeğin yaygın olarak kullanılan versiyonunda sorgulanan parametreler; yeme-içme, giyinme-soyunma, taranma-tıraş olma, mobilizasyon, tuvalet alışkanlığı, ev işleri ve inkontinanstır (Bkz. Ek9). İnkontinans dışındaki sorular için hasta temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeğini bağımsız olarak yapıyorsa 0 puan, yardım alarak yapıyorsa 1 puan, hiç yapamıyorsa 2 puan verilerek değerlendirilir. İnkontinans için; 0: Yok, 1: haftada bir, iki kez, 2: haftada üç kez, ya

da daha fazla" şeklinde puanlanır. Temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinde işlevsellik azaldıkça puan artar. Klinik pratikte kullanımı çok kolay olmasına karşın yalnız temel yaşam aktivitelerini değerlendirdiği için özellikle erken evre hastalarda çok da kullanışlı olmayabilir (90).

2.8.3.2. Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA)

Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiştir (91). Günlük olarak herhangi bir enstrüman kullanılarak yapılan işlevlerde demans başlangıcından önce de bağımlı olan hastalar için yanlış sonuçlar verebilir. Ölçek telefon kullanabilme, araba-otobüs-taksiyle yolculuk, alışveriş yapma, yemek hazırlama, ev işleri yapma, ilaçlarını kullanabilme, çamaşırlarını yıkama, para çekip çevirebilme, olmak üzere 8 soru bulunmaktadır (Bkz. Ek 10). Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinde skor artışı, bağımlılık artışı anlamına gelmektedir ve 17-24 puan tam bağımlı, 9-16 puan yarı bağımlı, 0-8 puan tam bağımsız olarak değerlendirilmektedir (90).

2.8.4. Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC)

Bu test, Blessed tarafından geliştirilmiştir ve 2 bölümden oluşmaktadır (92). İlk bölümde daha çok TGYA'i, ikinci bölüm ise daha çok bilişsel fonksiyonları değerlendiren maddeler içermektedir. Her iki bölüm de revizyondan geçerek klinik kullanıma daha uygun hale getirilmiştir. Türk hastalar için yapılan uyarlamada; yaş ve eğitim durumuna göre istatistik değerleri tespit edilmiş ve böylece ölçeğin Türk hastalar için geçerli bir ölçüm aracı olduğu belirtilmiştir (93) (Bkz. Ek 11). Değerlendirmede 8 puana kadar normal, 9-19 arası hafif-orta demans ve 20'nin üstü ileri evre demans olarak düşünülür. Testten alınacak en yüksek puan ise 28'dir (90).

2.8.5. Global Bozulma Ölçeği (GDS)

Alzheimer hastalığının evresini belirlemek ve prognozu takip etmek amacıyla tercih edilebilen bir ölçektir. Tanısal bir test değildir ve tarama amacıyla kullanıma da uygun değildir. Reisberg tarafından geliştirilen ölçeğin Türk hastalara yapılmış uyarlaması yoktur (94). Hastanın değerlendirilmesi ve hasta yakını ile görüşme sonucunda hekim evreyi belirlemektedir. GDS ile Alzheimer hastalığı 7 farklı evreye ayrılmaktadır. Birinci evre, kognitif yıkımın olmadığı normal yaşlı evresidir. İkinci evrede bellek bozukluğu özneldir, iş ve sosyal yaşantıda fonksiyon kaybı bulunmamaktadır. Üçüncü evre hafif kognitif bozukluk, dördüncü evre erken demans,

beşinci evre orta şiddette demans, altıncı evre ilerlemiş demans ve son olarak da yedinci evre terminal dönem demansı tanımlamaktadır (85).

2.9. Alzheimer Hastalığı Klinik Sınıflaması

Alzheimer hastalığı başlangıç yaşı, ailesellik ve başlangıç semptomlarına göre erken-geç veya ailesel-sporadik olarak sınıflandırılabilmektedir. Başlangıç yaşına göre 65 yaşından önce başladığı zaman erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, 65 yaşından sonra başladığında ise geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olarak adlandırılmaktadır. Aile öyküsü olması durumunda, ailesel Alzheimer hastalığı denir ve erken başlangıç göstermektedir. Kalıtsal özellik göstermeyen durumlarda sporadik denilmektedir, genellikle 65 yaşından sonra başlangıç göstermektedir ve tüm hastaların %95'ten fazlasında görülmektedir. Başlangıç semptomları açısından bakıldığında ise Alzheimer hastalarının %6-14'ünde atipik prezentasyon olduğu tahmin edilmektedir. Atipik başlangıçta hafıza görece korunmuşken, farklı kognitif fonksiyonlarda kayıp veya davranış değişiklikleri görülmektedir (80).

2.9.1. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH)

Alzheimer hastalarının %90'dan fazlası sporadik ve geç başlangıçlı olsa da yaklaşık %1-5 hastada ailesellik bulunmakta ve 65 yaşından önce demans başlamaktadır (95). Hastalarda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığından farklı olarak hafıza görece daha iyi korunmuştur ve konuşma bozukluğu, apraksi veya vizyospasyal defisit de tabloya eklenebilir. Erken dönemde hastaların nörolojik muayenesi normal saptanabilmektedir; ancak ilerleyen dönemde fizik muayenede bulgular ön plana çıkmaya başlamakta ve dezoryantasyon ve myoklonus gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemede genellikle temporoparietal atrofi görülmektedir. Eşlik edebilecek duygudurum bozukluklarına karşı dikkatli olunmalıdır. Ailede birden fazla bireyde Alzheimer hastalığı tanısı varlığında, sporadik Alzheimer hastalığından farklı olarak spastik paraparezi, serebellar ataksi, parkinsonizm, daha erken başlayan ve daha ağır seyreden nöbet ve myoklonus söz konusu olmaktadır (80). Ailesellik, tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %1'inde bulunmaktadır ve aile öyküsünde genellikle birden fazla hasta birey öyküsü bulunmaktadır. Erken başlangıçlı otozomal dominant Alzheimer hastalığı olarak da adlandırılabilmektedir (95). Otozomal dominant kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında üç gen (APP, PSEN1 ve PSEN2) sorumlu tutulmaktadır (71).

2.9.2. Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (GBAH)

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı, AH'nın en sık görülen formudur. Hastaların %90'dan fazlasında görülmektedir ve bilinen en iyi genetik risk faktörü APOE Ɛ4 polimorfizmi taşımaktır. Klasik olarak hafıza kaybı ile başlangıç göstermektedir (80).

2.9.3. Atipik Prezentasyonlar

2.9.3.1. Posterior Kortikal Atrofi (PKA)

Posterior kortikal atrofi, temel olarak oksipital lob ve parietal lobları tutmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 50-65 yaş arasıdır ve sıklığı tam olarak bilinememektedir. Hastaların ilk şikayetleri, açıklamakta zorlandıkları görme problemleridir. Hastalar genellikle bir yazıyı okumakta güçlük çekmekten ya da göz kamaştıran ışıktan şikâyet ederken, bazı hastalar yüzeylerin desenlerini net görememekten, nesneleri veya yerini belirleyememekten yakınmaktadır. Bu problemler nedeniyle hastalar sıklıkla öncelikle göz doktorlarına yönlenmektedir. Görme kaybına bağlı olarak anksiyete ve depresyonun ortaya çıkması hastaların psikiyatrik hastalık tanısı almasına sebep olmaktadır. Vizüel semptomların dışında hastalarda apraksi, aleksi, agrafi ve aleksi de görülmektedir. Yön duyusu kaybı, hastalar arasında oldukça sık görülen bir bulgudur. Posterior kortikal atrofi tanılı hastalarda tipik olarak hafıza kaybı yoktur ve hastaların iç görüsü korunmuştur. Hastada fizik muayene ile optik ataksi ve optik apraksi saptanabilmektedir. Posterior kortikal atrofi tanılı hastalarda aynı zamanda değişen derecelerde vizyospasyal fonksiyon kaybı gözlemlenmektedir. Posterior kortikal atrofi tanısında görüntüleme yöntemleri de faydalı olmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ile oksipital ve parietal loblarda atrofi, single foton emisyon bilgisayarlı tomografi veya florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi taraması ile de posterior bölgede perfüzyonda veya glikoz metabolizmasında azalma gösterilebilmektedir (80).

2.9.3.2. Alzheimer Hastalığı'nın Frontal Varyantı

Atipik sendromlardan biri olan Alzheimer hastalığı'nın frontal varyantının (fvAD) tanısı zor konulmakta ve frontotemporal demansın davranış varyantı ile çok sık karıştırılmaktadır. Yanlış tanıdan dolayı da hakkında fazla bilgi sahibi olunamamaktadır. Bazı çalışmalarda fvAD görülme sıklığının %2-3 olduğu belirtilmektedir (96). Atipik Alzheimer prezentasyonları arasında en az karşılaşılan grup frontal varyanttır. Frontal varyant olarak tanımlanan hastalar, hafıza kaybı ve

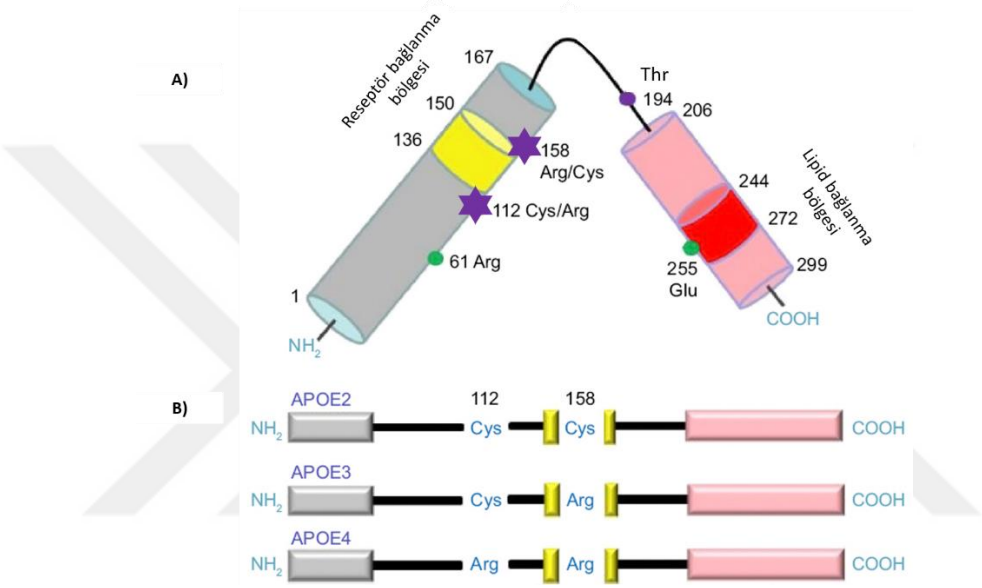
vizyospasyal fonksiyon kaybıyla beraber esas olarak yürütücü fonksiyonlarda kayıp gösteren ve frontotemporal demansa benzeyen davranış problemleri ve görüntülemede frontal değişimlerle seyreden iki farklı gruba ayrılmaktadır. Bu nedenle bazı hastalara doğru tanı konulabilmesi oldukça zordur (80).

2.10. Risk Faktörleri ve Koruyucu faktörler

Risk faktörleri; direkt patolojik süreci başlatarak, patolojik süreci modifiye ederek veya AH patolojisinden bağımsız olarak kliniği etkileyerek AH ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak öne sürülen risk faktörleri ve koruyucu faktörlerden bir kısmı halen tartışmalıdır. Kesin olarak kabul edilen risk faktörleri yaş, aile hikayesi ve Apolipoprotein E Ɛ4 allelinin varlığıdır. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri içerisinde en önemlisi ileri yaştır. 65-74 yaş arası bireylerin yaklaşık %15'i tanı alırken 75-84 yaş arasında bu oran %44'e çıkmaktadır. En önemli risk faktörü yaş olsa da Alzheimer hastalığı normal yaşlanmanın bir parçası değildir ve ileri yaş tek başına hastalığa neden olmamaktadır. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında en önemli iki risk faktörü aile öyküsünün olması ve ApoE Ɛ4 allelinin varlığıdır. Apolipoprotein E geninin 3 farklı formu vardır: ApoE Ɛ2, ApoE Ɛ3 ve ApoE Ɛ4 ve bu alleller birbirlerinden 112 ve 158. pozisyonlardaki amino asit değişimleri ile ayrılmaktadırlar (Bkz. Şekil 11). Apolipoprotein E Ɛ3 en sık görülen formken ApoE Ɛ2 en az görülen formdur. Apolipoprotein E Ɛ2 formu Alzheimer hastalığı geliştirme riskini azaltırken, ApoE Ɛ4 alleline sahip olmak bu riski arttırmaktadır. Apolipoprotein E Ɛ4 tek allel olarak bulunduğunda risk 3-4 kat artarken iki kopya olarak bulunduğunda risk 8-12 kat artmaktadır. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının %15-25'i ve tüm erken Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'si aileseldir. Her bireyin yaşam süresi boyunca Alzheimer hastalığı geliştirme riski %10-12 iken birinci derecede akrabada hastalık varlığında bu risk 2 kat artmaktadır (97). Aile öyküsünde akrabalarda Alzheimer tanısı olanların sayısı arttıkça risk daha da artmaktadır.

Kadın cinsiyette olmak da AH açısından risk faktörüdür; ancak bu durum kadınların daha uzun yaşamasına da bağlanmaktadır. Seksen beş yaş altı bireylerde yapılan çalışmalarda da AH insidansında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Seksen beş yaş sonrası durum belirsizdir, çünkü bu yaş grubunda erkek sayısı oldukça azdır. Kadınlarda menopozu takiben meydana gelen hormonal değişikliklerin de AH riskini arttırdığı düşünülmektedir; ancak, hormonların rolüne dair veri yoktur (98).

Serebrovasküler olay geçirmek ve travmatik beyin hasarı da beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu travmaların %75'i konfüzyon, 30 dakikadan az süren bilinç kaybı ile karakterizedir ve hafif travmatik beyin hasarı olarak tanımlanmaktadır. Bilinç kaybı 30 dakika ile 24 saat arası sürmüşse buna orta şiddette travma, 24 saatten fazla sürmüşse de buna ağır travmatik beyin hasarı denilmektedir. Orta ve ağır şiddette beyin hasarı hem Alzheimer hastalığı hem de diğer demans tiplerinin riskini arttırmaktadır. Orta şiddette beyin hasarı iki kat artmaktayken ağır şiddetli hasarda 4,5 kat artmaktadır (99).



Şekil 11. APOE proteini yapısı. *APOE proteininin 3 majör izorformunu oluşturan amino asit lokalizasyonları yıldızla gösterilmiştir* (117).

Diabetes mellitus ve hiperinsülinemi hafıza fonksiyonunda azalmaya yol açması nedeniyle risk faktörüdür olarak tanımlanmakta; genç yaşlarda yüksek kan basıncı artmış demans riski le ilişkili bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda demans bulguları ortaya çıkmadan birkaç yıl önce kan basıncının düşmeye başladığı, ayrıca kan basıncındaki bu düşüşten önce de orta yaştan geç yaşlara geçerken aşırı kan basıncı artışı olduğu gözlemlenmiştir. Kan basıncındaki azalma ile eş zamanlı olarak bireylerde kilo kaybı da görülmektedir (79).

Antidepresan ve duygudurum düzenleyici tedaviler nörogenezi arttırarak Alzheimer riskini azaltmakta ve koruyucu olarak kabul edilmektedir.

Çevresel faktörlerde tarım ilaçları, hem aktif hem pasif sigara içiciliği risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Beyinde bakır, alüminyum ve kurşun birikimi

hücrelerde serbest radikal oluşumuna ve nörotoksisiteye neden olmaktadır. Magnezyum ve selenyum ise hastalığa karşı koruyucu etki göstermektedir (Bkz. Şekil 13).

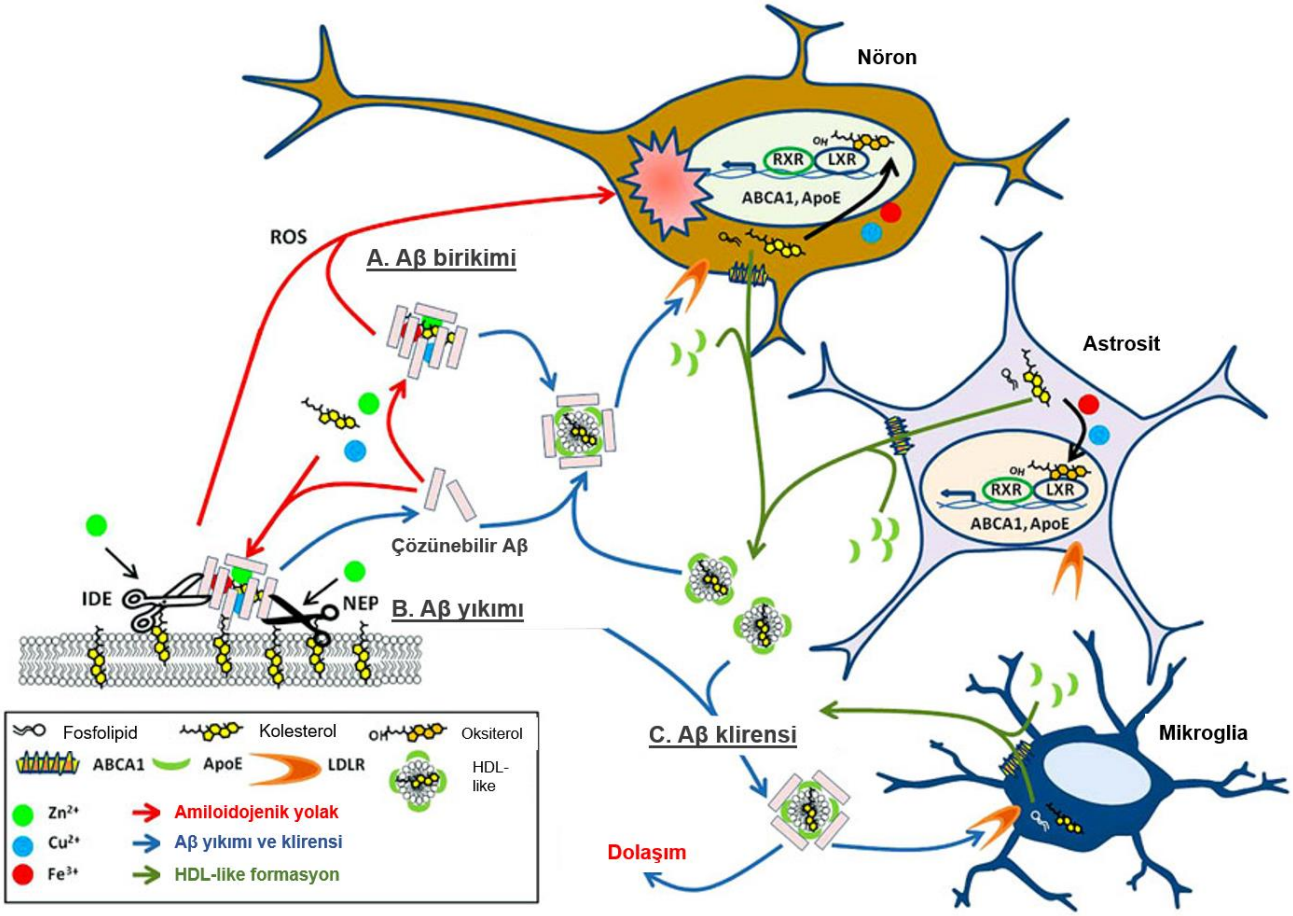
Yalnız yaşamak ve sosyal çevre bağlarının zayıf olması da hastalık açısından risk faktörleri arasında bulunmaktadır (22).

2.11. Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığında Genetiğin Rolü

Alzheimer hastalığı genellikle sporadiktir ve yaklaşık %1-5 hastada aileseldir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında genetik komponent %60-80 kadardır; ancak çevresel faktörler de en az genetik faktörler kadar hastalığın başlangıcı, şiddeti ve prognozu üzerinde etkili olmaktadır (45). Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına neden olduğu bilinen genler APP, PSEN1 ve PSEN2 genleridir ve içlerinde en çok sorumlu tutulan gen ise PSEN1 genidir (Bkz. Şekil 13). Bu genler tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %1'ini açıklamaktadır. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının ise çoğunluğunu açıklamaktadır ve otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Hastalık geliştirme riski açısından APP ve PSEN1 mutasyonu taşıyor olmak kesinlikle hastalık gelişeceği anlamına gelirken, PSEN2 mutasyonu taşıyan bireylerde hastalık gelişme olasılığı %95'tir. Down sendromlu bireylerde de Alzheimer riski artmıştır. Down sendromunda bireylerin 21. kromozomundan üç kopya bulunmaktadır ve bu durum da APP dozajını bozmakta, amiloid β sentezini arttırmaktadır (71). 40 yaşına geldiklerinde Down sendromlu bireylerin beyninde amiloid β plaklar ve tau fibrillerinin birikmeye başlamaktadır. 50'li yaşlarda birçok Down sendromlu birey, demans bulguları göstermeye başlamakta ve %75'ten fazlasına da 65 yaşından sonra Alzheimer tanısı konulmaktadır. Bu hastalarda yapılan linkaj çalışmaları sayesinde ilk önce APP geninin erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına neden olduğu bulunmuştur.

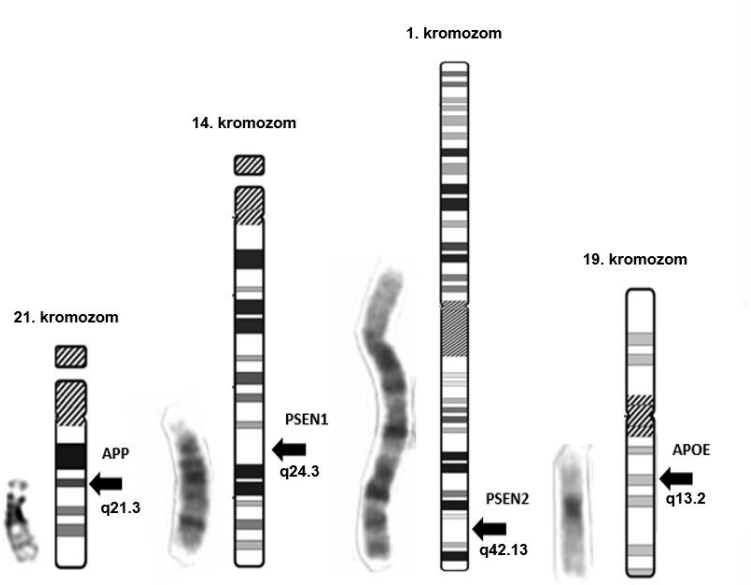
2.11.1. Amiloid Prekürsör Protein (APP) Geni

Amiloid Prekürsör Protein evrimsel süreçte çok iyi korunmuş olan bir protein ailesine aittir ve APP ailesinde APP, APP-like protein 1 ve APP-like protein 2 olmak üzere üç protein bulunmaktadır. Amiloid prekürsör protein geni 21q21.3 bölgesinde lokalizedir ve 18 ekzondan oluşmaktadır (Bkz. Şekil 14). Yapısal olarak integral tip I transmembran glikoprotein grubunda yer almaktadır.



Şekil 12. Metaller ve Alzheimer hastalığı ile ilişkisi. *Bakır ve demir metalleri sitotoksiteyi arttırarak Aβ birikimini arttırmaktadır. Neprisilin (NEP) ve İnsulin Degrading Enzyme (IDE) gibi Aβ proteazlarının aktivitesi metallere bağlıdır. HDL-like partiküller de Aβ klirensi için gereklidir. Hem metaller hem de kolesterol Aβ yıkım yolağı için esansiyel değildir; ancak, önemlidir* (121).

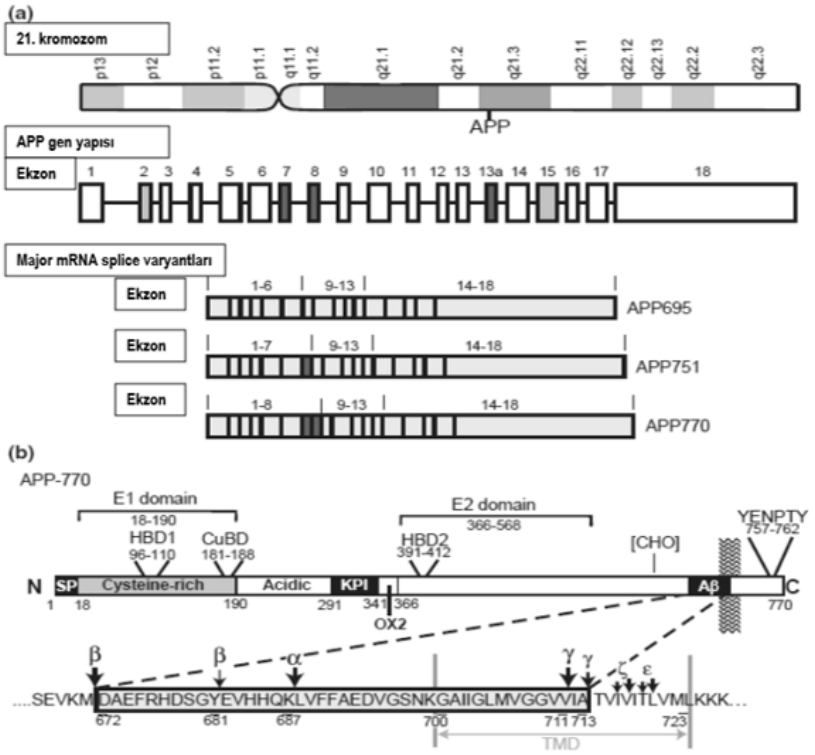
Amiloid prekürsör protein; büyük bir ektodomain olan sistein-zengin globuler domain (E1), asidik bir domain olan heliks-zengin domain (E2) ve bir kısmını amiloid β zincirinin oluşturduğu transmembran domainden oluşmaktadır. En sık eksprese olan izoformlardan APP695 daha çok nöronlarda, APP770 ve 751 ise nöron dışındaki hücre tiplerinde görülmektedir. Amiloid prekürsör proteininin önemli fonksiyonlarından birisi hücre büyümesi ve matürasyonda rol almaktır (100). Yarılanma ömrü kısa olan APP proteininin proteolizi sekretaz enzimleri ile gerçekleşmektedir. Proteoliz sırasında, α- veya β-sekretaz enzimleri ile soluble fragman amiloid α peptid veya soluble fragman amiloid β peptid açığa çıkmaktadır.



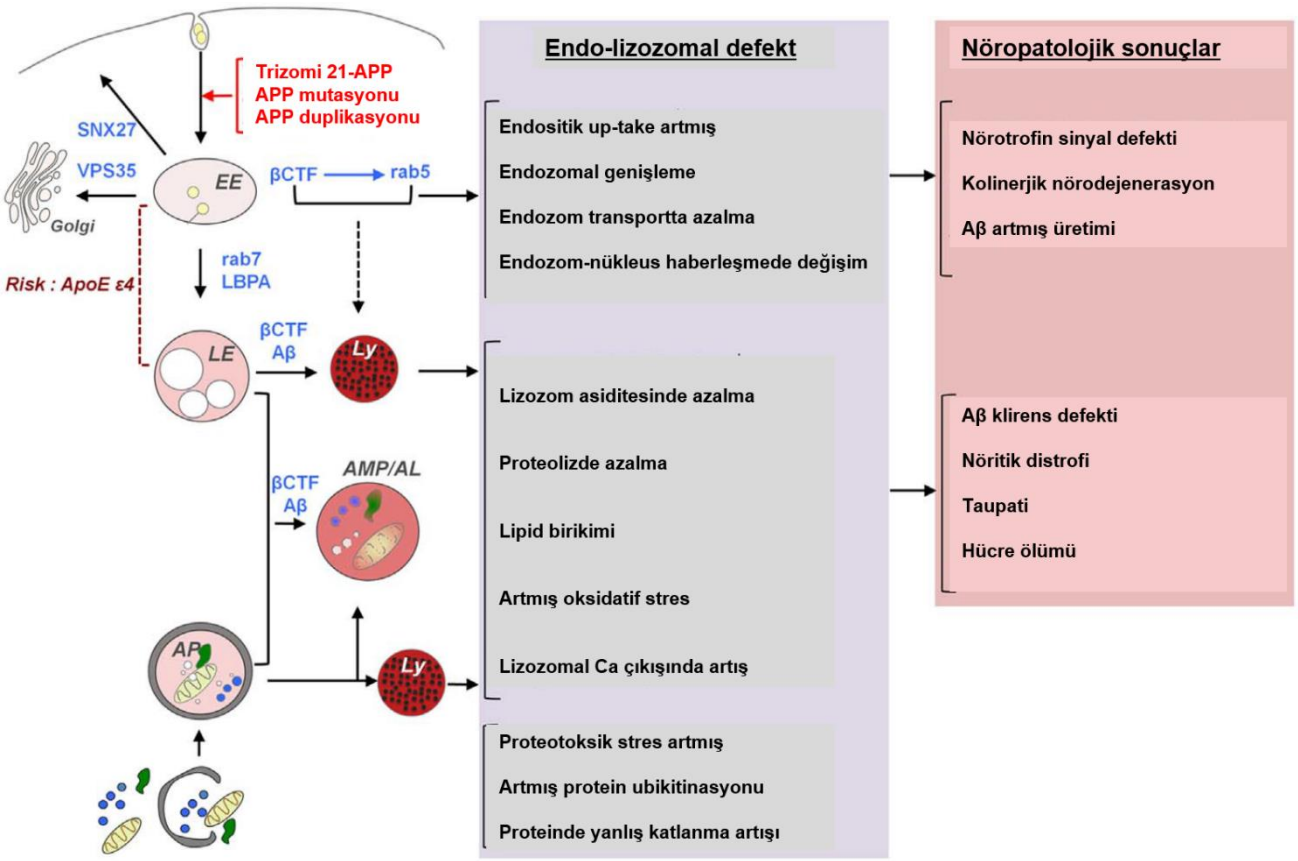
Şekil 13. Alzheimer hastalığı ile ilişkili genlerin kromozomal lokalizasyonları (122).

Ortaya çıkan 10 ve 12 kDa büyüklüğündeki fragmanlar γ-sekretazla yıkıma uğradığında ekstraselüler ortama amiloid β peptid ve intraselüler ortama da sitoplazmik fragman salınmaktadır (95, 101). Amiloid prekürsör proteininin iki farklı yıkım yolağı bulunmaktadır. Bu yolaklardan birincisi amiloid β sentezi ile sonuçlanan amiloidojenik yolak ve ikincisi ise amiloid β sentezinin olmadığı non-amiloidojenik yolaktır. Amiloidojenik yolakta, önce β-sekretaz ile ektodomainin büyük bir bölümü yıkılmakta ve kalan fragman da γ-sekretazla yıkıma uğramaktadır. Hücre dışına atılan fragmanların yıkımı da hidrofobik ortamda devam etmektedir (102). Amiloid prekürsör protein yolağı mutasyonlarında yıkım amiloidojenik yolak yönüne kaymaktadır ve bu da Alzheimer nöropatolojisine sebep olmaktadır. Amiolid β fragment uzunluğu, kesilme bölgesine bağlı olarak 39-43 amino asid olarak değişmektedir. Amiloid β 42 çözünür olmayan ve daha toksik olan moleküldür ve γ-sekretaz aktivitesi ile üretilmektedir. β-sekretaz ve γ-sekretaz aktivitesi ile APP, 1. pozisyondan kesilmektedir ve amiloidojenik fragment salınmaktadır. Terapötik yaklaşımlar için Υ-sekretaz önemli bir hedef olarak görülmektedir. Son çalışmalar, γ-sekretaz enziminin aktif bölgesinin Presenilin1 proteininin transmembran domainleri arasında yerleştiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Enzim aktivitesini oluşturan komplekste, Υ-sekretaz ile birlikte ayrıca Aph1, Pen2 ve nikastrin de yer almaktadır (101). Günümüze kadar tanımlanmış ve patojen olduğu bilinen 51 APP mutasyonu bulunmaktadır ve bu mutasyonların yaklaşık yarısı 16 ve 17. ekzonlar üzerinde yer almaktadır (103). APP mutasyonlarının büyük çoğunluğu otozomal dominant kalıtım göstermektedir ancak otozomal resesif kalıtım gösteren A673V ve E693Δ mutasyonları bildirilmiştir (104). APP geni, Down sendromlu bireylerde ya da

duplikasyon taşıyan bireylerde Alzheimer hastalığına neden olmaktadır ancak missens mutasyonlar duplikasyonlardan dört kat daha fazla görülmektedir (105) (Bkz. Şekil 15). En patojenik APP mutasyonları, 16 ve 17. ekzonlar arasında, yani β-sekretaz ve γ-sekretaz enzimlerinin hedef bölgesinde veya ikisinin arasında yer almaktadır (104). APP mutasyonlarında hastalığın başlangıç yaşı 45-60 yaşları arasında beklenmektedir. Missens mutasyonları neredeyse tama yakın penetrans göstermekteyken, duplikasyonlar söz konusu olduğunda penetrans düşmekte ve başlangıç yaşı oldukça değişkenlik göstermektedir (105). APP geninin nadir bir varyantı olan p.A673T (rs63750847), Alzheimer hastalığına karşı koruyuculuğu olan bir varyant olarak tanımlanmıştır ve daha çok İzlanda popülasyonunda bildirilmektedir (104,105). Aynı amino asid pozisyonundaki p.A673V varyantının da heterozigot durumda olduğu zaman antiamiloidojenik özellikler gösterdiği ve homozigot durumda hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (105). APP mutasyonlarının her biri çeşitli yollarla Aβ 42 oranını arttırmaktadır. 670/671. kodon mutasyonlarında β-sekretaz aktivitesi artmakta; 715, 716, 717 ve 723. kodon mutasyonlarında γ-sekretaz ile Aβ 42:40 oranı artmakta; 692 ve 693. kodon mutasyonlarında α-sekretaz aktivitesini azaltarak β ve γ-sekretaz aktivitesini arttırmakta veya daha toksik ve agregasyona meyilli Aβ fragmenti sentezlenmesine sebep olabilmektedirler. Trizomi 21'de ekstra APP kopyası bulunmakta ve Aβ 42 seviyelerini arttırmaktadır (101).



Şekil 14. APP geni ve Amiloid prekürsör protein (100).



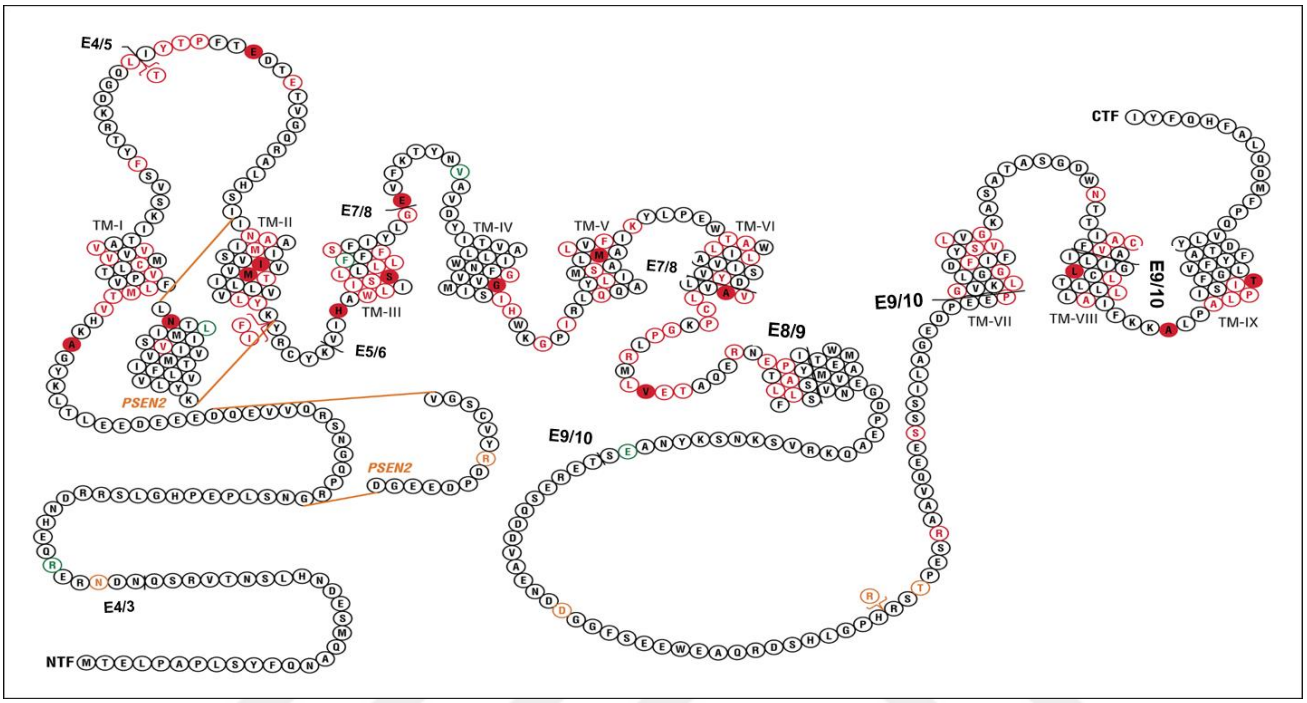
Şekil 15. Trizomi 21, APP ve Alzheimer nöropatogenezi (123).

2.11.2. Presenilin 1 (PSEN1) Geni

Presenilin 1 geni 14q24.3 lokalizasyonunda yer almakta ve 12 ekzondan oluşmaktadır. Evrimsel açıdan bakıldığında; bitkiler, omurgalı ve omurgasızlarda yüksek dizi benzerliği gösteren presenilin homologu varlığı bilinmektedir. Presenilin 1 proteini hücre dışı karboksi uca ve sitosolik amino uca sahip, dokuz transmembran birimi olan bir transmembran proteindir (106) (Bkz. Şekil 16). Çoğunlukla hücrede endoplazmik retikulumda yer alan PSEN1, γ-sekretaz kompleksinin katalitik subunitini oluşturmakta ve birçok süreçte yer almaktadır (104) (Bkz. Şekil 17). Altıncı ve yedinci transmembran domainleri arasında büyük bir hidrofilik loop bulunmaktadır ve hidrofobik domainler de bu loop içerisinde yer almaktadır (107).

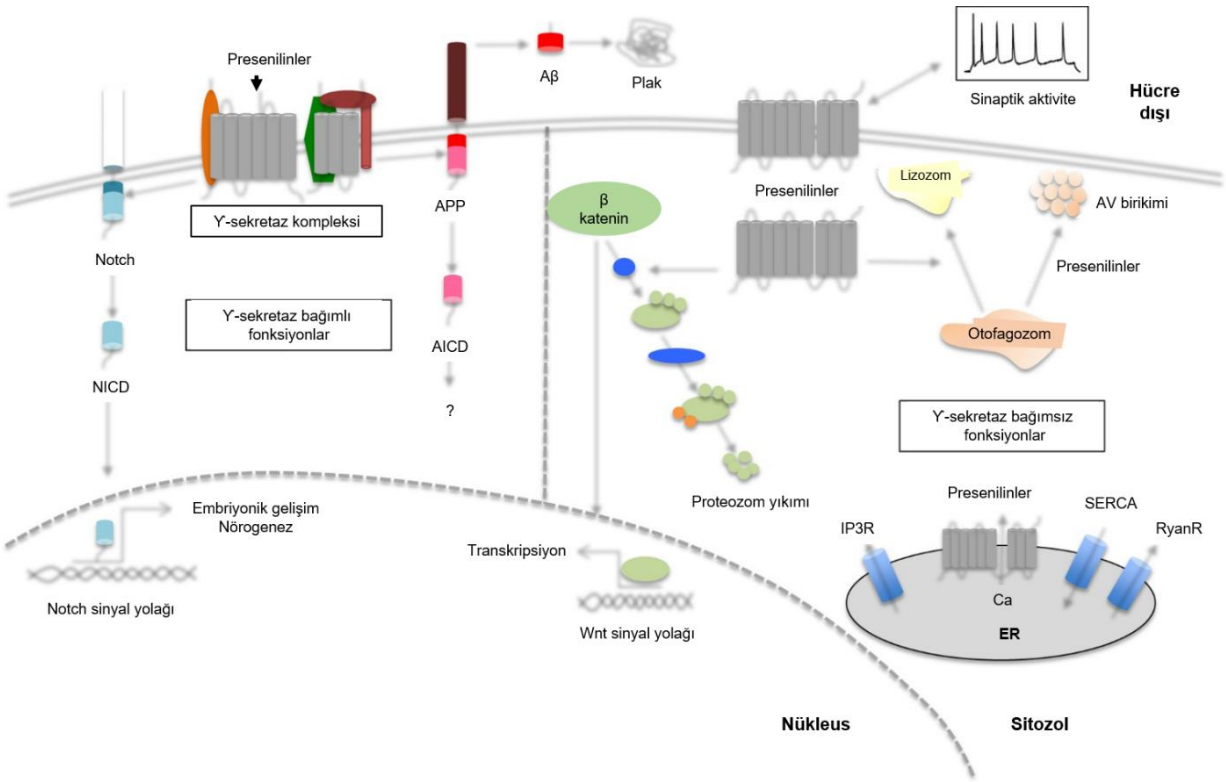
Fizyolojik koşullarda, PSEN1 proteinlerinin büyük çoğunluğu sitoplazmik kısımda yer alan büyük hidrofilik loop içerisinde N-terminal fragmanı (NTF) ve C-terminal fragmanı (CTF) oluşturacak şekilde endoproteolizise uğrar. Bu endoproteolitik ayrım transmembran domain 6 ve transmembran domain 7 arasında, 292-299. amino asitler arasında kalan heterojen bir bölgede gerçekleşmektedir

(108). APP'den β ve γ-sekretaz enzimleri ile Aβ üretilmektedir; öncelikle APP ektodomaini ayrılmakta ve sonra da proteolizle Aβ ve sitozolik APP intraselüler domain (AICD) oluşmaktadır. Sitozolik APP intraselüler domain, sitozole bırakılırken Aβ hücre dışına salınmaktadır (107).



Şekil 16. Presenilin 1 proteini. *Turuncu çizgiler PSEN2 ile homoloji gösteren sekansları göstermektedir* (103).

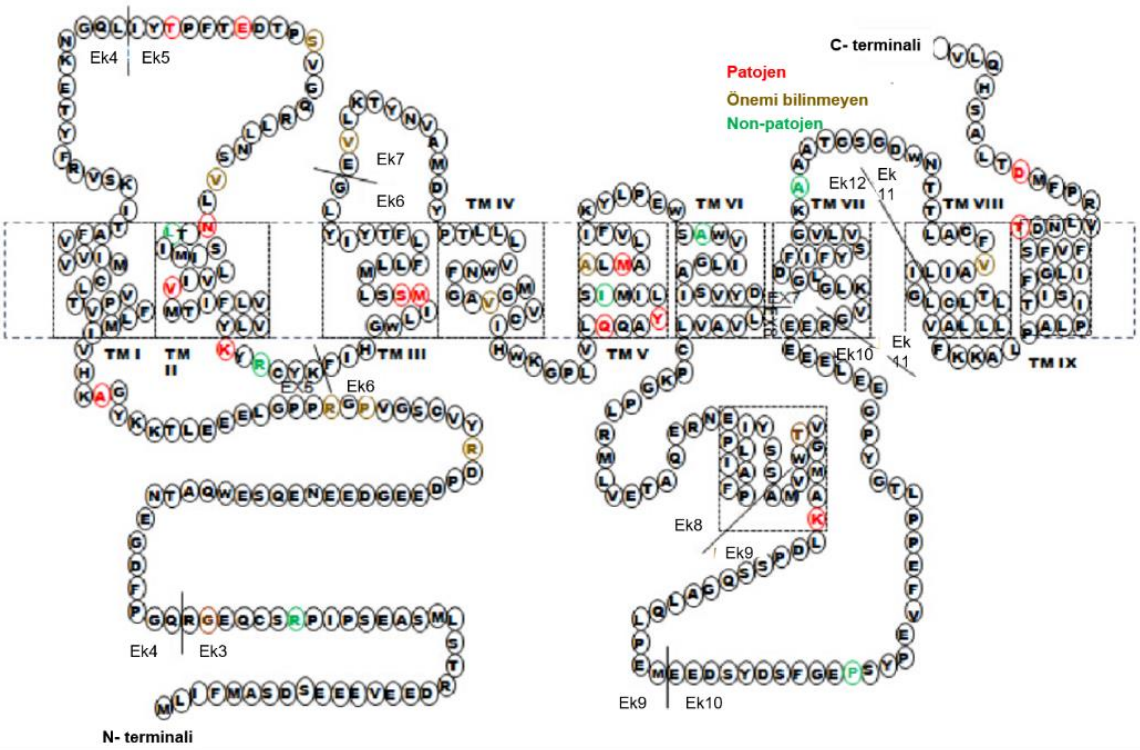
Alzheimer hastalığı'nda görülen Aβ birikimi sadece bozulmuş APP üretiminde değil APP'nin bozulmuş yıkımıyla da ortaya çıkabilmektedir. Günümüze kadar, PSEN1 geninde tanımlanmış ve patojen olduğu bilinen 219 mutasyon bulunmaktadır (103). Mutasyonların yaklaşık %70'i, 5-8. ekzonlar arasında görülmektedir ve mutant γ-sekretaz ile Aβ 42 seviyesi artarken Aβ 40 seviyesi düşmekte, böylece de Aβ 42/40 oranı artmaktadır (104). PSEN1 mutasyonlarında γ-sekretaz proteolizi ile daha uzun ve agregasyona yatkın peptidler oluşmaktadır (71). PSEN1 mutasyonu ile ortaya çıkan Aβ plaklar "cotton wool" görünümü oluşturabilmektedir. PSEN1 mutasyonlarının çok büyük çoğunluğu missens mutasyonlar olsa da insersiyon ve delesyonlar da bildirilmiştir (104). PSEN1 mutasyonları komplet penetrans göstermektedir ve mutasyonu taşıyan hastalarda, hastalığın başlangıç yaşı 30-50 yaş arasında değişmektedir (105). PSEN1 mutasyonları yalnızca başlangıç yaşı, nörolojik ve psikolojik belirtiler gibi klinik özelliklerde heterojenite göstermezler, nörofibriler yumak oluşumu, nöritik plak kompozisyonunda değişim gibi nöropatolojik bulgularda da farklılıklar vardır.



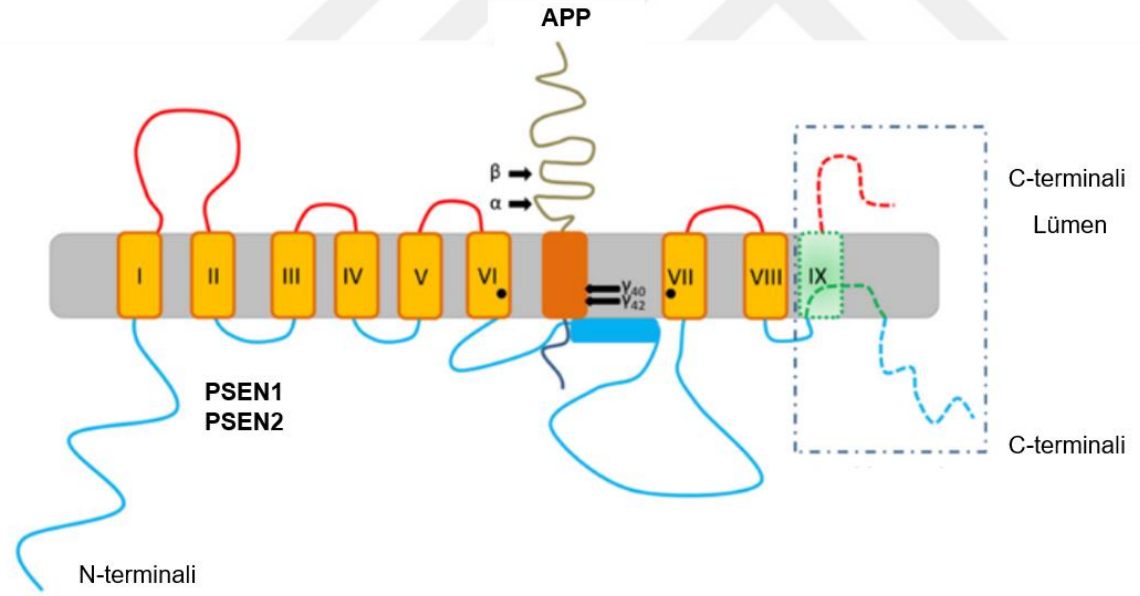
Şekil 17. PSEN1 Fonksiyonları. *NICD: Notch intracelular domain, IP3R: İnozitol trifosfat 3 reseptör, SERCA: Sarko/endoplazmik retikulum Ca2+−ATPaz, RyanR: Riyanodin reseptör* (108).

2.11.3. Presenilin 2 (PSEN2) Geni

Presenilin 2 geni, 1995'te PSEN1 geninin hemen arkasından bulunmuştur. 12 ekzonu olan bu gen 1q42.13 lokalizasyonunda bulunmaktadır (Bkz. Şekil 18). PSEN1 geni ile yüksek homoloji göstermekte ve γ-sekretaz kompleksinde yer almaktadır; ancak amiloid β üretiminde daha az etkili olmaktadır (95). PSEN1 geni ile homolojisi %60 iken transmembran domaindeki benzerlik %90 kadardır (Bkz. Şekil 19). PSEN1 geninden farklı olarak daha çok kas ve pankreasta eksprese olmaktadır (109). Günümüze kadar tanımlanmış ve patojen olduğu bilinen 16 mutasyon bulunmaktadır (103). Penetransı hasta sayısının azlığı nedeniyle tahmin edebilmek zordur (105).



Şekil 18. Presenilin 2 proteini (124).



Şekil 19. APP, PSEN1 ve PSEN2 etkileşimi. *Şemada topoloji açısından varyasyon gösteren bölge kesik çizgilerle gösterilmiş, siyah noktalar ile transmembran domainlerdeki katalitik aktivite gösteren rezidüleri belirtilmiştir. APP, TM-6 ve TM-7 domainleri arasında yerleşim göstermektedir ve α-, β-, γ-sekretazlar oklarla gösterilmiştir* (105).

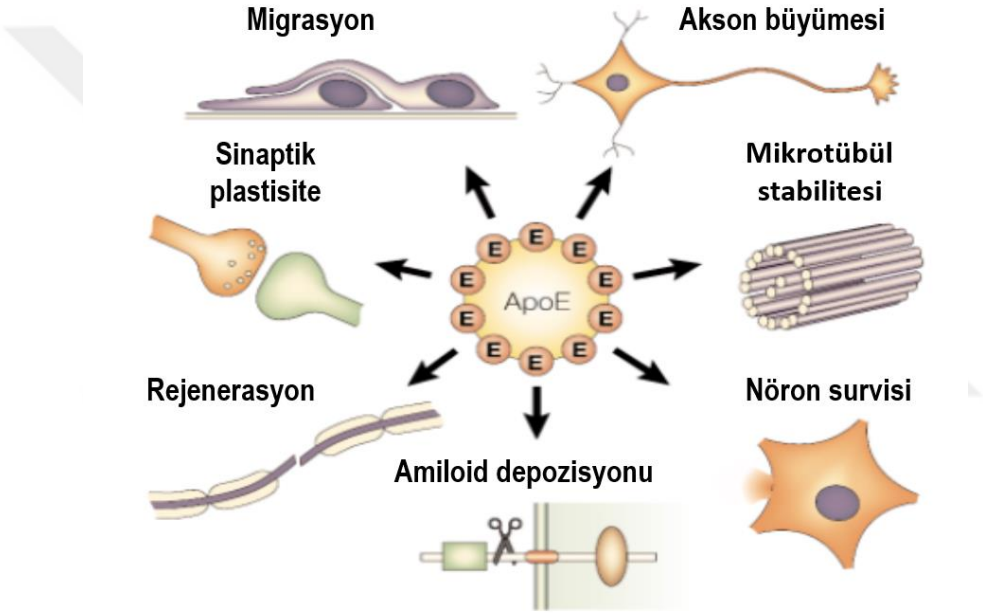
2.12. Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığında Genetiğin Rolü

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında genetik komponent %60-80 kadardır; ancak erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında olduğu gibi net bir şekilde hastalığa neden olacak gen değişimleri bulunamamıştır ve günümüzde konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kolesterol metabolizmasında rol alan APOE, SORL1 (Sortilin Related Receptor 1), ABCA7 (ATP binding cassette subfamily A member 7) ve CLU (Clusterin); GWAS (*Genome Wide Association Study*) verilerine göre endositoz regülasyonunda rol oynayan genler ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı patogenezinde nöroinflamasyonun da büyük rolü olduğu görülmüştür ve immün sistem yanıtında da özellikle CR1 (Complement C3b/C4b Receptor 1), CD33 (Sialic Acid-Binding Ig-Like Lectin 3), MS4A (Membrane-Spanning 4-Domains, Subfamily A, Member 4), ABCA7, EPHA1 (Erythropoietin-Producing Hepatoma Receptor), TREM2 (Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2) ve CLU genleri ön plana çıkmaktadır (104).

2.12.1. Apolipoprotein E (APOE) Geni

Lipidler birçok dokuda enerji üretimi, steroid hormon ve safra asidi sentezi amacıyla kullanılmaktadır; ancak lipidler hidrofobik yapıda olmaları nedeniyle, plazmada taşınabilir hale gelmeleri için lipoprotein yapısına ihtiyaç vardır. Lipoproteinler lipid ve apoproteinlerin birleşmesiyle oluşmaktadır Apolipoprotein E, neredeyse tüm lipoproteinlerin yapısında bulunmaktadır. APOE geni, 19q13.2 lokalizasyonunda bulunan ve 4 ekzondan oluşan bir gendir. Apolipoprotein E proteini beyinde kolesterol transportunda majör rol oynamaktadır ve ayrıca inflamasyon kontrolü, sinaptik fonksiyonlar ve APP ve amiloid β metabolizmasında da rol oynamaktadır (Bkz. Şekil 20, 21). Diyetteki değişimlere bağlı olarak, insanlarda APOE genine ait üç tane polimorfizm bulunmaktadır (Bkz. Şekil 12). En sık formu olan APOE ε3 formunun 112. pozisyonda sistein ve 158. pozisyonda arjinin amino asidi bulunmaktayken, ε2 formunda 112 ve 158. pozisyonlarda sistein amino asidi ve ε4 formunda ise arjinin bulunmaktadır. Meydana gelen sistein-arjinin değişimleri, proteinin üç boyutlu yapısını bozmakta ve böylece de fonksiyonunu etkilemektedir (95). APOE geninin sekans analizleri ε2 ve ε3 alellerinin atasal ε4 alelinden köken aldıklarını ve ε3 alel frekansının ε4'e oranla son 200.000 yıl içerisinde arttığını göstermektedir (110). Son araştırmalarla bu değişimin sebebinin, APOE'nin, henüz tam tanımlanmamış olan, nöroinflamasyondaki rolüne ve APOE geninin iki polimorfik bölgesi olan 112. ve 158. kodonların "hot spot" mutasyon bölgeleri olan CpG

adacıklarında bulunmasına bağlamaktadır (111). Her ne kadar APOE ε4 alleli geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olsa da tek başına hastalığa yol açmaya yeterli değildir. Heterozigot ε4 taşıyan bireylerde risk 3-4 kat artmaktayken homozigot ε4 bireylerde 15 kat kadar artmaktadır; ancak bu risk artışı aile öyküsü, yaş ve cinsiyet gibi nedenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (71,112). APOE ε4 alleli ayrıca hastalığın başlangıç yaşını da düşürmektedir ve APOE ε4 allelinin yokluğu, bireyin Alzheimer hastası olmayacağı anlamına gelmemektedir (71). APOE ε2 alleli ise Alzheimer hastalığı açısından koruyucu etki göstermektedir (112). Türkiye'de APOE ε4 allel sıklığı yaklaşık %8, ε2 sıklığı ise yaklaşık %11 olarak bildirilmiştir (113).



Şekil 20. APOE ve görevleri (12).

2.12.2. Sortilin Related Reseptör 1 (SORL1) Geni

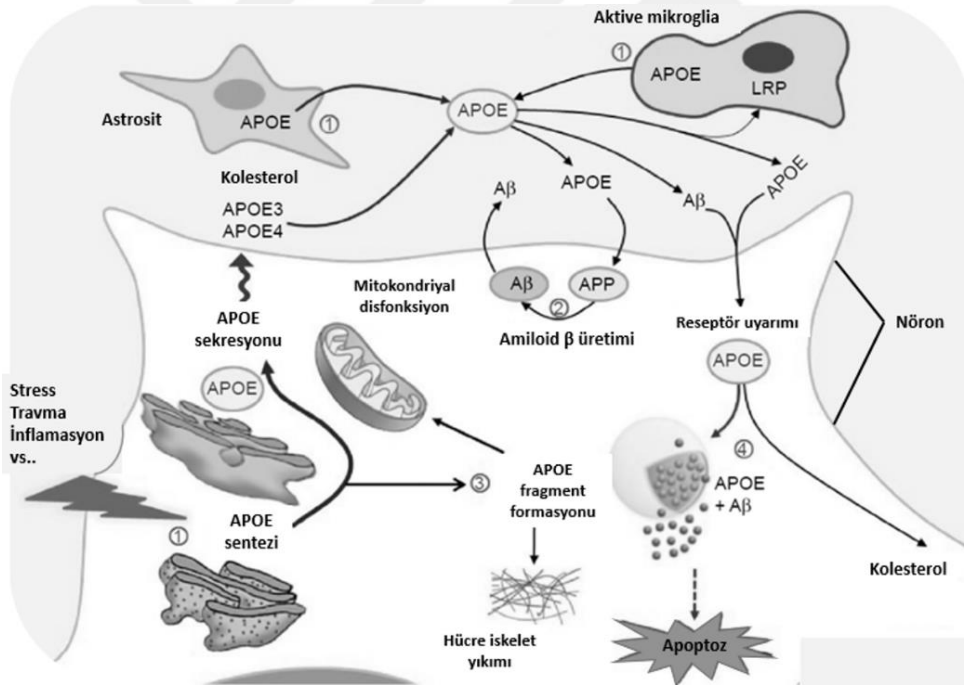
11. kromozomun q kolunda lokalizedir ve özellikle MSS'de eksprese olarak, nöral APOE reseptör görevi görmektedir. APOE ε4 allelinin Alzheimer hastalığı için risk faktörü olması nedeniyle SORL1 geni eksikliğinin de hastalığa katkıda bulunabileceği ilk kez 2007'de öngörülmüştür. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riski açısından yapılan çalışmalarda da AH ile anlamlı ilişkisi olan SNP'ler saptanmıştır (114).

SORL1 geni ayrıca, APP'nin intraselüler transportu ve metabolizmasında rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda SORL1 geninin varyantlarının hipokampal atrofiye yol açarak Alzheimer hastalığı patogenezinde rolü olabileceği gösterilmiştir.

Güncel verilere göre SORL1 yokluğunda amiloid β ekspresyonunun arttığı tahmin edilmektedir (104,114).

2.12.3. ATP binding cassette subfamily A member 7 (ABCA7) Geni

ATP binding cassette subfamily A member 7 geni de yine GWAS çalışmalarıyla tanımlanmış ve ATP-binding cassette gen ailesine ait olan, özellikle de hipokampüste ve mikroglia hücrelerinde eksprese olan bir gendir. 19. kromozomun p kolunda yer almakta ve birçok farklı molekülün hücre içine veya dışına transportunda rol almaktadır. Bu nedenle lipid transportunda da rol alan ABCA7 geni ayrıca fagositoz regülasyonu ile amiloid β'nın makrofajlar tarafından temizlenmesinde de rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle beyaz ırk ve afro-amerikanlarda risk faktörü olabileceği bildirilmektedir. ABCA7 rs3764650 polimorfizmi, AH için risk artışı ile ilişkilendirilirken GG genotipi olması koruyucu faktör olarak nitelendirilmektedir (115).



Şekil 21. APOE ve nörondaki etkileri. *① APOE primer olarak astrositlerde sentezlenir ve stres, inflamasyon gibi olaylarda görev alır. ② Amiloid β üretiminde rol oynar. ③ APOE fragmantasyonu mitokondriyal disfonksiyona ve hücre iskeletinin bozulmasına yol açar. ④ APOE'ler izoformlarına bağlı olarak değişken derecelerde apoptozu indüklerler (LRP: Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein I)* (117).

2.12.4. Clusterin (CLU) Geni

Clusterin geni 8. kromozom üzerinde yer almakta ve Apolipoprotien J olarak da bilinmektedir. Hücre ölümü, tümör progresyonu ve nörodejenerasyonda selüler debris klirensinde temel görevleri olduğu tahmin edilmektedir. CLU geni iki farklı GWAS çalışmasında önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve lipid transportu, sperm maturasyonu, apoptoz ve membran yapısının korunması gibi önemli görevlerde rol alan bir gendir. Alzheimer hastalarında frontal korteks, hipokampüs ve BOS'ta CLU seviyesi artmış olarak bulunmaktadır. APOE genine benzer olarak CLU geni de amiloid β plaklarında bulunmaktadır. CLU amiloid β birikimini suprese etmektedir ve inflamasyon ve oksidatif strese bağlı olarak apoptozu önlemektedir. Bu bulgularla CLU geninin Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rolü olduğu ve biyobelirteç olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir (104).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmaya, Ocak 2014–Ocak 2017 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Polikliniği'ne erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı ile başvuran ve APP, PSEN1 ve PSEN2 dizi analizi yapılan 81 hasta dahil edildi. Dizi analizinde mutasyon saptanan erken başlangıçlı Alzheimer hastaları, genotip-fenotip korelasyonu yapmak amacıyla başlangıç yaşı ve prognoz açısından önce mutasyon saptanmayan hasta grubuyla, sonra da kendi aralarında APP, PSEN1 ve PSEN2 gruplarına ayrılarak karşılaştırıldı. APOE geninin başlangıç yaşına etkisini belirlemek adına hastaların APOE Ɛ2/Ɛ3/Ɛ4 genotipleri de değerlendirmeye alındı. Hastaların prognozunu değerlendirmek amacıyla kognitif fonksiyonlar ve dışa bağımlılık hakkında bilgi verici olan ve Türk toplumu için uyarlaması yapılan MMSE, Blessed ve EGYA skorları kullanıldı. Hastalığın progresyon hızını belirlemek içinse bu testlerin 6 aylık periyodlarla saptanmış olan skorları kullanıldı.

3.2. 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* testleri kullanıldı ve p değerleri hesaplandı. İstatiksel olarak $p<0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı konulan 81 erken başlangıçlı Alzheimer hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların %60,5'i (n=49) kadın, %39,5'i (n=32) erkeklerden oluşmaktaydı (Bkz. Tablo 5). Çalışma grubundaki hastaların APP, PSEN1, PSEN2 mutasyonları; APOE allel durumu ve başlangıç semptomlarına baktığımızda başlangıç semptomları için verilerine ulaşabildiğimiz 19 hastadan birinde kelime bulmada güçlük, birinde psikiyatrik semptomlar ve kalan 17 hastada ise unutkanlık semptomları ile başlangıç olduğu görülmüştür.

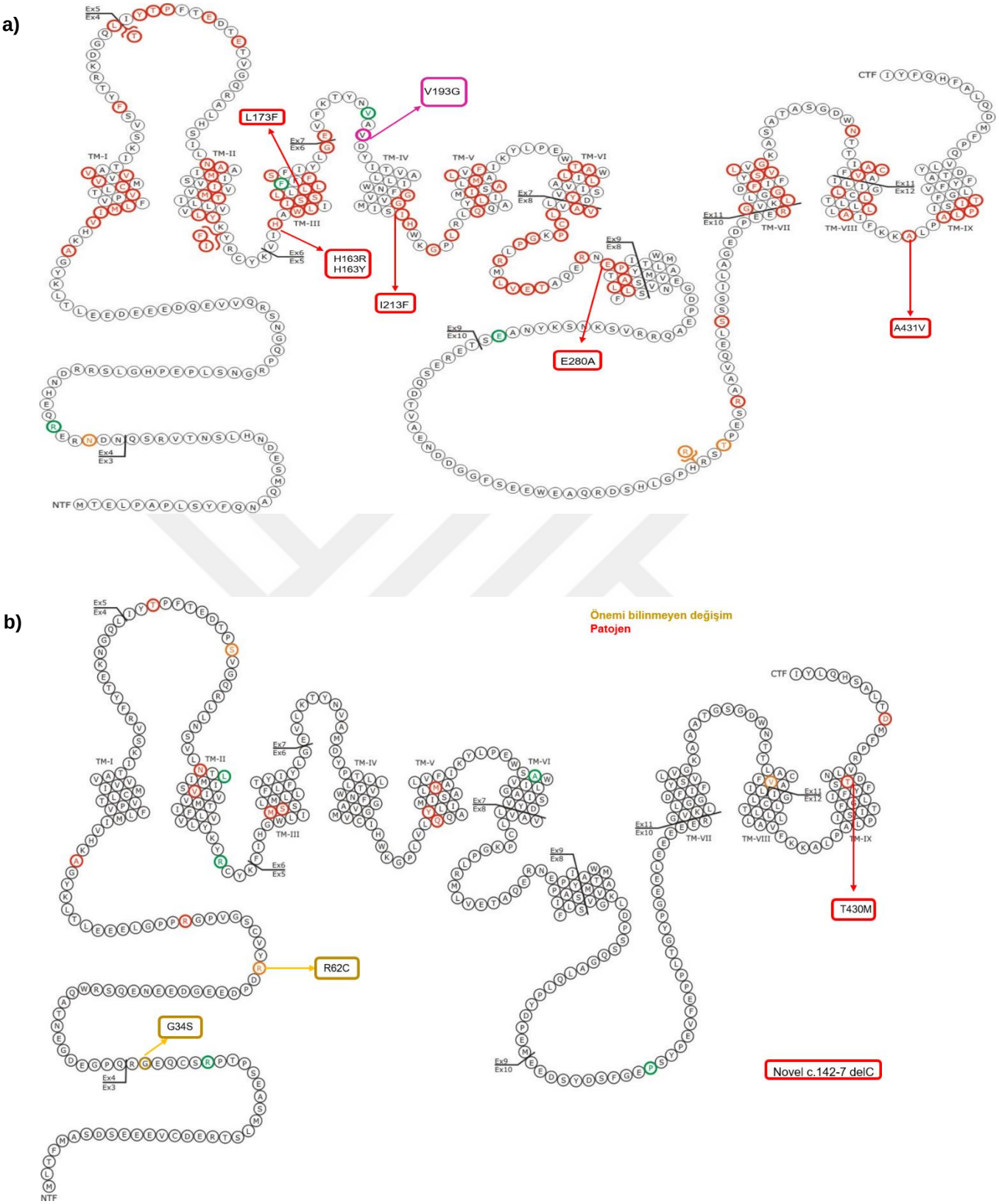
Tablo 5. Hastaların Cinsiyet ve Başlangıç Semptomu Dağılımı.

Grup	Kadın	Erkek	Unutkanlık ile başlangıç	Kelime bulmada güçlük	Psikiyatrik semptomlar
Mutasyon taşıyan hasta grubu	6	5	3	1	1
Mutasyon taşımayan hasta grubu	43	27	14	-	-
Toplam	49	32	17	1	1

Çalışma grubunda dizi analizi yapılmış olan 78 hastanın hiçbirinde APP mutasyonu bulunmamış; 4 hastada PSEN2 mutasyonu ve önemi bilinmeyen değişim, 7 hastada PSEN1 mutasyonu ve geriye kalan 67 hastanın dizi analizi normal bulunmuştur (Bkz. Şekil 22-33; Tablo 6, 7). APOE allel verilerine ulaşabildiğimiz 60 hasta içerisinde Ɛ4/Ɛ4 genotipinde olan hasta sayısı 6, Ɛ3/Ɛ4 genotipi 19, Ɛ3/Ɛ3 genotipi 31 ve Ɛ2/Ɛ3 genotipi 4 olarak belirlenmiştir (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların APP, PSEN1, PSEN2 mutasyonları ve APOE Genotip Dağılımı.

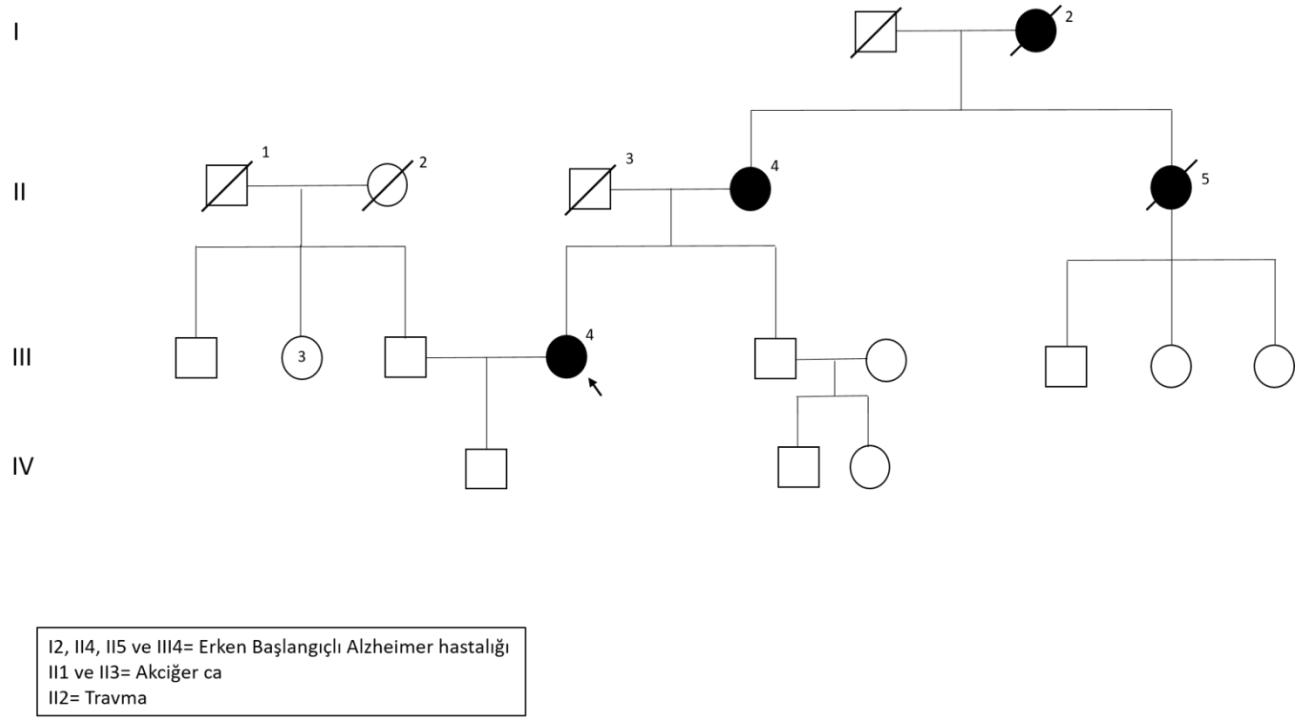
Grup	APP	PSEN1	PSEN2	Toplam	APOE ε4/ε4	APOE ε3/ε4	APOE ε3/ε3	APOE ε2/ε3	Toplam
Mutasyon taşıyan hasta grubu	-	7	4	11	-	2	2	1	5
Mutasyon taşımayan hasta grubu	-	-	-	-	6	17	29	3	55
Toplam	-	7	4	11	6	19	31	4	60



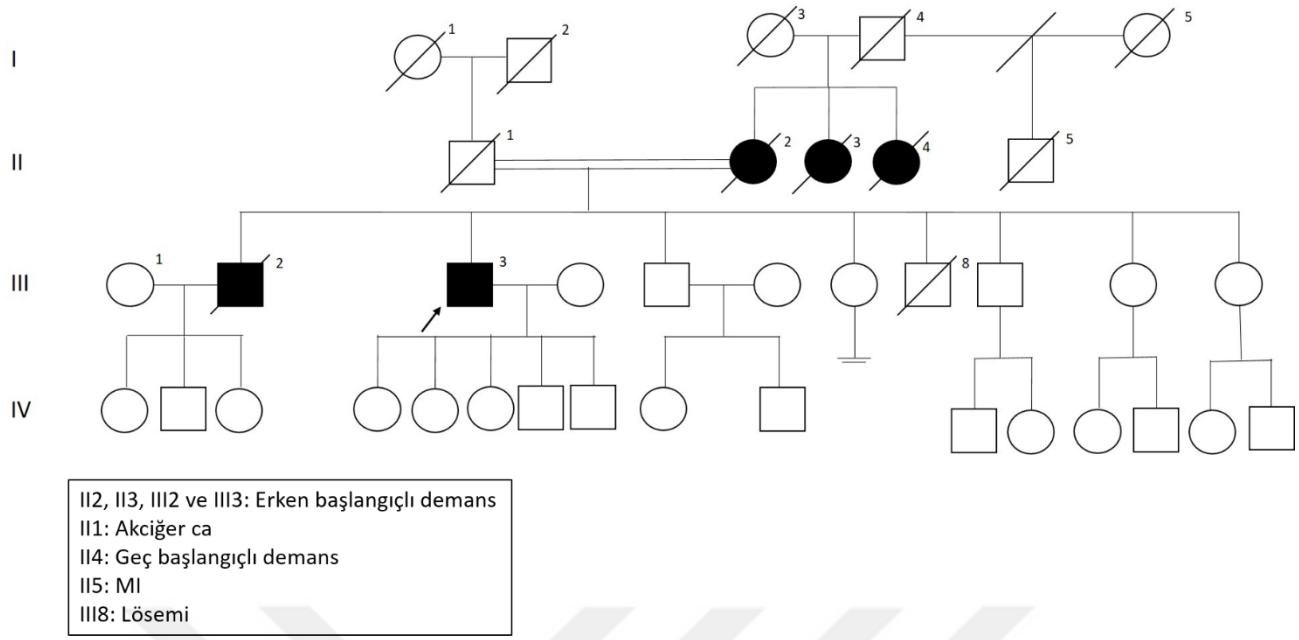
Şekil 22. Mutasyonların PSEN1 ve PSEN2 Genleri Üzerindeki Dağılımı (103). *a) Hasta mutasyonlarının PSEN1 geni üzerindeki dağılımı. Kırmızı kutucuklar değişimin patojen olduğunu belirtmektedir. Pembe kutucuklu değişim sadece exac.broadinstitute.org'da yer almakta ve patojen olarak bildirilmektedir. b) Hasta mutasyonlarının PSEN2 geni üzerindeki dağılımı.*

Tablo 7. Hastalarda Saptanan PSEN1 ve PSEN2 Mutasyonları.

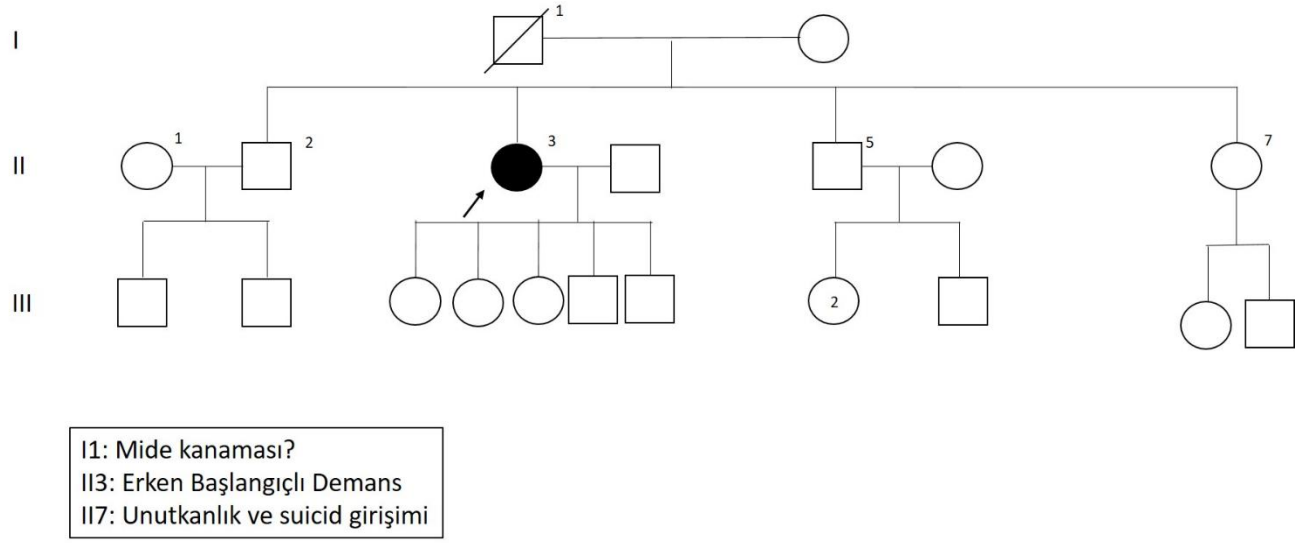
Değişim	Başlangıç yaşı	Başlangıç semptomu	Diğer bulgular	MMSE (İlk/6/12/18/24)	Aile öyküsü	Akrabalık
PSEN1						
H163R	43	-	-	20/-/-/-/-	+ Anne H163R+ ve demans var	-
H163Y	54	Unutkanlık	-	-	+	+
L173F	44	-	-	-	+ Kız kardeşte unutkanlık ve suicid girişimi	-
V193G	53	OKB, Paranoid sanrılar	Parkinsonizm	23/14/16/-/-	+	-
I213F	34	Unutkanlık	Hareketlerde yavaşlama, tremor	23/7/-/-/-	-	Uzak akrabalık
E280A	45	Unutkanlık	-	13/-/-/-/-	+	-
A431V	61	-	-	-	+	-
PSEN2						
G34S	55	Unutkanlık	-	-/-/-/2/-	-	-
R62C	54	-	Meme ca, SCC, Farenks ca öyküsü	-	+	-
c.142-7delC	54	Kelime bulmada güçlük	-	-	+	-
T430M	52	Unutkanlık	-	-	+ Anne T430M+ ancak demans yok	-



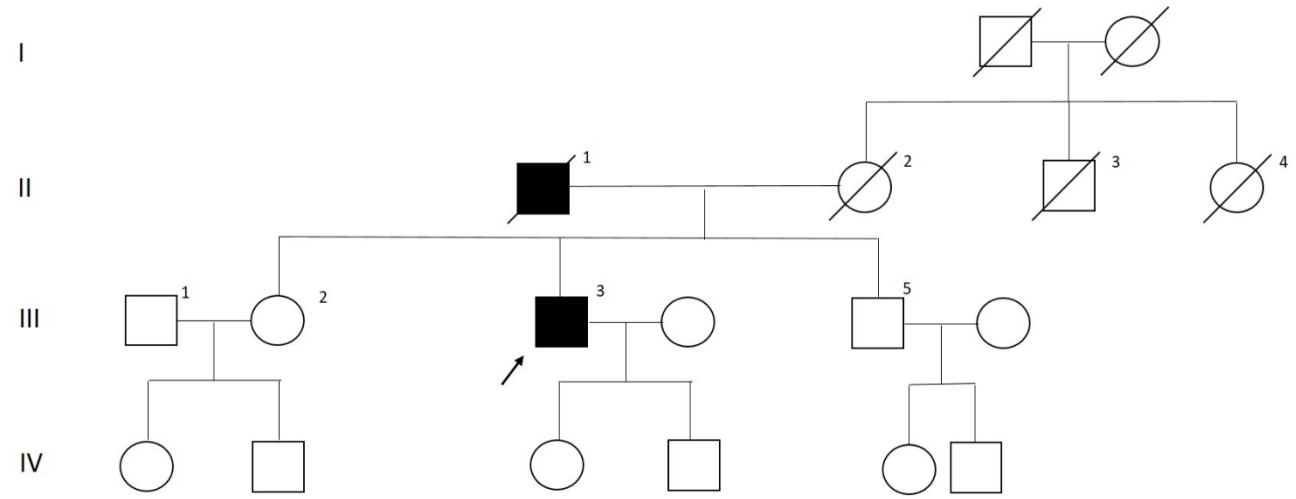
Şekil 23. PSEN1 H163R Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



Şekil 24. PSEN1 H163Y Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.

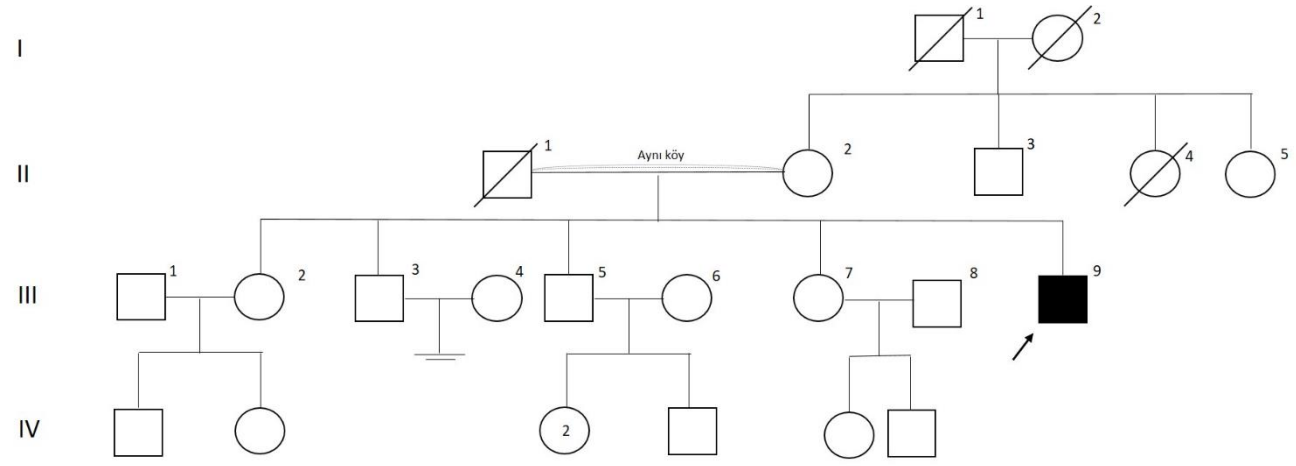


Şekil 25. PSEN1 L173F Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



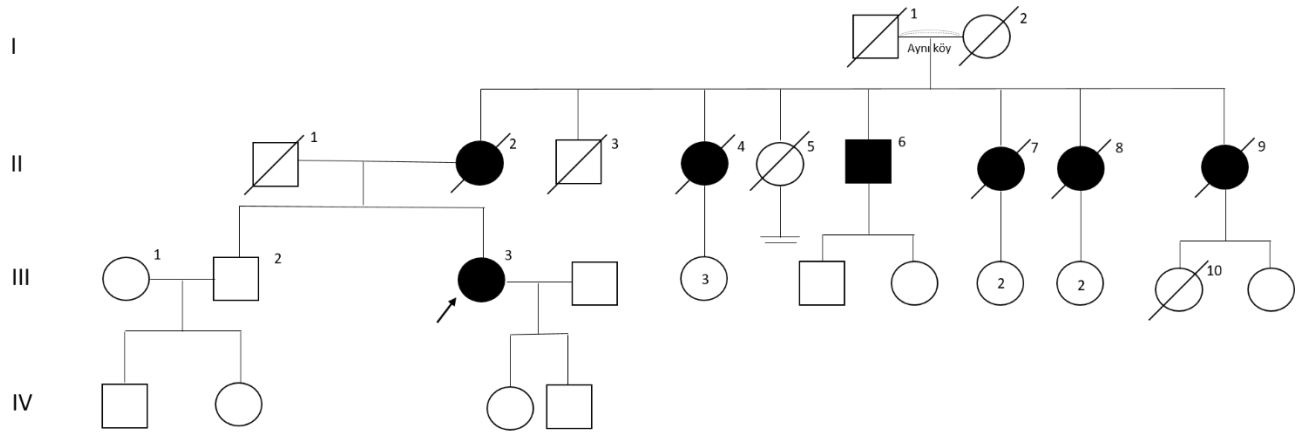
II1: Erken başlangıçlı demans, psikiyatrik semptomlar, suicid ile exitus
II2: Kanser?
II4: Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı
III3: Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı

Şekil 26. PSEN1 V193G Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



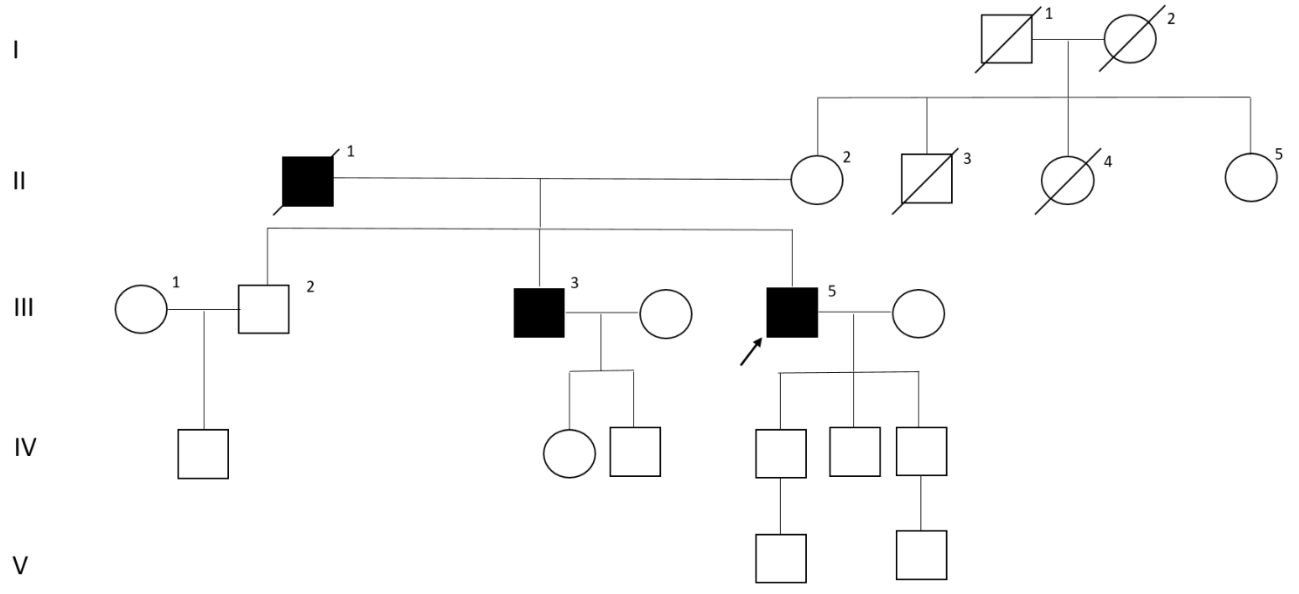
II1 : Akciğer ca
III9: Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı

Şekil 27. PSEN1 I213F Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



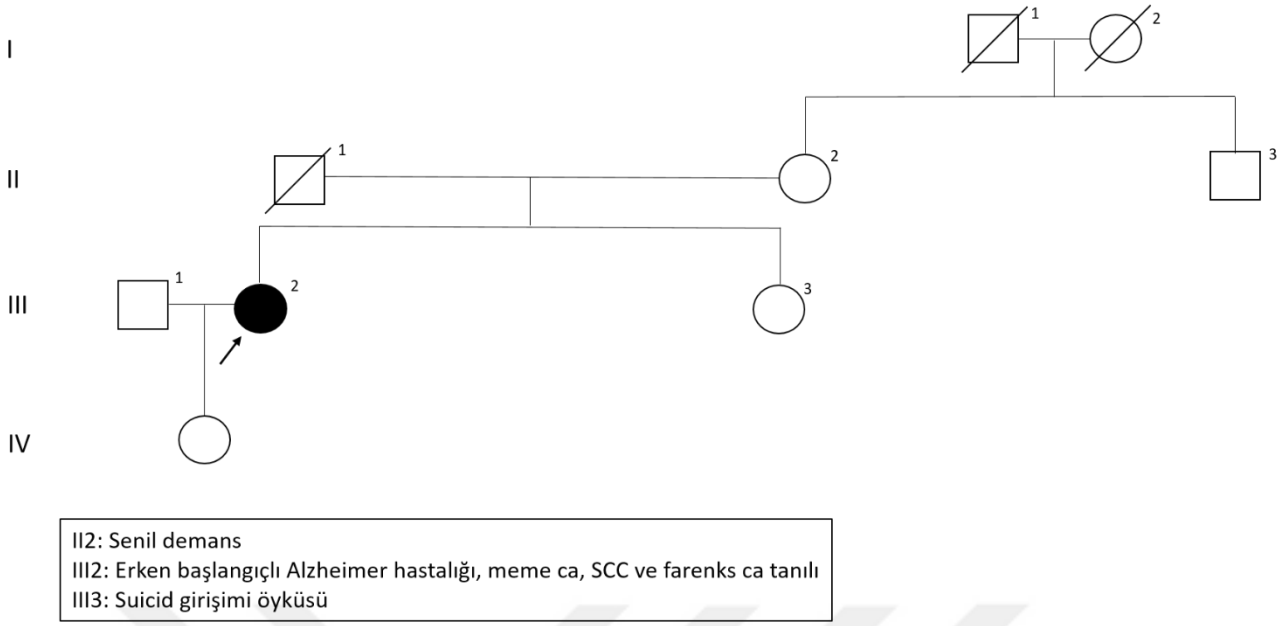
II2 : Erken başlangıçlı demans, beyin tümörü
II3: Psikiyatrik hastalık öyküsü?
II4,7,8,9: Erken başlangıçlı demans
II6: Panik atak, demans
III3: Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı
III10: Psikiyatrik hastalık öyküsü?

Şekil 28. PSEN1 E280A Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.

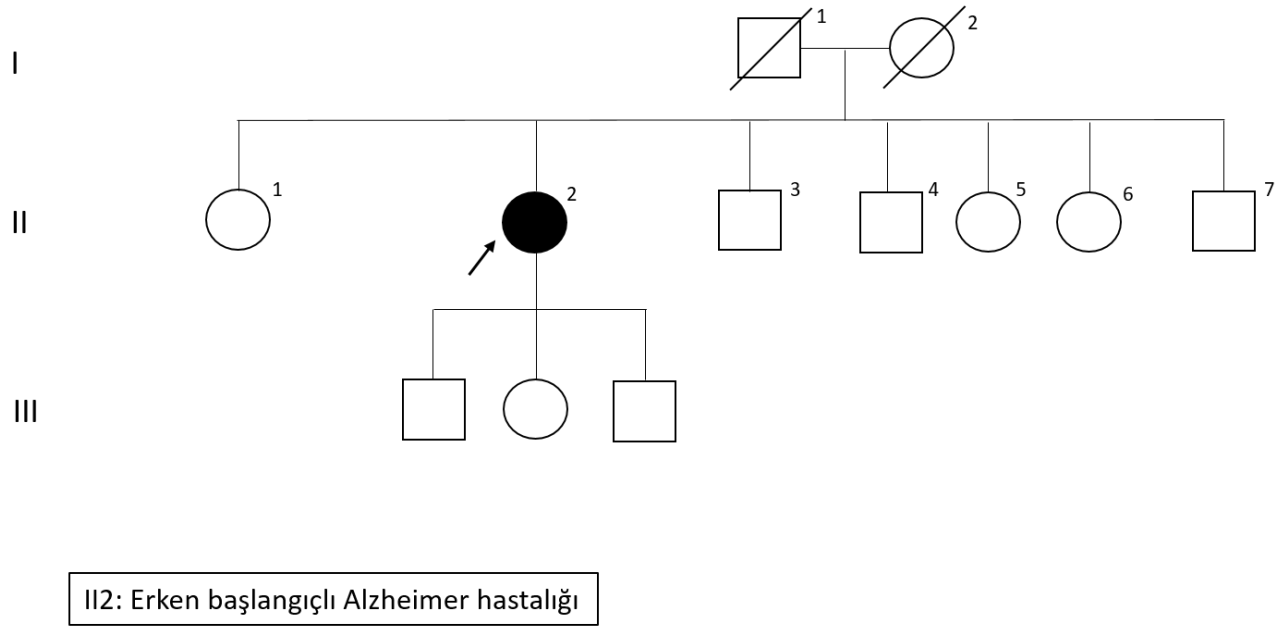


II1, III3, III5 : Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı
II2: Medikasyona bağlı deliryum

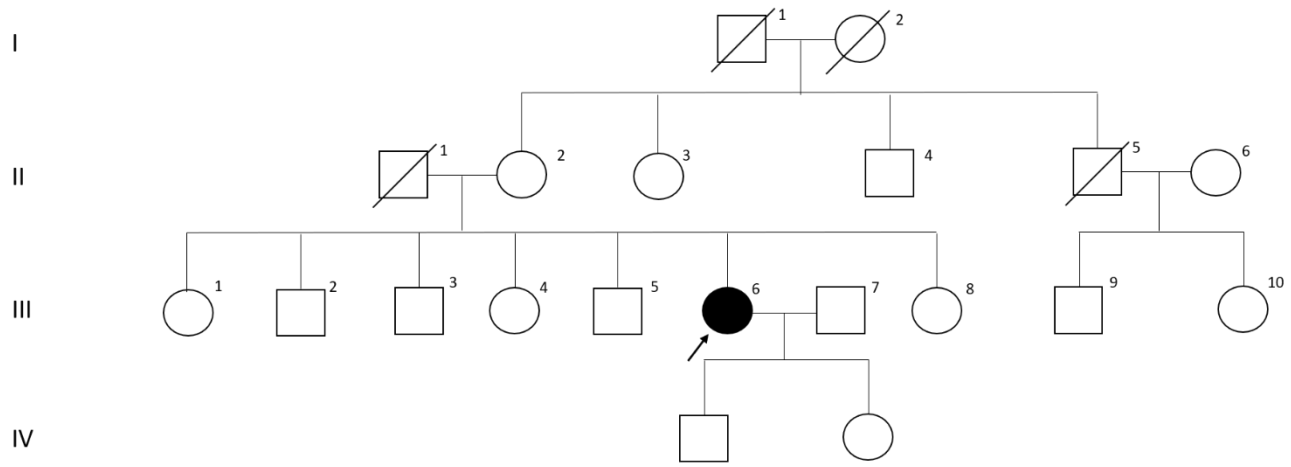
Şekil 29. PSEN1 A431V Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



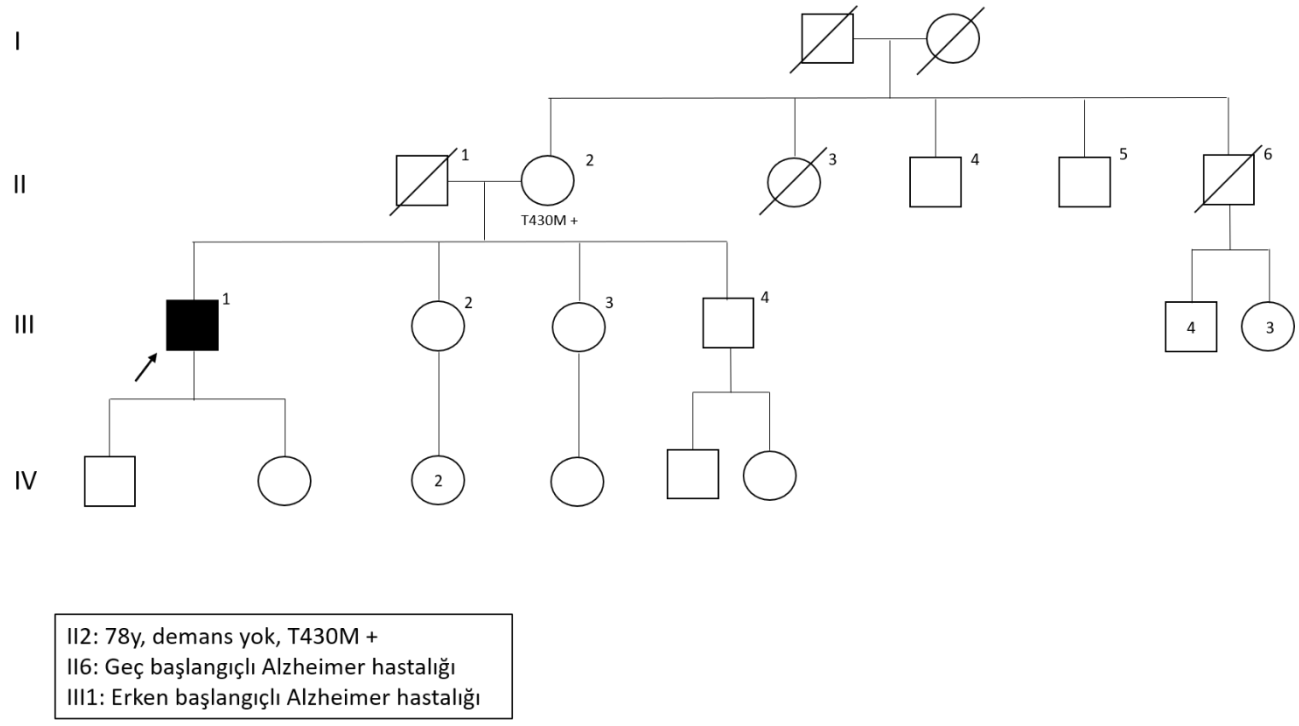
Şekil 30. PSEN2 R62C Değişimli Hastamızın Aile Ağacı.



Şekil 31. PSEN2 G34S Değişimli Hastamızın Aile Ağacı.



Şekil 32. PSEN2 c.142-7 delC Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.



Şekil 33. PSEN2 T430M Mutasyonlu Hastamızın Aile Ağacı.

4.2. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Hasta Gruplarında Başlangıç Yaşı Farkları

Çalışma grubunda başlangıç yaşı bilinen 80 hastada en erken başlangıç yaşı 34 iken, en geç başlangıç yaşı 68'dir ve ortalama başlangıç yaşı ise 54.8'dir. Mutasyon saptanmayan hastalarda başlangıç yaşı ortalama 55.5 ve mutasyon saptanan hastalarda 49.9 bulunmuştur. PSEN genlerinin başlangıç yaşına etkisini incelemek için *Mann Whitney U* testi yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.038) (Bkz. Tablo 8). Mutasyon saptanan hasta grubunda, ayrıca PSEN1 ve PSEN2 değişimlerinin başlangıç yaşını değerlendirmek için *Kruskal Wallis* testi yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.06) (Bkz. Tablo 8).

4.2.1. Hasta Gruplarında APOE Genotiplerine Göre Başlangıç Yaşı Farkları

APOE Ɛ4 allel taşıyıcısı olan 24 hastada ortalama başlangıç yaşı 55.3 ve Ɛ4 allel taşıyıcısı olmayan 35 hastada ortalama başlangıç yaşı 54.9'dur. APOE Ɛ4 taşıyıcılık durumunun başlangıç yaşına etkisini incelemek için *Mann Whitney U* testi yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.969) (Bkz. Tablo 8).

Tablo 8. Hasta Gruplarında Ortalama Başlangıç Yaşı Farkları.

	Tüm hastalar	PSEN1/PSEN2 mutasyonu olması	Mutasyon olmaması	PSEN1	PSEN2	APOE ε4 olması	APOE ε4 olmaması	APOE ε4/ε4 olması
Ortalama başlangıç yaşı	54.84 (34-68)	49.91 (34-61)	55.48 (47-64)	47.7 (34-61)	53.7 (52-55)	55.3 (47-64)	54.97 (34-64)	54.17 (47-64)
p değeri	-	**0.038**		**0.060**		**0.969**		**0.572**

4.3. Mutasyon Saptanan ve Saptanmayan Hasta Gruplarında Farklı Zamanlarda Yapılan Başvurular Arasındaki Skor Farkları

Çalışma grubuna dahil edilen 81 hastadan 65'inin ilk MMSE skorlarına; 6. ay için 24, 12. ay için 20, 18. ay için 16 ve 24. ay için ise 11 hastanın verilerine ulaşıldı. Blessed ölçeğinde ilk geliş için 68; 6, 12 ve 18 aylık takiplerde 20 ve 24. ayda 16 hastanın skorlarına ulaşıldı. Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinde ise ilk

geliş için 59, 6. ay için 20, 12. ay için 15, 18 ve 24. ay için 14'er hastanın skorlarına ulaşıldı (Bkz. Tablo 8).

Çalışma grubunda dizi analizi yapılmış olan hastalardan; mutasyon saptanmayan hastaların 59'unun ve saptanan 11 hastadan 4'ünün ilk MMSE skorlarına ulaşıldı. 6,12,18 ve 24. ay takiplerinde ise sırasıyla mutasyonsuz hastalarda 22, 18, 14 ve 11; mutasyonlu hastalarda ise 6. ay için 2, 12 ve 18. aylar içinse birer hastanın bilgilerine ulaşıldı; bu grupta 24. ay MMSE skoru olan hasta yoktu. Blessed ölçeği için mutasyon saptanmayan hastaların 61'inin ve saptanan 11 hastadan 5'inin ilk geliş skorlarına ulaşıldı. 6, 12, 18 ve 24. ay takiplerinde ise sırasıyla mutasyonsuz hastalarda 19, 19, 18 ve 15; mutasyonlu hastalarda ise 6, 12 ve 18. ay için birer hastanın bilgilerine ulaşıldı; bu grupta 24. ay Blessed skoru olan hasta yoktu. Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçeği için ise mutasyon saptanmayan hastaların 52'sinin ve saptanan 11 hastadan 5'inin ilk geliş verilerine ulaşıldı. Enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin 6, 12, 18 ve 24. ay takiplerinde sırasıyla mutasyonsuz hastalarda 19, 14, 13 ve 13; mutasyonlu hastalarda ise 6 ve 12. ay için birer hastanın verilerine ulaşıldı; bu grupta 18 ve 24. aylar için EGYA skoru olan hasta yoktu. Hasta sayısının azlığı ve veri yetersizliği nedeniyle istatistiksel veri analizi yapılamadı (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Prognoz Testlerinin Dağılımı.

	MMSE					**Blessed**					**EGYA**				
	İlk geliş	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay	İlk geliş	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay	İlk geliş	6. ay	12. ay	18. ay	24. ay
Mutasyon taşıyan grup	4	2	1	1	-	5	1	1	1	-	5	1	1	-	-
Mutasyon taşımayan grup	59	22	18	14	11	61	19	19	18	15	52	19	14	13	13

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, kronik, nörodejeneratif, ilerleyici ve kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır ve sadece genetik nedenlerle ortaya çıkmaz (45). Alzheimer hastalığı gelişimi için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır ve bu faktörlerin çoğunun Alzheimer hastalığı'ndaki yeri ve önemi tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde hem tedavi için hem de hastalığın patogenezini aydınlatılması için araştırmalar devam etmektedir. Özellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için birçok aday gen belirlenmiş, ancak bu genler hastalık ile net bir şekilde ilişkilendirilememiştir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riski ile en çok ilişkili olan gen APOE genidir. Alzheimer vakalarının yaklaşık %95'inden GBAH sorumlu iken vakaların %1-5'ini EBAH oluşturmaktadır. Otozomal dominant kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının %5-10 kadarını, tüm hasta grubunun ise yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmaktadır. Otozomal dominant kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının %10-15'inde APP, %30-70'inde PSEN1 ve %5'ten azında da PSEN2 mutasyonları saptanmaktadır (103). Her üç mutasyonda da hem klasik Alzheimer bulgularından hem de birbirlerinden farklı fenotipler ortaya çıkarması söz konusudur (125).

Bu çalışmada, erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı bulunan 81 hastada APP, PSEN1 ve PSEN2 dizi analizi sonuçlarına göre başlangıç yaşları ve hastalığın prognozunu değerlendirmek üzere mutasyon taşıyan ve taşımayan hastaların karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma grubumuzda mutasyon bulunma oranı %13.58 881 hastanın 11'i), PSEN1 mutasyon oranı %63 (11 hastadan 7'si) idi ve bu oranlar literatürle uyumludur. Literatürde PSEN2 mutasyonları çok beklenmemekte ve APP mutasyonları PSEN2 mutasyonlarından daha çok saptanmaktadır; ancak hasta grubumuzda PSEN2 mutasyon oranı %36 (11 hastadan 4'ü) saptanmış ve APP geninde ise hiç mutasyon saptanmamıştır. Bu durum, hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalardaki başlangıç yaşını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.038); ancak, PSEN1 ve PSEN2 mutasyon taşıyan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (p:0.06). APOE Ɛ4 allel varlığının başlangıç yaşına etkisini değerlendirdiğimizde, APOE Ɛ4 taşıyan ve taşımayan hastalar arasında başlangıç yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0.969).

APOE4 allel varlığı esas olarak geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı'nda risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve APOE Ɛ4 allelinin klinik bulguların ortaya çıkma

zamanı üzerine de etkisi bulunmaktadır. APOE Ɛ4 alleli taşıyan hastalarda Alzheimer hastalığı daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (126).

PSEN1 mutasyonlarında başlangıç yaşı değişkenlik göstermektedir. M139V ve M146V mutasyonlarında semptomlar 40 yaş civarında başlamaktayken, E280A/G/K ve C410Y mutasyonlarında başlangıç yaşı 45-50 arasında değişmektedir 127). Çalışmamızda, PSEN1 mutasyonu saptanan hasta grubumuzdaki en erken başlangıç yaşı 34 iken, en geç başlangıç yaşı 61'dir.

PSEN2 mutasyonlarında penetrasyonun %95'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir ve literatürde mutasyonu taşıdığı halde, 80 yaşını geçen ve semptom göstermeyen bireyler bildirilmiştir (127). Çalışmamızda, PSEN2 mutasyonu saptanan hasta grubumuzdaki en erken başlangıç yaşı 52 iken, en geç başlangıç yaşı 54 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalardaki prognozu karşılaştırmak üzere, belirli aralıklarla yapılan MMSE, Blessed ve EGYA ölçeklerinin skorlarının kullanılması planlandı; ancak, hasta sayısının azlığı ve verilerin yetersizliği nedeni ile iki grup arasındaki farkı tespit edebilmek için istatistiksel analiz yapılamadı. Çalışma grubumuzda PSEN1 mutasyonu taşıyan toplam 7 ve PSEN2 mutasyonu taşıyan 2 ve yine PSEN2'de önemi bilinmeyen değişim olarak tanımlanmış değişim taşıyan 2 hastamız bulunmaktadır. Hastalarımızda saptanan PSEN1 mutasyonları: H163R, H163Y, L173F, V193G, I213F, E280A ve A431V mutasyonlarıdır. PSEN2 mutasyonları ise: T430M ve intron 4-5'te henüz literatürde tanımlanmamış olan c.142-7delC mutasyonlarıdır. PSEN2 önemi bilinmeyen değişimleri ise; G34S ve R62C değişimleridir (Bkz. Ek 13).

PSEN1 H163R mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 43, APOE genotipi bilinmemektedir. Aile öyküsünde anne, teyze ve anneannesinde erken başlangıçlı demans öyküsü mevcuttu ve annesinde de H163R mutasyonu saptanmıştı. Hastanın teyzesi ve anneannesi hayatta olmadığı için analiz yapılamamıştı. Hastanın ilk başvurusundaki MMSE skoru 20, Blessed skoru 2 ve EGYA skoru 22 idi ve çekilen MRG'si serebral atrofi olarak rapor edilmişti.

PSEN1 H163Y mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 54, başlangıç semptomu unutkanlıkmış ve 2 yıl sonra semptomlara odaları karıştırma, eski olayları tekrar tekrar anlatma ve uykuda sıçrama eklenmiş. APOE genotipi Ɛ3/ Ɛ4'tür ve prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır. Aile öyküsünde erkek kardeş, anne ve bir teyzesinde erken başlangıçlı demans tanısı varken bir teyzesinde de geç başlangıçlı demans tanısı vardı; ancak, bu bireylerin hiçbiri

hayatta olmadığı için analizleri yapılamamıştı. Hastanın çekilen MRG'si yaygın atrofi olarak rapor edilmişti.

Literatürde tanımlanmış olan H163 lokalizasyonlu mutasyonlar H163R, H163Y ve H163P mutasyonlarıdır. Kim ve arkadaşları, erken başlangıçlı Alzheimer hastasında H163P mutasyonu bildirmiştir. Bildirilen hastanın klinik bulguları 33 yaşındayken depresyon ve hafıza problemleri olarak başlamış. Hastanın klinik bulgularını ilk olarak annesi; emosyonel labilite, hijyende azalma ve hobilerine karşı ilgisizlik olarak fark etmiş. Bu bulgularla hasta depresyon tanısı alarak tedaviye başlanmış; ancak, hasta fayda görmemiş. Sonrasında hastanın kocası, hastanın kelime bulmada güçlük çektiğini ve aynı soruları tekrar tekrar sorduğunu fark etmiş. 3 yıl sonra hastada nöbet, myoklonus, serebellar ataksi ve parkinsonizm gelişmiş. Hastanın biyokimya incelemeleri normal, MMSE skoru 15, MRG'sinde çok belirgin olmayan bilateral temporoparyetal bölge ve hipokampüs atrofisi bildirilmiş. Yapılan genetik incelemede PSEN1 geninde H163P mutasyonu saptanmış. Tanı konulduktan 2 yıl sonra MMSE skoru 8'e düşmüş (128). Axelman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İsveçli bir ailede H163Y mutasyonu saptanmış. Aile bireyleri arasında başlangıç yaşının geniş bir aralıkta ve ortalama 47 olduğu bildirilmiş. Ailedeki hastaların progresyon paternleri birbirine benzer nitelikte ve ilk semptom sinsi hafıza kaybı olarak fark edilmiş. Aile bireylerinden bazılarında klinik bulgulardan önce depresyon veya kaygı, dikkat eksikliği ve baş ağrısı gibi nöropsikiyatrik semptomlar da görülmüş. Yer ve zaman oryantasyonunda bozulma, disfazi ve dispraksi erken dönemde ortaya çıkmış ve 9 hastada depresyon, agresyon ve paranoya semptomlarına hastalık ilerledikçe de myoklonus ve nöbetler klinik tabloya eklenmiş. İleri evrede olan hastalarda total apraksi, afazi, inkontinans, yürüme bozukluğu, rijidite ve myoklonus tespit edilmiş (129). Literatüre ve hastalarımıza bakarak, H163 lokalizasyonundaki mutasyonlarda başlangıç semptomunun unutkanlık veya psikiyatrik semptomlar olabileceğini söyleyebiliriz.

H163 kodonu, PSEN1 geninin TM-2 ve TM-3 bağlantı bölgesinde yer almaktadır ve PSEN1 için hot spot olabilir. Bu kodondaki amino asid değişiklikleri hidrofilik domain etkinliğini de etkilemektedir. Histidin amino asidinin prolin amino asidine değişimi ile orta boyuttaki hidrofilik yapı; hidrofobik, rijid ve kapalı bir yapıya dönüşmekte ve böylece PSEN1 proteininin tüm konformasyonel yapısı ve sonunda da fonksiyonu değişebilmektedir. Histidin amino asidi heliks yapısını stabilize ederken, prolin amino asidi heliks konformasyonunu bozmaktadır. H163R mutasyonu farklı popülasyonlarda bildirilmiş ve başlangıç yaşı kırklı yaşların ortasına kümelenmiştir. Hastaların çoğu tipik Alzheimer hastalığı semptomları gösterirken

bazı hastalarda kaygı bozuklukları, depresyon veya ajitasyon görülebilmektedir. Nörolojik semptomlarda myoklonus veya nöbet sıktır; ancak, vizüel agnozi ve serebellar ataksi tanımlanmamıştır. H163Y mutasyonu ise daha geniş bir yaş aralığı göstermektedir; başlangıç yaşı 44-65 yaş arasındadır ve seyri kısa süreli olmaktadır. Hastalık öncelikle edinilmiş bilgiyi unutmakla başlar ve hastalık ilerledikçe psikiyatrik semptomlar sıklıkla tabloya eklenmektedir. Hastalık progresyon gösterdikçe dil fonksiyonunda problemler, yer-zaman oryantasyonunda bozulma, dispraksi, myoklonus ve epilepsi görülmektedir. H163P/R/Y mutasyonları fenotip açısından birbirlerine çok benzemektedir; ancak bazı farklılıklar da bulunmaktadır: distoni; H163P ve H163Y'de bildirilmemişken, H163R'de bildirilmiştir. Afazi H163Y'de raporlanmamışken H163P ve H163R'de görülmektedir. Ataksi sadece H163P mutasyonunda bildirilmiştir (128, 129).

PSEN1 L173F mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 44, APOE genotipi bilinmemektedir. Aile öyküsünde kız kardeşinde unutkanlık ve öz kıyım girişimi öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır ve çekilen MRG'si serebral atrofi olarak rapor edilmiştir.

L173F mutasyonu için literatüre baktığımızda; Jin ve arkadaşları başlangıç yaşı 50 olan ve başlangıç semptomları presenil demans ve parkinsonizm olan bir hasta bildirmiştir (130). Kasuga ve arkadaşları, başlangıç semptomu depresyon ve psikiyatrik semptomlar olan bir aile tanımlamıştır. Aile üyelerinden biri 29 yaşından itibaren depresyon tedavisi almaya başlamış ve 47 yaşında apatik hale gelmiş. Hasta 48 yaşına geldiğinde ise kişilik değişikliği ve işitsel halüsinasyonlar gözlemlenmiş. Hastada ayrıca parkinsonizm, MRG'sinde özellikle sağ tarafta daha ağır olmak üzere medyal temporal lob atrofisi, SPECT'te özellikle sağ tarafta daha ağır olmak üzere frontal ve paryetotemporal loblarda hipoperfüzyon saptanmış. Hastanın kız kardeşi de henüz lisedeyken depresyon tanısı almış ve sonrasında tekrarlayan manik-depresif epizodlar yaşamış. Halüsinasyonlar ve psikiyatrik problemler nedeniyle 40 yaşındayken hastaneye yatırılmış. Hasta 42 yaşına geldiğinde yapılan muayenesinde parkinsonizm, ağır kognitif yetmezlik, MRG'sinde medyal temporal lob atrofisi, SPECT'te posterior singulat ve biparyetal bölgede ağır hipoperfüzyon saptanmış. Aile öyküsünde yakınlarından öğrenilebildiği kadarıyla; hastaların annesi, dayıları ve dedelerinde de demans öyküsü varmış (131).

L173F değişiminde her iki amino asid rezidüsü de hidrofobiktir; ancak fenilalanin en büyük rezidülerden biridir ve fonksiyonel grubu benzen halkası

içermektedir. Bu benzen halkasının etkileşimleri TM domain yapısını bozmaktadır. Bu domain, PSEN1 proteininin türler arasında oldukça iyi korunmuş olan TM-3 domainidir ve bu mutasyon nedeniyle PSEN1 fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak Aβ42 seviyesi artmaktadır (131,132).

PSEN1 V193G mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 53 ve başlangıç semptomları obsesif kompulsif bozukluk, paranoid sanrılar ve parkinsonizm idi. İlk başvurudaki MMSE skoru 23, 6. ayda 14, 12. ayda 16; ilk Blessed skoru 1.5, 12. ayda 3; ilk EGYA skoru 19, 12. ayda 17 olarak saptanmıştı. Çekilen MRG'si biparyetal atrofi olarak raporlanmıştı. Aile öyküsünde; hastanın babasında erken başlangıçlı demans, psikiyatrik problemler ve öz kıyım nedeniyle eksitus öyküsü, teyzesinde ise geç başlangıçlı Alzheimer öyküsü mevcuttu. Hastanın APOE genotipi bilinmemektedir.

Literatüre baktığımızda V193G değişimi, www.molgen.vib-ua.be/ADMutations ve www.alzforum.org veri tabanlarında bildirilmemiştir; ayrıca 193. kodona çok yakın pozisyonda yer alan V191A değişimi, www.molgen.vib-ua.be/ADMutations veri tabanında benign değişim olarak nitelendirilmiştir (103,133). Modelleme programları kullanılarak yapılan analizlerde V193G değişimi, *MutationTaster*: patojen, *PolyPhen2*: benign olarak yorumlamıştır. Bu değişim ayrıca exac.broadinstitute.org veri tabanında patojen olarak değerlendirilmiş ve allel frekansı ''singleton'' olarak belirtilmiştir. Ayrıca V191A değişimi de yine bu veri tabanında da benign olarak değerlendirilmiş ve allel frekansı da ''<1/10.000'' olarak belirtilmiştir ve bu da V193G değişiminin V191A değişiminden daha nadir olduğu anlamına gelmektedir.

PSEN1 I213F mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 34 ve semptomları unutkanlık, uykusuzluk ve kişilik değişikliği idi. Hastalığın başlangıcından 1.5 yıl sonra kelime bulmada zorlanma ve bundan 2 ay sonra da unutkanlıkta artış, sağ tarafta hareketlerde yavaşlama ve istirahat tremoru tabloya eklenmişti. Hastanın aile öyküsünde demans yoktu ve çekilen MRG'si serebral atrofi olarak raporlanmıştı. Hastanın ilk başvurusundaki MMSE skoru 23 ve 6 ayda 7; ilk Blessed skoru 1 ve 6. ayda 1.5; ilk EGYA skoru 19 ve 6. ayda 6 olarak saptanmıştı. APOE genotipi ise Ɛ3/ Ɛ3'tü.

PSEN1 I213F mutasyonu için literatüre baktığımızda; Zewanovski ve arkadaşları 33 yaşında başlayan ilerleyici hafıza problemleri olan bir hasta bildirmiş. Tanıdan 2 yıl sonra hastada emosyonel labilite ve yer-zaman oryantasyonunda

bozulma gözlemlenmiş ve nörolojik muayenesinde de bradikinezi ve rijidite saptanmış, 5 yıl sonraki MMSE skoru ise 10 olarak raporlanmış. Hastanın ailesinde erkek ve kız kardeşi, annesi ve teyzesi Alzheimer tanısı ile 40 yaşından önce hayatını kaybetmiş (125). Ayrıca Kamino ve arkadaşları, aynı lokalizasyonda I213T mutasyonu bildirmişlerdir (134). PSEN1 proteininde 213. kodon, TM-4 domaininde yer almaktadır. TM-4 7.ekzon mutasyonlarında çok erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı da tanımlanmıştır (135).

PSEN1 E280A mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 45 ve başlangıç semptomu unutkanlıktı. Hastanın ilk başvurusundaki MMSE skoru 13, Blessed skoru 3 ve EGYA skoru 16 idi. Çekilen MRG'si serebral atrofi olarak raporlanmıştı. APOE genotipi ise Ɛ3/ Ɛ3'tür. Hastanın aile öyküsünde annesinde ve 4 teyzesinde erken başlangıçlı demans tanısı varmış ve hiçbiri hayatta değilmiş. Demans ve panik atak tanılı bir dayısı varmış ancak hastalığın başlangıç yaşı bilinmiyormuş.

PSEN1 E280A mutasyonu için literatüre baktığımızda; Lopera ve arkadaşları, aynı aileden iki hasta bildirmiş. Birincisi asıl şikâyeti ilerleyici hafıza kaybı olan ve sonrasında konuşma akıcılığında azalma, ilgi kaybı gelişen 47 yaşında erkek hasta; kaybolmaya ve bazen de evini tanımamaya başlamış. Tüm bunlara rağmen hasta öz bakımını sağlayabiliyormuş ve sonraki iki yıl içinde yürüme bozukluğu, nöbetler ve dil fonksiyonlarının tamamen kaybı gelişmiş. Hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra, 50 yaşına geldiğinde hayatını kaybetmiş. İkinci hasta ise; 39 yaşındayken asıl şikâyeti ilerleyici hafıza kaybı olan, aynı soruları tekrar tekrar soran ve eşyalarını koyduğu yeri unutan kadın hasta ilerleyen zamanlarda yemek yapamaz ve aile sorumluluklarını yerine getiremez olmuş. Hastanın eğitimi yokmuş ve ev hanımıymış. Daha sonra apatikleşmiş ve sosyal izolasyon gerçekleşmiş. Hastalık ilerledikçe ajitasyon, agresyon, yolunu kaybetme, öz bakımda azalma ve hastalığın başlangıcından 6 yıl sonra inkontinans ve myoklonus başlamış. Hasta 47 yaşındayken hayatını kaybetmiş (136). Aynı lokalizasyonda O'Riordan ve arkadaşları, İrlandalı bir ailede E280G mutasyonu bildirmiş. İlk hasta 48 yaşında erkek hasta; urge inkontinans, minör hafıza problemleri ve 5 yıldır var olan bacaklarda progresif güçsüzlük varmış. Nörolojik muayenede hafif demans, spastik paraparezis, klonus, ataksik yürüyüş gözlemlenmiş. İkinci hastada 40'lı yaşların başında demans ve myoklonus gelişmiş; ancak, spartik paraparezis yokmuş. Üçüncü hastada hastalık 40 yaşında kognitif yetmezlikle başlamış ve 2 yıl sonra yürüyüş bozukluğu eklenmiş. Hastanın muayenesinde internükleer oftalmoplejiye bağlı diplopi ve spastik-ataksik kuadriparezis saptanmış. Hastalığın başlangıcından 10 yıl

sonra hayatını kaybetmiş, postmortem muayenede amiloid anjiyopati ve 'cotton-wool' plaklar gösterilmiş (137).

E280A mutasyonlarında hastalığın başlangıç yaşı 40-50 arasındadır. Nörolojik semptomlarda hafıza kaybı mutlaka görülür; bunun dışında en sık davranış değişikliği, dil problemleri, baş ağrısı, yürüme bozuklukları, nöbet ve myoklonus, serebellar bulgular ve parkinsonizm görülmektedir. Sporadik Alzheimer hastalığı ile karşılaştırıldığında E280A mutasyonu varlığında kognitif düşüş daha hızlıdır (138). E280A ve E280G mutasyonlarına bakıldığında E280G mutasyonunda başlangıç yaşı E280A'ya göre 4–7 yıl önce başlamaktadır (139). E280G mutasyonu, progresif spastik paraparezi ile ilişkili iken, E280A mutasyonunda beklenen bir bulgu değildir. Ancak spastik paraparezis başka PSEN1 mutasyonlarında da ortaya çıkmaktadır (137). E280 kodonu, TM-6 ile TM-7 domainleri arasında yer alan HL-6 domaininin 5' bölgesinin sınırında yer almaktadır. HL-6 domaini evrimsel süreçte iyi korunmuş bir bölgedir (139). E280A mutasyonu 8. ekzonda yer almaktadır. Bu mutasyonda, alanin amino asidinin daha hidrofobik olması nedeniyle proteinin loop konformasyonu bozulmaktadır. Alanin amino asidinin hidrojen bağı kuramaması da patojeniteye katkıda bulunmaktadır (132). E280A mutasyonları PSEN1 endoproteolitik sürecini modifiye ederek daha çok Aβ42 üretimine neden olmaktadır (139). E280K mutasyonunda ise negatif yüklü glutamik asidin yerine pozitif yüklü lizin amino asidinin gelmesi protein yapısının bozulmasına yol açmaktadır (132).

PSEN1 A431V mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 61 ve başlangıç semptomu belirtilmemiş. Hastanın prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır ve çekilen MRG'si serebral atrofi olarak rapor edilmiştir. APOE genotip durumu bilinmemektedir. Hastanın aile öyküsünde erkek kardeş ve babasında erken başlangıçlı demans ve annesinde medikasyona bağlı olduğu belirlenen deliryum öyküsü mevcuttu.

PSEN1 A431V mutasyonu için literatüre baktığımızda; Matsushita ve arkadaşları, ailesinde erken başlangıçlı Alzheimer öyküsü ile birlikte ve unutkanlık şikâyeti olan 47 yaşında bir erkek hasta bildirmiş. İlk başvuruda MMSE skoru 29 ve MRG'si normal olan hasta hafif kognitif bozukluk tanısı ile takip edilirken kognitif fonksiyonlarda azalma göstermiş. Başlangıçtan 16 ay sonra yapılan MMSE skoru 20 olarak saptanmış ve hasta EBAH tanısı almış (140). 2017 yılında, Qiao ve arkadaşları; Lewy cisimcikli demans bulguları gösteren bir aile bildirmiştir. Elli dört yaşında kognitif fonksiyonlarda azalma ve kişilik değişikliği ile başlangıç gösteren

hastada, 56 yaşına geldiğinde parkinsonizm, halüsinasyonlar ve fluktuasyon gösteren kognitif yetmezlik tabloya eklenmiş. O dönemde yapılan MMSE skoru dörtmüş. Hastanın ailesinde 50 yaşındayken benzer şikayetlerle başlangıç gösteren bireyler varmış (141). Yescas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 12 farklı aileden probandlara PSEN1 analizini yaparak 9 ailede A431V mutasyonunu saptamışlardır. Mutasyon taşıyan probandlarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 40 (34-46), survisi ise 10 yıl (6-14) olarak belirtilmiştir. Hastalardan yalnızca birinde spastik paraparezi görüldüğü bildirilmiştir (142). Murrell ve arkadaşları 15 farklı aileden toplam 20 A431V mutasyonlu hasta ile yaptıkları çalışmada; 9 hastada spastik paraparezi olduğunu ve hastalığın başlangıcından itibaren ilk 5 yılda ortaya çıktığını, hastalardaki başlangıç yaşının ise 34 ile 44 arası değiştiğini bildirmişlerdir (143).

A431V mutasyonu, HL-8 bölgesinde lokalizedir. Alanin amino asidinin valine dönüşümünde, her iki molekülün de hidrofobik ve apolar özelliklere sahip olması nedeniyle proteinin yapısında değişim beklenmemektedir. Ancak, valin daha hidrofobiktir ve ekstra metil grubuna sahiptir ve özellikle ekstra metil grubunun yol açtığı etkileşimler sebebiyle patojenite ortaya çıkmaktadır (132).

PSEN2 G34S önemi bilinmeyen değişimi taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 55 ve başlangıç semptomları hafif unutkanlık, depresyon ve kazanılmış becerilerde kayıp olması imiş. Semptomların başlangıcından 4 yıl sonra hasta evin odalarını karıştırmaya başlamış. Hastanın ilk başvurusundan 18 ay sonra MMSE skoru 2, ilk Blessed skoru 3.5 ve 18. ayda 10, ilk EGYA skoru ise 11 olarak belirtilmiş. APOE genotip durumu ise Ɛ2/ Ɛ3'tür. Çekilen MRG'si kronik atrofi olarak raporlanmış. Hastanın aile öyküsünde demans tanısı bulunmamaktaymış.

PSEN2 G34S önemi bilinmeyen değişimi için literatüre baktığımızda; Sleegers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 191 hastadan 17'sine muhtemel Alzheimer ve 4'üne de olası Alzheimer tanısı koyarak, 3 hastada PSEN2 G34S, R62H ve R71W değişimlerini saptamışlardır. Bu değişimler ailede segregasyon göstermemiştir ve 283 sağlıklı kontrolle yapılan analizde sadece R71W değişimi kontrollerden birinde gösterilmiş; bir kontrolde ise R62C değişimi gösterilmiştir. Ayrıca bu amino asid değişimlerinin Aβ42 artışına yol açmadığı görülmüştür (144).

PSEN2 c.142-7delC mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 54 ve başlangıç semptomu kelime bulmada güçlükmüş. Semptomların başlangıcından iki yıl sonra tek tük cümle kurma ve içe kapanıklık gelişmiş ve sonrasında da unutkanlık

tabloya eklenmiş. Hastanın prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır. Hastanın aile öyküsünde geç başlangıçlı Alzheimer tanısı almış bir dayısı varmış; ancak hayatta olmadığı için analiz yapılamamış. APOE genotipi bilinmemektedir. Çekilen MRG'si serebral ve serebellar atrofi olarak raporlanmış.

PSEN2 c.142-7delC mutasyonu intron 4-5 lokalizasyonunda yer alan ve literatürde henüz tanımlanmamış olan bir değişimdir. Modelleme programı kullanılarak yapılan analizde "patojen" olabileceği yönünde bir yorum çıkmıştır (*MutationTaster*). Ayrıca, bu değişim gendeki *splice site* yakını bölgede olduğu için, protein fonksiyonu üzerinde bozucu bir etkisi olabilir. Net bir yorum yapabilmek için daha ileri analizlere ve aile çalışmasına ihtiyaç vardır.

PSEN2 R62C önemi bilinmeyen değişimi taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 54 ve başlangıç semptomu belirtilmemiş. Hastanın prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır. APOE genotipi bilinmemektedir. Çekilen MRG'si normal olarak raporlanmış. Hastanın özgeçmişinde meme kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve farenks kanseri öyküsü ve aile öyküsünde de kız kardeşinde öz kıyım girişimi öyküsü ve annesinde senil demans tanısı (91 yaşında) bulunmaktaymış.

PSEN2 R62C önemi bilinmeyen değişimi için literatüre baktığımızda; Ertekin-Taner ve arkadaşları ailesellik gösteren geç başlangıçlı Alzheimer hastaları ve yakınlarıyla yaptıkları çalışmada, hastalardan birinin yakınında PSEN2 R62H değişimi ve başka bir hastanın yakınında da R62C değişimi saptamış ve bu çalışmada R62C/H değişimlerini yüksek Aβ42 seviyesi ile ilişkili bulmuştur; ancak, sonrasında yapılan popülasyon tabanlı hasta-kontrol çalışmalarında bu değişimlerle Aβ42 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (145). Sassi ve arkadaşları ise 141 geç başlangıçlı Alzheimer tanısı olan hastada yaptıkları APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT ve PRNP analizinde R62C ve R62H değişimlerini 'olası nadir, benign polimorfizm' olarak nitelendirmiştir. R62C değişimi, 141 hastadan birinde bulunmuş, 179 sağlıklı kontrol grubunda gösterilememiştir. SIFT/Polyphen modellemesinde 'olası hastalık yapıcı' olarak değerlendirilmiştir. R62H değişimi de yine hastalardan birinde bulunmuş ve kontrol grubunda bulunamamıştır. SIFT/Polyphen modellemelerinde 'tolere edilebilir' olarak değerlendirilmiştir ve Guerreiro ve arkadaşlarının mutasyon sınıflandırması ile www.molgen.database'de 'benign polimorfizm' olarak değerlendirilmiştir (146).

R62 kodonu, PSEN2 proteininin N- terminalinde yer almaktadır ve bildirilen patojenik mutasyon domainlerinin dışında kalan bir alanda lokalizedir (146) (Bkz. Ek12). Yakın zamanda Park ve arkadaşları hafıza problemleri, kişilik değişikliği

semptomları ile muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan 49 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir. Hastanın ailesinde demans öyküsü bulunmamakta, MRG'sinde kortikal atrofi ve SPECT'te frontal, temporal ve limbik loblarda hipoperfüzyon olduğu gözlenmiştir. Hastaya yapılan genetik analizde PSEN2 geninde R62C değişimi saptanmıştır. SIFT/Polyphen modellemesine ek olarak 'In silico' modellemede R62 ve C62 kodonlarının iki farklı yapıya yol açtığı görülmüştür. PolyPhen-2 (147) kullanılarak yapılan homoloji araştırmasında 'olasılıkla hastalık yapıcı' olarak belirtilmiş ve omurgalılar arasında korunmamış olabileceği öngörülmüştür. SIFT modellemesinde ise (148), 'olasılıkla hastalık yapıcı' olarak değerlendirilmiştir. Protein modelleme analizi yapıldığında; değişimin protein yapısını etkilemediği, sistein amino asidindeki sülfhidril bağı nedeniyle proteinin dinamiğini etkilediğini ve bu nedenle Aβ seviyesini etkileyebileceği belirtilmiştir. Aynı lokalizasyonda tanımlanmış olan R62H değişimi, PSEN2 proteininin hem yapısı hem de dinamiği üzerinde dramatik etki yaratmamaktadır. SIFT/Polyphen modellemelerinde R62C, R62H değişimine göre daha patojen olarak yorumlanmıştır ve ExAC veri tabanında sağlıklı bireylere bakıldığında R62C frekansının R62H frekansına göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. Tüm bu verilerle R62 değişimlerinin hastalık yapıcı olmaktan çok hastalığı modifiye edici değişimler olabileceği düşünülmektedir (149).

PSEN2 T430M mutasyonu taşıyan hastamızın başlangıç yaşı 52 ve başlangıç semptomları hafif unutkanlık ve uykuda sıçrama imiş. Hastanın prognoz için kullanılan ölçeklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır ve görüntüleme raporlarına ulaşılamamıştır. APOE genotipi ise Ɛ3/ Ɛ4'tür. Yapılan analizde hastanın annesinin de aynı mutasyonu taşıdığı saptanmış. Ancak hastanın annesinde 78 yaşında olmasına rağmen demans tariflenmemiş, sadece genel bir memnuniyetsizlik hali olduğu belirtilmiş. Bunun dışında hastanın aile öyküsünde 70 yaşından sonra Alzheimer tanısı alan bir dayısı olduğu belirtilmiş ancak hayatta olmadığı için analizi yapılamamış.

PSEN2 T430M mutasyonu için literatüre baktığımızda; Lleó ve arkadaşları, 60 erken başlangıçlı ve 34 geç başlangıçlı Alzheimer hastasıyla yaptıkları çalışmada, bir ailede tipik Alzheimer kliniği ile seyreden PSEN2 T430M mutasyonu saptamışlardır. Ailede hastalığın başlangıç yaşı ortalama 55 (45-64), ortalama survisi ise 10 yıl olarak bildirilmiştir (150). Ezquerra ve arkadaşları; 45 yaşında progresif demans başlayan hasta tanımlamışlardır. Hastada 4 yıl içinde kelime bulma güçlüğü, paranoid düşünceler gelişmiş ve ev işlerini yapamamaya başlamış. Aile öyküsünde; ebeveyninde 64, büyükanne/büyükbabada 60 yaşında demans, bir kardeşinde hafif kognitif bozukluk ve bazı aile üyelerinde Tourette sendromu tanısı

varmış. Ailedeki demanslı bireylerde T430M mutasyonu saptanmıştır. Yapılan analizlerde Alzheimer hastalığı ve Tourette sendromu açısından segregasyon gözlemlenmemiştir. T430M mutasyonu 12. ekzonda ve C-terminalinin sonlarında yer almaktadır. C-terminalinin PSEN2 proteininin endoproteolitik sürecinde rol alması nedeniyle mutasyonun patojeniteye yol açabileceği düşünülmektedir (151).

Çalışma grubumuzda mutasyon taşıyan hasta grubunda aile öyküsünü incelediğimizde hastalardan ikisinin aile öyküsünde demans yok; ikisinin aile öyküsünde psikiyatrik bozukluklar, ikisinin aile öyküsünde erken başlangıçlı demans, birinin aile öyküsünde erken başlangıçlı demans ve psikiyatrik bozukluklar, birinin aile öyküsünde erken ve geç başlangıçlı demans, ikisinin aile öyküsünde geç başlangıçlı demans ve birinin aile öyküsünde de psikiyatrik bozukluklar, erken ve geç başlangıçlı demans tanısı bulunmaktadır. Diğer gruptaki 70 hastada ise; 32 hastanın ailesinde demans öyküsü (başlangıç yaşı belirtilmemiştir), 18 hastanın ailesinde Alzheimer hastalığı tanısı (başlangıç yaşı belirtilmemiştir) ve 2 hastanın ailesinde geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanısı bulunmaktadır. Geriye kalan 18 hastanın ise aile öyküsünde Alzheimer hastalığı, demans veya psikiyatrik bozukluklar açısından özellik bulunmamakta veya bilinmemektedir.

Aile öyküsü, bilinen genetik risk faktörlerinden bağımsız olarak demans ve Alzheimer hastalığı için artmış risk ile ilişkilidir. Anne veya babada özellikle 80 yaşın altında başlayan demans varlığı, tüm demans tiplerinde riski arttırmaktadır (152). En az birinde Alzheimer tanısı olan 392 ikiz çifti ile birlikte, Alzheimer tanısı olmayan 65 yaş ve üzeri ikizlerle yapılan bir çalışmada; monozigotik ikizlerde konkordans %83, dizigotik ikizlerde ise %46 olarak saptanmış ve çevresel faktörlerin katkısı %39 olarak alındığında Alzheimer hastalığı'nda kalıtsallık yaklaşık %58 olarak belirlenmiştir (153). Ailedeki demans öyküsünün yanında, söz konusu bireylerdeki başlangıç yaşı da risk düzeyini etkilemektedir. Aile öyküsünde erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı olan bireylerde, hastalığın başlangıç yaşı diğer bireylerin riski ile ilişkilidir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında da eğer hastalık başlangıç yaşı 90 ve üzerindeyse yakınlarının riski, daha erken yaşta başlayan hastaların yakınlarına göre daha azdır ve demans öyküsü olmayan grupla arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (154).

Ailesel Alzheimer hastalığı tüm Alzheimer hastalarının %1'den azını oluşturmaktadır ve hastalar arasında fenotipte heterojenite görülmektedir; ancak görülen heterojenitenin altta yatan nedenleri henüz aydınlatılamamıştır (155). Ailesel Alzheimer hastalığı olan bireylerin yaklaşık %50'si APP, PSEN1 ve PSEN2

genlerinden birinde mutasyon taşımaktadır. Bu üç gende 2012 yılına kadar toplamda 230'dan fazla mutasyon saptanmış ve bu sayı günümüzde 280'i geçmiştir. Günümüze kadar APP geninde yarısı 16 ve 17.lokalizasyonunda kümelenmiş olan 51, PSEN1 geninde 219 ve PSEN2 geninde ise 16 adet patojen olduğu bilinen mutasyon veri tabanlarında yer almaktadır (103, 156). Ailesel Alzheimer hastalarının yaklaşık %16'sında başlangıç semptomu hafıza kaybı olmamaktadır ve bazı semptomlar gen spesifik olarak karşımıza çıkmaktadır (157). APP mutasyonlarında agresyon, duplikasyonlarında ise apraksi, PSEN2 mutasyonlarında dezoryantaston, PSEN1 mutasyonlarında farklı atipik prezentasyonlar görülebilmektedir. PSEN1 mutasyonlarında ayrıca mutasyonun konumu da klinik bulguları değiştirmektedir; 200. kodon öncesinde yerleşimli olan mutasyonlarda nöbet ve myoklonus daha çok görülmekteyken, sonrasındaki mutasyonlarda spastik paraparezi ve vizyospasyal problemler karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca 1-200. kodonlar arası mutasyonlar özellikle frontal kortekste yaygın plaklar ve hafif-orta derecede amiloid anjiyopatisine yol açmaktayken, 200. kodon sonrası mutasyonlar yaygın plakların yanı sıra ağır Amiloid anjiyopatiye neden olmaktadır. Bu patolojik farklılıklar aynı zamanda klinik farklılıklara da yol açabilmektedir (157). 168 PSEN1 ve 45 APP mutasyonlu hastada yapılan çalışmada, 38 farklı PSEN1 ve 6 APP mutasyonu saptanmıştır. Bu çalışmada PSEN1'de ortalama başlangıç yaşı 43 ve APP'de 50 olarak bulunmuştur. PSEN1 mutasyonları atipik başlangıç gösterebilirken, APP mutasyonu olan tüm hastalarda başlangıç semptomunun hafıza kaybı olduğu kaydedilmiştir.

PSEN1 geninin 200. kodonundan önce yerleşimli mutasyonlarında daha erken başlangıç, nöbet ve myoklonus; sonrasında yerleşimli olan mutasyonlarda ise daha geç başlangıç ve atipik semptomlar ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Myoklonus ve nöbet sıklığı açısından PSEN1 ve APP arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular sadece PSEN1 mutasyonlu hastalarda görülmüştür (155).

APP geni ve AH arasındaki ilişkiye baktığımızda, öncelikle Down sendromlu bireylerle yapılan çalışmalarla, sonra senil plaklarda APP metabolitlerinin gösterilmesi ve en sonunda da herediter serebral hemoraji ve amiloidozis Dutch tip (HCHWA-D) sendromunda missens E693Q mutasyonu tanımlanmasıyla APP gen mutasyonlarının Alzheimer hastalığı'na yol açtığı düşüncesi güçlenmiştir. Nadir görülen HCHWA-D hastalığında meningeal ve serebral damarlarda Aβ birikimi olmaktadır. Daha sonra aynı pozisyonda üç farklı mutasyon daha saptanmıştır. Bu

mutasyonlar: E693Δ (Osaka), E693G (Arktik) ve E693K (İtalyan) mutasyonlarıdır. İtalyan mutasyonu CAA'ye yol açmaktadır. E693Q mutasyonunun tanımlanmasından sonra V717 mutasyonu taşıyan ve 50'li yaşlarda tanı alan aileler tanımlanmış ve AH ve/veya CAA şeklinde miks fenotipe yol açan A692G mutasyonu bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşının ortalama 55 olduğu büyük bir İsviçreli ailede K670N ve M671L mutasyonları tanımlanmıştır. İsveç double mutasyonu, Aβ üzerine etkisi çalışılarak gösterilen ilk APP mutasyonu olma özelliğini taşımaktadır. Bu mutasyonlar, β-sekretaz bölgesinin upstreaminde yer almakta ve Aβ42 seviyesinin 5-8 kat artmasına neden olmaktadır. V717I (Londra) ve V717F (İndiana) mutasyonları γ-sekretaz bölgesi ve artmış Aβ42 seviyeleri ile uyumludur. α-, β- ve γ- sekretaz bölgelerine kümelenmiş olan APP mutasyonları farklı mekanizmalar kullansalar da sonuç hep aynı olmaktadır (127).

Amiloid prekürsör proteininden nörotoksik Aβ üretilmesinden, integral membran proteinlerinin hücre zarında yıkımını sağlayan γ-sekretaz enzimi sorumlu tutulmaktadır. En çok çalışıldığı alan Alzheimer hastalığı olmakla birlikte γ-sekretazların kanser, immünite ve gelişimde önemli yeri olan Notch, N-kaderin ve ErbB4 gibi fizyolojik ve patolojik yolaklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (158). Pentamerik yapıdayken aktifleşen γ-sekretazın katalitik subuniti presenilin 1 proteinidir (159).

Familyal Alzheimer hastalığı'nın büyük çoğunluğu γ-sekretazın katalitik subunitinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta, daha erken yaşta başlamakta, daha çok fenotipik varyabilite göstermektedir ve ortalama yaşam süresi daha kısa olmaktadır (160). PSEN1 mutasyonları tüm gen boyunca dağılım göstermektedir; ancak özellikle transmembran domain gibi PSEN1 ve PSEN2 arasındaki korunmuş bölgelerde daha çok karşımıza çıkmaktadır (127).

Mutasyonlar, ortaya çıkardıkları fenotiplere ve lokalizasyona göre 200. kodon öncesi ve sonrası olarak sınıflandırılsa da G209V, A246E ve E280A gibi fenotip açısından overlap yapan bazı mutasyonlar da söz konusu olabilmektedir (161). PSEN1 mutasyonlarının patojeniteye yol açan mekanizmaları arasında; endoproteolizis dengesinin değişmesi ile PSEN1 aktivitesinin bozulması, kalsiyum homeostazisinin değişmesi, PSEN1 fonksiyonlarının bozulması ve mutant PS1'in membrana anormal entegrasyonu ile katalitik konformasyonun değişmesi sayılabilmektedir. Kalsiyum homeostazı, fosforilasyon üzerinden PS1

konformasyonunu değiştirebilmektedir. Bu değişimle birlikte amiloidojenik Aβ üretimi olmaktadır (159).

Olası patojenite mekanizmalarının çeşitliliği ve çok fazla mutasyon olması nedeniyle fenotipik heterojenite PSEN1 mutasyonlarında sık beklenen bir durumdur. PSEN1 mutasyonlarının yarattığı fenotiplerden biri de 'Cotton wool' plaklardır. Bu plaklar geniş, yuvarlak Aβ birikimleri şeklindedir ve Aβ birikimi kompakt yapı oluşturmamaktadır. 'Cotton wool' plak yapısı genellikle spastik paraparezis ile ilişkilendirilmektedir ve en sık görüldüğü durumlar 9. ekzonun delesyonu veya alternatif splicing ile atlanmasıdır. Ancak yine de 'Cotton wool' plaklarının patogenezi henüz net olarak bilinmemektedir (162). PSEN1 ile ilişkili diğer fenotipler frontotemporal bulgular, myoklonik nöbetler ve psikiyatrik problemlerdir ve bu fenotiplerle ilişkili olarak toplamda 23 farklı mutasyon bildirilmiştir (103, 127).

Presenilin 1 proteini, 9 adet transmembran domain içermektedir ve TM-6 ile TM-7 arasındaki bölgeden otoproteolitik şekilde ayrılmakta ve böylece enzim aktif hale gelmektedir. TM-6 ve TM-7 domainlerindeki bu otoproteolitik aktiviteyi sağlayan rezidüler D257 ve D385 kodonlarında yer almaktadır (159). Mutasyon olmayan durumlarda PSEN1 geninde 9. ekzonun alternatif splicingi doku spesifiktir ve böylece TM-6'da PSEN1 proteininin 267. ve PSEN2 proteininin 263. rezidüsünde alternatif splicing ile aspartat yerine apolar özellikteki alanin amino asidi gelmektedir. Aspartat rezidüsü, memeliler arasında korunmuş bir amino asid olup transmembran domainde polar amino asid varlığı etkisini sekonder yapı üzerinden proteinin fonksiyonuna yansıtmaktadır (163). PSEN1 endoproteolize uğramaktadır; böylece N-terminal ve C-terminalini birbirinden ayrılmaktadır. Bu kesilme noktası 9. ekzon tarafından kodlanmaktadır. Bu nedenle 9. ekzonun delesyonu veya alternatif splicing ile atlanmasıyla sonuçlanan mutasyonlarda PSEN1 yıkıma uğrayamamaktadır (127).

PSEN1 gen mutasyonlarının büyük bir kısmı 7. ekzondadır ve TM-4 yapısını etkilemektedir. G206S mutasyonunda ekstra heliks dönüşü ortaya çıkmaktadır; bunun yanı sıra, serinin polar, esnek olmayan yapısı ve ekstra hidrojen bağlarının olması protein etkileşimlerini ve proteinin hareketliliğini de etkileyebilmektedir. G209A mutasyonunda hem glisin hem alanin birbirine benzer şekilde küçük ve hidrofobik rezidüler olsa da alaninde ekstra metil grubu olması sebebiyle konformasyonel değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Aynı lokalizasyonda G209R mutasyonu söz konusu olduğunda ise, glisinin tersine arjinin en büyük amino asidlerden biri olmasına rağmen büyük bir konformasyonel değişiklik olmaz; ancak,

pozitif yüklü bir amino asid olması nedeniyle protein-protein etkileşimlerini bozmaktadır. Yine I213T mutasyonunda da konformasyonel değişiklik beklenmemektedir ve treonin amino asidindeki hidroksil grubu ekstra hidrojen bağı yaparak protein fonksiyonunu bozmaktadır. G217D mutasyonu, HL-4 bölgesinde yer almaktadır ve heliks oryantasyonu aspartik asidin negatif yüklü olması nedeniyle bozulmaktadır. L226F mutasyonu TM-5 bölgesinde lokalizedir ve konformasyonel yapıda değişiklik beklenmemektedir; ancak, fenilalanin amino asidindeki benzen halkası nedeniyle protein-protein etkileşimleri bozulmaktadır. L232P mutasyonunda, prolin amino asidinin rijid ve hidrofobik yapısı nedeniyle TM-5 domaininde torsiyona neden olmaktadır. M233L mutasyonunda heliks-loop oryantasyonu, her iki amino asidin de apolar olmasına rağmen lösinin daha küçük boyutta olması sebebiyle bozulmaktadır. M233T mutasyonunda ise treoninin polar bir amino asid olması nedeniyle çok daha büyük değişimler olmaktadır. F237I mutasyonunda iki amino asid de birbirine benzer özelliktedirler; ancak, fenilalanin daha büyük boyutta ve daha hidrofobik yapıdadır. Bu nedenle proteinin hareketliliği etkilenmektedir. L248P mutasyonunda, yine prolinin yapısından kaynaklanan TM-6 domaininin torsiyonu söz konusudur. L250V mutasyonunda ise lösin amino asidinin ekstra metil grubu içermesi nedeniyle TM-6 heliksini ve hareketliliğini bozmaktadır (132).

PSEN1'in tanımlanmasından hemen sonra gösterdiği yüksek homolojiden dolayı, kısa bir süre sonra da PSEN2 geni tanımlanmıştır. Presenilin proteinleri arasında 7, 8 ve 9. ekzonlar iyi korunmuştur ve amino asid sekansı açısından %67 oranında homoloji göstermektedir. Klinik olarak PSEN1 mutasyonları, PSEN2 mutasyonlarına göre daha agresif seyretmektedir. PSEN2 mutasyonlarında başlangıç yaşı çok fazla değişkenlik göstermekte ve diğer genetik faktörlerle birlikte çevresel etkilerin de başlangıç yaşına etki edebileceğini düşündürmektedir. PSEN1 mutasyonlarında penetrans %100 iken, PSEN2 mutasyonlarında penetrasyonun %95'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir; ancak, tam olarak belirlenememiştir. Literatürde, mutasyonu taşıdığı halde, 80 yaşını geçen ve semptom göstermeyen bireyler bildirilmiştir. (139, 164). Aralarında bulunan homolojiden dolayı, PSEN1 ve PSEN2 mutasyonları arasında da homoloji görülebilmektedir. PSEN1 A79V mutasyonu ile PSEN2 A85V mutasyonu homolog mutasyonlardır ve A85 rezidüsü için yapılan filogenetik çalışmalarda evrimsel süreçte iyi korunmuş olduğu görülmüştür; bu nedenle de protein fonksiyonunda kritik önemi olduğu düşünülmektedir (124). PSEN2 mutasyonları çoğunlukla 5 ve 7. ekzonlarda kümelenmiştir ve bu mutasyonlarla meydana gelen heterojenite Alzheimer hastalığı, progresif nonfluent

afazi, atipik başlangıç, parkinson, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demans bulguları olarak karşımıza çıkabilmektedir (103, 139, 164).

Literatürde PSEN2 mutasyonlarının komplet olmadığını düşündürecek şekilde; 73 yaşındaki kognitif yetmezlik ve ekstrapiramidal semptomları olan hastada PSEN2 R71W değişimi bildirilmiş ve bu hastanın demans şikâyeti olan bir erkek kardeşinde de aynı mutasyon saptanırken sağlıklı olan kardeşte mutasyonun olmadığı görülmüştür. Böylece R71W mutasyonu 'olası hastalık yapıcı' olarak tanımlanmıştır. Ayrıca PSEN2 R62H değişimi, nörolojik hastalık öyküsü olmayan ve fizik muayenesinde ekstrapiramidal bulgular olan bir hastada saptanmıştır ve yine 'olası hastalık yapıcı' olarak tanımlanmıştır. Bu değişim PSEN1 ile homoloji göstermekte ve PSEN2'nin N-terminalinde bulunmaktadır. Amiloid β42 ve Aβ42/Aβ40 oranını değiştirmemesine ve Guerreiro ve arkadaşlarının kullandığı algoritmaya bakarak benign olduğu söylenmektedir; ancak, bu değişimin hastalığı modifiye edici bir fonksiyonu olabileceği de düşünülmektedir (124) (Bkz. Ek 12). R71W ve R62C değişimleri ayrıca, kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada germline olarak saptanmıştır ve Notch yolağını etkileyerek hücre büyüme kontrolünü bozabileceği öngörülmüştür. Özellikle R71W değişimi, meme kanserli ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında kanser tanılı bireylerde daha sık olarak saptanmıştır (165).

Alzheimer hastalığının yanı sıra, 2006 yılında PSEN1 ve PSEN2 gen mutasyonlarında dilate kardiyomiyopati (DKM) tanılı iki farklı ailede PSEN2 S130L mutasyonu tanımlanmıştır. Bu şaşırtıcı değildir; çünkü, presenilin proteinleri birçok dokuda eksprese olmakta ve embriyolojik gelişiminde rol almaktadır. DKM'li hastalarda saptanabilen başka bir mutasyon da PSEN1 D333G mutasyonudur. Bu iki farklı mutasyona bağlı olan fenotipler karşılaştırıldığında PSEN2 S130L daha hafif fenotiptedir ve her zaman kalp yetmezliğine yol açmamaktadır (124).

Ayrıca, demans tanılı Türk hastalarla yapılan bir çalışmada, 98 aileden 106 hastanın PSEN1 ve PSEN2 gen analizinde PSEN1 geninde L134R, H163R, H214E, P264L ve A396T mutasyonlarını; PSEN2'de ise R62H, M174V ve S130L değişimlerini saptamışlardır. Çalışma grubumuzdaki hastalarla aynı değişimleri taşıyan hastalara baktığımızda; PSEN1 H163R mutasyonlu hastanın başlangıç yaşı 41 ve başlangıç semptomu unutkanlıkmış ve hasta 2 yıl içinde kendine bakamaz duruma gelmiş. Üriner inkontinans, kısa cümleleri tekrarlama ve dikkatte dalgalanma da eşlik etmekteymiş. 1 yıl sonrasında ise görsel halüsinasyonlar, rijidite, bradikinezi gelişmiş ve takibindeki birkaç ay içinde de hasta konuşmayı tamamen kesmiş. 49 yaşında tamamen yatağa bağımlı hale gelmiş. Bu hastanın, grubumuzdaki hasta ile

başlangıç yaşları birbirine çok yakındır. PSEN2 R62H değişimi taşıyan hastada 63 yaşındayken hafıza problemleri başlamış ve 70 yaşına geldiğinde yapılan MMSE testi skoru 22 imiş. Hastanın ayrıca 55 yaşındayken kolon kanseri nedeniyle hemikolektomi öyküsü varmış. Bu hastanın öyküsü, R62 lokalizasyonundaki değişimlerin başka yolaklar üzerinden kanserle ilişkili olabileceğini belirten çalışmalarla uyumludur (166).

Sonuç olarak; erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı'nın genetik nedenlerini ortaya çıkarmak hem hastalar için uygun tedavi yöntemleri geliştirebilmek hem de hasta yakınlarına danışma verebilmek için çok önemlidir. Genetik etiyoloji belirlendikçe ve fenotip ile ilişkilendirildikçe hem erken tanı hem de daha etkin tıbbi bakım ve tedavi olanaklarının sağlanması mümkün olacaktır. Bu çalışmada, erken başlangıçlı hastalarda mutasyon taşıyan ve taşımayan gruplar arasındaki başlangıç yaşı farkları değerlendirilmiş ve iki grup arasındaki prognoz farkı hasta sayısının azlığı ve veri yetersizliği nedeni ile değerlendirilememiştir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda; güncel literatürle daha uyumlu olacak şekilde, daha fazla sayıda hasta ve daha ayrıntılı verilerin toplanmasıyla özellikle PSEN1 ve PSEN2 gen mutasyonlarının fenotip-genotip korelasyonu ile ilgili daha net bilgiler elde edinilebilecek ve hastalara hem takip hem de genetik danışma açısından daha iyi yardımcı olma şansı bulunabilecektir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı hem geç hem de erken başlangıçlı demansın en sık nedenidir. Ortalama yaşam süresinin gittikçe artması ve çevresel değişimlerin çok hızlı olması ile birlikte hasta sayısı gittikçe artmaktadır ve Alzheimer tanılı hasta sayısının katlanarak artmaya devam etmesi öngörülmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de yaşlı nüfusun giderek artacağı ve önümüzdeki yıllarda Alzheimer hastalığı'nın en önemli sağlık sorunlarından biri haline geleceği tahmin edilmektedir.

Hastalığın erken ve geç başlangıçlı formlarının tedavisi arasında fark yoktur ve her iki form için de kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Alzheimer hastalığının genetik etiyolojisi bilinmediği için tedavi semptomatiktir; bu nedenle patogenezde yer alan mekanizmaların ve yolakların aydınlatarak bu süreci durduracak tedavi protokollerinin geliştirilmesi gereklidir. Alzheimer hastalığının tedavi edilebilmesi veya semptomlarının ilerlemesinin durdurulması, hem yaşam kalitesinin arttırılması ve etkin tedavi hem de ekonomik açıdan çok önemli fayda sağlayacaktır.

Tüm bu bilgiler ışığında, erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı'na neden olan APP, PSEN1 ve PSEN2 gen mutasyonu varlığında hastalık erken yaşlarda ve değişken yaş aralığında başlamakta, başlangıç bulgusu epizodik hafıza kaybı dışında bulgular olabilmekte ve prognozu da mutasyon olan gene, mutasyonun lokalizasyonu ve tipine göre değişkenlik göstermektedir. Erken başlangıçlı-ailesel Alzheimer hastalığı'nda, özellikle PSEN1 mutasyonlarına bağlı olarak semptomları ortaya çıkan hastalara yanlışlıkla psikiyatrik hastalık veya frontotemporal demans gibi tanılar konulabilmekte, bu da hastanın doğru tedavi ve danışmayı almasını engellemekte veya geciktirmektedir. Bu nedenle erken başlangıçlı ve ailesel Alzheimer hastalığı'nda genotip-fenotip korelasyonunu bilmek klinik takip açısından önem arz etmektedir.

Sonuç olarak hastalığın genotip–fenotip ilişkisinin aydınlatılması ile hekimler erken dönemde hastalığın başlangıcını tespit edebilecek, prognozunu tahmin edebilecek ve bu bilgiler ile hastalara ve ailelerine daha ayrıntılı genetik danışma verebilecektir.

Kaynaklar

1. Ağaçhan B. (1997), Demansiyel hastalıklarda "Özellikle Alzheimer hastalığında" Apolipoprotein E gen polimorfizmlerinin lipid profilleri ile olan ilişkisi (Yüksek lisans tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı. YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edilmiştir. (Tez No: 59645)
2. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2017; 13: 325-373. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.02.001
4. Lage JM. 100 Years of Alzheimer's disease (1906-2006). *J Alzheimers Dis*. 2006; 9(3 Suppl):15-26
5. LaMantia AS. Early Brain Development. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. (Editörler). Neuroscience 3rd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2004: 501-526
6. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(2): 110-22. doi:10.1038/nrn2252
7. Stiles J. The Fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture. Harvard University Press; 2008
8. Wodartz A, Huttner WB. Asymmetric cell division during neurogenesis in Drosophila and vertebrates. *Mech Dev*. 2003; 120(11):1297-309
9. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. Ann Neurol. 1977; 1(1):86-93. doi:10.1002/ana.410010109
10. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010; 20(4): 327–348. doi:10.1007/s11065-010-9148-4
11. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30(6):718-29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001
12. Hertz J, Beffert U. Apolipoprotein E Receptors: Linking Brain Development and Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1, 51-58. doi:10.1038/35036221
13. Jordan-Sciutto K, Bowser R. Alzheimer's Disease and Brain Development: Common Molecular Pathways. *Front Biosci*. 1998; 3: d100–d112
14. Gu L, Guo Z. Alzheimer's Aβ 42 and Aβ 40 peptides form interlaced amyloid fibrils. *J Neurochem*. 2013; 126:305–311. doi: 10.1111/jnc.12202
15. Soldano A, Hassan BA. Beyond Pathology: APP, Brain Development and Alzheimer's Disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2014; 27:61-7. doi:10.1016/j.conb.2014.02.003
16. Kondziella D, Waldemar G. Neurology at the Bedside. Springer International Publishing AG; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-55991-9
17. Di Domenico F, Tramutola A, Foppoli C, Head E, Perluigi M, Butterfield DA. mTOR in Down syndrome: Role in Aß and tau neuropathology and transition to Alzheimer

disease-like dementia. *Free Radic Biol Med.* 2018; 114:94-101. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.009

18. Haass C. Presenilins: Genes For Life And Death. *Neuron*. 1997; 18: 687-690. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80309-8
19. Parent, A, Carpenter MB. Carpenter's Human Neuroanatomy 9th Edition. USA: Williams & Wilkins; 1996
20. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*. 2015; 138: 2814–2833. doi:10.1093/brain/awv236
21. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Neuroscience 3rd Edition. Sinauer Associates Inc; 2014
22. Lazarov O, Tesco G. Genes, Environment And Alzheimer's Disease. Academic Press; 2016
23. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998; 121 (Pt 4):561-79
24. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 4. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2006
25. Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG. Imaging of the Brain, 1st Edition. Saunders;2013
26. Guo CC, Tan R, Hodges JR, Hu X, Saber S, Hornberger M. Network-selective vulnerability of the human cerebellum to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*. 2016; 139(Pt 5):1527-38. doi:10.1093/brain/aww003
27. Schmahmann JD. Cerebellum in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: not a silent bystander. *Brain*. 2016; 139(Pt 5):1314-8. doi:10.1093/brain/aww064
28. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006; 82(964):84-8. doi:10.1136/pqmj.2005.036665
29. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30(6):730-48. doi:10.1016/j.neurobiorev.2006.07.001
30. Hindle, JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010; 39(2):156-61. doi:10.1093/ageing/afp223
31. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29: 737–752. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002
32. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010; *65B(4)*: 405–415. doi:10.1093/geronb/gbq035
33. Essig M. Normal aging of the brain. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2011; 19. http://cds.ismrm.org/protected/11MProceedings/files/ISMRM2011-8305.pdf
34. Park DC, Reuter-Lorenz P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009; 60: 173-196. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

35. Svennerholm L, Boström K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol.* 1997; 94(4):345-52
36. Toepper M. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J Alzheimers Dis*. 2017; 57(2): 331-352. doi:10.3233/JAD-161099
37. Hullinger R, Puglielli L. Molecular and cellular aspects of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2017; 322(Pt B):191-205. doi:10.1016/ jbbr.2016.05.008
38. Brown AR, Rebus S, McKimmie CS, Robertson K, Williams A, Fazakerley JK. Gene expression profiling of the preclinical scrapie-infected hippocampus. *Biochem Biopysh Res Commun*. 2005; 334(1):86-95. doi:10.1016/bbrc.2005.06.060
39. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014; 117:20-40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004
40. Migliore L, Coppedé F. Environmental induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res*. 2009; 674(1-2):73-84. doi:10.1016/ j.mrgentox.2008.09.013
41. Murphy D, Decarli C, Mcintosh A, et al. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of ageing. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(7):585-94
42. Reuter-Lorenz PA, Lustig C. Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol.* 2005; 15(2):245-251
43. Kövari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain ageing. *Stroke.* 2004; 35(2):410-4. doi: 10.1016/01.STR.0000110791.51378.4E
44. Jellinger KA, Attems J. Challenges of multimorbidity of the aging brain: a critical update. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(4):505-21. doi:10.1007/s00702-014-1288-x
45. Alzheimer's Disease International Consortium [webpage on the Internet]. World Alzheimer Report 2015. Avalaible from: www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimer Report2015 .pdf. Accessed April 11, 2016
46. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(9):1206-9
47. Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med.* 2006; 36(4):401-12. doi:10.2190/Q6J4-R143-P630-KW41

48. Kuruppu DK, Matthews BR. Young-Onset Dementia. *Semin Neurol*. 2013; 33(4): 365-385. doi:10.1055/s-0033-1359320
49. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med.* 2008; 10(4): 231-239. doi:10.1097/GIM.0b013e31816b64dc
50. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, Joutel A, Moskowitz MA, Ayata C. CADASIL mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 413-418. doi:10.1002/ana.22281
51. Ji Y, Liu M, Huo YR, et al. Apolipoprotein E ε4 Frequency Is Increased among Chinese Patients with Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 36(0): 163-170. doi:10.1159/000350872
52. Mushtag G, Khan JA, Kamal MA. Biological mechanisms linking Alzheimer's disease and Type-2 Diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(7):1192-1201
53. Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*. 2013; 250:140-150. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.009
54. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(6):718-26. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016
55. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(6):431-436. doi:10.1016/S2213-8587(15)00033-9
56. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: A double edged sword. *Ageing Res Rev*. 2009; 8(2):61-70. doi: 101016/j.arr.2008.11.001
57. Corrada M, Hayden KM, Bullain SS, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ study. Alzheimers Dement. 2017; 13(2):103-110. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.007
58. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Dementia and Risk Reduction: An Analysis of Protective and Modifiable Factors. London: Alzheimer's Disease International; 2014. World Alzheimer's Report 2014
59. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(9):1027-37. doi: 10.1001/jama.300.9.1027
60. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011; 269(1):107-17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
61. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014; 14:510. doi: 10.1186/1471-2458-14-510

62. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemylogy.* 2013; 24(4):479-489. doi:10.1097/EDE. 0b013e3182944410

63. Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:465-84. doi: 10.2147/NDT.S23159

64. Brown CL, Gibbons LE, Kennison RF, et al. Social activity and cognitive functioning over time: a coordinated analysis of four longitudinal studies. *J Aging Res*. 2012; 2012: 287438. Epub 2012 Sep 9

65. Hejl A, Hogh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4):390–394. doi: 10.1136/jnnp.73.4.390

66. Penna S. Cognitive and Emotional Dysfunction in Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29: 773–789. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.004

67. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Clin Geriatr Med.* 2013; 29: 873–893. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009)

68. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29: 753-772. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003

69. Albert M.S, DeKosky ST, Dickson D, et al., 'The Diagnosis of Mild Cognitive İmpairment Due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease'. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008

70. Wicklund M, Petersen RC. Emerging Biomarkers in Cognition. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29: 809–828. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.006

71. Caselli RJ, Beach TG, Knopman DS, Graff-Radford NR. Alzheimer Disease: Scientific Breakthroughs and Translational Challenges. Mayo Clin Proc. 2017; 92(6):978-994. http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.011

72. Karlawish J, Clifford CR Jr, Rocca WA, Snyder HM, Carrillo MC. Alzheimer's disease: The next frontier-Special Report 2017. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(4):374-380. doi: 10.1016/j.jalz.2017.02.006

73. Sabbagh MN, Lue LF, Fayard D, Shi J. Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. *Neurol Ther.* 2017; 6. doi: 10.1007/s40120-017-0069-5

74. McCarten JR. Clinical Evaluation of Early Cognitive Symptoms. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29:791-807. http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.005

75. Yang C, Xiao S. Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease useful in low- and middle-income countries?. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015; 27(2): 119-123. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215001
76. Cummings J. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimers Res Ther*. 2012; 4(5):35. doi: 10.1186/alzrt138
77. Masters CL. The neuropathology of Alzheimer's disease. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 417-431
78. Förstl H. What is Alzheimer's disease?. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 389-397
79. Ritchie C, McLean C, Beyreuther K, Masters CL. The central role of A*b* amyloid in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 438-450
80. Waldemar G, Burns A. (Editors). Alzheimer's disease (Oxford Neurology Library). Oxford University Press;2016
81. Zhao QF, Tan L, Wang HF. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 190:264-271. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.069
82. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, Jeste DV. Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for a distinct phenotype. *Mol Psychiatry*. 2003; 8(4):383–392. doi:10.1038/sj.mp.4001262
83. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 5th edition. Boca Raton: CRC Press;2017
84. Barber R, O'Brıen J. Structural brain imaging. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 97-108
85. İnce A. (2008), ADCS-ADL Ölçeğinin Türk Toplumuna Uyarlanması ve Geçerlilik-Güvenilirliği (Tıpta uzmanlık tezi). Manisa, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanından elde edilmiştir. (Tez No: 203688)
86. Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):273-281
87. Yavuz BB. Geriatrik Değerlendirme ve Testler. *Turkiye Klinikleri J Intern* Med. 2007;14(1);5-17)
88. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-198
89. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in The Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 1963; 185:914-919

90. Babacan G. Nöropsikolojik Testler. Işık AT (Ed.). Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı. SOM; 2012: 322-368
91. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-186
92. Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. Br J Psychiatry. 1968; 114(512): 797-811
93. Akça-Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (BOMC) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) betimsel istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 2002; 39(2-3-4): 95-102
94. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139
95. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010; 23(4):213–227. doi:10.1177/0891988710383571
96. Sawyer RP, Rodriguez-Porcel F, Hagen M, Shatz R, Espay AJ. Diagnosing the frontal variant of Alzheimer's disease: a clinician's yellow brick road. *J Clin Mov Disord*. 2017; 4:2. doi: 10.1186/s40734-017-0052-4
97. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med. 2011; 13(6):597-605. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821d69b8
98. Boyle PA, Wilson RS. Risk factors for Alzheimer's disease. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 398-404
99. Alzheimer's Association Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4). https://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf
100. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β-amyliod precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2014; 129(5):756-769. doi: 10.1111/jnc.12675
101. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010
102. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and Proteolytic Processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(5):a006270. doi:10.1101/cshperspect.a006270
103. http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations
104. Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:665-81. doi: 10.2147/CIA.S105769
105. Cacace R, Sleegersa K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(6):733-48. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012

106. Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. Nat Genet. 1995; 11:219-222. doi:10.1038/ng1095-219
107. Michael S. Wolfe MS. Chapter 65 – Presenilin-1. *Neil D. Rawlings and Guy Salvesen* (Editors). Handbook of Proteolytic Enzymes (Third Edition). Elsevier :Academic Press; 2013: 273-278
108. Zhang S, Zhang M, Cai F, Song W. Biological function of Presenilin and its role in AD pathogenesis. *Transl Neurodegener*. 2013; 2:15
109. Fraser PE, Yang DS, Yu G, et al. Presenilin structure, function and role in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*. 200; 1502:1-15
110. Breslow JL. Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. Ann Rev Biochem. 1985; 54:699-727
111. Paik YK, Chank DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM. Nucleotide Sequence and Structure of Human Apolipoprotein E Gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82(10):3445-3449
112. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016; 18(5):421-430. doi:10.1038/gim.2015.117
113. Duzenli S, Pirim I, Gepdiremen A, Deniz O. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population from eastern Turkey. *J Neurogenet*. 2004; 18(1):365-375
114. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*. 2007; 39(2):168–177. doi: 10.1038/ng1943
115. Liao YC, Lee WJ, Hwang JP, et al. ABCA7 gene and the risk of Alzheimer's disease in Han Chinese in Taiwan. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(10):7-13. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.009
116. Olynik BM, Rastegar M. The genetic and epigenetic journey of embryonic stem cells into mature neural cells. *Front Genet*. 2012; 3:81. doi:10.3389/fgene.2012.00081
117. Giau VV, Bagyinszky E, An SSA, Kim SY. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11:1723-1737. doi:10.2147/NDT.S84266
118. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*. 1998; 12: 95-114
119. Gürvit H. Sinir Sistemi Dejeneratif Hastalıkları. Öge AE (Ed.). Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:367-414
120. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15056. doi:10.1038/nrdp.2015.56

121. Wong BX, Hung YH, Bush AI, Duce JA. Metals and cholesterol: two sides of the same coin in Alzheimer's disease pathology. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6:91. doi:10.3389/fnagi.2014.00091
122. http://atlasgeneticsoncology.org/ISCN09
123. Colacurcio DJ, Pensalfini A, Jiang Y, Nixon RA. Dysfunction of autophagy and endosomal-lysosomal pathways : Roles in Pathogenesis of Down syndrome and Alzheimer's Disease. *Free Radic Biol Med*. 2018; 114:40-51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.001
124. Yan C, An SSA, SangYun K. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia- associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:1163–1172. doi: 10.2147/CIA.S85808
125. Zekanowski C, Styczyńska M, Pepłońska B, et al. Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland. *Exp Neurol*. 2003; 184(2):991-996. doi:10.1016/S0014-4886(03)00384-4
126. K Iqbal. Alzheimer disease: Biology, diagnosis and therapeutics. John Wiley&Son Ltd; 1997
127. Smith M. Genetics of Alzheimer's disease. Ames D, O'Brien JT, Burns A. (Editors). Dementia, 4th edition. CRC Press;2010: 451-458
128. Kim J, Bagyinszky E, Chang YH, et al. A novel PSEN1 H163P mutation in a patient with early-onset Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Neurosci Lett*. 2012; 530(2):109-14. doi: 10.1016/j.neulet.2012.09.040
129. Axelman K, Basun H, Lannfelt L. Wide range of disease onset in a family with Alzheimer disease and a His163Tyr mutation in the presenilin-1 gene. *Arch Neurol.* 1998 May;55(5):698-702
130. Jin SC, Pastor P, Cooper B, et al. Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in PSEN1, GRN and MAPT in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Ibero-American cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012; 4(4):34. doi: 10.1186/alzrt137
131. Kasuga K, Ohno T, Ishihara T. Depression and psychiatric symptoms preceding onset of dementia in a family with early-onset Alzheimer disease with a novel PSEN1 mutation. *J Neurol.* 2009; 256:1351–1353. doi: 10.1007/s00415-009-5096-4
132. Bagyinszky E, Bae S, Kim SY, An SSA. *In silico* Modeling of Pathogenic Point Mutations in *PSEN1* as Studied in South-east Asia. *Toxicol Environ Health Sci*. 2016; 8(2):135-153. doi:10.1007/s13530-016-0271-3
133. www.alzforum.org
134. Kamino K, Sato S, Sakaki Y, et al. Three different mutations of presenilin 1 gene in early-onset Alzheimer's disease families. *Neurosci Lett*. 1996; 208:195-198

135. Goldman JS, Reed B, Gearhart R, Kramer JH, Miller BL. Very early-onset familial Alzheimer's disease: a novel presenilin 1 mutation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002; 17(7):649-651. doi:10.1002/gps.657

136. Lopera F, Ardilla A, Martinez A, et al. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA 1997;277(10):793–799. doi:10.1001/jama.1997.03540340027028

137. O'Riordan S, McMonagle P, Janssen JC, et al. Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities. *Neurology*. 2002; 59(7):1108-1110

138. Diego Sepulveda-Fallaa, Markus Glatzela,1 and Francisco Lopera. Phenotypic Profile of Early-Onset Familial Alzheimer's Disease Caused by Presenilin-1 E280A Mutation. *J Alzheimers Dis*. 2012; 32:1-12. doi:10.3233/JAD-2012-120907

139. Lendon CL, Martinez A, Behrens IM, et al. E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Hum Mutat*. 1997; 10(3):186-195. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H

140. Matsushita S, Arai H, Okamura N, et al. Clinical and biomarker investigation of a patient with a novel presenilin-1 mutation (A431V) in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(9):907-910

141. Qiao Y, Peng D, Jin M, Xue S. Presenilin 1 Mutation (A431V) Causing Features of Dementia with Lewy Bodies in a Chinese Family of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2017; 7:307. doi:10.4172/2161-0460.1000307

142. Yescas P, Huertas-Vazquez A, Villarreal-Molina MT, et al. Founder effect for the Ala431Glu mutation of the presenilin 1 gene causing early-onset Alzheimer's disease in Mexican families. *Neurogenetics*. 2006; 7: 195–200. doi:10.1007/s10048-006-0043-3

143. Murrell J, Ghetti B, Cochran E, et al. The A431E mutation in PSEN1 causing Familial Alzheimer's Disease originating in Jalisco State, Mexico: an additional fifteen families. *Neurogenetics*. 2006; 7: 277–279. doi:10.1007/s10048-006-0053-1

144. Sleegers K, Roks G, Theuns J, et al. Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated Dutch population. *Brain*. 2004; 127:1641-1649. doi: 10.1093/brain/awh179

145. Ertekin-Taner N, Younkin LH, Yager DM, et al. Plasma amyloidβ protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology*. 2008; 70(8):596-606. doi:10.1212/01.WNL.0000278386.00035.21

146. Sassi C, Guerreiro R, Gibbs R, et al. Investigating the role of rare coding variability in Mendelian dementia genes (APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT, and PRNP) in late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(12):2881.e1-2881e.6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.002

147. http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/

148. http://sift.jcvi.org

149. Park KW, An SS, Bagyinszky E, Kim S. A case of possibly pathogenic PSEN2 R62C mutation in a patient with probable early-onset Alzheimer's dementia supported by structure prediction. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:367-375. doi:10.2147/CIA.S128884
150. Lleó A, Blesa R, Queralt R, et al. Frequency of Mutations in the Presenilin and Amyloid Precursor Protein Genes in Early-Onset Alzheimer Disease in Spain. *Arch Neurol.* 2002; 59(11):1759-1763. doi:10.1001/archneur.59.11.1759
151. Ezquerra M, Lleó A, Castellví M, et al. A Novel Mutation in the PSEN2 Gene (T430M) Associated With Variable Expression in a Family With Early-Onset Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2003; 60(8):1149-1151. doi:10.1001/archneur.60.8.1149
152. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology*. 2017; 8 (17):1642-1649. doi:10.1212/WNL.0000000000003871
153. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(2):168-174. doi:10.1001/archpsyc.63.2.168
154. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. Familial Patterns of Risk in Very Late-Onset Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60(2):190–197. doi:10.1001/archpsyc.60.2.190
155. Ryan NS, Nicholas JM, Weston PSJ, et al. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series. *Lancet Neurol*. 2016; 15(13):1326–1335. doi:10.1016/S1474-4422(16)30193-4
156. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat*. 2012;33(9):1340-4. doi:10.1002/humu.22117
157. Shea YF, Chu LW, Chan AO, Ha J, Li Y, Song YQ. A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(2):67-75. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.004
158. Elad N, De Strooper B, Lismont S, et al. The dynamic conformational landscape of γ-secretase. *J Cell Sci*. 2015; 128(3):589-598. doi:10.1242/jcs.164384
159. Zoltowska KM, Berezovska O. Dynamic Nature of presenilin1/γ-Secretase: Implication for Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar 22.doi:10.1007/s12035-017-0487-5
160. Sepulveda-Fallaa D, Glatzela M, Lopera F. Phenotypic Profile of Early-Onset Familial Alzheimer's Disease Caused by Presenilin-1 E280A Mutation. *J Alzheimers Dis*. 2012; 32:1–12. doi:10.3233/JAD-2012-120907
161. Mann DM, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T, Members of the Familial Alzheimer's Disease Pathology Study Group. Amyloid Angiopathy and Variability in Amyloid β Deposition Is Determined by Mutation Position in PSEN-1-Linked Alzheimer's Disease. *Am J Pathol.* 2001; 158(6):2165–2175

162. Dumanchin C, Tournier I, Martin C, et al. Biological Effects of Four PSEN1 Gene Mutations Causing Alzheimer Disease With Spastic Paraparesis and Cotton Wool Plaques. *Hum Mutat*. 2006; doi: 10.1002/humu.9458

163. Rogaev EI, Sherrington R, Wu C, et al. Analysis of the 5' sequence, genomic structure, and alternative splicing of the presenilin-1 gene (PSEN1) associated with early onset Alzheimer disease. *Genomics.* 1997; 40(3):415–424. doi:10.1006/geno. 1996.4523

164. Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update. *Ann Med*. 2008;40(8):562-583. doi: 10.1080/07853890802186905

165. To MD, Gokgoz N, Doyle TG, et al. Functional characterization of novel presenilin-2 variants identified in human breast cancers. *Oncogene*. 2006; 25(25):3557-3564. doi:10.1038/sj.onc.1209397

166. Lohmann E, Guerreiro RJ, Erginel-Unaltuna N, et al. Identification of PSEN1 and PSEN2 gene mutations and variants in Turkish dementia patients. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(8): 1850.e17–1850.e27. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.020

EKLER

Ek 1: DSM-V Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk İçin Tanı Kriterleri

A. Bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, öğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş) daha önceki yeterlik düzeyine göre belirgin olmayan bilişsel gerileme olduğunun kanıtları şöyle temellendirilir**:**
1. Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyla ilgili kişinin, kişinin yakınlarının ya da klinisyenin kaygı duyuyor olması ve
2. Nöropsikoloji ölçümleriyle belgelendirilmesi yeğlenen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirmeyle belgelendirilen, bilişsel yeterlikte çok önemli ölçüde olmayan bozulma.

B. Bilişsel eksiklikler, gündelik etkinliklerde kendi başına, bağımsız davranmayı engellemez (faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşam etkinlikleri yapılabilir, ancak daha büyük çaba gerektirir).

C. Deliryum olmamalıdır.

D. Bilişsel eksiklikler başka bir ruhsal bozuklukla (depresyon, şizofreni gibi) daha iyi açıklanamaz.

Bilişsel gerileme; Alzheimer hastalığı, vasküler hastalıklar, Parkinson, Huntington hastalığı, enfeksiyon veya travma gibi durumlarla açıklanmamalıdır.

DSM-V Yeğin (Majör) Nörobilişsel Bozukluk için Tanı Kriterleri

A. Bir ya da birden cok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, oğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş), daha önceki yeterlik duzeyine gore belirgin bilişsel bir gerileme olduğunun kanıtları şöyle temellendirilir:
1. Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyla ilgili kişinin, bireyin yakınlarının ya da klinisyenin kaygı duyuyor olması ve
2. Nöropsikoloji ölçümleriyle belgelendirilmesi yeğlenen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirmeyle belgelendirilen, bilişsel yeterlikte önemli ölçüde bozulma.

B. Bilişsel eksiklikler, gündelik etkinliklerde, kendi başına, bağımsız davranmayı güçleştirir (faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşam aktivitelerinde yardıma muhtaç olma).

C. Bilişsel eksiklikler deliryum ile açıklanmamalıdır.

D. Bilişsel eksiklikler başka bir ruhsal bozuklukla (depresyon, şizofreni gibi) açıklanmamalıdır.

Bilişsel gerileme; Alzheimer hastalığı, vasküler hastalıklar, Parkinson, Huntington hastalığı, enfeksiyon veya travma gibi durumlarla açıklanmamalıdır.

Ek 2: DSM-V Alzheimer Hastalığı'na Bağlı Nörobilişsel Bozukluk İçin Tanı Kriterleri

A. Yeğin ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk icin tanı ölçütleri karşılanmalıdır.

B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda, sinsice başlayan, yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (Yeğin nörobilişsel bozuklukta en az iki alan bozulmuş olmalıdır).

C. Olası ya da olabilir Alzheimer hastalığı icin tanı ölçütleri şyle karşılanmaktadır:

Yeğin nörobilişsel bozukluk icin:
Aşağıdakilerden biri varsa olası Alzheimer hastalığı tanısı konur; hiçbiri yoksa, olabilir Alzheimer hastalığı tanısı konmalıdır.
1. Aile öyküsünden ya da ailede genetik mutasyon varlığı kanıtı.
2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır:
a. Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı öyküye ya da nöropsikolojik testlere göre).
b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme.
c. Neden olabilecek başka nedenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif, serebrovasküler ya da ruhsal hastalık tanısı veya bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek bir durum).

Ağır olmayan nörobilişsel bozukluk icin:
Kalıtımsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olan bir genetik mutasyon kanıtı varsa, olası Alzheimer hastalığı tanısı konur.
Kalıtımsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olan bir genetik mutasyon kanıtı varsa, olabilir Alzheimer hastalığı tanısı konur.
1. Bellek ve öğrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı.
2. Bilişte, uzun sureli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme.
3. Neden olabilecek başka nedenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif, serebrovasküler ya da ruhsal hastalık tanısı veya bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek bir durum).

D. Bu bozukluk, serebrovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde ya da başka bir ruhsal, sinirsel ya da genel bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

Ek 3: DSM-V Deliryum İçin Tanı Kriterleri

A. Dikkat ve çevreye yönelimde azalma.

B. Bu bozukluk, ani gelişir (genellikle saatler, birkaç gün içinde), temel dikkat ve çevreye yönelim düzeyinde bir değişiklik vardır ve ağırlığı gün içinde dalgalanmalar gosterir.

C. Bilişte ek bir bozukluk (bellek bozukluğu, yönelim bozukluğu, dil gibi).

D. A ve C tanı ölçütlerinde sözü edilen bozukluk, daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişmekte olan başka bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve koma gibi, ileri derecede azalmış uyanıklık duzeyi bağlamında ortaya çıkmamaktadır.

E. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun, madde esrikliğinin ya da yoksunluğunun ya da bir toksinle karşılaşmanın doğrudan etkilerinden kaynaklandığına ilişkin kanıtlar vardır.

Ek 4: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığı İçin Klinik Tanı Kriterleri

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

· Klinik muayene ile saptanan, MMSE, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile tespit 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 ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

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

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

· Hastalığın seyrinde platolar;

· Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;

· Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;

· Hastalığın ileri evresinde nöbetler;

· Yaş için normal BT

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

· 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 5: NIA-AA Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı İçin Tanı Kriterleri

NIA-AA HKB İçin Tanı Kriterleri

Ana Tanı Kriterleri
- ✓ Kognisyonda değişiklik fark edilmesi
- ✓ Bir veya daha fazla kognitif domainde azalma (özellikle epizodik hafıza)
- ✓ Günlük aktivitelerin bozulmaması
- ✓ Demans olmaması

Alzheimer hastalığı ile ilişkili HKB
- ✓ Diğer HKB nedenlerinin dışlanması
- ✓ Progresyon göstermesi
- ✓ Ailede AH öyküsü

HKB'nin AH ile İlişkili Olabileceğini Gösteren Biyobelirteçler
- ✓ Amiloid β pozitifliği
- ✓ Nöral hasarı gösteren biyobelirteç pozitifliği

I. Demans Tanı Kriterleri

- ✓ İş veya gündelik aktivitelerde fonksiyonellik kaybı
- ✓ Bu kaybın deliryum veya depresyon ile açıklanamaması
- ✓ Tanımlanan kognitif bozukluğun bir hasta yakını ve objektif bir testle doğrulanması
- ✓ Kognitif/davranışsal bozukluklarına ek olarak hafıza, yürütücü işlevler, vizyospasyal beceri, dil veya kişilik özelliklerinden en az ikisinin daha bozulmuş olması

II. Olası Alzheimer veya Demans plus Tanı Kriterleri

- ✓ Aylar yıllar içinde başlangıç
- ✓ Takipler sırasında açıkça gözlenen kötüleşme
- ✓ En sık olarak başlangıç bulgusu hafıza kaybı; ancak hafıza kaybı olmadığı zaman en sık görülen bulgular:

  Dil fonksiyonunda bozulma

  Vizyospasyal beceri ve yürütücü işlevlerde kayıp olması

III. Kesinliği artmış Muhtemel Alzheimer Tanı Kriterleri

- ✓ Takiplerde kognitif düşüşün gözlemlenmesi
- ✓ APP, PSEN1 veya PSEN2 genlerinde mutasyon saptanması

IV. Olası Alzheimer tanısı için biyobelirteçlerin pozitif olması
V. Kesin tanı için nöropatolojik incelemelerle tanının konfirme edilmiş olması
VI. Alzheimer hastalığına bağlı olmayan Demans Kriterleri

- ✓ Alzheimer tanı kriterlerini karşılamaması
- ✓ Başka bir hastalık lehine bulgular olmaması
- ✓ Amiloid β ve diğer Alzheimer markerlarının negatif olması

Ek 6: NIA-AA tanı kriterlerinin DSM-V kriterleri ile karşılaştırılması

	DSM-V	NIA-AA (2011)
Demans kriterleri	Bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, öğrenme ve bellek, dil) daha önceki yeterlik düzeyine göre belirgin olmayan gerileme	Yeni bilgiyi öğrenme ve hatırlama, muhakeme ve kompleks işleri yapabilme, vizyospasyal beceriler, dil fonksiyonunda kayıp, kişilik/ davranış değişikliği bulgularından en az ikisinin olması
	Bilişsel yeterlikte çok önemli ölçüde olmayan bozulma gündelik etkinliklerde kendi başına, bağımsız davranmayı engellemez. Günlük yaşam etkinlikleri yapılabilir, ancak daha büyük çaba gerektirir	
	Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyla ilgili kişinin, yakınlarının ya da klinisyenin gözlemi ve nöropsikolojik ölçümlerle belgelendirilmesi gerekir. Bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirme yeterli olabilir	Kognitif yetmezlik hastadan veya yakınından alınan bilgiler ve objektif kognitif değerlendirme ile tespit edilmeli
	Bilişsel eksiklikler deliryum, ruhsal bozukluk, Alzheimer, vasküler hastalıklar, Parkinson, Huntington, enfeksiyon veya travma gibi durumlarla açıklanmamalı	Kognitif veya davranışsal semptomlar günlük yaşamda fonksiyonelliği bozmalı, takiplerde fonksiyonellikte azalma gözlemlenmeli ve bu durum deliryum veya major psikiyatrik bir hastalıkla açıklanmamalı

Ek 7: NIA-AA tanı kriterlerinin NINCDS-ADRDA kriterleri ile karşılaştırılması

	NINCDS-ADRDA (1984)	NIA-AA (2011)
Demans kriterleri	Bahsedilmemiş	Tüm demans nedenleri için kriterlerden bahsedilmiş
Muhtemel Alzheimer hastalığı		
Demans tanısı	Klinik inceleme ve kognitif testlerle gösterilmiş iki kognitif domainde yetmezlik olması	İki kognitif domainde yetmezlik olması ve non-amnestik Alzheimer formlarının da tanımlanması
Başlangıç ve progresyon	Hafıza semptomlarının ve diğer kognitif fonksiyonlarının progresif kötüleşmesi	Sinsi başlangıç ve kognisyondaki kötüleşmenin açık bir şekilde gözlemlenmesi
Sistemik veya nörolojik hastalık komorbiditesi	Sistemik veya nörolojik hastalık yokluğunda kognitif defisitler lehine sayılabilir	SVO, diğer komorbiditeler veya medikasyon yokluğunda kognisyon üzerinde etkisi olabilir
Yaş	40-90 yaş arası	Yaş sınırı belirtilmemiş
Davranışsal ve nörolojik semptomlar	Davranış değişikliği, mood değişikliği, artmış kas tonusu, myoklonus, yürüyüş bozuklukları	Mood ve davranış değişikliklerine, demans tanısında yer verilmiş
Bilinç durumu	Deliryum, stupor/koma veya hasta değerlendirmesi engelleyen diğer durumlar olmamalı	Semptomlar deliryum veya major psikiyatrik hastalıklarla açıklanmamalı
Laboratuvar	BOS ve kan bulguları normal; BT bulguları normal veya atrofi olmalı	Belirtilmemiş
Biyobelirteçler	1984'te biyobelirteç yoktu	MRG, PET ve BOS çalışmaları mevcut. Tanı doğruluğunu arttıran biyobelirteç yok. Sadece araştırma için önerilir
Ailesel Alzheimer	Ailede benzer bulguları olan bireyleri varlığı ya da otopside Alzheimer tanısı konulmuş olması tanıyı destekler	APP, PSEN1 ve PSEN2 mutasyon varlığı. APOE ε4 varlığı bu kategoride yer almaz
Olası Alzheimer hastalığı		
Komorbid durumlar	Sistemik veya nörolojik hastalık varlığında bulgular demans tanısı için yeterli değildir	SVO gibi komorbiditeler veya medikasyonlar yoksa tanı kriteri olarak sayılır.
Atipik prezentasyonlar	Başlangıçta veya klinikte varyasyon	Atipik form, ani başlangıç veya propresif kognitif azalmanın belirlenememesi veya güvenilir öykü alınamaması
Tek kognitif domain	Diğer nedenler düşünülmeli	Hafif kognitif bozukluk düşünülmeli
Alzheimer'a uymayanlar	Yer verilmemiş	BOS Aβ, BOS tau, PET veya MRG biyobelirteçlerinden en az ikisinin pozitif olması altta yatan patolojiyi destekler

Ek 8: Mini Mental Durum Muayenesi 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):

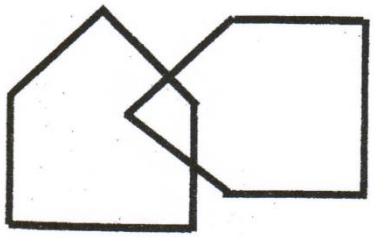
☐bu kağıdı sol elinizle alın ☐ iki elinizle ortadan ikiye katlayın ☐ masanın üstüne bırakın

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 ☐



Ek 9: Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği Form Örneği

TEMEL & ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (TGYA & EGYA)

Ad-Soyad: Tarih :
Yas: Meslek:
Egitim (yıl): Dominant el:

Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri - TGYA

1'den 7. maddeye kadar: "0 = Korunmuş, 1 = Hafif bozuk, 2 = Tam bozuk" şeklinde puanlayın.
8. madde: "0 = Yok, 1 = Haftada bir, iki kez, 2 = Haftada üç kez, ya da daha fazla" şeklinde puanlayı

		Puan
1.	Yeme-içme	
2.	Giyinme-soyunma	
3.	Taranma, traş olma	
4.	Yürüme	
5.	Yatış-kalkış	
6.	Tuvalet ihtiyacını görme	
7.	Alışveriş, banyo, ev işleri ve/veya dışarı çıkma-dolaşma	
8.	İnkontinans	
	Toplam TGYA puanı	

Ek 10: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği Form Örneği

TELEFONU KULLANABİLME	
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	3
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	2
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır, sunar, yemek hazırlar; yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	4
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	3
Günlük hafif işleri yapar, ancak yeterli temizliği sağlayamaz	2
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	2
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşım araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	3
Taksiye biner, toplu taşım araçlarını kullanamaz	2
Başkalarının yardımı ile toplu taşım araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLULUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder, ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam puan	

Ek 11: Blessed Ölçeği, Blessed-DEU Formu

Blessed I - II

BLESSED. GÜNLÜK. YETENEK. KAYBI.....

Evle İlgili İşleri Yapabilme :

Az Mik. Parayla Baş Etme :

Bir Listeyi Hatırlama (örn: alı:

Ev vb. Yerlerde Odaların Yerin:

Tanıdık Sokakta Yol Bulabilme :

Çevreyi Yorumlama Zorluğu(yer/:

Yakın Dönemdeki Olayları Hatır:

Geçmişte Yaşama Eğilimi :

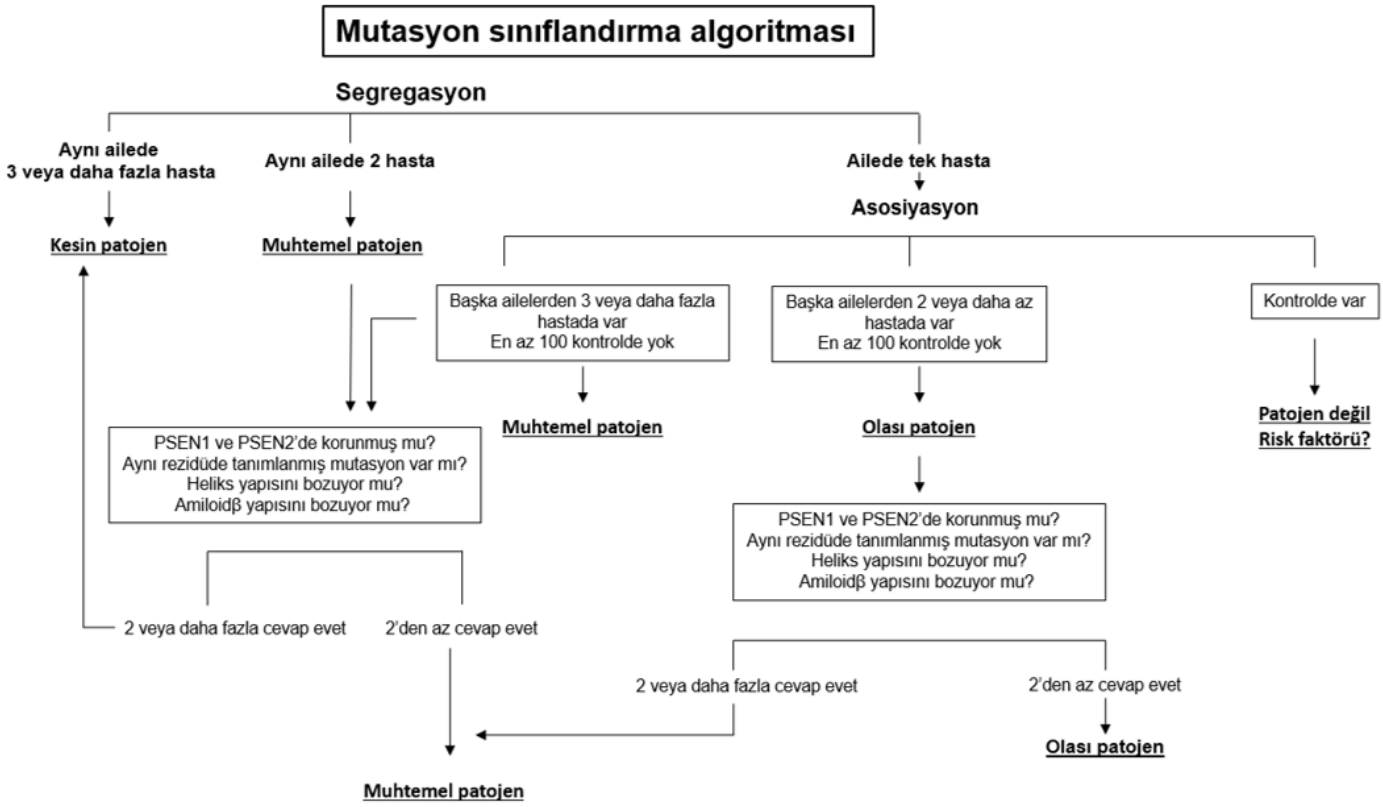
Yetenek Kaybı Puan :

BLESSED. ALIŞKANLIKLAR.....

Giyin:

Sfink:

Ek 12: Guerreiro'nun Mutasyon Sınıflandırma Algoritması



Ek 13: Amino Asid Kısaltma ve Simgeleri

Amino asid (Türkçe/İngilizce)	3 harfli kısaltma	Tek harfli kısaltma
Alanin (Alanine)	Ala	A
Arjinin (Arginine)	Arg	R
Asparajin (Asparagine)	Asn	N
Aspartik asid (Aspartic acid)	Asp	D
Sistein (Cysteine)	Cys	C
Glutamik asid (Glutamic acid)	Glu	E
Glutamin (Glutamine)	Gln	Q
Glisin (Glycine)	Gly	G
Histidin (Hystidine)	His	H
İzolösin (Isoleucine)	Ile	I
Lösin (Leucine)	Leu	L
Lizin (Lysine)	Lys	K
Metiyonin (Methionine)	Met	M
Fenilalanin (Phenylalanine)	Phe	F
Prolin (Proline)	Pro	P
Serin (Serine)	Ser	S
Treonin (Threonine)	Thr	T
Triptofan (Tryptophan)	Trp	W
Tirozin (Tyrosine)	Tyr	Y
Valin (Valine)	Val	V