



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

ALZHEİMER HASTALIĞI VE NORMAL POPÜLASYONDA SERUM VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN NÖROKOGNİTİF FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ERTİLAV

Antalya, 2017



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE NORMAL
POPÜLASYONDA SERUM VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
NÖROKOGNİTİF FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ERTİLAV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nur Ebru BARÇIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2016-2052 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen başta tez hocam Doç. Dr. Ebru BARÇIN ve Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM olmak üzere, uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatımda ve uzmanlık eğitimim boyunca koşulsuz desteklerini sunan anneme,

Her zaman yanımda olan değerli eşim Devran'a ve son olarak hayatıma anlam katan, mutluluk kaynağım oğlum Rüzgar'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1. İnsidans – prevalans	3
2.1.2. Risk faktörleri - koruyucu faktörler	4
2.1.2.1. Risk faktörleri	4
2.1.2.2. Koruyucu faktörler	7
2.1.3. Genetik	9
2.1.4. Alzheimer hastalığı patolojisi	11
2.1.5. Alzheimer hastalığı, inflamasyon, apolipoprotein A1	16
2.1.6. Alzheimer hastalığı ve oksidatif stres	20
2.1.7. Klinik	23
2.1.8. Alzheimer hastalığında tanı	25
2.1.8.1. Preklinik Alzheimer hastalığı	27
2.1.8.2. Alzheimer hastalığına ilerleyen hafif kognitif bozukluk (HKB)	27
2.1.8.3. Alzheimer hastalığı demansı	27
2.2. Vitamin D	29
2.2.1. Vitamin D ve kalsiyum homeostazının fizyolojisi	29
2.2.2. Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı dışındaki fonksiyonları	34
2.2.3. Vitamin D'nin SSS'deki fonksiyonlarına genel bakış	34
2.3. Alzheimer Hastalığı ve Vitamin D İlişkisi	34
2.3.1. Vitamin D metabolizmasının santral sinir sistemi içerisindeki varlığı	35
2.3.2. Vitamin D bağlama, taşıma ve Vitamin D reseptörleri (VDBP ve VDR)	37
2.3.2.1. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), Vitamin D'nin serbest formu, biyoyararlanım hesaplanması	37
2.3.2.2. Vitamin D reseptörleri (VDR)	40
2.3.3. Vitamin D'nin nörotrofik etkileri	41
2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı üzerine etkileri	42

2.3.5. Vitamin D'nin immün sistem üzerine etkileri	43
2.3.6. Vitamin D'nin oksidatif stres üzerine etkileri	44
2.3.7. Vitamin D / Redox sinyalizasyonu ve regülasyonu	47
2.3.8. Vitamin D'nin beyin yapısı ve fonksiyonu üzerine etkileri	48
2.3.9. Vitamin D ve A�	49
2.3.10. Vitamin D ve tau	51
2.4. Vitamin D Eksikliği İnsidansı: Yaş, Cinsiyet, Nedenler	52
2.5. Vitamin D'nin İnsanda Terapötik Etkileri	52
2.6. Vitamin D Tedavisi ve Kognisyon	53
2.7. Alzheimer Hastalığı ve Vitamin D İlişkisinde Klinik �alı�malar	55
2.8. MMTT ve ACE-R	56
3. YÖNTEM VE GEREÇ	59
3.1. Hasta Seçimi	59
3.1.1. Örnekleme	59
3.1.2. Dahil edilme kriterleri	59
3.1.3. Dışlanma kriterleri	59
3.2. Veri Toplama Araçları	60
3.3. Serum İncelemeleri	60
3.4. İstatistiksel Yöntem	64
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
7. ÖZET	79
8. ABSTRACT	82
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	120
Ek 1. Etik Kurul Onayı	120
Ek 2. Mini Mental Tarama Testi (MMTT)	122
Ek 3. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)	123

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α1 ACT	α 1 Antikimotripsin
1,25(OH)₂D₃	1,25-Dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D₃	25-Hidroksikolekalsiferol
ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination (Addenbrooke kognitif muayenesi)
AH	Alzheimer Hastalığı
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
APO A1	Apolipoprotein A1
APO E4	Apolipoprotein E4
APP	Amiloid Prekürsor Protein
Aβ	Amiloid-Beta
BACE	Beta Site APP Cleaving Enzyme
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
CaBP	Kalsiyum Bağlayıcı Protein
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom
EMF	Elektromanyetik Alan
FDG-PET	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
GWAS	Genom Çapında Asosiasyon Çalışmaları
GSH	İndirgenmiş glutatyonun
GSSG	Okside glutatyon
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
IFN-γ	İnterferon-Gama
IL-10	İnterlökin-10
IL-2	İnterlökin-2
IL-23	İnterlökin 23
IL-4	İnterlökin-4

IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MIP1	Makrofaj İnflamatuvar Protein 1
MCP1	Monosit Kemo-Atraktant Faktör Protein 1
MnSOD	Manganez Süperoksit Dismutaz
MAP	Mikrotübül İlişkili Proteinler
MAPK	Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz
MARRS	Membran-Assosiyé Rapid Response Steroid-Binding
MHC 1-2	Major Histokompatibilite Kompleks 1-2
MMTT	Mini Mental Tarama Testi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
NF-kB	Nükleer Faktör kappa B
NFY	Nörofibriller Yumaklar
NGF	Nerve Growth Factor / Sinir Büyüme Faktörü
NIA-AA	National Institute on Aging – Alzheimer's Association (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA) ve Alzheimer Derneği)
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
NT-3	Nörotrofin-3
NT-4	Nörotrofin-4
P	İnorganik Fosfat
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PH	Parkinson Hastalığı
PI3K	Fosfatidilinositol 3 Kinaz
PKC	Fosfolipaz C
PP2A	Protein fosfataz 2A
PS-1	Presenilin-1
PS-2	Presenilin-2
PTH	Parathormon

RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SP	Senil Plaklar
SSS	Santral Sinir Sistemi
Th1-2	Yardımcı T h�creti 1-2
TNF-�	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
VDBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	Vitamin D Reseptörü
VDUP1	Vitamin D Upregulating Protein 1



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Alzheimer hastalığında inflamasyon	19
2.2.	A β birikimiyle tetiklenen mikrogial ve astrosit aktivasyonu inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve nörodejenerasyon	20
2.3.	Alzheimer hastalığında oksidatif stresin nedenleri	23
2.4.	Alzheimer hastalığında biyobelirteçlerinin zamansal görünümü	28
2.5.	Vitamin D metabolizması	30
2.6.	Vitamin D metabolizması	31
2.7.	Vitamin D sentezi ve metabolizmasının şematik gösterimi	32
2.8.	Vitamin D'nin genomik ve genomik olmayan yolları	33
2.9.	Vitamin D'nin SSS'ndeki varlığı ve işlevleri	35
2.10.	Vitamin D sinyalizasyonu ve nitroaktif stres	46

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 1,25(OH) ₂ vitamin D ₃ ELISA kiti standart grafiği	63
3.2. D vitamini bağlayıcı protein ELISA kiti standart grafiği	63
4.1. AH grubundaki hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	66
4.2. AH grubundaki hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	66
4.3. Alzheimer grubunda evrelere göre hasta dağılımları	67
4.4. Kontrol grubu ve AH grubunda Vitamin D ve VDBP düzeylerinin karşılaştırılması	70

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 25(OH) Vitamin D3 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	61
3.2. PTH kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	61
3.3. Kalsiyum kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	62
3.4. Fosfor kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	62
4.1. Grupların demografik özellikleri	68
4.2. Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi	70
4.3. Demografik veriler ve biyokimyasal ölçümlerin hasta ve kontrol gruplarında analizi	71
4.4. Hastalığın evresi ve 25(OH) Vit D3 düzeylerinin değerlendirilmesi	72
4.5. Vitamin D replasmanı ile hastalarda serum 25(OH) Vit D3 düzeylerinin karşılaştırılması	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, zihinsel işlevlerde bozulma ile kişinin günlük yaşamdaki aktivitelerinin bozulmasına yol açan bir sendromdur. Tüm demansların büyük bir bölümünü Alzheimer hastalığı (AH) oluşturmaktadır (1).

Klinik olarak çekirdek semptomu bellek bozukluğu olan ve yavaş bir seyirle diğer kognitif alanlarda da bozukluk yaratan AH'nin, histopatolojik olarak karakteristik lezyonları, nörofibriller yumaklar (NFY) ve senil plaklar (SP)'dir (2,3).

AH tanısı için biyobelirteçlerin olmadığı yıllarda oluşturulan tanı kriterleri, hasta anamnezi, klinik muayene, nöropsikolojik testler ve ayırıcı tanı yönünde bir takım laboratuvar testleri ile klinisyeni muhtemel ve olası bir tanıya götürmekteydi. Hastalığın kesin tanısı, ancak bir patoloğun o hastalığa özgü patolojik işaretleyicileri saptamasıyla mümkün olmaktaydı (4).

Son çeyrek yüzyılda, AH'de patofizyolojik sürecin demans kliniği ortaya çıkmadan yıllar önce başladığı anlaşıldı. Pre-klinik dönem olarak tanımlanan bu dönem, hastalığı modifiye edebilecek ajanların kullanımı için de bir fırsat olarak değerlendirildi. Bu noktada, hastalığı pre-klinik dönemde tanıyacak biyobelirteçlerin önemi arttı. Günümüzde kullanıma giren AH biyobelirteçleri; Amiloid- β (A β) birikim işaretleyicileri ve nörodejenerasyon işaretleyicileri olarak 2 grupta sınıflandırılmaktadır. İlgili biyobelirteçler, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin görüntüleme teknikleri ile elde edilmektedir (5,6).

Vitamin D'nin ana etkisi, kalsiyum ve fosfat homeostazını sağlamak olarak bilinse de, aktif Vitamin D3'ün, iskelet sistemi dışında etkileri bilinmektedir (7,8).

Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı dışındaki görevleri arasında, inflamasyon ve immünite mekanizmalarındaki anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz kontrolü; tümöröenez karşısında konak defansı sağlaması yer almaktadır (9).

Oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal kalsiyum sinyalizasyon defektlerinin Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli yer tuttuğu bilinmekte; Vitamin D ise Apolipoprotein A1 (APO A1) ve proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF- α) üzerinden antiinflamatuvar etki göstermektedir (10).

Vitamin D, nitrik oksit (NO) sentaz ve glutamil transpeptidaz üzerinden antioksidan etkisi ile reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak beyin oksidatif strese korumaktadır (11,12).

Vitamin D'nin AH patolojisinin merkezindeki A β ile olan etkileşimi, Vitamin D'yi AH patofizyolojisinde dikkat çeken bir molekül haline getirmiştir (13).

Vitamin D ve metabolitleri amiloid fagositozu ve klirensi ile Alzheimer hastalığının patogenezinin sorumlu olan anormal amiloid birikimlerini engelleyerek ve tau proteinini defosforile eden fosfatase-2A enziminin aktivasyonunu düzenleyerek nöroprotektif etki gösterir (14,15).

Vitamin D reseptörleri (VDR) hipokampus başta olmak üzere prefrontal korteks, singulat girus, kaudat-putamen, talamus, substantia nigra, hipotalamus, lateral genikulat ganglion, serebellum gibi kognisyonda anahtar rol alan beyin bölgelerinde eksprese edilmektedir (16,17).

Vitamin D reseptör gen polimorfizmleri kognitif bozukluk, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multiple skleroz ile ilişkili bulunmuştur (18,19,20,21, 22,23,24,25,26,27).

Çalışmamızda Vitamin D'nin santral sinir sistemi üzerindeki hücre proliferasyonu, kalsiyum sinyalizasyonu, nörotrofik faktör sinyalizasyonu, nörotransmisyon, sinaptik plastisite üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alınarak Vitamin D'nin kognisyon üzerindeki etkileri, Vitamin D eksikliğinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu bağlamda polikliniğimize başvuran 60 yaş üzeri kognitif olarak normal 85 hastaya ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination) kognitif testleri ile yine 60 yaş üzeri National Institute on Aging-Alzheimer's Association (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği) (NIA-AA) kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan 85 hastaya MMTT uygulanarak her hastadan serum 25(OH) Vitamin D₃, 1,25(OH)₂ Vitamin D₃, Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP), Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Parathormon (PTH) düzeyleri çalışılarak serum Vitamin D düzeylerinin nörokognitif fonksiyonlara etkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. İnsidans - prevalans

Dünya Alzheimer Raporu 2015 (World Alzheimer Report 2015) verilerine göre dünya çapında tahmini 46.8 milyon demans hastası bulunmaktadır. Bu sayının her 20 yılda neredeyse ikiye katlanarak 2030'da 74.7 milyona, 2050'de 131.5 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (28).

2015 yılı için, her yıl dünya çapında 9.9 milyondan fazla yeni demans olgusu olduğu tahmin ediliyor ve her 3.2 saniyede bir yeni demans tanısı söz konusu olmaktadır (28).

Demans insidansı yaşla birlikte katlanarak artar, her 6.3 yılda iki katına çıkar. 60-64 yaşlarındaki 1000 kişide 3.9 iken; 90 yaş üzerinde 1000 kişide 104.8'e çıkmaktadır (28).

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en sık nedeni olan nörodejeneratif bir hastalıktır (29). Tüm demansların %60-%80'ini AH oluşturmaktadır (30).

Yaş AH için en önemli risk faktörüdür ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır. Yapılan prevalans çalışmalarının meta-analizinde AH prevalansı 65-70 yaş arasında %4-5 olarak bildirilmiştir.

İnsidansın yaş ile birlikte artmasına karşın en yüksek prevalans 8.dekatta görülür. AH'li hastaların yaklaşık %43'ü 75-85 yaş arasındadır (31).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 70 yaş üzerinde AH prevalansı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (32).

Alzheimer hastalığının insidansı 65 yaş üzerinde %1.5-2 arasında değişirken yaşla birlikte insidans oranı artmaktadır. 85 yaşından sonra insidans ve prevalansın artmaya devam ettiği görüşü ise tartışmalıdır (31).

2.1.2. Risk faktörleri - koruyucu faktörler

2.1.2.1. Risk faktörleri

İlerleyen yaş, AH için bilinen en büyük risk faktörüdür; prevalans, 65 yaşından sonra her beş yılda iki katına çıkar (33).

Yaş büyük risk faktörü olmakla birlikte, Alzheimer hastalığı yaşlanmanın doğal bir parçası olmayıp ve tek başına ileri yaş hastalığa yeterli neden değildir. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin birlikte rol oynadığı düşünülür.

Cinsiyet, AH riskine katkıda bulunur, tanısı konmuş AH'li hastaların yaklaşık üçte ikisi kadınlardır (34).

Pek çok prevalans çalışması AH'nin kadınlarda daha sık olduğunu göstermektedir. Bu durumun tek başına, kadınlarda beklenen yaşam süresinin daha uzun olması ve obezite, diabetes mellitus gibi AH gelişimiyle ilişkili olabilecek faktörlerin daha sık görülmesi ile açıklanması zordur. Beyinde nörotrofik bir faktör olarak işlev gören östrojen, menopoz öncesi kadınlarda mitokondrileri amiloid beta toksisitesine karşı korur, daha az reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmesini ve apoptojenik sinyallerin daha az salınmasını sağlar. Dolayısıyla postmenapozal dönemde östrojenin azalması beraberinde koruyucu etkinliğin de azalmasına neden olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda post-menopozal dönemde östrojen replasmanı kullanan kadınlarda demans prevalansının daha düşük olmasa da bu varsayımı desteklemektedir. Erkeklerde ise ömür boyu mevcut olan testosteron östrojene dönüşerek koruyucu etkinliğini devam ettirir (31).

Olmsted County, Minnesota'da Mayo Klinik Grubu tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada ise ilginç olarak hafif kognitif bozukluk (HKB) prevalansının erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu durum, kadınlarda normal kognitif durumdan geçiş dönemi olmaksızın direkt olarak demans kliniğinin gelişimi ile açıklanmıştır (35).

Risk faktörlerini değerlendirme konusunda daha gerçekçi sonuçlar veren insidans çalışmalarında ise farklı sonuçlar vardır. Bir çalışmada AH insidansının 85 yaş üzerindeki erkeklerde yılda %2.7, kadınlarda ise %8.9 olduğu gösterilmiştir. Kesin olarak doğrulanmamakla birlikte, AH tanısı alan bir hastanın 1. derece kadın akrabalarında yaşam boyu hastalık riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Avrupa'da yapılan dört ayrı prospektif çalışmanın havuzlanmış verilerini analiz eden

EURODEM insidans araştırma grubu 85 yaşından sonra kadın cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu ve yaşla birlikte bu riskin daha da arttığını bildirmişlerdir. Ancak risk faktörü olarak cinsiyetin farklılık yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizde yapılan demans epidemiyolojisi çalışmasında da AH prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (36).

Küçük kafa çevresinin AH için bir risk faktörü olduğu görüşü beyin rezervi (büyük beyinde daha çok nöron ve sinaptik bağlantıların olması) ve kognitif rezerv teorisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır (31).

Bilinç kaybına neden olan kafa travması hikayesi ile AH arasındaki ilişki, travmanın amiloid prekursor protein ekspresyonunda artışla ve buna bağlı olarak da amiloid beta birikimine neden olduğu hipotezi ile açıklanmıştır. ‘Dementia pugilistica’ geliştiren boksörlerin otopsilerinde saptanan gevşek neokortikal amiloid plaklar bu varsayımı desteklemektedir. Kafa travması ile AH arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar (EURODEM gibi) olduğu gibi aksini savunanlar da vardır (Rotterdam ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması gibi). ApolipoproteinE-ε4 (APOE-ε4) aleli yokluğunda kafa travması öyküsünün AH için risk faktörü olmadığı, ancak APOE-ε4 aleli varlığında ise hem AH riskini 10 kat arttırdığını hem de AH’nin başlangıç yaşı üzerine etkisi olduğu öne sürülmektedir (31).

AH için risk faktörleri olarak en sık çalışılan mesleksen ajanlar organik çözücüler, pestisitler, elektromagnetik alan, alüminyum ve kurşundur. Elektrikçiler, tamirciler, santral operatörleri, kaynakçılar, marangozlar, terziler gibi elektrikli aletlerle çalışanlar aşırı düşük frekanslı elektromanyetik alan (ELF-EMF) maruziyeti için risk altındaki meslek gruplarıdır. Bir meta-analizde, ELF-EMF maruziyetinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olmasına rağmen maruziyet dozu ile risk artışı ve maruziyet ile cinsiyetlerin ilişkisinin belirlenememiş olması dolayısıyla daha fazla çalışmanın gerektiğinin altı çizilmiştir (31).

Eğitim düzeyi yüksek kişilerin Alzheimer hastalığı için düşük risk taşıdıkları bilinmektedir (37,38).

Bazı araştırmacılar eğitim yılı daha fazla olanlarda bir "bilişsel rezerv" oluştuğuna inanmakta, bilişsel rezerv hipotezine göre, eğitim yılı fazla olan bireylerin beyinlerindeki nöronlar arasında sinaps bağlantıları artmış olup AH’de

erken beyin değişikliklerini kompanse eder ve bilişsel görevi tamamlamak için nöronlar arası iletişimi alternatif rotalar kullanarak sağladıklarını düşündürür (39,40,41).

Ancak bazı bilim adamları düşük eğitim düzeyine sahip olanlar arasında artan demans artan riskini, tıbbi bakıma daha az erişim ve sosyoekonomik diğer faktörler ile açıklamaktadır (42).

Özgeçmişte 10 yıl içinde tedavi gerektirmiş depresyon öyküsünün AH riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır. Amiloid ilişkili depresyonun (depresyon ve yüksek plazma A β 40 / A β 42 oranı) ApoE- ϵ 4 alelinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, 12 yıllık prospektif bir çalışmada ise depresyonun kesitsel olarak kognitif kayba neden olduğu ancak zaman içerisinde gelişen kognitif kaybın depresyonla açıklanamayacağı bildirilmiştir (43).

Ayrıca amnestik HKB tanısı alan hastalarda depresyonun varlığının AH'ye dönüşüm için risk olduğu da gösterilmiştir. AH ve depresyon arasındaki ilişki, her ikisinin de patogeneplerinde ortak paylaştıkları azalmış nörotropik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçler ile ilişkilendirilmektedir (31).

Kısıtlı sosyal ilişkiler Kungsholmen, İsveç ve Kuzey Manhattan, ABD gibi önemli toplum temelli kesitsel ve uzunlamasına gözlem çalışmalarında bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur. Kişilik yapısı olarak nörotisizmi düşük ve dışa dönük kişilerde demans riski az iken, nörotisizmi düşük olsa bile kısıtlı sosyal ilişkilerin risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Honolulu - Asya Yaşlanma Çalışmasında ise sosyal aktivitelerdeki azalma eğer orta yaşlardan itibaren başlamış ise bir risk faktörü olduğu savunulmuştur. Geniş bir sosyal çevre ile ilişki kognitif fonksiyonları etkileyebilecek olan affektif ve entellektüel stimülasyonu destekler. Ayrıca eşini kaybeden ve daha sonra yeniden evlenmeyen bireylerde AH riskinin en yüksek, buna karşın hiç evlenmemiş veya birden fazla boşanma yaşayanlarda ise orta derecede risk olduğu bildirilmiştir. Bu durum tekrarlayan eş kaybı ve ayrılıkların neden olduğu streslerin hipotalamo-hipofiz-adrenal aksında disregülasyonuna yol açtığı, buna bağlı gelişen kortizol/glukokortikoidlerin düzeyindeki artışın hippocampusta hasara yol açması ile açıklanmıştır (31).

Epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, vasküler risk faktörlerinin (sigara kullanımı, obezite, yüksek total kolesterol düzeyi) ve vasküler morbiditenin (yüksek kan basıncı, inme, diyabet, sessiz beyin enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları) vasküler demans dışında AH için de risk faktörü olduğunu göstermiştir. Orta yaştaki santral obezite gibi ileri yaşta gözlenen düşük vücut kitle indeksinin de AH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda orta yaş döneminde özellikle iyi kontrol edilmemiş olan hipertansiyonun AH için risk faktörü olduğu gösterilmiş, ileri yaş dönemindeki takip çalışmalarında ise takip sürelerindeki farklılıktan kaynaklanan, birbirini desteklemeyen çalışmalar vardır. Ancak uzun süreli (>6 yıl) çalışmalarda ileri yaştaki düşük kan basıncının AH riskini arttırdığı savunulmuştur. Benzer şekilde orta yaş döneminde yüksek serum total kolesterol düzeyinin de AH için bir risk faktörü iken ileri yaşta kolesterol düzeyindeki düşüklüğün hastalığın bir süreci olabileceği veya gelişecek olan AH için işaret olduğunu savunan görüşler de vardır. Metabolik sendromun AH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen başka bir çalışmada ise metabolik sendromun değil ama komponenti olan hiperinsülinemi ve diyabetin bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek homosistein düzeyinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (31).

2.1.2.2. Koruyucu faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar bazı faktörlerin kısmen koruyucu olabileceğini göstermiştir.

Yüksek eğitim düzeyinin koruyuculuğu kognitif rezerv kavramı ile açıklanmaktadır. Çok kuvvetli kanıtlar olmamasına rağmen ApoE4 ϵ 2 aleline sahip olmanın koruyucu olduğu yönündeki etkisi ise, ϵ 2'nin β -amiloid fragmanının temizlenmesinde daha etkin rol alması ile açıklanmaktadır (31).

Çift kör plasebo-kontrollü çalışmalar (HYVET-COG, SHEP, Syst-Eur, PROGRESS) birlikte değerlendirildiklerinde antihipertansif tedavinin demans riskini %13 azaltabileceği sonucuna varılmıştır, ancak sonuçlar bu çalışmalarda demans ya da AH gelişiminin ikincil son nokta olması ve kısa takip süreleri nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Takip çalışmalarında antihipertansif tedavinin koruyucu etkisi 75 yaşın altında tedavi başlananlarda ve uzun süreli tedavi durumlarında daha

belirgindir. Antihipertansif tedavi, aterosklerotik süreci geciktirerek, serebrovasküler lezyonları azaltarak ve serebral perfüzyonu arttırarak koruyucu etki gösterirken, kalsiyum kanal blokerlerinin ise nöroprotektif etkilerinin varlığında önerilmiştir (44,45,46,47).

Genç yaşlarda hafif-orta düzeyde alkol kullanımının demans riskini azalttığı yönünde kanıtların varlığına rağmen aksini gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle kırmızı şarap, içerdiği resveratrol'un Aβ'nın etkilerini tersine çeviren sirtuininin sinyallemede rol oynadığının gösterilmesinden sonra ilgi odağı olmuştur.

Farklı toplum temelli takip çalışmalarında, Akdeniz diyetinin vasküler yollardan bağımsız olarak koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Columbia Üniversitesi MeDi Çalışması, New York'ta 1393 normal yaşlının HKB ve 482 HKB'linin demans geliştirme sonlanım noktalarında Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren grubun daha avantajlı olduğunu bildirmiştir (31,48).

Serum Vit B12, folat ve homosistein düzeyleri ile AH gelişim riski ilişkisine dair farklı sonuçlar vardır. Washington Heights-Inwood Columbia Yaşlanma Projesi (WHICAP) ve Cochrane veri tabanı, Vit B12 ve folik asit kullanımının kognisyon üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Buna karşın VITACOG çalışmasında ise serum homosistein düzeyini düşüren B vitaminlerinin kullanımı ile volumetrik MRG ölçümlerinde beyin atrofi hızının yavaşladığı gösterilmiştir (31,49).

Son olarak, zihinsel ve fiziksel aktivitenin koruyuculuğundan söz edilebilir. Kungsholmen-İsveç çalışmasında, belirli bir spor türü veya egzersiz seçilmeden, fiziksel egzersizin demans riskini azalttığı bulunmuştur. Colcombe ve Kramer'in meta-analizinde ise egzersize tabi tutulan sedanter yaşlıların tutulmayanlarla karşılaştırıldığında kısa süreli kognitif düzelme sergiledikleri ortaya konmuştur (50).

Özellikle ApoEε4 aleli taşıyanlarda orta yaş döneminde başlanan düzenli fiziksel aktivitenin AH ve diğer demanslar için kuvvetle koruyucu olduğu belirtilmiştir. Fiziksel aktivite bir yandan vasküler riskin kontrolü aracılığıyla, diğer yandan da beyin plastisitesini destekleyerek ve belki de farklı gen transkripsiyonlarını ve Brain Derived Neurotrophic Faktor (BDNF) gibi nörotropik faktörleri etkileyerek koruyucu etki gösteriyor olabilir (31).

Çok sayıda çalışma, okumak, sanatsal faaliyette bulunmak, oyun oynamak gibi zihinsel aktivite gösteren yaşlıların AH geliştirme risklerinin daha düşük olduğunu ileri sürmüştür. Wilson ve arkadaşları Chicago’da ortalama 5.3 yıl izledikleri 4000 yaşlı arasında, kognitif olarak stimüle edici faaliyetlere daha sık katılan yaşlıların daha düşük ihtimalle kognitif bozulma sergilediklerini gösterdiler (51).

Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışmasında, yüksek karmaşıklıkta bir işe sahip olanlarda demans riskinin azaldığı gösterilmiştir (52). Bu bulgular düzenli kompleks zihinsel aktivite yapanlarda hippokampal atrofi hızının azaldığını gösteren nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir. Zihinsel aktivite de daha zengin kognitif rezerv oluşturarak etki ediyor olabilir (31).

2.1.3. Genetik

Aile öyküsü, genetik ve çevresel faktörlerin bir birleşimi olarak birinci derece akrabalarında AH tanısı olanlarda riski büyük oranda artırmaktadır (53).

Erken başlangıçlı AH genel olarak yaşamın beşinci dekadında görülür ve AH vakalarının %5’inden azını oluşturur. Erken başlangıçlı AH’de otozomal dominant (OD) geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: presenilin-1 (kromozom 14), presenilin-2 (kromozom 1) ve Amiloid prekürsör protein (APP)(kromozom 21). Bu tür kişilerde, hastalık belirtileri 65 yaşından önce geliştirme eğilimindedir. Bu genlerin kodladığı 3 protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar her durumda APP proteolizini amiloidojenik yola doğru kaydırırlar. Erken başlangıçlı AH’de, APP dominant mutasyonlar yaklaşık %16 oranında görülür. Resesif geçiş gösteren ailelerde APP’deki iki yeni mutasyonun (A673V-A693V) yalnız homozigot durumlarda AH’ye neden olduğu gösterilmiştir (54).

Şimdiye kadar tanımlanan mutasyonlar familial AH’nin %50’si kadarını oluştururlar. Dolayısıyla bu üç genle bağlantılandırılmayan familial AH’lerin varlığına dayanarak henüz bulunamayan genler ve otozomal dominant olmayan geçiş biçimleri olduğu söylenebilir (55).

Down sendromlu vakalar APP için genin üçüncü bir kopyasına (21 nolu kromozom) sahiptir; muhtemelen, bu bireylerde AH patolojisinin erken görünümü ile ilgilidir.

AH vakalarının büyük çoğunluğu geç başlangıçlıdır (56).

AH olgularının yaklaşık %5'inde basit Mendelyen otozomal dominant geçiş saptanırken, %90'dan fazlası 60 yaşından sonra başlayan sporadik vakalardır (31).

Geç başlayan AH'de genetik geçişin etkisi bilinmemesine rağmen, genetik yatkınlık AH gelişme riskini artırır. Geç başlangıçlı AH ailelerinde ve etkilenen ikiz çiftlerinde yapılan çalışmalarda, 6, 9, 10, 12 ve 21. kromozomlarda aday bölgeler tanımlanmış ancak henüz bu geçişleri yüksek güvenilirlikte açıklayan bir gen saptanmamıştır. Sporadik geç başlangıçlı AH'liler için bugün tutarlı olarak ilişkilendirilen tek gen ApoE'dir (ApoE proteinini kodlayan gen 19. kromozom üzerindedir). Buna karşın, ApoE risk aleli taşıyan (ϵ 4) 90'lı yaşlarında ve demansı olmayan bireylerin varlığı, genetik ve çevresel risk faktörlerinin birlikte etkileşimlerini düşündürmektedir (31).

Bir kişinin ApoE alleli durumu, AH riskini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. ApoE'nin başlıca rolü, kolesterol taşınması, beyindeki lipit taşınımı ve hasar onarımı düzenlenmesidir. Ek olarak, ApoE; glikoz metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, nöroinflamasyon, nöronal sinyalizasyon ve A β işlemede rol oynar (57).

Lipoprotein katabolizmasında rol oynayan apolipoproteinlerden AH için risk oluşturan ApoE2, ApoE3 ve ApoE4 olmak üzere üç farklı ApoE alleli vardır. ApoE4 geç başlangıçlı AH için en yüksek genetik risk faktörüdür. ApoE3 alleli orta bir risk oluştururken, ApoE2 alleli düşük bir risk oluşturur ve potansiyel olarak nöroprotektiftir (58,59,60).

İki kopya E4 taşıyıcılar daha da yüksek riske sahiptir. AH tanısı konulan kişilerin %40-65'inde ApoE4 genin bir ya da iki kopyası vardır (61,62,63,64).

ApoE4 tarafından sağlanan AH için yüksek risk, kadınlarda daha da fazla gözükmektedir (65,66,67,68).

Hastalığın patogenezindeki rolü tam anlamıyla ortaya konamamış olsa da, ϵ 4 alel varlığında A β klirensinde, nöronal plastisitede, rejenerasyon ve onarımda rol oynayan ApoE'nin bu fonksiyonlarında bozulma olduğu düşünülmektedir. AH'de ϵ 4

alel sıklığı %40-50'ye ulaşır. ε4 aleli, AH riskini doza bağlı bir şekilde arttırırken hastalık başlangıç yaşını da azaltır. Amiloid hipotezinin yanı sıra, AH ile ilişkili nörodejenerasyon yollarında (amiloid bölünmesi, kolesterol metabolizması, Ca⁺⁺ disregülasyonu gibi) farklı aday genler de incelenmesine rağmen hiçbir ApoE ile benzer etkinlikte bulunamamıştır (31).

Genom Çapında Asosiasyon Çalışmaları (GWAS) tüm genomun analizi aracılığıyla binlerce genetik değişkenin değerlendirilmesine olanak sağladığı için, kompleks hastalıklar açısından önemlidir. ApoE'den başka, GWAS AH'de üç yeni yatkınlık lokusu tanımlanmıştır: 8. kromozomda bulunan clusterin (önceden APOJ olarak bilinen) geni (CLU), 11. kromozomda bulunan fosfatidilinositol bağlayan clathrin asamble proteini geni (PICALM) ve 1. kromozomdaki kompleman bileşeni reseptörü 1 geninde (CR1) bir lokus AH ile ilişkilendirilmiştir. Bu 3 genin kodladığı proteinlerin de Aβ klirensinde rol oynadığı düşünülmektedir (31).

AlzGene veritabanı kullanılarak yapılan bir metaanalizde, pozitif olarak değerlendirilen 13 gendeki 20 polimorfizm arasından özellikle anjiyotensin converting enzim (ACE), GRB2 asosiyatör bağlayıcı protein 2 (GAB2) ve transferrin (TF) genlerindeki polimorfizmler küçük etkilerine rağmen diğer risk faktörleri olabilirler. APP'nin hücre yüzeyinden Golgi-endoplazmik retikulum kompleksine taşınmasında rol oynadığı bilinen sortilin ilişkili reseptör geni (SORL1) de üzerinde durulan bir başka yatkınlık genidir.

İki büyük, bağımsız GWAS-AH çalışmasında, immün sistem ve lipid metabolizmasının fonksiyonlarındaki genetik çeşitliliğin geç başlangıçlı AH yatkınlığı için güçlü bir etken olduğu ve amiloid beta metabolizması ile doğrudan ilişkili olan genlerdeki sık varyasyonların, geç başlangıçlı AH gelişimi için bireysel farklılıkları açıklamadığı belirtilmiştir (31).

2.1.4. Alzheimer hastalığı patolojisi

Sağlıklı bir yetişkin beyninde yaklaşık 100 milyar nöron, yaklaşık 100 trilyon sinaps bulunmakta, nöron-sinaps düzgün işleyişi sinyallerin beynin devreleri üzerinden hızla akımına izin vererek anılar, düşünceler, duyular, duygular, hareketler ve becerilerin temelini oluşturmaktadır (1).

AH gelişimine katkıda bulunduğu inanılan beta-amiloid proteinin nöronların dışında birikimi (senil plaklar-SP) ve nöronların içinde tau proteininin anormal formunun birikimi (nörofibriler yumaklar-NFY) sinaps nöron işleyişini bozarak patogeneze sorumlu tutulmaktadır (1).

Alzheimer hastalığındaki bu beyin değişiklikleri semptomlar ortaya çıkmadan 20 yıl önce (ortalama 9-11 yıl) başlayabilir (1).

Genetik ve çevresel faktörlerin varyatif olmasına karşın, altta yatan patolojik süreç hemen daima aktive mikrogliyal ve astrositik hücreler ile çevrili NFY'ler ve SP'ler zemininde şekillenmektedir (69).

Senil plakların ana bileşeni, bir transmembran protein olan APP'nin metabolizma ürünü A β 'dir. Beta-amiloid birikiminin sinapslarda nöronlar arası iletişimi engelleyerek hücre ölümüne katkıda bulunduğu inanılmaktadır (1).

A β ; 40-42 aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan amiloid prekürsör protein (APP)'den proteolitik yolla oluşur (70,71,72).

Yani, Amiloid β , APP'nin metabolizma ürünlerindendir. APP geninin yok edildiği farelerde anlamlı bir mortalite ya da morbidite gözlenmiştir. APP'nin nörotrofik ve nöroprotektif aktivitesi olabileceği düşünülmektedir (73).

A β 'nin normal fonksiyonu ise bilinmemektedir. Solübl amiloid fibrillerinin oluşması, AH'deki ilk patolojik olay olabilir ve nöritik plak oluşumuyla sonuçlanabilir. Bütün transmembran proteinlerde olduğu gibi APP'nin de hücre içi karboksi ucu, membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır. A β , APP'nin membran içi 28 aminoasitlik bölgesini de içeren bir parçasıdır. APP bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere α , β ve γ sekretaz adları verilir. α -sekretaz APP'yi A β 'nin yaklaşık olarak ortasından keser. Bu kesim sonunda çözülebilir A β yerine APP ya da sAPP adı verilen ekstraselüler yeni protein meydana gelir. Bu molekülün hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik olumlu etkileri gösterilmiştir. Oysa, diğer iki enzim (β ve γ -sekretazlar), APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksi ucundan (γ -sekretaz) böler ve ürün olarak A β oluşur. Oluşan A β 'lar 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır.

Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur (74).

Takiben amiloid β diffüz plaklar halinde agrege olur ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşür (75).

AH'li olguların beyinlerinde meningeal kan damarlarında A β tespit edilmiştir. Erken demansı olan olguların beyin dokularında artmış Amiloid β 42 ve Amiloid β oligomerleri bulunur ve bu düzeyler kognitif azalma ile koreledir (76,77,78).

Bu bulgular, AH'deki nörotoksitenin nedeninin amiloid plaklar değil, küçük A β oligomerlerinin olduğu hipotezini desteklemektedir (79,80).

Öte yandan A β normalde de oluşan bir üründür (81,82).

Bu da henüz anlaşılmamış olsa da fizyolojik bir fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir. APP mutasyonları, ya toplam amiloid β üretimini ya da daha amiloidojenik form olan amiloid β -42 üretimini artırır (83,84).

AH'de α - sekretaz yolu baskılanırken, dengenin β ve γ -sekretaz yollarına saptığı ileri sürülmektedir. β - sekretazın son yıllarda geni de bulunarak karakterize edilmiş ve BACE (Beta-Site APP Cleaving Enzyme) adı verilmiştir. AH'nin bilinen bütün genetik mekanizmaları amiloid β oluşumunu artırmaktadır. Genetik mekanizmalar neticesinde ya substrat olan APP miktarında artış olması ile (Down sendromu) ya da APP'den A β üreten β -sekretaz veya γ -sekretaz aktivasyonuna bağlı aşırı üretim olması sebebi ile A β miktarı artar. Oysa, tau proteini genindeki mutasyonlar AH dışı dejenerasyonlara da neden olmaktadır. Normal bireylerde APP işlenmesinde bu 3 yol da kullanılırken, büyük ölçüde 60 yaşından itibaren, ileride demans geliştirecek olsun olmasın, herkeste β ve γ -sekretaz ürünü A β temizlenemeyip plaklarda birikmeye başlar. İlk birikim NFY'lerin aksine limbik sistemde değil, neokortekste olur ve gevşek plaklar halindedir. Bunlar, lokal nörotoksik etkilere sahip olan β kıvrımlı transforme olmuş amiloid değildir. Zararsız A β içeren gevşek plakların β kıvrımlı zararlı yoğun plaklara dönüşümünü açıklayan bir dizi teori vardır. Gevşek plaklarda A β birikimi oksidatif stres ve serbest radikallerin oluşumuna, bu faktörler de plakların fiziksel değişimine yol açıyor olabilir. Öte yandan, gliosis ve mikrogial aktivasyon ile meydana gelen inflamatuvar değişiklikler de plakların yoğunlaşmasına sebep olabilir. Nöritik olmayan katı plaklar demansı olmayan beyinlerde de görülebilir. Katı plakların lokal nörotoksitesi, hücre

ölümü ve nöritik dejenerasyona neden olur. Bu aşamadan sonra dejenere nöritler içeren katı plaklara nöritik plaklar adı verilir. Nöritik plaklar, nöritik olmayan katı plakların aksine, yalnızca demanslı beyinlerde görülür. Nöritik bileşen, sinaptik artık ve nörofilamanlardan oluşur ve çoğu aynı zamanda tau için de pozitif immünreaksiyon gösterir. Tau(+) plaklarda nöritik bileşenin NFY içeren nöronların kalıntıları olduğu söylenebilir. Böylelikle bölgesel olarak farklı başlangıç yatkınlıklarına sahip olan NFY ve SP'ler hastalığın seyri içinde tau (+) plaklar halinde yan yana gelmiş olurlar. Nöritik plak oluştuktan sonra inflamasyon, eksitotoksikite ve muhtemelen apoptozisten oluşan sekonder kaskad ek hasar oluşmasına aracılık eder (84).

NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile 'tau' proteinidir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül ilişkili proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır (2,85,86).

Aksonlar boyunca gerekli organelleri ve sinaps için mitokondriyayı da içeren diğer faktörleri sağlamak üzere anterograd ve retrograd transport sağladığı saptanmıştır (87,88).

Tau fonksiyonu kinazlar ve fosfatazlar tarafından fosforilasyon/defosforilasyon ile düzenlenir (89).

AH patogeneğinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar (2,85,86).

Eğer fosforilasyon devam ederse tau mikrotübülden ayrılır, sinaps gerekli materyalleri alamaz potansiyel olarak nöronal ölümle sonuçlanır (90).

Bağlanmamış fosforilize tau çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir. Bu sürecin yıllar süren uzun bir dönem olduğu düşünülmektedir. NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile koreledir (2,85,86).

Normal yaşlılık sürecinde limbik (entorhinal ve hippokampal) NFY sayısı ile kronolojik yaş arasında korelasyon gösterilmiştir. AH'de demans ağırlığı ve süresiyle

paralel biçimde NFY'ler entorhinal korteksten önce paralimbik alanlara, sonra heteromodal neokortikal alanlara yayılırlar. Patolojik olarak NFY'lerin bu bölgesel yayılımı, klinikte normal yaşlanma, HKB, hafif ve ağır demans evrelerine karşılık gelir.

Nörofibriller yumaklar ve plakların yanı sıra, gliosis-inflamasyon, nöron ve sinaps kayıpları, aksonal ve dendritik morfolojik değişiklikler, kortikal kolinerjik innervasyon ile diğer nörotransmitter sistemlerdeki kayıplar AH nöropatolojisinin diğer bileşenlerini oluştururlar (2,90,91).

AH'de nöron kaybı entorhinal korteksten başlar. Limbik sistemi takiben superior temporal sulkusta tespit edilir. Nöron kaybının zaman içinde ilerleme ve anatomik yatkınlık tarzı genel anlamda NFY'nin tarzına benzer. NFY ile nöron sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon vardır. Bununla birlikte nöron ölümünden tek başına NFY'ler sorumlu tutulamaz. Amiloid nörotoksitesi ve transsinaptik dejenerasyon, hücre ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer etkenlerdir. Hücre ölümünün bir başka mekanizması olarak da apoptozis ya da programlanmış hücre ölümü üzerinde durulmaktadır (55).

Sinaps kaybı kortikal biyopsi örneklerinde klinik demans ağırlığıyla en yüksek korelasyon gösteren yapısal değişikliklerin başında gelir. Sinaptofizin gibi sinaptik proteinlerin miktarlarının demans ağırlığıyla korelasyonu gösterilmiştir. Sinaps kaybı daha çok NFY ve nöron ölümünün anterograd Wallerian dejenerasyon sonucu sekonder etki ile açıklanır. Ancak primer hasarın sinapslarda olması ve bozukluğun retrograd olarak hücre gövdesine taşınarak, NFY oluşumu ve nihayetinde hücre ölümüne yol açması da olasıdır (55).

AH'de primer defisit beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerinde bozulmasıdır. Asetilkolin sentezinden sorumlu olan kolin asetil transferaz seviyesi, hipokampus ve neokortekste %58-90 azalmıştır. Yapılan çalışmalarda A β oluşumunun ve nörotoksitesinin artması ile kolin asetiltransferaz enziminin etkili olduğu nikotinik ve muskarinik reseptörlerinin stimülasyon kaybının in vitro etkileri gösterilmiş, A β 'nin sentez ve salınımının da enzimin postsinaptik etkinliğini azaltabileceği ortaya konmuştur. AH'de kolinerjik kaybın kendisi de amiloid plak oluşumuna katkıda bulunan özelliklerdendir. A β da muhtemelen kolinerjik kaybı artırarak bir kısır döngü ortaya çıkarmaktadır (92).

Diğer nörotansmitterler (örn. norepinefrin, glutamat ve kortikotropin salgılatıcı faktör) de kognitif disfonksiyonda etkili olabilir (93).

NFY ve amiloid plaklara, astroglial ve mikroglial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanları ve proteazlar gibi inflamasyon sürecine katılan birçok maddenin varlığının saptanmış olması AH'de inflamatuvar süreçlerin ve glial aktivasyonun da patojenik sürecin bir parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. A β birikiminin mikroglial ve astroglial hücreleri aktive ettiği anlaşılmaktadır. Öne sürülen patojenik mekanizmalardan biri amiloid peptid ve inflamatuvar uyaranlarla aktive olan mikroglial hücrelerden sitokinlerin salgılanması, akut faz reaktanları ve komplemanın aktive edilmesiyle inflamasyon oluşması, salınan proinflamatuvar sitokinlerin ve nörotoksinlerin nöronal hasara yol açması ya da şiddetlendirmesidir (94,95).

AH'de Ca⁺² hipotezi, A β 'nın kognisyonunda rol alan nöronal Ca⁺² sinyal yollarını zararlı bir şekilde değiştirdiğini ortaya koymaktadır (96,97).

Nörotoksik A β oligomerleri Ca⁺²'un hücreye girişini artırır ve endoplazmik retikulum depolarından Ca⁺² salınmasına katkıda bulunabilir (96,98).

Ca⁺²'nin bu disregülasyonu, AH'nin progresyonunda görülen bellek defisitleri ile ilişkilidir (96,99).

A β 'nın, Ca⁺² sinyalizasyonundaki etkisi, beyinde inflamatuvar yanıtları tetikler (99).

Ca⁺² seviyelerinin ve sinyalizasyonun kronik düzensizliği AH'nin sonraki evrelerinde görülen nörodejenerasyona katkıda bulunabilir (96,97,98,100,101,102,

2.1.5. Alzheimer hastalığı, inflamasyon, apolipoprotein A1

Santral sinir sistemi inflamasyonunun iki temel hücresi mikroglial hücreler ve astrositlerdir. Sitokinler, kemokinler, kompleman molekülleri, siklooksijenazlar (COX), serbest radikaller, akut faz proteinleri, pıhtılaşma ve fibrinolizden sorumlu moleküller inflamasyonun moleküler elemanları olarak özetlenebilir (94).

AH'nin patogenezinde yer alan A β birikiminin, mikroglial ve astrositik hücre aracılı inflamatuvar cevaptan sorumlu olduğu, sinyal yollarını aktive ettiği ve nörodejenerasyona yol açtığı bilinmektedir (94,103).

Mikroglial hücreler, mesodermal kökenli makrofajlardan türerler. Temelde immün defans özelliği gösteren bu hücrelerin fagositoz ve çöpçü hücre vasfı, normal bir beyinde hücre koruma görevi görürken; AH'de, nörotoksisitenin ortaya çıkmasından sorumlu olabilmektedir (104).

Bu etki, A β 'nın kendisinden kaynaklanan kemotaktik sinyalin ve diğer pek çok sitokin, kemokin ve aktif kompleman parçasının sorumlu olduğu bir mekanizmayla, mikroglial hücrelerin, A β depozitleri çevresinde kümelenmeleri ile başlar (105).

Güncel çalışmalar, A β sinyali ile periferik makrofajların da kan beyin bariyeri (KBB)'ni aşarak, SSS'ne geçtiğini ve amiloidi fagosit ettiğini desteklemektedir (106).

Çok çeşitli çöpçü reseptörlerin ekspresyonu ile A β yüzeyleri ile adezyon yapan fagositik hücrelerden pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ), kemokinler (IL-8, makrofaj inflamatuvar protein 1/MIP1, monosit kemo-atraktant faktör protein 1/MCP1), kompleman faktörleri (C1q, C3, C4, C9) ve bir büyüme faktörü olan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salınır (105,107,108,109,110).

A β , mikroglial hücre yüzeyindeki major histokompatibilite kompleks 1-2 (MHC 1-2) ekspresyonunu da indükleyebilme özelliğine sahiptir (111).

Öte yandan; mikroglial hücre, A β 'nın indüklediği nitrik oksit sentetaz enziminin (NOS) etkisi ile doğrudan reaktif oksijen radikalleri üretebilmekte ve nöron toksisitesi oluşturabilmektedir (112).

Mikroglial hücreler ile plak formasyonu arasındaki ilişkiye dair pek çok spekülasyon varsayım mevcuttur. İlk bakışta, A β fagositozu faydalı gibi görünse de, ortaya çıkan nöral dejenerasyon bu ilişkiyi sorgulatar niteliktedir. Öte yandan, mikroglial hücrelerin diffüz plaklardan ziyade, nöritik plaklar çevresinde daha yoğun olarak bulunması, A β 'nın bu dönüşümde rolü olabileceğini telkin etmektedir. Beyinin amiloid yükünün, amiloid birikimi ve klirensi arasındaki dinamik dengenin bozulmasından ileri geldiği bakış açısı ile; amiloidin fagositozu, parçalanması ve depolanmasında görev alan mikroglial hücrelerin, bu açıdan da plak evriminde esansiyel olduğu söylenebilir (94).

Hastalığın erken dönemlerinde, A β klirensinde görev alarak, gelişmekte olan histopatoloji karşısında yararlı olabileceği speküle edilen mikroglial aktivasyon;

kronik evrede, A β artışı ve olası tau fosforilasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bu doğrultuda, AH'deki inflamasyonun, hastalığın nedeni olması ya da ikincil bir fenomen olarak patofizyolojik sürece katılması hususunda tartışmalar devam etmekte ve anti-inflamatuvar tedavi stratejileri sorgulanmaktadır (103).

Non-steroid antiinflamatuvar tedavilerle başlatılan klinik çalışmalardan elde edilen ilk negatif verilere rağmen farklı yaş gruplarında, kullanım dozu ve süresinde yeni protokollerin umut vaad ettiği düşünülmektedir (103,113,114,115,116).

Astrositler, santral sinir sistemi (SSS)'nin bağ dokusu ve iskelet fonksiyonundan, sinaptik işlevine kadar geniş bir spektrumda SSS'nin nöronal bütünlüğünden sorumludurlar. Mekanizması çok net olmamakla birlikte, A β 'nın astrosit hücrelerini de aktive ettiği bilinmektedir. Aktive astrosit, A β fagosit ederek parenkimde birikim gösteren A β 'yı uzaklaştırmakta; A β çevresinde yoğunlaşarak muhtemel hücre koruyucu bir duvar örmektedir (117).

Öte yandan, astrositlerde, Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) transkripsiyon faktörü ilişkili pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve reaktif oksijen ürünlerinin sentezi de gerçekleşir (118,119).

Ayrıca, interlökinlerle indüklenen, amiloid plaklarla yakın ilişkili bir akut faz proteini olan α 1-antikimotripsin (α 1 ACT) ekspresyonu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (120).

Apolipoproteinlerin Alzheimer hastalığının patolojisi ile bütünsel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (121).

ApoE durumunun AH'de etkileri bilindiği gibi, Apolipoprotein A1 (ApoA1) değişiklikleri AH progresyonuna katkıda bulunur.

ApoE, ApoJ ve ApoA1'i içeren birçok A β -bağlayıcı proteinin amiloid depozitlerinde biriktiği bilinmektedir (122).

ApoE gibi, ApoA1, kolesterol taşınmasında ve aynı zamanda inflamasyonun regülasyonunda büyük rol oynamaktadır (123,124,125,126,127).

Çalışmalar sağlıklı kontrollere kıyasla AH'li hastaların plazmalarında ApoA1 seviyelerinin azaldığını göstermiştir (128,129).

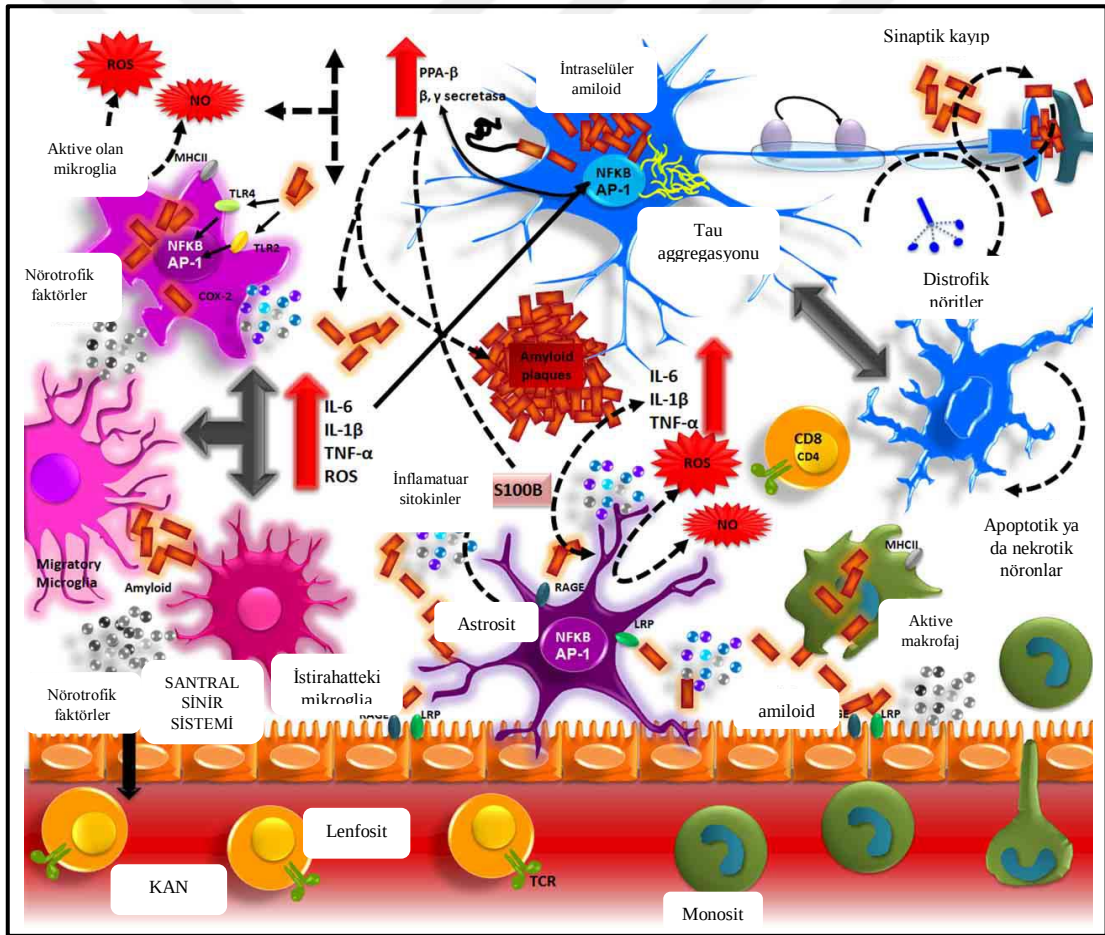
AH'nin fare modelinde, ApoA1 aşırı ekspresyonu öğrenmeyi ve bellek fonksiyonunu korurken, ApoA1 eksikliğinin bellek defisitlerini artırdığı gösterilmiştir (130).

Çalışmalar ApoA1'in A β 'ya bağlandığını, amiloid plaklarda mevcut olduğunu ve in vitro A β kaynaklı toksisiteyi önleyerek AH patolojisinde ApoA1'in rolü olduğunu göstermiştir (131,132,133).

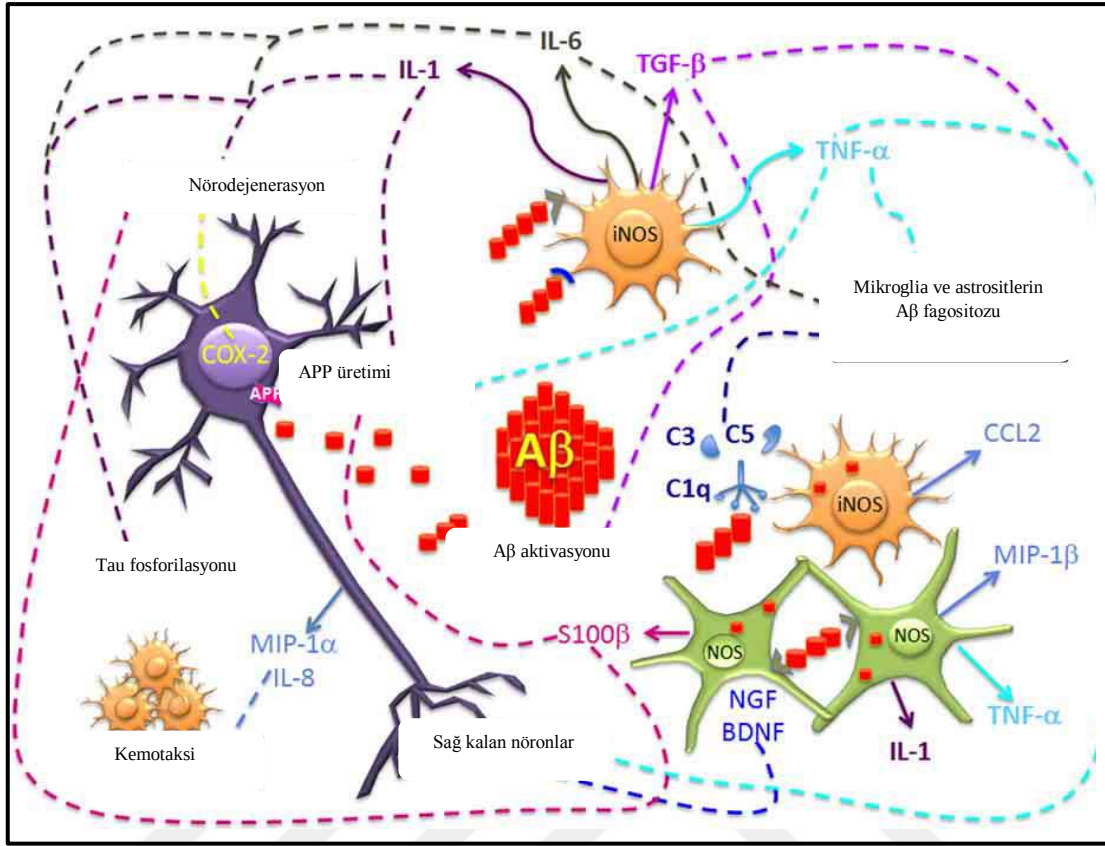
Yüksek AH riski taşıyan ApoE4 aleli, daha düşük ApoA1 düzeylerine sahiptir (134).

ApoA1 oksidasyonu, kan-beyin bariyerini geçebilen inflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü- α 'nın (TNF- α) periferik seviyelerinin yükselmesine yol açar (125,135,136).

ApoA1'in azalmış plazma düzeyleri, geç başlangıçlı AH ile ilişkilidir ve hastalığın şiddeti ile yüksek oranda korelasyona sahiptir (128,129).



Şekil 2.1. Alzheimer hastalığında inflamasyon (Marco A. Meraz, et al. *Inflammatory process in Alzheimer's Disease* 2013'ten adapte edilmiştir).



Şekil 2.2. Aβ birikimiyle tetiklenen mikrogial ve astrosit aktivasyonu inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve nörodejenerasyon (Marco A. Meraz, et al. *Inflammatory process in Alzheimer's Disease* 2013'ten adapte edilmiştir).

2.1.6. Alzheimer hastalığı ve oksidatif stres

Serbest radikaller, eşleşmeyen bir elektron içeren kimyasal türlerdir ve hem fizyolojik hem de patolojik süreçler sırasında oluşurlar.

Reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik konsantrasyonlarda (hücre döngüsü regülasyonu, fagositoz ve enzim aktivasyonu) çeşitli hücreler ve sinyal yollarında önemli bir rol oynasa da, aşırı ROS oluşumu, DNA, lipid ve protein hasarı gibi çeşitli zararlı etkilere neden olur (137,138,139,140).

ROS/RNS üretimi, in vivo olarak aerobik süreçlerin doğal ve yararlı bir sonucudur (141,142,143,144,145).

Mitokondrideki metabolik süreçler ROS'un bir kaynağıdır (146,147).

Özellikle mitokondrial otofaji, ROS üretiminin ana kaynağı olarak kabul görmektedir (148).

Oksidatif stres, oksidanlardaki artış ve/veya antioksidan savunmadaki düşüşlerle oksidatif bir dengesizlik durumunda ortaya çıkar (149,150,151).

Antioksidan savunma, ROS/RNS'nin (Reaktif oksijen türleri/Reaktif nitrojen türleri) normal fizyolojik koşullarda kontrol altında tutulmasına yardımcı olur (143).

Bununla birlikte, ROS enzimatik ve non- enzimatik antioksidanlar olarak bilinen savunma mekanizmaları tarafından temizlenmektedir.

Bu oksidan-antioksidan durumundaki bir dengesizlik hücre hasarının derecesini belirleyebilir.

ROS nedeniyle oluşan oksidatif hasar, nörodejeneratif hastalıkların, kanserin, diyabetin ve yaşlanmanın patogeneğinde rol oynamaktadır (152).

Düşük anti-oksidan savunmaları, yüksek oksijen tüketimi ve labil hidrojen atomları içeren lipid doymamış açıl zincirlerini içermesi nedeniyle beyin oksidatif hasara duyarlıdır (150).

Yüksek metabolik durumları gereği glial hücrelerin ve nöronların oksidatif strese karşı duyarlılığı daha fazladır. Düşük beyin rejenerasyonu ve beynin yetersiz antioksidan potansiyeli, oksidatif strese daha fazla maruziyete neden olur (153).

Yaşlanmakta olan beyin daha da fazla duyarlı hale gelmektedir (154,155,156).

Yaşlanma sırasında, mitokondriumdaki biyomoleküllerin progresif oksidatif ve nitrozatif hasarı, ROS / RNS üretiminde artışa ve antioksidan savunmalara daha da zarar verir. Metabolik süreçler gittikçe daha az etkin hale gelir ve nöronal sağkalım korunamaz hale gelir (158,159,160,161).

Yaşlanma ile sözü edilen AH risk faktörlerinin ve patolojik özelliklerin kombinasyonları, AH gelişimi için risk oluşturan olaylar kaskadı şeklinde ortaya çıkar. Bu nörodejeneratif yollardan biri oksidatif strestir (149,150,162,163,164).

Oksidatif stres, AH patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (142,162,165,166,167).

AH patogenezi için oksidatif strese neden olan mekanizmalar; mitokondrial disfonksiyon, mitokondrial otofaji, amiloid plaklar, tau agregasyonu, (superoksid, hidrojen peroksid, hidroksil, NO gibi) reaktif oksijen bileşiklerinin aşırı üretimi, yetersiz antioksidan savunma, yüksek metabolik durum, artan superoksid radikale bağlı mikrogial aktivasyon, demir birikimi ve bozulmuş kalsiyum homeostazıdır (168).

Tüm bu yollarla oluşan reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla gelişen nöronal ölüm, membran, akışkanlık, permeabilitede oluşan değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (169).

AH'deki mitokondriyal hasar, aşırı ROS oluşumuna neden olur ve ATP üretimini düşürebilir (170,171).

Geniş kapsamlı çalışmalar, AH'deki oksidatif stres aracılı nörodejenerasyonda süperoksit anyonu, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve nitrik oksidin rolünü göstermiştir (172,173).

A β , AH hastalarında nörodejenerasyonun önemli bir faktörü olarak kabul edilmiştir ve beyinde oksidatif stres oluşturarak etki etmektedir (149,174)

A β peptidinin, oksidatif hasara neden olan serbest radikallerle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (162,167,175,176,177).

Yapılan çalışmalarda AH hastalarının periferik dokularında lipid peroksidasyonu ve yetersiz enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar gösterilmiştir (178,179).

AH hastalarının beyinde, özellikle temporal lob bölgesindeki yüksek lipid peroksidasyon belirteçleri gösterilmiştir (180,181,182).

Ayrıca amiloid plak ile 4-hidroksinonenal ve malondialdehid gibi lipid peroksidasyon belirteçleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (183).

Hipokampusun entorhinal korteks ve CA1 bölgesi oksidatif strese neden olan iki önemli serebral bölgedir (184).

Ayrıca süperoksit dismutaz aktivitesinin hipokampus ve amigdala'nın CA1 bölgelerinde arttığı gösterilmiştir (185).

Çalışmalar AH hastalarının beyinde demir birikimini araştırdı ve bir geçiş metali olarak Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikali üretebildiği bulundu (186,187).

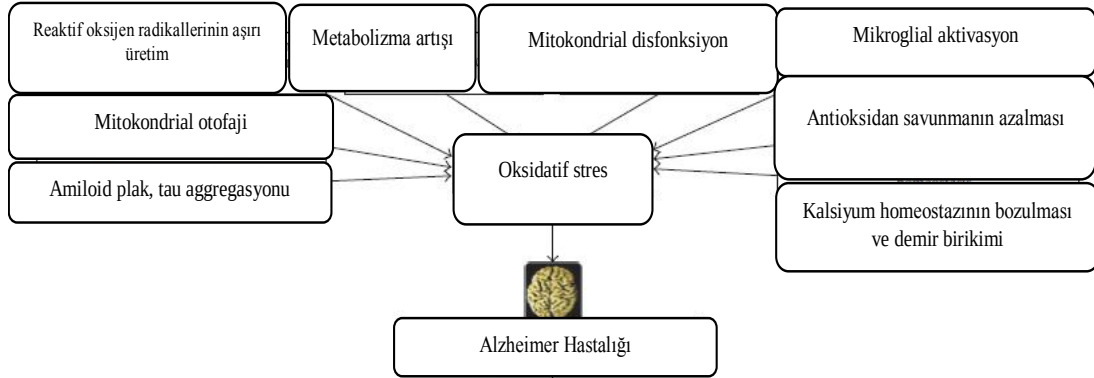
AH'li hastaların beyinde demir birikimi kanıtlanmış olup, AH teşhisi konan hastalarda demirin neden olduğu oksidatif stres, nörodejenerasyondan sorumludur (188).

Ayrıca, A β , demir ile bağlanarak oksidatif stresi arttırabilmektedir (189).

Yağda çözünürlüğü yüksek antioksidan olan Vitamin E, A β tarafından indüklenen oksidatif hasarı inhibe eder (190).

Melo ve ark. tarafından antioksidanların eklenmesinin nöronal kültürde asetilkolin esterazın aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (191)

AH’de oksidatif stresin nedenleri Şekil 2.3’te verilmektedir.



Şekil 2.3. Alzheimer hastalığında oksidatif stresin nedenleri (Shanmugam Manoharan et al. *The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016'dan uyarlanmıştır).

2.1.7. Klinik

AH'nin varlığı, 100 yıldan uzun zamandır bilinmektedir, ancak semptomları, nedenleri, risk faktörleri ve tedavi araştırmaları son 30 yıl içinde ivme kazanmıştır. Araştırmalar Alzheimer hastalığında biyolojik değişiklikler hakkında çok şey ortaya koymuş olsa da, etkilenen bireyler arasında neden farklı hızlarda ilerlediği, hastalığın önlenmesi, ilerlemesinin yavaşlatılabileceği ya da durdurulabileceği ile ilgili gelişmeler henüz keşfedilmeyi beklemektedir (1).

Alzheimer hastalığının en sık başlangıç semptomu giderek kötüleşen yeni bilgileri kayıtlama yeteneğidir. Diğer yaygın belirtileri, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bellek kaybı, planlama veya sorun çözme, karar verme zorlukları, işyerinde ya da evde öğrenilmiş görevleri tamamlama zorluğu, zaman - yer konfüzyonu, görsel imgeler ve mekansal ilişkileri anlamada zorluk, konuşma içeriği ile ilgili sorunlar, iş ya da sosyal faaliyetlerden çekilme, ilgisizlik ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarıdır. Az görülen semptomlar anosmi, uyku bozuklukları ve nöbetlerdir. Depresyon AH'li bireylerin %50'sinde görülür (1,33).

Kognitif alanda AH tipik olarak sinsi başlayan ve yavaş yavaş ilerleyen bir amnezi ile karakterizedir. Limbik veya hippokampal tipte olduğu bilinen bu amnezinin en büyük özelliği yeni bilgilerin kaydedilmesinde ortaya çıkan güçlölüdür. Hastalar çok yakındaki (örneğin birkaç dakika ya da birkaç saat önce olan olayları, söylenenleri hatırlayamazlar. Bunun sonucunda dakikalar içinde aynı soruları tekrar sorarlar, ya da aynı şeyleri tekrar anlatırlar. O gün ya da son birkaç gün içinde olan olayların tümünü ya da detaylarını hatırlamayabilirler, hangi olayın ne zaman olduğunu karıştırabilirler. Nereye koyduklarını hatırlamadıkları için kişisel eşyaların kaybı sıktır. Bu şekilde yakın geçmişı hatırlayamayan hastaların uzak geçmişı, örneğin gençlik dönemlerinde olanları ince ayrıntılarıyla anlatabilmeleri göze çarpar. Tipik olarak bellekte geriye doğru bir yıkım vardır: en son öğrenilen bilgiler, olaylar, yetiler ilk önce kaybedilirken mental gelişim esnasında ilk öğrenilen bilgiler en son unutulurlar (31).

Kognitif işlevler arasında bellek ilk ve en ağır tutulan alan olmakla birlikte, zaman içinde giderek diğerkognitif işlevler de bozulur. Dil işlevlerinde erken dönemlerde en sık görülen sorun anomik afazidir; hastalar özellikle sık kullanılmayan kelimeleri bulmakta güçlük çekerler, bu kelime ya da isimleri tarif ederler, konuşurken duraksamalar yaşarlar. Giderek cümle yapısı da bozulmaya başlar, hastaların algılamaları ve kompleks cümleleri anlamaları da bozulur ve ilerleyen dönemlerde birçok hastada akıcı, global afaziye benzeyen bir tablo ortaya çıkar (31).

Görsel-uzaysal işlevler erken dönemlerde göreceli olarak korunmuşken giderek yer oryantasyonunda bozulma, bilinen mekan veya sokaklarda yol kayıpları, ilerleyen dönemlerde hastanın kendi evini tanıyamaması ortaya çıkar. Basit dikkat fonksiyonları da erken dönemde göreceli olarak iyiiken giderek bozulur, hastalar dikkatlerini toplamakta, bir makale okuma, bir film seyretme ya da bir diyalogu sürdürmede, konstantre olmakta güçlük çekerler (31).

Yürütücü işlevler kapsamında ilk bozulan içgörüdür: hastaların büyük kısmı unutkanlıklarının farkında değildirler, sorulunca da sıklıkla herkeste olan kadar hafif bir unutkanlıkları olduğunu söylerler, hekime gitmek istemezler. Giderek planlayabilme, öngörebilme, sonuç çıkarabilme, bağlantılar kurabilme gibi işlevler de bozulur (31).

Kognitif tutulumun yanında Alzheimer hastalarının çok büyük kısmında davranışsal belirtiler de ortaya çıkarlar. Başlangıç döneminde en sık görülen bozukluk kişilik değişiklikleridir: hastalar daha sessiz, daha ilgisiz olup içlerine çekilmeye başlarlar, bir kısmında çok çabuk ve orantısız agresyonlar ortaya çıkabilir. Başlangıç döneminde depresif belirtiler sıktır, bu durum bazen depresyon tanısıyla karışabilir. İlk kez yaşlılıkta ortaya çıkan ve özellikle de ilaç tedavisine dirençli olan depresyonun AH'nin ilk belirtisi olabileceği akılda tutulmalıdır. Hezeyanlar sıklıkla aldatılma, perseküsyon hezeyanları şeklindedir. Halüsinasyonlar hastaların yaklaşık %25'inde ortaya çıkar ve daha çok görsel halüsinasyonlar şeklindedir. Hastalıkta görülen özel bir algı kusuru "imposter" (ya da Capgras) sendromudur. Bu durumda hastalar örneğin eşlerinin gerçek eşleri olmadığını, fiziksel olarak ona benzeyen ancak onun yerine geçmiş birisi olduğunu iddia ederler. Benzer şekilde, evlerinin kendi evleri olmadığını, evlerine gitmek istediklerini söylerler. Alzheimer hastalarının birçoğunda bu tip belirtiler, akşama doğru artarlar; buna "güneş batması" (sun-downing) fenomeni denilir.

Hastaların birçoğunda erken dönemde uykuya dalma zorluğu ya da uyku bölünmelerinden geç dönemde uyku-uyanıklık ritminin tersine dönmesine kadar uzanan çeşitli uyku bozuklukları görülür (31).

Günlük yaşam işlevlerinde ilk bozulmaya başlayanlar daha kompleks olan işlevlerdir. Banka hesaplarının, faturaların takibi, vergi hesaplarının yapılması, para kavramı ve planlanması erkenden bozulabilirler. Kadınlarda yemeklerin tadında tuzunda bozulma, yemek yakmalar, uygun giysi (özellikle yazlık-kışlık, pis-temiz ayrımı) seçimi yapamama görülebilir. Başlangıçta hastalar temel GYA'lerini hatırlatma ile kendileri yapabilirken giderek daha fazla yönlendirme ve yardıma ihtiyaç duyarlar, ileri dönemlerde ise tam bakıma muhtaç hale gelirler (31).

2.1.8. Alzheimer hastalığında tanı

Alzheimer hastalığının tanısı için anamnez ile bilişsel ve davranışsal değişikliklerin öyküsü, psikiyatrik öykü, tıbbi ve aile öyküsü sorgulanır; hastalar bilişsel testler, fiziksel ve nörolojik muayene ile değerlendirilir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilebilir (1).

Alzheimer hastalığı için, tanısal ilk kılavuz 1984 yılında oluşturulmuştur. Bu kılavuzda tanı demans evresine ulaşılması ile (yani günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma ile) konulmakta ve laboratuvar yöntemleri yardımcı olarak yer almaktadır (4).

2011 yılında, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA) ve Alzheimer Derneği Alzheimer hastalığının teşhisi için revize kriterler ve kılavuz önerdi (5,6,192,193).

Bu kriterler ve kılavuzlar ile 1984 yılında Alzheimer Derneği ve Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü tarafından yayınlanan tanı kriterleri ve kuralları güncellendi (4).

2012 yılında, NIA ve Alzheimer Derneği Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar ile ilişkili beyin değişikliklerini tanımlamak ve kategorize etmek için patolojlara yardım edebilecek yeni kılavuzlar önerdi (194).

Yeni kriterler ve kılavuz iki önemli değişiklik içermektedir:

(1) Alzheimer hastalığı, klinik olarak bellek kaybı gelişmeden önce üç aşamada tanımlanır.

Buna karşılık, Alzheimer hastalığı için 1984 kriterleri bellek kaybını içermektedir.

(2) Tanıda biyomarkerların kullanımı önerilir (beyin omurilik sıvısı ve kanda beta-amiloid ve tau düzeyleri Alzheimer için olası biyomarkerlar olarak çalışılan çeşitli faktörler arasında yer almaktadır) (1).

2011 kriterleri ve kılavuzlar tarafından önerilen AH üç aşaması preklinik Alzheimer hastalığı, Alzheimer hastalığına dönüşen hafif kognitif bozukluk (HKB) ve Alzheimer hastalığıdır.

Henüz hastalık belirtileri yok ama Alzheimer hastalığı için erken beyin değişiklikleri var ise (beyin görüntüleme ve diğer biyomarker testleri gibi) bireyin preklinik Alzheimer hastalığı olduğu söylenebilir.

Çok hafif belirtiler var ama yine de günlük görevleri gerçekleştirebilir olanlar AH'ye dönüşen HKB olarak tarif edilebilir.

Semptomları daha belirgin olup günlük görevleri yürütmede müdahale gereken durumlarda Alzheimer hastalığı varlığından bahsedilebilir (1).

2.1.8.1. Preklinik Alzheimer hastalığı

Bu aşamada, hastalığın erken belirtileri olarak bireylerin beyin omurilik sıvısı ve/veya kan biyomarkerları ölçülebilir değişiklikler gösterir, ancak henüz bellek kaybı gibi belirtiler gelişmemiştir.

Bu presemptomatik evrenin AH belirtileri ortaya çıkmadan 20 yıl veya daha önce başlayabileceği belirtilmiştir (195,196,197).

2.1.8.2. Alzheimer hastalığına ilerleyen hafif kognitif bozukluk (HKB)

HKB ile etkilenen bireylerde aile üyeleri ve arkadaşları tarafından düşünme yeteneklerinde ve bellekte hafif gerileme fark edilir ama bu durum günlük faaliyetlerini yürütmek için bireyin yeteneğini etkilemez. Çalışmalar 65 yaş ve üstü %10-20 oranında HKB olduğunu göstermektedir (198,199,200).

HKB belirtileri olan hastaların her yıl %15'i, 3-4 yıl içinde yarısı demansa ilerlemektedir (201).

2.1.8.3. Alzheimer hastalığı demansı

2011 tanı kriterlerinde açıklandığı gibi bu aşama, oldukça belirgin bellek kaybı, dikkat kaybı ve davranışsal belirtiler ile karakterize olup HKB aksine, günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilmektedir (1).

Biyomarker testleri: Teknik olarak biyobelirteç; normal işleyen biyolojik bir süreci, bir hastalığın varlığını ya da ortaya çıkma riskini belirleyen, terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen, biyolojik faktörleri ifade eder.

Bu doğrultuda; biyobelirteçlerden, patofizyolojik süreci aydınlatması ve patoloji ile klinik görünüm arasındaki ilişkiyi aydınlatması da beklenmektedir (202).

2011 kriterleri ve klavuzları iki biyomarker kategorisi belirlemektedir:

- (1) Beyinde beta-amiloid birikiminin seviyesini gösteren biyomarkerlar,
- (2) Beyindeki nöron hasar ve dejenerasyonunun gösteren biyomarkerlar.

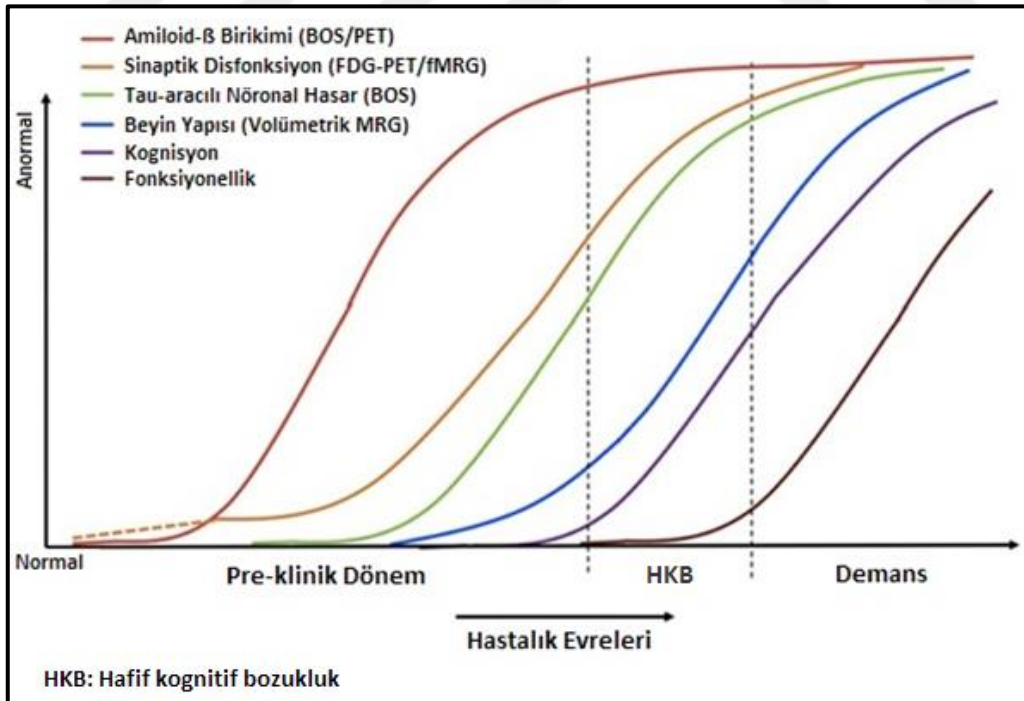
Birinci grup içinde BOS Aβ düzeylerinde düşme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan amiloid görüntülemeye serebral amiloid yükünün artması yer alır. İkinci grup ise nöronal hasarı yansıtan, BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, sinaptik disfonksiyonu yansıtan Florodeoksiglukoz PET (FDG-PET)

ile posteriyor singulat, prekuneus ve temporopariyetal hipometabolizma; nörodejenerasyonu yansıtan yapısal MRG’de medyal temporal ve kortikal atrofidir. Bu modellerin kendi içinde zamansal bir dinamiği mevcuttur. Bu dinamik içinde, amiloidoz işaretleyicilerindeki değişiklikler en önce belirirken; nörodejenerasyon işaretleyicileri FDG-PET, BOS-tau ve yapısal MRG değişiklikleri sırayla belirlemeye başlar (6).

Birçok araştırmacı, gelecekteki tedavilerin AH’nin ilerlemesi ve durdurulması ile beyin fonksiyonlarının korunması yönünde (hastalık modifiye edici tedavi) hastalığın klinik öncesi ve HKB aşamalarında uygulandığında en etkili olacağı düşüncesindedir. Biyomarker testleri bu erken aşamalarda hastalık modifiye tedavi için hangi bireylerin belirlenmesi için gerekli olacaktır.

Ayrıca tedavinin etkilerinin izlenmesi için kritik olacaktır.

Şu anda, AH tanısında biyomarkerların güvenilirliğini doğrulamak ve en iyi biyobelirteci seçmek veya testlerin kombine kullanımı ile en etkili olduğu anlamak için ek çalışmalar gerekli olsa da revize kriterleri ve biyolojik belirteç testlerini destekleyen ön kanıtlar artmaktadır (203-219).



Şekil 2.4. Alzheimer hastalığında biyobelirteçlerinin zamansal görünümü (Jack, C.R., Jr., et al., *Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade*. *Lancet Neurol*, 2010'dan uyarlanmıştır).

2.2. Vitamin D

2.2.1. Vitamin D ve kalsiyum homeostazının fizyolojisi

Vitamin D, kalsiyum homeostazı, kemik mineralizasyonu, immun sistem farklılaşmasında rol oynayan steroid yapıda bir hormondur (220).

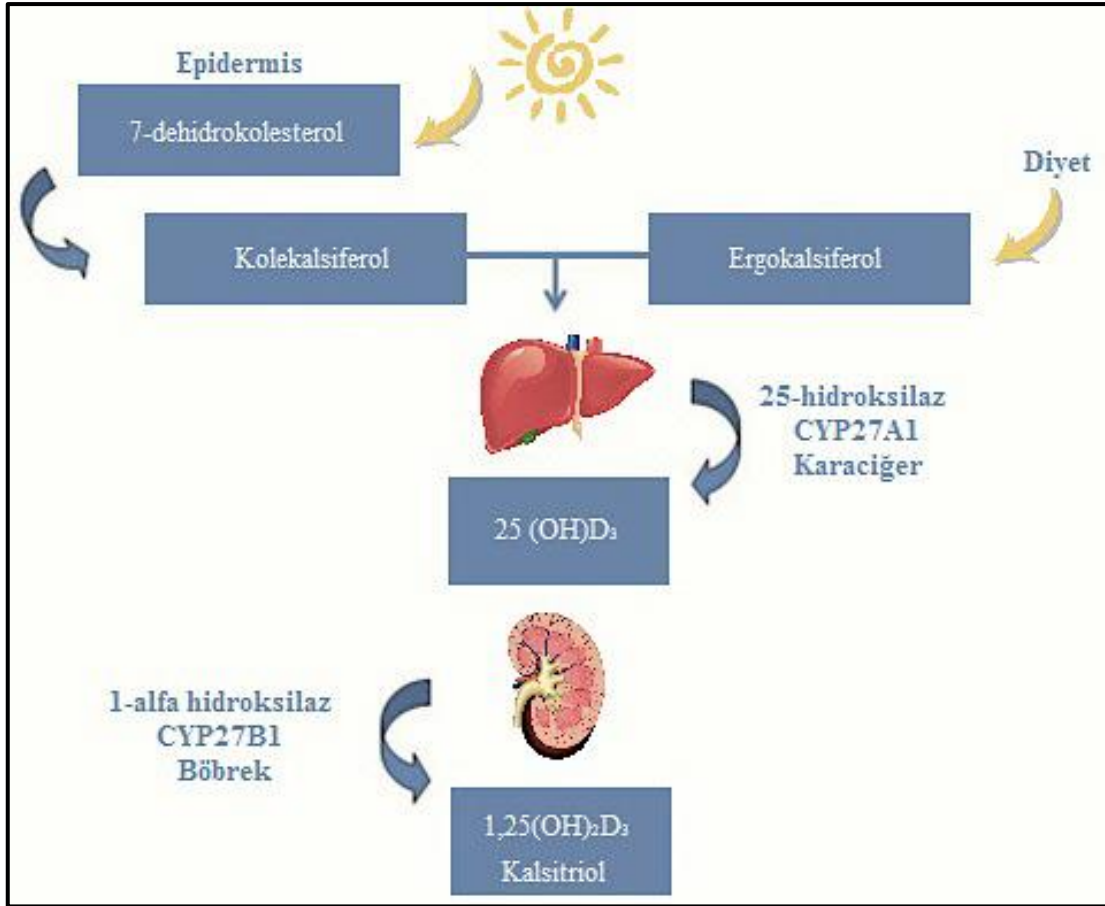
Kolesterolün prekürsörü olan 7-Dehidrokolesteroleden (7-DHC) güneş ışınlarının etkisi ile (UVB) deride sentezlenir. Ciltte vitamin D sentezini etkileyen majör faktörler; mevsim, cilt pigmentasyonu, yaşanan enlem ve yaşlanmadır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan Vitamin D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Deriden sentez ya da diet yoluyla alınan Vitamin D, vitamin bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır ve karaciğere taşınır (221).

Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri (CYP27A1, CYP2J2, CYP3A4) ile 25-hidroksilasyon gerçekleşir. Vitamin D'nin dolaşımdaki ana metaboliti 25(OH)Vitamin D3'tür. Böbreklerde parathormonun (PTH) etkisi ile diğer sitokrom P450 enzimi CYP27B1 ile tekrar hidroksilasyona uğrayarak biyolojik aktif form olan 1,25(OH)₂ Vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Bu enzim böbrekte distal tübüllerden eksprese edilir ve enzimin fonksiyonu kalsiyum, fosfor, iPTH düzeyleri ile düzenlenir. CYP27B1 ayrıca beyinde de eksprese edilir (222).

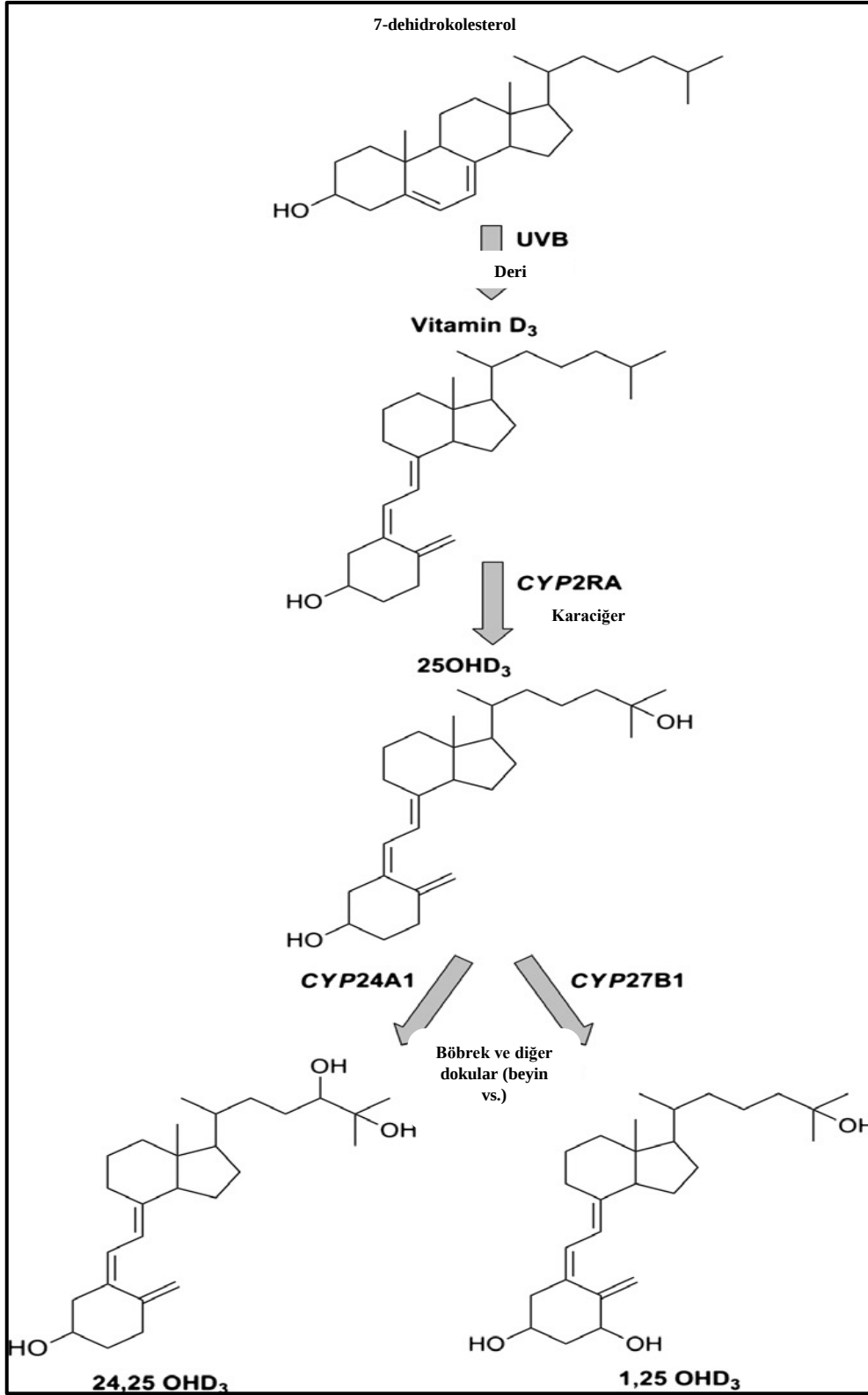
Aktif form olan 1,25(OH)₂ Vit D3; CYP24A1 ile inaktif hale getirilir. Bu enzim düzeyi 1,25 (OH)₂ Vit D3 varlığında düzenlenir. Bu enzim beyinde de bulunur (223).

Aktif hormonun beyinde sentezlendiği ve elimine edilebileceği, Vitamin D 'nin beyinde otokrin ve parakrin yolları içeren bir sinyalizasyonunun olabileceğini düşündürmektedir.

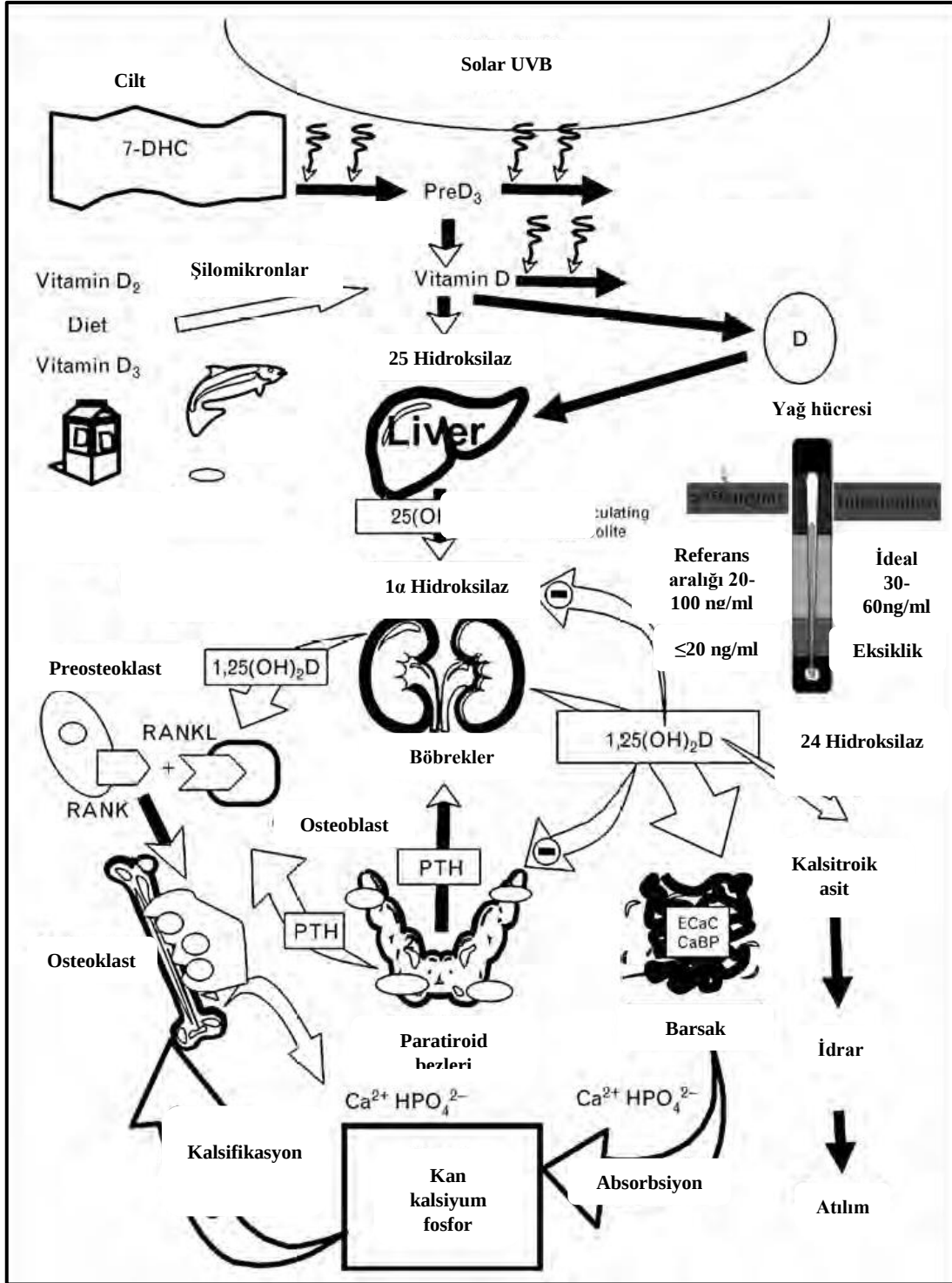
Vitamin D üretimini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile PTH ve kalsitrioldür. Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan fakir beslenme ve hipokalsemi, serum 1,25(OH)₂ Vit D3 düzeyini arttırmaktadır. Bu etki hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH aracılığıyla olmaktadır. Yüksek Vitamin D düzeyleri, renal enzim aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24,25(OH)₂ vitamin D oluşumuna yol açmaktadır. Vücuttan atılımın ileri düzeyde katabolizma sonucu kalsitroik asit şeklinde olduğu bilinmektedir (224,225,226,227).



Şekil 2.5. Vitamin D metabolizması (Vuolo L, et al. Vitamin D and cancer. Front Endocrinol 2012'den adapte edilmiştir).



Şekil 2.6. Vitamin D metabolizması (Darryl W. Eyles et al., *Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease* *Frontiers in Neuroendocrinology* 2013'ten uyarlanmıştır).

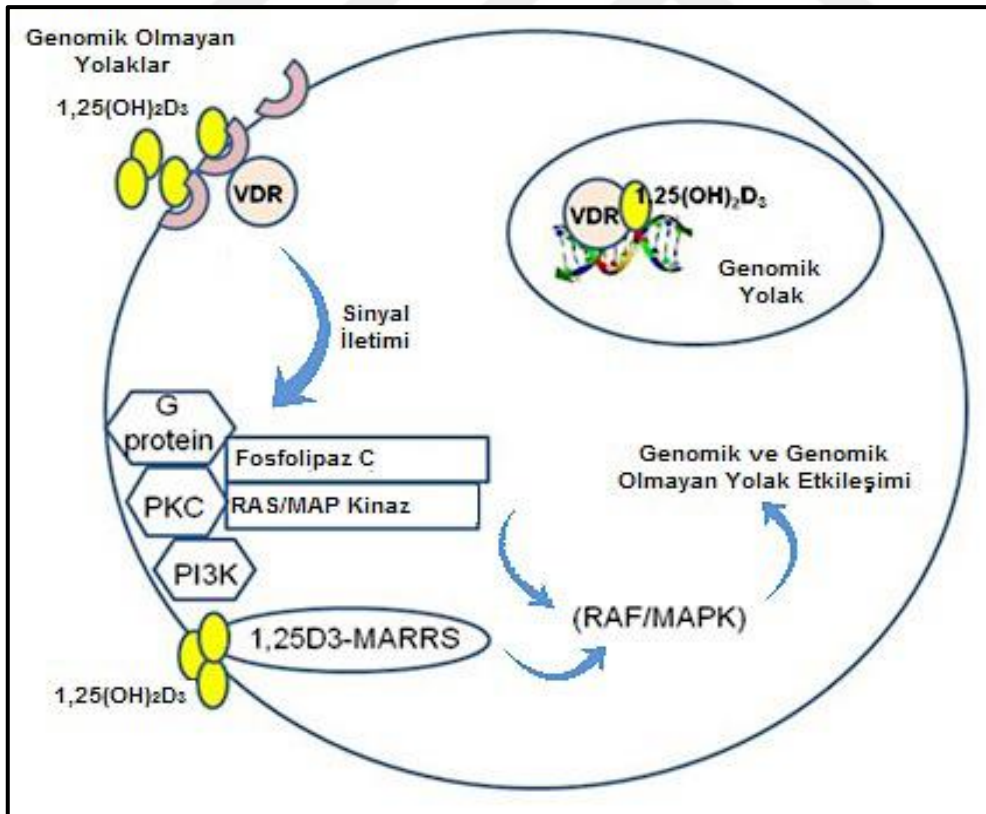


Şekil 2.7. Vitamin D sentezi ve metabolizmasının şematik gösterimi (Hataikarn Nimitphong et al, Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2011’den uyarlanmıştır).

Aktif Vitamin D3'e, yani kalsitriole ait biyolojik etkiler genomik ya da non-genomik yollarla olur. Genomik yanıtlar, nükleer vitamin D reseptörü (VDR) ile ortaya çıkar. Kalsitriol, nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve genlerin fonksiyonunu, protein sentezini indükler (228).

Günümüzde çok sayıda kalsitriol hedef geni tanımlanmıştır (9,227).

Daha hızlı olan non-genomik yolak, protein kinaz C, fosfolipaz C, G protein kenetli reseptör veya fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) gibi bir ya da daha fazla ikincil haberci sistemin devreye girmesini, voltaj bağımlı kalsiyum ya da klor kanalının açılmasının yanı sıra, mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) gibi genomik yolla iletişime geçebilecek sistemleri devreye sokabilir. Bir diğer etkinin de doğrudan bir reseptör olan 1,25D3-MARRS (membran-assosiyе, rapid response steroid binding) ya da bir diğer adıyla Erp57/Grp58'in üzerinden olduğu bilinmektedir (Şekil 2.8) (9,229).



Şekil 2.8. Vitamin D'nin genomik ve genomik olmayan yolları (Vuolo, L., et al., *Vitamin D and cancer. Front Endocrinol* 2012'den adapte edilmiştir).

2.2.2. Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı dışındaki fonksiyonları

Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı dışındaki görevleri arasında, inflamasyon ve immünite mekanizmalarındaki pro-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz kontrolü; tümörögenez karşısında konak defansı sağlaması yer almaktadır (9).

Bu sonuçlar, Vitamin D reseptörlerinin (VDR) çok sayıda dokuda ve hücrede keşfi ile başlamış, günümüzde vitamin D'ye inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda; dejeneratif ve tümöral süreçlerde, kilit bir konum kazandırmıştır (8,9,227).

2.2.3. Vitamin D'nin SSS'deki fonksiyonlarına genel bakış

Vitamin D eksikliğinin, SSS'nin otoimmün hastalıklarından multipl skleroz (MS); nörodejeneratif hastalıklarından AH, Parkinson Hastalığı (PH), amiyotrofik lateral skleroz (ALS); psikiyatrik hastalıklarından duygu durum bozuklukları, psikoz ve şizofreni; gelişim bozukluklarından otizm spektrum bozukluğu gibi hastalıklarıyla ilişkili olduğu güncel çalışmalarda kabul görmektedir (224,230,231,232).

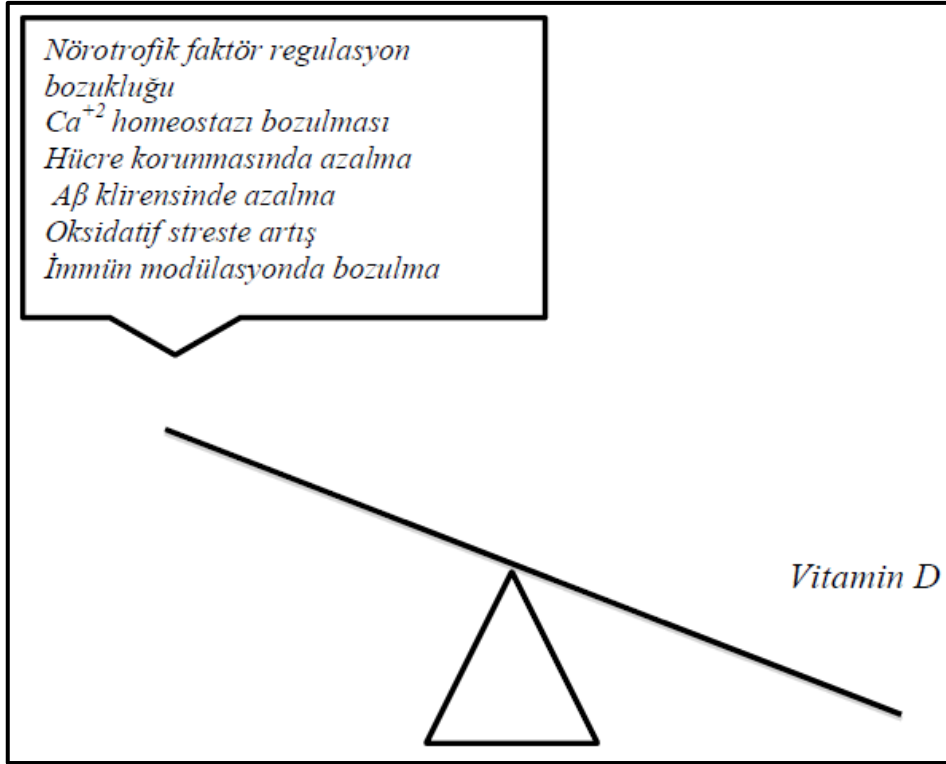
Vitamin D eksikliğinin SSS patolojileriyle olan bu ilişkisi, Vitamin D'nin nörotrofik, hücre koruyucu, immünmodülatör etkileri ve nörotransmisyon modülasyonundaki işlevi ile açıklanmaktadır (233,234,235,236,237).

2.3. Alzheimer Hastalığı ve Vitamin D ilişkisi

Son yüzyılda, AH'nin altında yatan mekanizmayı aydınlatmaya dayalı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bugün bile, AH'nin ilerleyici nörodejeneratif bir süreç olarak tanımlanması; nörokimyasal, nöropatolojik ve genetik temellerle açıklanmaya çalışılan nörodejenerasyon sürecinde hala çok sayıda tamamlanmamış parçanın olmasından ileri gelmektedir (238).

Son dönemde Vitamin D'nin beyin fonksiyonlarında üstlendiği roller dikkati çekmiş; Vitamin D yollarında ortaya çıkan bir problemin, A β toksisitesiyle ortaya çıkan hücrel patolojileri taklit ettiği gösterilmiştir. Nitekim, bu bulgular, AH'nin uzun dönem bir hormonal dengesizliğin sonucu gelişebileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır (13).

Bu görüşün ortaya çıkışında etkili olan mekanizmalar, Vitamin D'nin SSS'ndeki varlığı ve işlevleri üzerinden aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:



Şekil 2.9. Vitamin D'nin SSS'ndeki varlığı ve işlevleri.

2.3.1. Vitamin D metabolizmasının santral sinir sistemi içerisindeki varlığı

Vitamin D ve SSS arasındaki ilişki ilk defa 80'li yılların başında incelenmeye başlanmıştır. 1,25(OH)₂ Vit D₃ için beyinde çok sayıda bölgede reseptör saptayan Stumpf ve arkadaşları, kalsiyum homeostazında santral bir modülasyonun yanı sıra, olası diğer fonksiyonları da tartışmaya açmışlardır (239).

Musiol ve arkadaşları, 1992 yılında, Siberyan bir hamsterda (*Phodopus sungorus*) 1,25(OH)₂ VitD₃'ün septal, substriatal ve amigdaloid bölge nöronlarında nükleer bağlanmasını göstermiş (240);

Veenstra ve arkadaşları, 1998 yılında, gelişmekte olan fetal ratların (12 - 21. gestasyon haftalarında), SSS içinde nöroepitelyumda daha yoğun olmak üzere spinal kord ve dorsal kök ganglion hücrelerinde 1,25(OH)₂VitD₃ reseptörlerini, diğer bir tanımlamayla VDR'lerini saptamışlardır (241).

Prufer ve arkadaşları, 1999 yılında immünoreaktif monoklonal ve polikonal antikorlar ile ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; mezopontin bölge, diensefalon, korteks, spinal kord ve limbik sistem de bazı hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarında değişen oranlarda VDR'leri göstermişlerdir (242).

VDR'lerin SSS içinde bu denli dağılımı, 1,25(OH)₂ VitD₃'ün SSS gelişiminde multi-fonksiyonel bir rolü olabileceği hipotezini doğurmuştur. Vitamin D reseptörlerinin ve aktif Vitamin D sentezinden sorumlu 1- α hidroksilaz enziminin insan beyninde gösterildiği ilk çalışma ise, 2005 yılında Eyles ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. İlgili çalışmada VDR'ler nükleusta, 1- α hidroksilaz enzimi ise sitoplazmada dağınık halde tespit edilmiş; çarpıcı olarak VDR dağılımının farelerde rapor edilene benzer nitelikte olduğu görülmüştür.

Gözlemlenen bu dağılım, diğer pek çok çalışmayla birlikte, Vitamin D'nin bilinen nörosteroidler gibi etki ettiğini, insan beyninde otokrin ve parakrin etkilerde de bulunduğunu telkin eder nitelikte olmuştur (222,243).

Vitamin D'yi aktif formuna çeviren enzim CYP27B1 ile inaktif formuna çeviren enzim CYP24A1 beyinde de eksprese edilir (222,223).

Aktif hormonun beyinde sentezlendiği ve elimine edilebileceği, beyinde otokrin ve parakrin yolları içeren D vitamini sinyalizasyonunun olabileceğini düşündürmektedir.

CYP27B1 böbrekte belirgindir ancak serebellar Purkinje hücrelerindeki ve beyin korteksinin nöronal hücrelerindeki immünohistokimyasal varlığı da tarif edilmiştir (244).

CYP27B1, 25(OH) VitD₃'ün aktif form olan 1,25 (OH)₂ VitD₃'e dönüşümünü katalize etmekte olup fetal insan beyninde ve aynı zamanda kültürdeki glial hücrelerde de tespit edilmiştir (245,246).

CYP27B1'in insan beyin bölgeleri boyunca dağılımı da ayrıntılarıyla açıklanmıştır. Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleuslar ve substantia nigra da en güçlü immünohistokimyasal yanıtlar gözlenmiştir (222).

Takip eden benzer çalışmalar, Vitamin D'nin SSS içinde bir metabolizması olduğu görüşüne katkı sağlamış, SSS'ndeki işlevselliğinin araştırılmasının yolunu açmıştır.

2.3.2. Vitamin D bağlama, taşıma ve Vitamin D reseptörleri (VDBP ve VDR)

2.3.2.1. VDBP, Vitamin D serbest formu, biyoyararlanımın hesaplanması

Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), yaklaşık 58 kDa'lık bir molekül ağırlığına sahip, albümin gen ailesine ait olan ve esas karaciğerde sentezlenen plazma ve BOS'ta yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiş sekretuar bir proteindir (247,248,249).

VDBP, Vitamin D, C5a, aktin, yağlı asitler ve endotoksin de dahil olmak üzere çeşitli proteinler ve moleküller için bağlanma yerleri içermektedir. VDBP birincil işlevi Vitamin D ve onun metabolitleri için bir taşıma proteini olarak işlev görmektedir. Buna ek olarak yağ asitlerini taşıma, makrofaj modülasyonu, osteoklast aktivasyonu ve kemotaksi dahil olmak üzere birçok önemli fizyolojik işlevleri vardır (251).

VDBP en önemli rollerden biri hücre ölümünden sonra ekstraselüler alana yayılan toksik aktini temizlemek için monomerik aktin ile kompleks yapar ve polimerizasyonunu inhibe eder (250).

Artan kanıtlar VDBP'nin kanser, karaciğer hastalığı, travma ve osteopetrozis için terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Birçok kanser türünün büyümesini inhibe ederek, osteopetroziste mutant hücrelerde oksidatif metabolizma ekspresyonunu düzenleyerek ve osteoklast sayısını artırarak kemik deformitelerini düzeltmekte, Vitamin D intoksikasyonundan koruyarak etki etmektedir (248,250,251).

Birçok çalışma, VDBP konsantrasyonundaki değişikliklerin karaciğer yetmezliği, diyabet ve multipl skleroz da dahil olmak üzere çok sayıda hastalık patolojilerinde etkili olduğunu bildirmiştir (248,250,251,252).

Son zamanlarda, Gressner ve arkadaşları VDBP'nin intratekal sentezinin AH gibi ciddi nörodejeneratif hastalıklarda arttığını raporlamış olup, VDBP'nin nörodejeneratif hastalıklarda bir aktin temizleyici olarak rol oynadığını göstermiştir (249).

Birçok diğer çalışmada BOS VDBP seviyesinin AH hastalarında arttığını gösterilmiştir ve AH patolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (253,254).

Ancak, AH'de ekstraselüler VDBP fonksiyonları henüz ortaya konamamıştır.

Bir çalışmada, VDBP'nin A β 1-42 ile doğrudan etkileşim olup olmadığı araştırıldı. İn vitro ve in vivo olarak A β 1-42 kaynaklı AH patojenezinde A β 1-42

fibrilasyonunu suprese etmesiyle ilgili invivo ve invitro testler yapıldı. VDBP'nin A β 1-42 monomer ve oligomerleri ile doğrudan etkileşim ile A β agregasyonunu ve A β ile ilişkili hücre ölümünü önlediği gösterildi. Aynı çalışmada VDBP ile sinaptik dejenerasyon inhibe edilerek A β oligomerleri ile ilişkili kognitif bozulmanın önlenmesindeki etkisi de gösterildi. Sonuçlar VDBP'nin doğrudan A β 'ya bağlanarak AH patojenezinde önleyici bir rolü olduğunu göstermektedir (122).

Proteomik tekniklerle yapılan çalışmalarda VDBP'nin sağlıklı kontrollere kıyasla HKB'li kişilerde plazma protein profillemesini takiben azalmış seviyelerde olduğu tespit edildi (255).

Plazma Vitamin D seviyesinin HKB hastalarında daha düşük olduğu da bildirildi (256).

Bu sonuçlar, Vitamin D transportunda bozulmanın demans gelişmeden AH erken döneminde bile ortaya çıktığını düşündürmektedir (122).

Moon ve ark.'nın yaptığı bir çalışma VDBP'nin A β agregasyonunu inhibe ettiğini ve kültürdeki hipokampal hücrelerde A β aracılı hücre ölümünü önlediğini göstermiştir. Hem monomerik hem de oligomerik A β , doza bağımlı bir şekilde VDBP'ye bağlanır. Dahası, VDBP tedavisi ile fare hipokampusunda sinaps kaybının azalmasına ve A β ile indüklenen bellek defisitlerinin gerilemesine neden olmuştur (122).

VDBP'in normal serum konsantrasyonları, kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir (257).

Karaciğer sirozu hastalarında daha düşük konsantrasyonlarda iken; gebelik sırasında veya östro-progestojen alımı sırasında artmış serum seviyeleri gözlemlenir (257).

D vitamini bağlayıcı proteinin serum seviyesi çeşitli kalsiyum metabolizması hastalıklarında (osteoporoz, primer ve sekonder hiperparatiroidizm, raşitizm, osteomalazi veya vitamin D intoksikasyonu gibi) değişmez (257).

Serbest hormon hipotezi, bağlayıcı proteinlerden ayrılmış hormonların hücrelere girip biyolojik aktivasyonları olduğunu ileri sürmektedir (258).

25 (OH) Vit D3 ve 1,25 (OH)₂ Vit D3 vitamin D bağlayıcı proteine (%85 - %90) ve albumin'e (%10 - %15) bağlanır. Serbest formu dolaşımdaki hormonun yüzde %1'inden azıdır (259).

D vitamini bağlayıcı protein (VDBP), farelerde 25 (OH) Vit D3'ün serum yarı ömrünü uzatır ve bir vitamin D rezervuarı olarak vitamin D eksikliğine karşı korur (260).

Bununla birlikte, VDBP farelere enjekte edilen 1,25 (OH)₂ VitD3'ün biyolojik aktivitesini sınırlar ve D vitamininin monosit ve keratinosit üzerindeki etkisini in vitro olarak inhibe eder (260,261,262).

25 (OH) Vit D3'ün serbest fraksiyonu ve 25 (OH) VitD3'ün VDBP için bağlanma afinite sabitleri ve albumin daha önce yapılan çalışmalarda hesaplanmıştır (263).

Serbest 25 (OH) VitD3 seviyelerinin hesaplanmasına yönelik formüller toplam 25 (OH) VitD3, VDBP ve albüminin serum konsantrasyonlarına dayalı verilere göre geliştirilmiştir.

$$\text{Serbest 25 (OH) VitD3} = \frac{\text{Total 25 (OH) VitD3}}{1 + (6 \times 10^5 \times \text{albümin}) + (7 \times 10^8 \times \text{DBP})}$$

Bu yöntemler, biyoyaralanılabilir (bioavailable) hormonu hem serbest hem de albümin bağlı olan fraksiyon olarak, yani VDBP gibi dolaşımdaki bağlayıcı proteinlere bağlı olmayan fraksiyon olarak tanımlamaktadır (263).

Vitamin D eksikliği azalmış kalsiyum emilimiyle ve aşırı kemik rezorpsiyonuna neden olabilecek artmış paratiroid hormonu seviyesi (PTH) ile ilişkilidir (264).

Bazı gözlemsel çalışmalarda, 25(OH) VitD3 artmış kemik mineral yoğunluğu ve kırık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (265,266).

Vitamin D'nin kemik mineral dansitesi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda 1,25 (OH)₂ Vit D3 seviyeleri ile kemik mineral dansitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (267).

1,25 (OH)₂ Vit D3 'ün D vitamininin aktif formu olduğu düşünülürken, birçok doku 1a-hidroksilaz eksprese eder ve dolaşımdaki 25 (OH) VitD3'ü aktif formuna lokal olarak dönüştürebilir (268).

Sonuçlar, dolaşımdaki toplam veya serbest 1,25 (OH)₂ VitD₃ seviyelerinin D vitamininin aktivitesinin göstermede iyi bir ölçüm olmadığını düşündürmektedir (268).

Dolaşımdaki 25 (OH) Vit D₃ seviyeleri genel olarak D vitamini depolarını daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (264).

T₃ hormonu aktif formda olsa bile, serbest T₄ seviyelerinin dolaşımdaki serbest T₃ seviyelerinden daha iyi bir tiroid hormon aktivite ölçütü olduğu tiroid hormon aktivitesi için kabul edilen duruma benzemektedir (269).

2.3.2.2. Vitamin D reseptörleri (VDR)

Vitamin D, testosteron, östrojen, kortikosteroidler, tiroit hormonları ve A vitamini gibi nükleer reseptörlerle sinyal gönderen geniş bir ligand ailesinin parçasıdır. Vitamin D çok sayıda gen için bir transkripsiyonel düzenleyicidir.

Aktif olan 1,25 (OH)₂ Vit D₃, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etki eder (224).

Son on yılda, Vitamin D ve beyin üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarda (ligand düzeylerini değiştirerek veya bu ligandın VDR aracılığıyla sinyal verme biçimini değiştirerek) D vitamininin nöroaktif steroidlerin geniş ailesinin içine dahil edilmesi önerisine yol açtı (270,271).

VDR'nın insan beyninde eksprese edildiğine dair en erken kanıtlar, Sutherland ve ark. (1992) tarafından in situ hibridizasyon yoluyla gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmacılar, VDR mRNA'sının Alzheimer veya Huntington hastalarının ölümünden sonra beyinde eksprese edildiğini gösterdi (272).

VDR'nın bir insan nöroblastoma hücre dizisinde eksprese edildiği de gösterildi (273).

2005 yılında, önemli bir çalışmada, VDR ve CYP27B1'in insan beynindeki dağılımı kapsamlı bir şekilde haritalandı (222).

Bu çalışma, VDR'nın yetişkin insan beyninin geneline yayılmış olduğunu gösterdi. Bölgesel organizasyonu sıçan için yayınlananlarla oldukça uyumluydu. Örneğin, hem sıçan hem de insan serebellumundaki VDR ekspresyonu, granül hücrelerle sınırlanmış olup ve Purkinje hücrelerinde gözlenmedi (222,274).

İnsan hipokampusunda, CA1 ve CA2 piramidal hücrelerde VDR immünreaktivitesi en güçlü, CA3 içinde belirgin az olarak saptanmıştır (222).

Hem sıçan hem de insan hipotalamusu içinde en yoğun şekilde VDR ile işaretlenmiş çekirdekler supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdir (222,275).

VDR ayrıca periferik nöronlarda da saptanmıştır (276).

VDR polimorfizmlerinin, AH'ye duyarlılığın değişmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (277).

Bu polimorfizmler VDR'nin Vitamin D'ye afinitesini değiştirebilir ve böylece AH riskini artırabilir (19).

Vitamin D yokluğunda, diyet kalsiyumunun yalnızca %10-15'i emilirken bu oran Vitamin D'nin VDR ile etkileşimi ile %30-40'a yükselir (264).

VDR beyindeki birçok alanda, özellikle de hipokampusta bulunur (278).

VDR'nin kognisyonda kilit alanlar olan hipokampusta ve kortekste eksprese edilmesi, Vitamin D'nin beyin için önemli işlevleri olduğunu gösterir.

Ek olarak, aktive makrofajların, 25 (OH) VitD3'ü aktif 1,25 (OH)₂ Vit D3'e dönüştüren VDR ve mitokondriyal CP27B'yi eksprese ettiği bulunmuştur. VDR, bağışıklıkta rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapabilir (236,279).

Anlaşıldığı gibi, Vitamin D'nin biyolojik etkilerinin çoğu, nükleer ligandın indüklediği transkripsiyon faktörü olan VDR tarafından yönlendirilir (280,281,282).

2.3.3. Vitamin D'nin nörotrofik etkileri

Nörotrofik faktörler nöron gelişiminden, canlılığından ve işlevlerinin sürdürülmesinden sorumludurlar. Memeli canlılarda 4 tane nörotrofin tanımlanmıştır. Bunlar; birbirine benzer yapıda olan sinir büyüme faktörü (nerve growth factor; NGF), beyin türevi nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor; BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4)'dür. Bir diğer protein ailesinin üyesi olup, benzer fonksiyonları sahip olan glial hücre türevi nörotrofik faktör de (glia-derived growth factor; GDNF) nörotrofinler gibi fonksiyon göstermektedir (283).

Feron ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 1,25(OH)₂ VitD3 eksikliği olan yeni doğan sıçanlarda, NGF ve GDNF eksikliği ile birlikte, nöron yapısı ve nörotransmisyon için gerekli olan genlerin eksprese edilmediğini göstermiş

ve bunun sonucunda kortikal kalınlıkta azalma ve lateral ventriküllerde genişleme gibi kalıcı sonuçların doğduğuna dikkat çekmişlerdir (234).

Marini ve arkadaşları ise, NGF aktivitesiyle korele şekilde 1,25(OH)₂ VitD₃'ün hipokampal hücre kültüründe, hücre gövdesinde uzama sağladığını, akson ve dentrit oluşumunu hızlandığını ortaya koymuşlardır (284).

2.3.4. Vitamin D'nin kalsiyum homeostazı üzerine etkileri

Kalsiyum, kas kasılması ve enzim aktivasyonu gibi klasik etkilerin yanı sıra, birçok büyüme faktörü ve mitojeni DNA transkripsiyonu düzeyinde aktive edebilir ve hücre farklılaşmasında rol oynayabilir. Öte yandan hücre içinde konsantrasyonu uzun süreli yükselirse apoptozu uyarabilir. Bahsi geçen kalsiyum bağımlı sinyal iletim sisteminde, kalsiyum bağlayıcı proteinler (CaBP) aracı bir role sahiptirler. Kalsiyum bağlayıcı proteinler, hücrede Ca⁺²'un taşınmasında, dolayısıyla sinyal ileti sisteminde; Ca⁺²'un tamponlanmasında, dolayısıyla hücre yaşam döngüsünde rol oynayabilirler (285).

Kalsiyum bağlayıcı proteinlerden kalbindin D-28k'nın, parvalbuminin, kalretininin ve kalmodulinin yukarıda açıklanan mekanizmalar üzerinden beyin çok sayıda bölgesinde işlevsel olduğu ve 1,25(OH)₂ VitD₃'ün de bu işlevsellikte rol aldığı çalışmalarla gösterilmiştir (286,287,288,289).

1,25(OH)₂ VitD₃'ün, CaBP'ler üzerinden olan indirek hücre koruyucu ve modülatör etkilerin yanı sıra, direkt olarak L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının transkripsiyonunu azaltabildiği Brewer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile kabul görmüştür. Bu çalışmada sıçan hipokampal hücrelerinin Vitamin D ile günler süren tedavisi, L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını azaltarak hücrel korunmayı arttırmıştır (290)

Alzheimer hastalığında, Aβ aracılı nöronal toksisite zemininde, hücrel Ca⁺² girişinin arttığı ek olarak, yaşlanma ve AH'de L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının artarak bu durumu kötüleştirdiği bilinmektedir (291,292).

Bu etkiler, yukarıda açıklanan ve Vitamin D üzerinden sağlanan koruyucu etkilerin tam tersi yönünde bir profile sahiptir. Dursun ve arkadaşları, Vitamin D'nin Aβ kaynaklı toksisite karşısında, L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının

ekspresyonunu azaltarak, VDR ekspresyonunu ve NGF salınımını indüklediğini ortaya koymuşlardır (293).

Öte yandan aynı araştırmalar, hippocampal hücre kültüründe, A β 'nın, VDR mRNA ekspresyonunu azaltıp, 24-hidroksilaz enziminin ekspresyonunu arttırarak; Vitamin D'nin sistemik düzeyi yeterli olsa dahi, A β tarafından etkisiz hale getirilebileceğini göstermişlerdir (294).

2.3.5. Vitamin D'nin immün sistem üzerine etkileri

Alzheimer hastalığında, A β içeren SP'ler ve tau içeren NFY'ler ile karakterize patolojik bulgulara, astroglial ve mikroglial aktivasyonun eşlik etmesi ve plakların çevresinde kemokinler, sitokinler, akut faz proteinleri, kompleman elemanları gibi inflamasyon sürecine katılan pek çok molekülün varlığının saptanmış olması; inflamatuvar süreçlerin de patolojik sürecin bir parçası olduğunu ya da en azından hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (94,103).

Serum Vitamin D düzeylerinin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (295).

Düşük serum Vitamin D, düşük ApoA1 seviyeleri ile artmış bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili bulunmuştur (296).

Serum Vitamin D seviyelerinin TNF- α seviyeleri ile ters orantılı olduğu, TNF- α seviyelerinin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin Vitamin D replasmanı ile azaldığı bildirilmektedir (297,298).

TNF- α , hem nöroprotektif hem de nörotoksik rollere sahip olan sağlıklı beyinde düşük seviyelerde bulunur; nekroz ve apoptoziste artmıştır (125,299,300).

Yapılan çalışmalarda, Vitamin D tedavisine yanıt olarak TNF- α da dahil olmak üzere apoptoz inhibitörlerinin yanı sıra azalmış pro-inflamatuvar sitokinlerin azaldığı bildirilmiştir (301,302).

Yardımcı T hücrelerden Th1 grubu hücreler, IL-2, IFN- γ , ve TNF- α sekrete ederek hücrel düzeyde immün cevabı ortaya çıkartırlar. Bu grup hücreler, pek çok otoimmün hastalıktan ve organ rejeksiyonundan sorumlu kilit hücrelerdir. Th2 grubu hücreler ise, IL-4 ve IL-10 sekrete ederek Th1'in fonksiyonlarını inhibe etmektedirler (303).

Vitamin D eksikliğinin tetiklendiği hayvan modellerinde, otoimmün hastalık semptomlarının alevlenmesi ve enfeksiyöz hastalıklarda risk artışı görülmesi Vitamin D'nin immün sistem üzerindeki etkilerine dikkat çekmiş olup yapılan çalışmalarda, Vitamin D'nin, hücresel düzeyde immün cevabı düzenlediği, Th-1 ve Th-2 hücreleri arasındaki dengeyi Th2 lehine çevirdiği, pro-inflamatuvar sitokinleri (IL-2, IL-6, IL-23, IFN- γ) inhibe ettiği, anti-inflamatuvar sitokinleri arttırdığı (IL-4, IL-5, IL-10) ve bütün bu etkiler üzerinden immün toleransı arttırdığı gösterilmiştir (236,304,305,306).

Vitamin D'nin anti-inflamatuvar etkilerinden yola çıkarak, sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Vitamin D replasmanı alan sıçanlarda, yaş ile artan proinflamatuvar durumun baskılandığı ve A β fagositozunun artarak, amiloid yükünün azaldığı gösterilmiştir (307).

Mizwicki ve arkadaşları, AH tanılı hastaların periferik kanlarında bulunan mononükleer hücrelerin, Vitamin D varlığında A β fagositoz yeteneklerini arttırdıklarını gözlemlemişlerdir (14).

Cavalcante ve ark.'nın yakın zamandaki bir çalışması serum Vitamin D düzeyi yetersiz yaşlı kadınların dört haftalık yüksek dozda Vitamin D replasmanı ile inflamatuvar markerlarda gerileme gösterilmiştir (308).

Kan beyin bariyeri kontrol ve onarımında görevli olan insan beyin perisitleri kültürleri ile yapılan bir çalışmada Vitamin D ile tedavi edilen hücrelerin, nöroinflamasyonda rol alan genlerin ekspresyonunu düzenleyici etkisi gösterildi. Bu hücreler aynı zamanda TNF- α da dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlere maruz kalma durumuna 25 (OH) VitD3 metabolizması ile ilişkili genleri (CYP27B1) upregüle ederek etki gösterdi. Bu çalışmanın sonucu, Vitamin D'nin muhtemelen kan beyin bariyerini inflamatuvar stresten koruyabileceği yönündedir (309).

2.3.6. Vitamin D'nin oksidatif stres üzerine etkileri

Normal düzeylerde olduğunda, sinyal yolları, mitojenik cevap ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunma gibi pek çok fizyolojik rol üstlenen serbest oksijen radikalleri, yüksek miktarlarda olduğunda oksidatif strese neden olarak, pek çok mitokondriyal protein, lipid ve DNA yapısının bozulmasına neden olurlar (310).

Alzheimer hastalığı'nda A β , indüklenabilir nitrik oksit sentetazı (iNOS) uyarmakta ve oksidatif stres kaynağı nitrik oksit'i (NO) arttırmaktadır (311).

Bu kaskada, IL1 β ve TNF α 'nın aracılık ettiği düşünülmektedir (312).

Vitamin D'nin, iNOS bağımlı oksidatif stresi azalttığına dair ensefalomyelit grubunda yapılmış çalışmalar mevcut olmakla birlikte (11), Nathan ve arkadaşları, iNOS eksikliğinin, A β plak oluşumunun yanı sıra, fosforile tau oluşumunu da azalttığını ve nihai gliozisten hücreyi koruduğunu göstermişlerdir (313).

A β , iNOS ve Vitamin D ilişkisi, 2013 yılında Dursun ve arkadaşları tarafından çalışılmış; kortikal nöronlarda Vitamin D'nin, A β tarafından tetiklenen sitotoksisteyi azalttığı ve iNOS ekspresyonunu, A β ortamda olsun olmasın, VDR üzerinden düzenlediği gösterilmiştir (314).

Aynı grubun diğer çalışmalarında, VDR ve 1,25 Vit D3-MARRS aracılı Vitamin D yolaklarının post transkripsiyonel gen susturulması ile kesintiye uğratılmasının, iNOS'un ve L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının uyarılmasına; NGF'nin ise azalmasına yol açtığı ortaya konulmuştur (314,315,316).

Yaşlanan beyindeki Vitamin D eksikliğinin TNF- α 'nın indüklediği aktive B hücrelerinin nükleer faktör κ -hafif zincirinin (NF- κ B) artan aktivasyonunayol açtığı; nükleusta artan NF- κ B'nin translokasyonu dolayısıyla NF- κ B yolağının bir alt ürünü olan indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerini arttırarak, serbest radikal yolu ile kortikal proteinlerin nitrasyonunun artmasına neden olmuştur (317).

Keeney ve ark. yaşlı farelerde uzun süreli Vitamin D eksikliğinin, serbest radikal mekanizması yoluyla beyin proteinlerinin nitrasyonunun artmasına neden olduğunu göstermiştir (317).

Etkisiz mitokondrial solunum nedeniyle oldukça reaktif süperoksit anyonu üretilmektedir (318,319,320).

Yapılan çalışmalarda primer mitokondriyal süperoksit temizleyicisi Manganez süperoksit dismutazın (MnSOD) tirozin nitrasyonunu önlemede etkili olduğu gösterildi. Bu enzimin antioksidan görevlerini yerine getirememesi ile diğer biyomoleküllerin süperoksitin zararlı etkilerine maruz kaldığı bilinmektedir (136,321,322,323).

NO, süperoksitle reaksiyona girmek için MnSOD ile rekabet eder (324,325).

Normalde MnSOD, süperoksit ile etkili bir şekilde reaksiyona girer. MnSOD zarar gördüğünde, ortaya çıkan artmış süperoksit serbest radikali, NO ile reaksiyona girerek zararlı peroksinitrit (ONOO-) oluşturabilir (326).

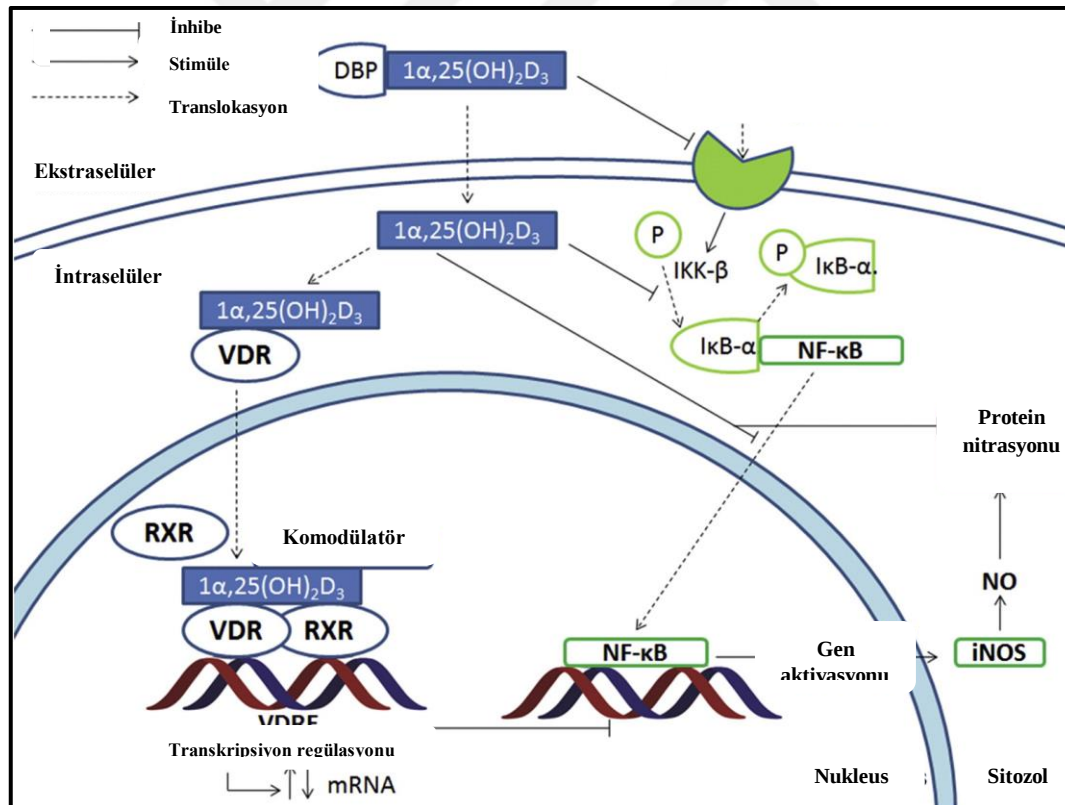
Butterfield laboratuvarı daha önce protein tirozin nitrasyonun AH'ye yol açan nörodejeneratif süreçte erken ortaya çıktığı ve AH'de beyindeki anahtar proteinlere zarar vermeye devam ettiğini göstermiştir (327,328).

Yukarıda tartışıldığı gibi, Vitamin D, TNF- α seviyelerini düşürmüştür (317,329, 330,331).

Vitamin D, NF- κ B'nin TNF- α ile indüklenen aktivasyonunda ve NF- κ B'nin nükleer translokasyonunda azalma sağlar (317,332,333,334).

VDR ayrıca NF- κ B'nun direk ekspresyonunu inhibe edebilir (335).

Birlikte ele alındığında, Vitamin D, NF- κ B ile ilişkili protein nitrasyonunu ve inflamatuvar sitokin TNF- α üretimini inhibe eder (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Vitamin D sinyalizasyonu ve nitrozatif stres (J.T. Keeney, D.A. Butterfield / *Neurobiology of Disease* 2015'ten uyarlanmıştır).

2.3.7. Vitamin D / Redoks sinyalizasyonu ve regülasyonu

Beynin primer antioksidanı glutatyonudur. İndirgenmiş glutatyonun (GSH) tiol grubu redoks dengesini ve beyni korumak için çeşitli reaktif oksjen türleri ile reaksiyona girebilir (143,151,336).

İndirgenmiş glutatyonun (GSH) oksitlenmiş glutatyona (GSSG) oranı beynin redoks durumunun bir ölçüsüdür.

Bir çalışma, yüksek serum Vitamin D düzeylerinin daha yüksek plazma GSH ve düşük GSSG ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir ve beyinde oksidatif strese cevap vermek için ve onu korumak için olumlu bir redoks durumuna işaret etmektedir (12).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, eşzamanlı kalsiyum ve Vitamin D takviyesinin DNA'ya oksidatif hasarı azalttığını ileri sürdü (337).

Vitamin D eksikliği olan, yaşlı kadınlarda dört haftalık yüksek dozda Vitamin D desteğinin bu kişilerde antioksidan kapasitesinde artışa neden olduğunu gösterdi (308).

Vitamin D, dolaylı olarak hücrel redoks sinyalini de düzenleyebilir.

Vitamin D upregulating protein 1 (VDUP1), ilk olarak redoks düzenlenmesinde tioredoksin ekspresyonu ve aktivitesinde bir düzenleyici olarak bilinmekteydi; ancak daha ileri çalışmalar, VDUP1'in hücre çoğalması, apoptoz, immün regülasyon ve yağ asidi kullanımı gibi birçok hücrel süreçte rol oynadığını gösterdi (338).

Nemere ve arkadaşları, 2006 yılında, Vitamin D'nin eliminasyon formu olan 24,25 (OH)₂ VitD3'ün aktif form 1, 25 (OH)₂ VitD3'ün Ca⁺² ve P absorpsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisini inhibe ettiğini ve bunun da üretimi artmış hidrojen peroksidazın katalaza bağlanarak onu inaktive etmesiyle gerçekleştirdiğini ortaya koymuşlardır (339).

Hayvan modelleri ile daha ileri çalışmalar, diyeteki yüksek miktarda bulunan antioksidanların Vitamin D'nin hem membrana bağlı hem de nükleer transkripsiyon yollarında reseptörlerine bağlanmasının artışı ile sonuçlandığını ortaya koymuştur (339,340).

2.3.8. Vitamin D'nin beyin yapısı / fonksiyonu üzerine etkileri

Son yıllarda, Vitamin D'nin hem gelişmekte olan hem de yetişkin beynini etkileyen fonksiyonlara sahip önemli bir nörosteroid olduğu ortaya konulmuştur (224,341,342,343,344,345).

Vitamin D eksikliği genomik ve nongenomik yollarla beyni olumsuz bir şekilde etkileyebilmektedir (346).

Vitamin D'nin hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, kalsiyum sinyalizasyonu, nörotrofik faktör regülasyonu, sinir iletimi ve sinaptik plastisite dahil olmak üzere beyinde kilit rol oynadığı gösterilmiştir (343,347,348).

Vitamin D'nin fizyolojik yararları, nörojenez ve sinaptogenez, gelişmiş sinaptik transmisyon, bilişsel performans, artmış A β temizlenmesi ve nöronal korumayı içerir (348).

Dolayısıyla, düşük Vitamin D seviyeleri, yukarıda ana hatlarıyla belirtildiği gibi beyindeki olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (346).

2012'de yapılan bir çalışmada, Vitamin D eksikliği ile, yetişkin farelerin dentat girusunda nörojenin durduğu ve apoptotik hücrelerin arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar Vitamin D replasmanı ile ortadan kalkmıştır (349).

Eyles ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, VDR'nin dentat girusun subventriküler bölgesinde yoğunlaştığını ve Vitamin D eksikliğinin gelişmekte olan sıçan yavrularının beyindeki nörojenin değiştiğini ve Vitamin D'nin gelişmekte olan beyindeki hücre çoğalmasının düzenleyicisi olduğunu ortaya koydu (350).

Daha yakın zamanda Keilhoff ve arkadaşlarının bir çalışmasında, maternal Vitamin D eksikliğinin, yavrularda nörojenin azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Vitamin D'nin prenatal kısıtlaması, yetişkin dönemde hipokampal dentat girusdaki nörojenin azalmasına neden olmuştur (351).

Sıçan yavrularında, maternal Vitamin D eksikliğinin beyindeki etkilerinde geç gebelik döneminin kilit rol oynayabildiği belirtilmiştir (352).

Beyin gelişiminde Vitamin D eksikliğinin, beyin yapısı, gen ekspresyonu ve nörokimyasal değişikliklerle sonuçlandığı gösterilmiştir (224,346).

Buna ek olarak, beyinin önemli birkaç biyolojik yolu, Vitamin D eksikliğinden olumsuz ve kalıcı olarak etkilenir (353,354).

Bunlar, mitokondriyal enerji metabolizması, redoks dengesi, kalsiyum homeostazı, sinaptik plastisite ve nörotransmisyon, hücre iskelet yapısı ve protein sentezinde protranslasyonel modifikasyonu içerir (354).

Vitamin D eksikliğiyle ilişkili neonatal beyin değişikliklerine ek olarak yetişkin beyninin de, nörokimyasal, bilişsel ve yapısal değişikliklerin düşük Vitamin D düzeylerine olumsuz cevap verdiği bildirildi (346).

Annweiler ve arkadaşları, 2014'te yapılan bir meta-analizde, Vitamin D eksikliğinin azalmış beyin hacmi ve daha büyük lateral ventriküllerle ilişkili olduğu sonucuna vardı (355).

Vitamin D düzeyleri düşük olan kişilerde mevcut olan beyin atrofisi diğer çalışmalar tarafından desteklendi (356).

Aksine Vitamin D'nin daha yüksek plazma seviyeleri daha büyük beyin hacimleri ile korelasyon göstermektedir (356).

Annweiler grubu ve diğerleri, düşük serum Vitamin D düzeylerinin özellikle yaşlı erişkinlerde, özellikle amnestik HKB veya AH'li yaşlı kadınlarda artmış beyaz cevher anormallikleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (357,358,359).

2.3.9. Vitamin D ve Aβ

Çözülemeyen Aβ plakları AH'nin patolojik bir işaretidir. Metabolik değişikliklerle birlikte, amiloid birikimi AH gelişiminde beyin en erken değişikliklerindendir (6,123,162,167).

Bununla birlikte, çözünür Aβ oligomerleri bu zararlı peptidin daha tehlikeli formudur (360,361).

APP'den Aβ üretiminin artması ve beyinden kana geçen Aβ azalması nedeni ile Aβ eliminasyonunun azalması, defektif Aβ fagositozu beyindeki Aβ birikimine katkıda bulunur (362,363,364,365).

Yeni kanıtlar düşük Vitamin D düzeylerinin artmış Aβ'ya ve beyinde Aβ ile ilişkili toksisitelere neden olduğunu gösterirken, yeterli Vitamin D Aβ temizlenmesini sağlar, Aβ yükünü azaltır ve Aβ'ya bağlı kognitif gerilemeye karşı koruma sağlar.

Vitamin D tedavisinin yanı sıra VDR aşırı ekspresyonunun hücre kültüründe APP transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (366).

Kültürdeki hipokampal nöronların A β 'ya maruz kalması sonucu VDR haberci ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu suprese olurken ve Vitamin D eliminasyonunda etkili 24 hidroksilaz mRNA ekspresyonu indüklenir; aynı zamanda L-tipi voltaj-duyarlı kalsiyum kanalı A1C (LVSCC-A1C) mRNA'sı uyarılmaktadır (294).

Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar A β 'nın Vitamin D/VDR sinyalini bozabileceğini ve aynı zamanda AH'de beyindeki iyi bilinen kalsiyum düzensizliğine ve nörodejenerasyona katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (367).

AH modeli olarak insan APP'sini eksprese eden bir fare çalışmasında, Vitamin D ile akut tedavide çözünür A β 'nın azaldığı, bu farelerin uzun süreli Vitamin D tedavisi ile beyinde, özellikle de hipokampusta hem çözünür hem de çözünmeyen A β seviyesinin azaldığı ve bellekle ilgili faaliyetlerde daha iyi performans elde edildiği tespit edilmiştir (368).

Yüksek serum Vitamin D düzeyleri BOS'taki artmış A β ile korelasyon göstermekte ve beyinden temizlenen A β artışını ifade etmektedir (356).

Bir sıçan modelindeki Vitamin D replasmanının, öğrenme ve hafızayı iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda yaşlı sıçanların beyindeki artmış A β temizlenmesi ve A β yükünü de azalttığı görülmüştür (15).

A β tedavisi verilen sıçanlarda hipokampüste sinaptik plastisite suprese olup ve uzun süreli potentiasyon yoluyla bilgilerin depolanması engellendi. Bu hayvanlarda beslenme ile Vitamin D takviyesinin, A β tedavisi karşısında sinaptik iletim ve sinaptik plastisiteyi koruduğu gözlemlendi (369).

Vitamin D'nin A β düzeyleri üzerindeki etkisi ve Vitamin D'nin Ca⁺² düzenleyici etkileri bir araya getirildiğinde, Vitamin D takviyesinin A β 'nın indüklediği bellek defisitlerini azaltabileceği fikriyle doğrulanmaktadır.

AH için bilinen risk faktörlerine sahip kognitif olarak normal bireylerde kesitsel nörogörüntüleme yapılan insan pilot çalışmasında, diyetin bir parçası olarak verilen Vitamin D'nin yüksek düzeyleri, Vitamin B12 ve ω -3 çoklu doymamış yağ asitleri azalmış A β ile ilişkili bulunmuştur (370).

AH'de beyinde Tip I ve Tip II olmak üzere iki tip makrofaj mevcuttur.

Birçok çalışmada, Vitamin D ile yapılan tedavi, A β fagositozu ve klirensi, inflamasyon yanıtı ve her iki makrofaj türünü apoptoza karşı güçlü bir şekilde korumuştur (371,372).

Buna ek olarak, anti-inflamatuar ajan Resolvin D1 ile birlikte Vitamin D takviyesi, A β fagositozunu ve A β ile indüklenen artmış inflamatuvar sitokin ve kemokin yükselmelerini önlemiştir.

Çalışma, hem Vitamin D, hem de dokosaheksanoik asidin düşük alımının AH patolojisine katkıda bulunabileceği sonucuna varmıştır (14).

2.3.10. Vitamin D ve tau

Hooshmand ve ark.'nın çalışmalarında, Vitamin D ile tau protein düzeyleri veya tau fosforilasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (356).

Bununla birlikte, Vitamin D replasmanı ardından yaşa bağlı tau hiperfosforilasyonunda azalma bildirilmiştir (15).

Bu ikinci çalışmada, yaşlanma ile beyin enerji metabolizmasında değişiklikler, beyindeki redoks durumundaki değişikliklerin (ROS düzeyleri, glutatyon seviyeleri ve süperoksit dismutaz aktivitesi gibi) tau hiperfosforilasyonu, öğrenme ve bellek kayıplarına neden olduğunu doğrulanmıştır.

Beyindeki bu yaşla ilgili zararlı değişiklikler Vitamin D desteğiyle azaltılmıştır.

Ayrıca yazarlar, Vitamin D'nin tau'yu defosforize eden protein fosfataz 2A'nın aktivitesini geri kazandığını (PP2A) ve tau hiperfosforilasyonunu genç kontrol hayvanlarda normal seviyelere indirdiğini gösterdi.

Sonuç olarak, birlikte ele alındığında, Vitamin D'nin görünüşte tau seviyelerini etkilemediği halde, faydalı etkilerinin tau fosforilasyonunu düzenlemesi ile ilişkili olduğu görülmektedir (15).

2.4. Vitamin D Eksikliği İnsidansı: Yaş, Cinsiyet, Nedenler

Vitamin D eksikliği dünya çapında yaklaşık bir milyar insanı etkileyerek yaygın olarak görülmektedir (373).

Vitamin D seviyeleri yaşla birlikte azalır; normal güneşe maruz kalma durumunda bile, yaşlı cilt genç cildin ürettiği Vitamin D'nin sadece %25'ini üretir (374).

Yaşlılarda Vitamin D eksikliğinin nedenleri güneşe az maruz kalma (kapalı ortam, sedanter yaşam tarzı), beslenme problemleri (erişim / mali veya fiziksel eksiklik veya iştah eksikliği) ve genetik nedenlerledir (375).

Genel erişkin nüfusun yaklaşık %50'sinde Vitamin D eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. AH'li hastaların yaklaşık %70-90'ında serum Vitamin D düzeyleri azalmış bulunmaktadır (264,368,376,377,378).

Vitamin D eksikliği kadınlarda daha da yaygındır (379,380).

Yaşlı kadınların 7 yıllık izlem çalışmasında düşük Vitamin D alımı olan kadınlarda AH insidansı yüksek görülmüştür (381).

AH açısından yüksek riskli olmanın yanı sıra, Vitamin D kan düzeyi düşük olan kadınların depresyon riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (382).

Yaşlılarda Vitamin D eksikliği mortalitenin artmasıyla bağlantılı iken Vitamin D replasmanı önemli ölçüde azalmış mortalite ile ilişkilidir (383,384,385).

2.5. Vitamin D'nin İnsanda Terapötik Etkileri

Araştırmacılar arasında, düşük Vitamin D düzeylerinin, özellikle nüfusun yaşlı kesimlerinde kognitif gerileme ve demans riski ile ilişkili olduğu konusunda artan bir anlaşma vardır.

Bununla birlikte, şu anda, Vitamin D eksikliğinin nörolojik, nörodejeneratif ve SSS'ye bağlı olmayan hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok alanda etkisi bilinmekte ancak belirsizlik nedeniyle, Vitamin D durumu, AH için kritik fakat spesifik olmayan bir risk faktörü olarak kalmaktadır (385).

Cui ve ark. Vitamin D eksikliğinin beyinde zararlı sonuçlara neden olduğu belirli kritik pencerelerin mevcut olabileceğini ileri sürdü ve bu zamanlarda Vitamin D takviyesinin önem taşıyabileceğini ileri sürdü (346).

Vitamin D seviyesi AH için değiştirilebilir bir risk faktörü gibi görünmektedir.

Vitamin D'nin AH riskini azaltmak veya AH başlangıcını geciktirmek için yarar sağlayabileceği potansiyel terapötik pencere, glikoz kullanımında ve A β birikiminde ölçülebilir değişikliklerin ortaya çıktığı klinik öncesi ve HKB evreleri sırasında olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D yararı için fırsat penceresi, nöronal kayıp arttıkça yavaş yavaş kapanmaktadır (387).

2.6. Vitamin D Tedavisi ve Kognisyon

AH'de beyinde kolinerjik aktivite azalmış olup, artmış kalsiyumla ilişkili nörotoksisite, artmış glutamat eksitotoksitesi ve sonuçta öğrenme ve bellek defisitleri görülür (389).

Birkaç çelişkili araştırma mevcut olsa da (389,390), kanıtlar, serum Vitamin D düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (376, 391,392).

Kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemlerinde görülen anormallikler çok çeşitli hastalıklarda rol oynar. Diet veya replasman yoluyla Vitamin D seviyelerinin manipülasyonunun, bu nörotransmitter sistemlerin her biri üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (224).

Çalışmalar, dopaminle uyarılan VDR aracılı sinyal sistemi ve katekolamin biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazla Vitamin D ilişkisi de dahil olmak üzere, Vitamin D ve katekolaminler arasında çeşitli etkileşimler olduğunu göstermiştir (393).

Dopamin sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi Tirozin hidroksilaz'ın nitrik oksit (NO) tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (394).

Beyinde NO ile ilişkili protein nitrasyonu, AH ve HKB'li hastalarda Vitamin D eksikliğinin bilinen bir sonucudur (317,328,379,395).

Sıçanlardaki Vitamin D takviyesi, kolin asetiltransferaz aktivitesinin artmasına ve AH ile ilgili beyin bölgelerinde mevcut asetilkolinin artmasına neden olur (396).

Dahası, Vitamin D'nin diyabetik farelerde kolinerjik ve dopaminerjik reseptör geni ekspresyonunda faydalı bir düzenleyici olarak rol oynadığı gösterilmiştir (397).

Yeni doğmuş farelere uygulanan Vitamin D, beyin sapında dopamin ve norepinefrinin artmasına neden olmuştur (398).

Vitamin D'nin erişkin sıçanlara verilmesiyle, striatumda dopamin salınımını ve depolanması artmış olup normalde stres kaynaklarına yanıt olarak dopamin ve serotonin tükenmesine karşı koruyucu rol üstlendiği görülmüştür (237,399).

Annweiler ve arkadaşları memantin (glutamaterjik sistem üzerine etki gösteren NMDA reseptör antagonisti) ile Vitamin D'nin güçlü bir sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Memantin, Vitamin D ile birlikte kullanıldığında, nörotoksiteye maruz kalma sırasında nöronal kültürde kortikal akson dejenerasyonu azalmıştır (342,400).

Kombinasyon tedavisinin, monoterapiden daha koruyucu bir etki sağladığı gösterilmiştir.

Beyin yaşlanmasına ilişkin sıçan modelinde, yaşlı sıçanlar öğrenme ve hafızada genç sıçanlara kıyasla belirgin bir gerilik gösterdi. Vitamin D tedavisi, yaşlı grupta öğrenme ve bellekte yaşanan gerilemeyi düzeltirken, genç sıçanlarda Vitamin D'nin benzer bir etkisi görülmemiştir (307).

İnsanlar üzerinde yapılan 6 yıllık bir takip çalışmasında, başlangıçtaki düşük serum Vitamin D düzeyleri önemli miktarda kognitif gerileme ile ilişkili bulundu (401).

2011'de yapılan bir Avustralya çalışmasında, hafif-orta dereceli AH'li hastalar, düşük dozda Vitamin D (8 hafta için 1000 IU / gün) ile tedavi edildiğinde, kognisyon ve bellek geliştirildi. Yüksek dozda Vitamin D tedavisi sonrasında bellek ve kognitif iyileşme daha iyi değildi (402).

Latimer ve ark., 5-6 ay boyunca yüksek Vitamin D diyetiyle beslenen sıçanların bazal sinaptik iletiminin arttığını ve hipokampal öğrenme ve bellekte önemli ölçüde daha iyi performans sergilediklerini ortaya koydu. Sinaptik iletim ile ilişkili genlerin, yüksek Vitamin D diyetine cevap olarak upregülasyon gösterdiği saptandı (404).

Etgen ve ark. tarafından yayınlanan bir meta-analizde 8000 hastada Vitamin D'nin düşük seviyeleri ile ilişkili olarak kognitif bozukluk riskinin önemli ölçüde arttığı tespit edildi (404).

Diğer çalışmalarda, AH'li hastalarda yaşa uygun kontroller ile kıyaslandığında serum Vitamin D düzeyleri daha düşük bildirilmiştir (232).

2.7. Alzheimer Hastalığı ve Vitamin D İlişkisinde Klinik Çalışmalar

Vitamin D'nin optimal serum değerlerine ilişkin farklı görüşler olmasına karşın, pek çok çalışma 20 ng/mL'nin altını eksiklik, 21-29 ng/mL arasını yetersizlik olarak tanımlamaktadır. Toksik düzey, 150 ng/mL'nin üzeri olarak kabul edilir (405).

Popülasyon temelli çalışmalar, Vitamin D düzeylerinin Alzheimer hastalarında daha düşük olduğuna işaret etmektedir (406).

Bir meta-analiz çalışmasında da, Alzheimer hastalarının Vitamin D düzeylerinin, sağlıklı yaş kontrollerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (232).

Vitamin D eksikliği ve kognitif bozukluk arasında ilişki göstermeyen çalışmalara rağmen (390,407) yapılan bir meta-analiz, Vitamin D eksikliğinin daha kötü kognitif performansa neden olduğunu göstermiştir (408).

Öte yandan, yürütücü işlevler, Vitamin D eksikliğinden en fazla etkilenen kognitif alan olarak öne çıkmaktadır (409,410).

Vitamin D'nin, kognitif performans düşüklüğü olan ileri yaş hasta gruplarında, rutin olarak verilmesi hususunda, randomize kontrollü çalışmaların sayısal azlığı nedeniyle fikir birliği oluşmamıştır (402,411).

Mevcut çalışmalar çok sayıda metodolojik problem nedeniyle eleştiri almaktadır (376).

Son olarak, Annweiler ve Beuchet'in memantin ve Vitamin D kombinasyon protokolü (AD-IDEA Trial), 24. haftanın sonunda tek başına memantine göre daha olumlu sonuçlar vermiştir (412).

Vitamin D suplemantasyonunda ortak görüş, ileri yaşla birlikte ortaya çıkan eksikliğin, kognisyonla olan yakın ilişkisinin göz ardı edilmemesi ve Vitamin D'nin SSS dışı fonksiyonlar için de gerekli olduğunun göz önünde bulundurulması ile, tarama ve gereğinde replasmanıdır (386).

2.8. MMTT ve ACE-R

Mini Mental Tarama Testi (MMTT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (1975) (413).

Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan daha fazla zaman almalarından dolayı yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir (414).

Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur (414).

Bugün için de, klinik pratikte, bilişsel bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde; araştırma sahasında yaşlılarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda başvurulmuş popüler bir test olma özelliğini sürdürmektedir (415).

MMTT, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (414). Aslında MMTT neredeyse tamamen sözel hafıza ve dikkat değerlendirmesi üzerine kuruludur. Frontal yürütücü işlev bozukluğu ve görsel mekansal defisitlere duyarsızdır. Hafızanın ve dilin değerlendirilmesi çok yüzeyseldir. Dahası, hastanın kognitif profili hakkında niteliksel bilgi sağlamaz ve bu nedenle farklı hastalıkları ayırt etmek için kullanılamaz (416).

Nitekim, 2000’de yayınlanan ACE’nin (Addenbrooke’s Cognitive Examination) ilk versiyonu ile, demansın saptanmasında ve Alzheimer hastalığı ile frontotemporal demans arasındaki ayırmda MMTT’den daha üstün olduğu gösterildi (417,418),

ACE, yaygın olarak araştırmalarda kullanılan, iyi bilinen bir demans tarama aracı olan Demans Derecelendirme Ölçeği (Dementia Rating Scale) ile

karşılaştırılabilir duyarlılığa sahiptir, ancak uzunluğu ve yönetim zorluğu nedeniyle klinikte nadiren uygulanmaktadır (419).

ACE, klinik uygulamada yaygın ve hızlı bir şekilde kabul edilmesine rağmen bazı zayıf yönleri tespit edilmiş olup, 2006 yılında Addenbrooke'un kognitif testinin revize edildiği (ACE-R) formun gelişimine neden olmuştur (420).

Revize edilmiş versiyon, ACE-R, beş alana bölüm içermekle birlikte testin genel yapısını korur (420).

ACE-R altı sayfada sunulmaktadır. Yaklaşık 15 dakika sürer ve dikkat, yönelim, bellek, sözel akıcılık, dil ve görsel mekansal beceriler olmak üzere beş alana ayrılmış 26 tasktan oluşur. Maksimum toplam puan 100'dür.

Dikkat ve oryantasyon (18 puan)

MMTT'den uyarlanan öğelerden oluşur: zaman ve mekan oryantasyonu, üç kelimenin kaydı ve seri çıkarma / geriye doğru heceleme ögecelerini içerir (416).

Bellek (26 puan)

Bellek değerlendirmesi, MMTT'den üç maddenin geri çağırılmasının ötesine geçer. Aynı zamanda şifrelenmiş bilgiler daha uzun bir gecikmeden sonra geri çağırılır (yaklaşık 10 dakika, diğer görevlerle doldurulur), bu nedenle hafif bellek defisitlerine daha duyarlıdır.

Hastadan, hayali bir kişinin adını ve adresini öğrenmesi ve daha sonra testlerin sonunda bunları hatırlaması istenir. Bir veya daha fazla öğeyi geri çağırmazsa, tanıma bölümü doğru olanı seçebileceği üç seçenek sunar. Bellek alanı aynı zamanda dört genel bilgi sorusu içermektedir (416).

Sözel akıcılık (14 puan)

Sözel akıcılık spesifik olmamasına rağmen 60 saniyede tamamlanabilen en hassas bilişsel tarama testidir.

Hastadan belirli kurallara göre bir dakika içinde olabildiğince çok farklı sözcük üretmesi istenir.

Alan, iki bölümden oluşur: harf akıcılığı ('k' harfiyle başlayarak mümkün olduğunca çok sözcük) ve kategori akıcılığı (mümkün olduğunca çok sayıda farklı hayvan) (416).

Dil (26 puan)

MMTT'den dile ilişkin öğelere ek olarak, bu alan, tek bir sözcük ve tümceciklerin tekrarı, düşük frekanslı öğelerden oluşan (örneğin çapa, gergedan gibi) 10 resmi tanımayı içerir; bu öğelerle ilgili dört soruyu yanıtlar, beş adet düzensiz sözcük okumayı içermektedir (416).

Görsel-uzaysal beceriler (16 puan)

Bu alan iki kısımdan oluşur:

Birincisi MMTT'deki kesişen beşgenlerin çizimi, ek olarak bir küp ve saat çizimidir.

İkinci kısım nokta sayma ve dört eksik harfi tanımadan oluşur. Bunlar basit motor yanıtları gerektirir ve bu nedenle parezi, rijidite veya apraksi gibi çeşitli motor bozukluklar nedeniyle çizim yapamayan hastalarda kullanılabilir (416).

YORUMLAMA

Bir çalışmaya dayanarak, klinik uygulama için iki cut off değeri önerildi. 88'lik cut-off skoru demanslıların saptanması için daha iyi bir duyarlılığa sahiptir (%94) ancak daha düşük bir özgüllük gösterir (%89).

Düşük cut-off skoru 82 bazı demans olgularını kaçırırken (hassasiyet %84), normal kontrolleri sınıflandırmada %100 güvenilir (416,421).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Örneklem

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran 60 yaş üzeri kognitif olarak normal olan 85 hasta Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) testi ile; NIA-AA kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan 85 hasta MMTT ile değerlendirildi.

Nöroloji Polikliniğine rutin muayeneye gelmiş Alzheimer hastalığı tanılı hastaların verileri ile kontrol grubu için kognitif olarak normal sağlıklı gönüllüler; çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri açısından değerlendirilip uygun bulundukları takdirde çalışmaya katılmaları teklif edilerek, kabul edenler çalışmaya alındılar. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

3.1.2. Dahil edilme kriterleri

1. 60 yaş üzeri NIA-AA kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan hastalar ve kognitif açıdan normal olan sağlıklı gönüllüler

3.1.3. Dışlanma kriterleri

1. Ciddi ya da stabil olmayan depresyonu olan hastalar
2. Kognitif etkilenmeye sebep olacak diğer medikal ya da nörolojik nedenler (nöbet, inme, kafa travması vs.)
3. Renal yetmezliği olan hastalar
4. Karaciğer yetmezliği olan hastalar
5. Malignitesi olan hastalar

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olguların demografik bulguları, muayene bulguları, kullanmakta olduğu ilaçlar (antikolinesterazlar, kalsiyum ve D vitamini içeren preparatlar dahil), eşlik eden hastalıkları kaydedildi.

Hastalar öncelikle sessiz ve dikkatlerinin dağılmayacağı bir odada nörokognitif testlerle değerlendirildi. Yer zaman oryantasyonu, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, anterograd ve retrograd bellek, sözel akıcılık, dil ve görsel mekânsal yetenekler, saat çizimi, algısal yetenekler hatırlama, tanıma gibi kognitif alanların değerlendirildiği MMTT ve ACE-R testleri uygulandı.

Hastalar MMTT skorlarına göre evrelere ayrıldı. MMTT skorları 20-24 arası olan hastalar erken evre, 10-19 arası olanlar orta evre, 0-9 arası olanlar ileri evre demans olarak kabul edildi.

3.3. Serum İncelemeleri

Tüm hastalardan serum 1,25 (OH)₂ VitD₃, 25-OH Vit D₃, Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), PTH, Ca, P düzeyleri çalışılarak, Alzheimer hastalığı ve normal popülasyonda serum vitamin D düzeylerinin nörokognitif fonksiyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Serum 25-OH vitamin D₃ ve Parathormon (PTH) Kemiluminesans Immunassay yöntem ile, 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ ELISA yöntemi ile, Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ELISA yöntemi ile, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü.

Elde edilen albümin, 25(OH)VitD₃, VDBP düzeyleri serbest VitD₃, bioavailable (biyoyararlanılabilir)VitD₃, bioavailabl VitD₃/ Total VitD₃ oranları aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Serbest 25 (OH)VitD}_3 = \frac{\text{Total 25 (OH) VitD}_3}{1 + (6 \times 10^5 \times \text{albümin}) + (7 \times 10^8 \times \text{DBP})}$$

Örneklerin alınması ve saklanması

Hastalardan jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri +4°C’de 4000 rpm’de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar analiz yapılncaya kadar -80°C’de saklandı.

Biyokimyasal ölçümler

25(OH) Vitamin D3 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 4.2 ng/mL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.1’de gösterildi.

Tablo 3.1. 25(OH) Vitamin D3 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (ng/mL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
17.2	5.3	9.9
46.1	3.9	6.1

PTH düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 2.5 pg/mL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.2’de gösterildi.

Tablo 3.2. PTH kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (pg/mL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
42.55	3.0	2.6	4.0
107.6	4.3	4.3	6.1

Kalsiyum düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde, kalsiyum iyonlarının arsenazo III reaktifi ile oluşturduğu renkli bileşiğin ölçümünün baz alındığı spektrofotometrik yöntem ile Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare

Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 0.9 mg/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.3’de gösterildi.

Tablo 3.3. Kalsiyum kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

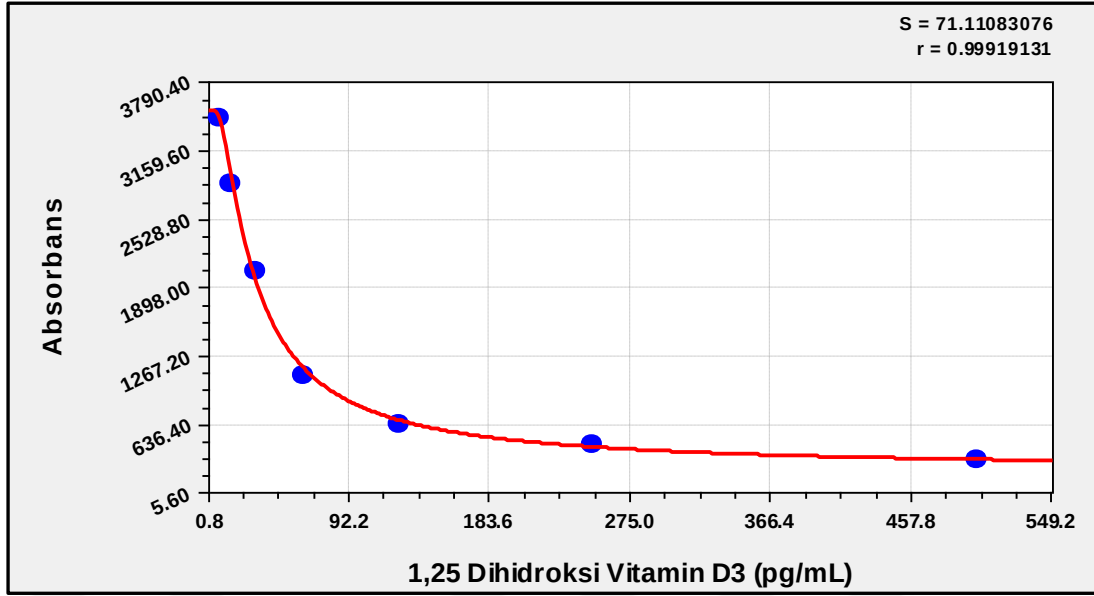
Ortalama kontrol düzeyi (mg/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
8.9	0.6	0.9	1.1
11.8	0.4	0.7	0.9

Fosfor düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde, fosfor iyonlarının sülfirik asitli ortamda molibdat ile fosfomolibdat kompleksi oluşturması prensibine dayanan spektrofotometrik yöntem ile Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 0.3 mg/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.4’de gösterildi.

Tablo 3.4. Fosfor kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

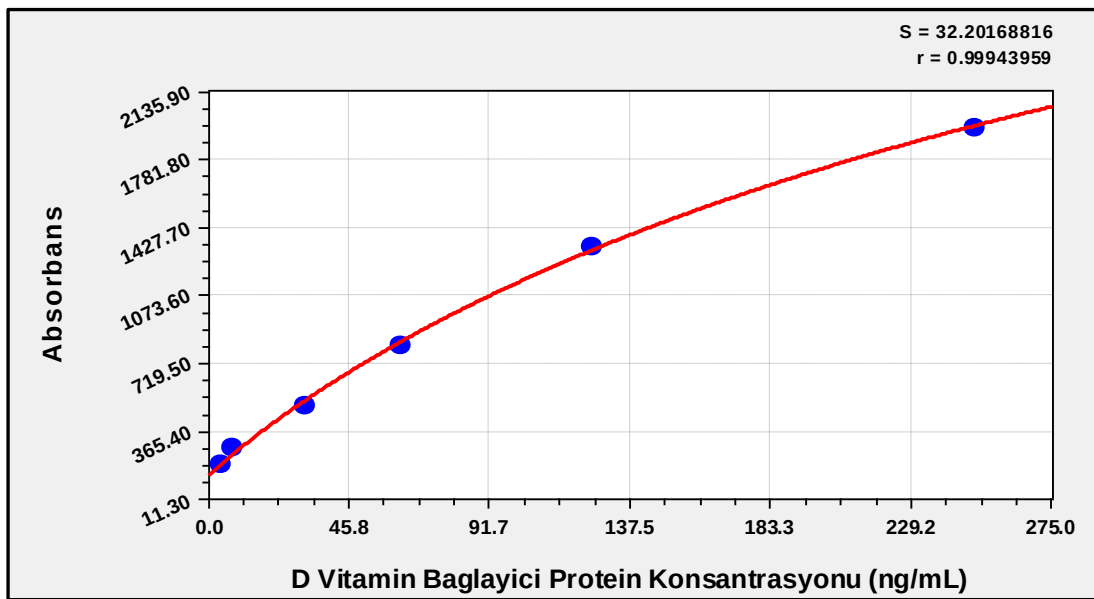
Ortalama kontrol düzeyi (mg/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
2.31	0.6	0.4	0.8
12.55	1.7	0.7	1.9

1,25 dihidroksi Vitamin D3 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Elabscience marka (Elabscience Biotechnology Co., Ltd Hubei Province-China) rekombinant insan 1,25 Dihidroksi Vitamin D3’üne spesifik kit kullanılarak, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat No: E-EL-0016, Lot No: AK0017APR17020) intra-assay ve inter-assay CV: <%10 idi. Kullanılan kitin alt okuma limiti ise 4.7 pg/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.



Grafik 3.1. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ELISA kiti standart grafiği.

D Vitamini bağlayıcı protein düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Elabscience marka (Elabscience Biotechnology Co., Ltd Hubei Province-China) rekombinant insan D Vitamini Bağlayıcı Protein'ine spesifik kit kullanılarak, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat No: E-EL-H1604, Lot No: AK0017APR17021) intra-assay ve inter-assay CV: <%10 idi. Kullanılan kitin alt okuma limiti ise 2.35 ng/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı.



Grafik 3.2. D vitamini bağlayıcı protein ELISA kiti standart grafiği.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde Fisher's Exact Test (Fisher'in Kesin Testi) veya Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Kolmogrov Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Üç evre grubunun Devit düzeyleri arasındaki farkın analizinde Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya NIA-AA kriterlerine göre AH tanısı almış 85 hasta ile, kognitif açıdan normal olan 85 hasta dahil edilmiştir.

Alzheimer hastalarından oluşan grubun yaş ortalaması $75,46 \pm 8,66$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $70,16 \pm 6,06$ idi. AH grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p: 0,000).

Kadınlarda ortalama yaş $72,97 \pm 8,06$ iken, erkeklerde $72,64 \pm 7,79$ idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,800).

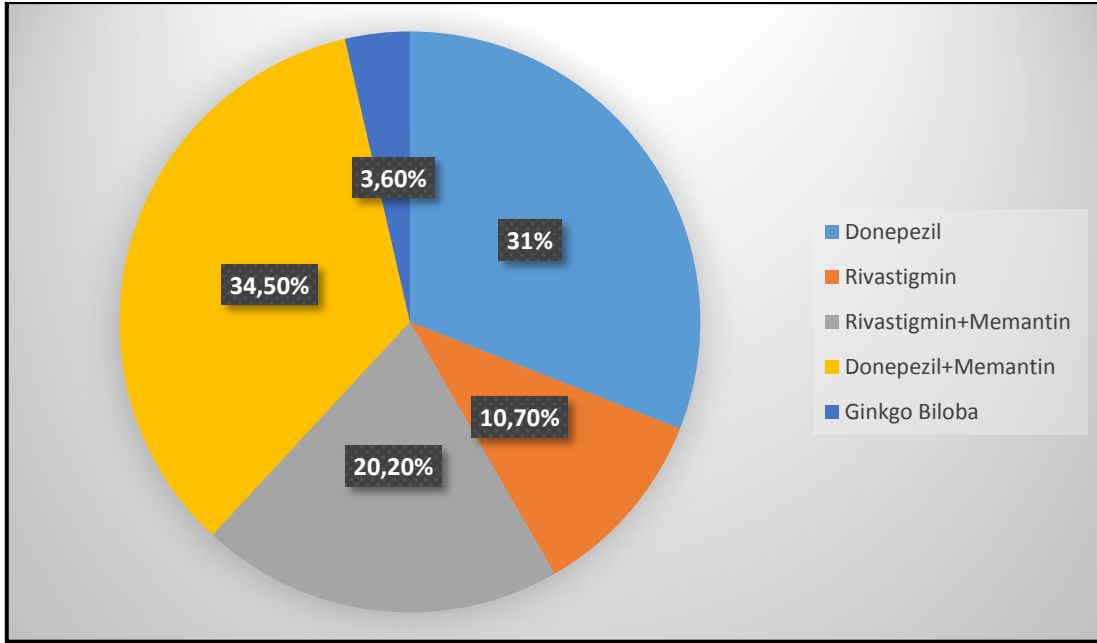
Kontrol grubunun %47,1'i kadın %52,9'u erkek iken, hastaların %58,8'i kadın, %41,2'si erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (p: 0,124).

Eğitim süresi kontrol grubunda ortalama $8,92 \pm 3,9$ yıl iken, Alzheimer hastalarının grubunda ise $5,96 \pm 4,23$ yıl olarak tespit edilmiştir. Eğitim sürelerinde kontrol grubunun eğitim süresinin AH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (p: 0,000).

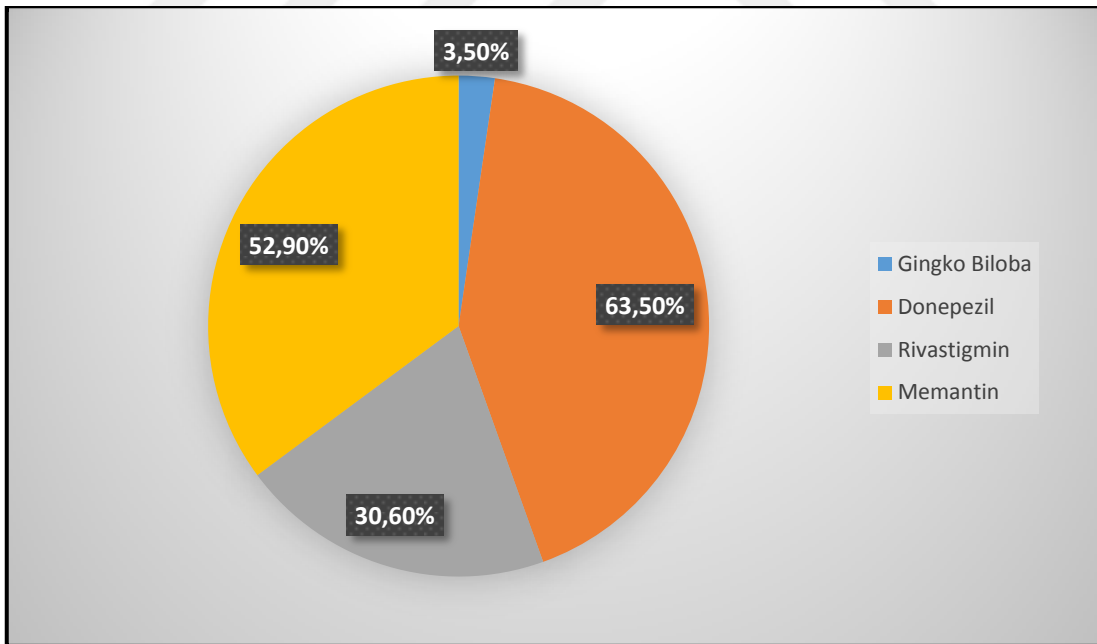
Kadınlarda ortalama eğitim süresi $6,80 \pm 4,44$ yıl iken, erkeklerde $8,16 \pm 4,09$ yıl idi. Kadınlarda eğitim süresi erkeklere oranla anlamlı olarak düşüktü (p: 0,033).

Hastaların %31,0 donepezil, %10,7 rivastigmin, %20,2 rivastigmin+memantin, %34,5 donepezil+memantin, %3,6 ginkgo biloba almaktaydı.

Ginkgo biloba alanlar 3 hasta (%3,5), donepezil alanlar 54 hasta (%63,5), rivastigmin alanlar 26 hasta (%30,6), memantin alanlar 45 hasta (%52,9) olarak kaydedildi.

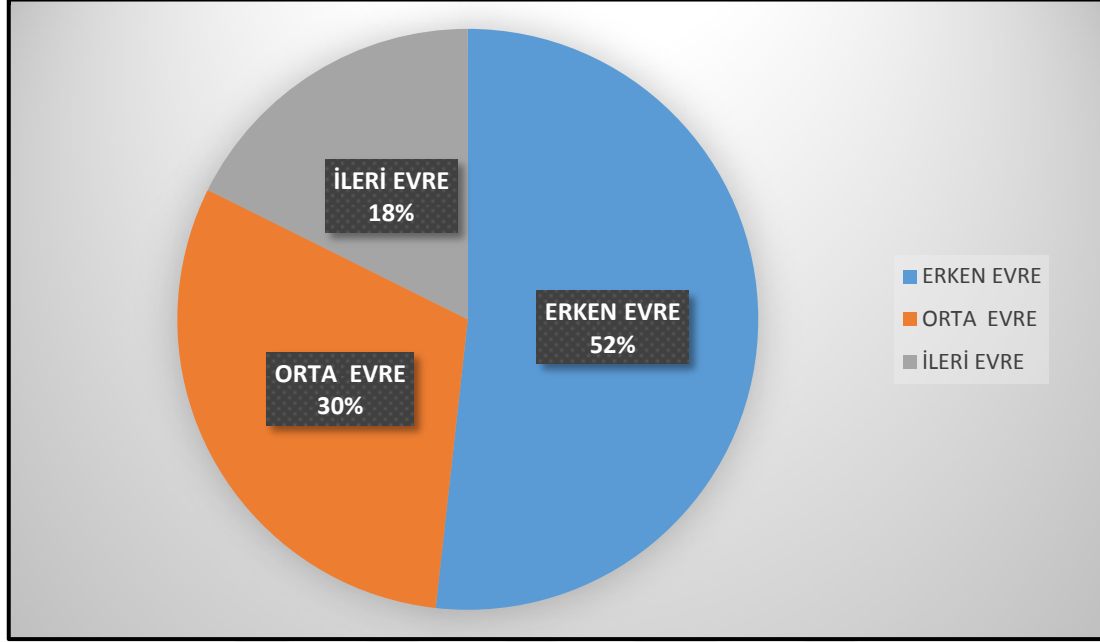


Grafik 4.1. AH grubundaki hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.



Grafik 4.2. AH grubundaki hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.

AH grubunda 44 hasta (%51,8) erken evre, 26 hasta (%30,6) orta evre, 15 hasta (%17,6) ileri evde AH olarak takip edilmekteydi.



Grafik 4.3. Alzheimer grubunda evrelere göre hasta dağılımları.

Kontrol grubunda %28,2 hasta, AH grubunda %23,5 hasta Vitamin D replasmanı almaktaydı.

Vitamin D kullananlar için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,484).

Kontrol grubunda kadınların %37,5'i, erkeklerin %20,0'si Vitamin D kullanmaktaydı (p: 0,074).

Hasta grubunda kadınların: %22'si, erkeklerin %25,7'si Vitamin D kullanmaktaydı (p: 0,691).

Kontrol ve hasta gruplarında Vitamin D replasmanının cinsiyet için anlamlı bir farklılığı yoktu.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.

		Gruplar				P Değeri
		Kontrol		Hasta		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	40	47,1%	50	58,8%	(p:0,124)
	Erkek	45	52,9%	35	41,2%	
Yaş	60-69	45	52,9%	22	25,9%	(P: 0,000)
	70-79	33	38,8%	34	40,0%	
	>=80	7	8,2%	29	34,1%	
Ortalama Yaş		70,16±6,06		75,46±8,66		(P: 0,000)
Eğitim Süresi		8,92±3,9yıl		5,96±4,23 yıl		(P: 0,000)
Eğitim Durumu	Okur Yazar Değil	0	0%	17	20,0%	(P: 0,000)
	İlkokul	38	44,7%	40	47,1%	
	Ortaokul	4	4,7%	8	9,4%	
	Lise	23	27,1%	12	14,1%	
	Üniversite	20	23,5%	8	9,4%	
Hastalık Evresi	Erken Evre			44	51,8%	
	Orta Evre			26	30,6%	
	İleri Evre			15	17,6%	
Kullanılan İlaçlar	Ginkgo Biloba			3	3,6%	
	Donepezil			26	31,0%	
	Donepezil+ Memantin			29	34,5%	
	Rivastigmin			9	10,7%	
	Rivastigmin+Memantin			17	20,2%	
Vitamin D Replasmanı	Almayanlar	61	71,8%	65	76,5%	(p:0,484)
	Alanlar	24	28,2%	20	23,5%	

Kontrol grubunda ortalama 25(OH)VitD3 düzeyi; 23,88±12,73 ng/ml, AH grubunda 16,84±12,01 ng/ml idi. Her iki grup arasında serum 25(OH)Vit D3 düzeyi anlamlı olarak farklıydı (p:0,000).

Kadınlarda 25(OH)Vit D3 ortalaması 19,82±13,83 ng/ml iken, erkeklerde 20,97±11,67 ng/ml idi. Her iki grup arasında anlamlı fark yok idi (p: 0,208).

Kontrol grubunda kadınlarda ortalama 25(OH)VitD3 düzeyleri 23,94±13,29 ng/ml iken, erkeklerde 23,84±12,36 idi (p: 0,874).

AH grubunda kadınlarda ortalama 25(OH)VitD3 düzeyleri 16,53± 13,49 ng/ml iken, erkeklerde 17,29±9,67 ng/ml idi (p: 0,251).

Her iki grup arasında kadın ve erkeklerde 25(OH)Vit D3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

AH grubunda 25(OH)Vit D3 eksikliği (20 ng/ml altında) olanların oranı %70,6 iken, kontrol grubunda %41,2 idi.

AH grubunda 25(OH)Vit D3 yetersizliği (21-29 ng/ml arası) olanların oranı %17,6 iken, kontrol grubunda %34,1 idi.

VDBP düzeyleri hastalarda ortalama $192,58 \pm 151,09$ µg/ml iken, kontrol grubunda $146,51 \pm 129,62$ µg/ml idi. AH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0,035).

1,25(OH)₂ VitD₃ düzeyleri hastalarda ortalama $172,81 \pm 88,41$ iken, kontrol grubunda $169,35 \pm 94,52$ pg/ml idi. Kontrol grubu ve AH hastalarında 1,25(OH)₂ VitD₃ düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p: 0,689).

Serbest Vit D₃ düzeyleri hastalarda $23,38 \pm 23,28$ pmol/L iken, kontrol grubunda $44,45 \pm 36,87$ pmol/L idi (p: 0,000).

Bioavailable Vit D₃ düzeyleri hastalarda $9,09 \pm 9,24$ nmol/L iken, kontrol grubunda $17,34 \pm 14,81$ nmo/L olarak saptandı (p: 0,000).

Bioavailable Vit D₃ /total vitamin D₃ oranları hastalarda $0,23 \pm 0,17$ iken, kontrol grubunda $0,30 \pm 0,21$ idi (p: 0,041).

Her iki grup arasına serbest Vit D₃, bioavailable Vit D, bioavailable Vit D₃/total vitamin D₃ oranları anlamlı olarak farklıydı.

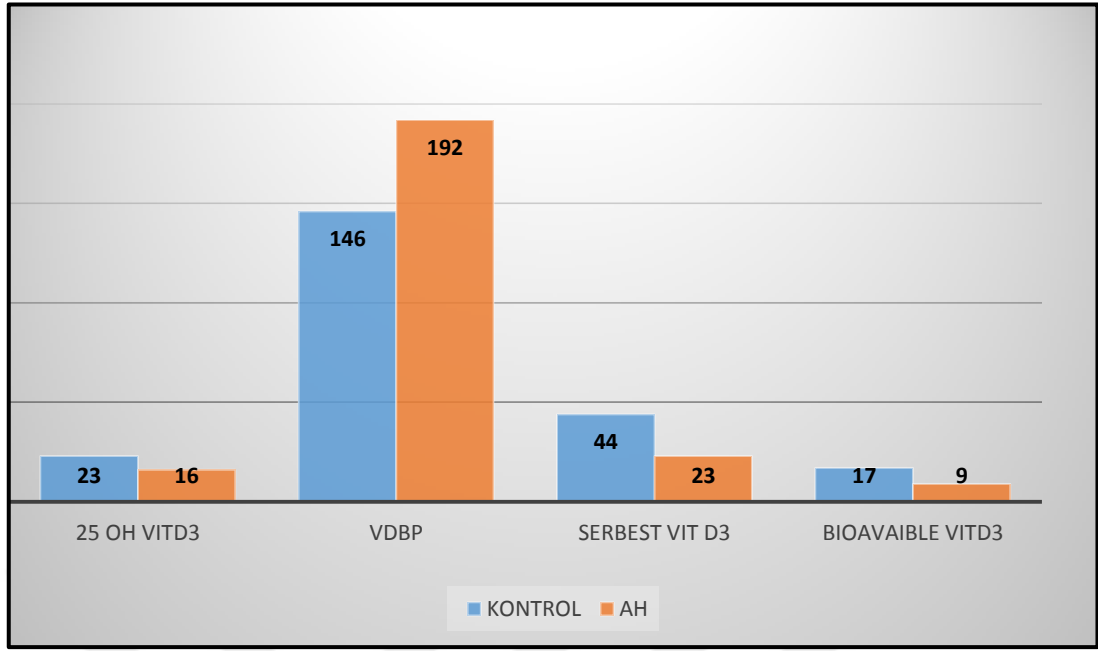
Kalsiyum düzeyleri hastalarda ortalama $9,19 \pm 0,59$ mg/dl iken, kontrol grubunda $9,22 \pm 0,68$ mg/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p: 0,738).

Fosfor düzeyleri hastalarda ortalama $3,52 \pm 0,64$ mg/dl iken, kontrol grubunda $3,47 \pm 0,73$ mg/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,645).

Albümin düzeyleri hastalarda ortalama $4,17 \pm 0,40$ gr/dl iken, kontrol grubunda $4,16 \pm 0,53$ g/dl idi. Her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p: 0,520).

PTH düzeyleri hastalarda ortalama $63,79 \pm 52,91$ pg/ml iken, kontrol grubunda $59,29 \pm 37,58$ pg/ml idi. Her iki grup arasında PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p: 0,803).

PTH düzeyleri kontrol grubunda %25 hastada, 25(OH) Vit D₃ düzeylerinin daha düşük olduğu AH grubunda %29,4 hastada artmıştı.



Grafik 4.4. Kontrol grubu ve AH grubunda Vitamin D ve VDBP düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 4.2. Laboratuvar parametrelerinin gruplar arası değerlendirilmesi.

		Gruplar				P Değeri
		Kontrol		Hasta		
		N	Oranlar %	N	Oranları %	
Kalsiyum	Düşük	21	24,7%	22	25,9%	0,738
	Normal	62	72,9%	62	72,9%	
	Yüksek	2	2,4%	1	1,2%	
Fosfor	Düşük	4	4,7%	3	3,5%	0,645
	Normal	80	94,1%	82	96,5%	
	Yüksek	1	1,2%	0	0,0%	
Albumin	Düşük	5	5,9%	2	2,4%	0,520
	Normal	78	91,8%	81	95,3%	
	Yüksek	2	2,4%	2	2,4%	
25(OH)VitD3	Eksik	35	41,2%	60	70,6%	0,000
	Yetersiz	29	34,1%	15	17,6%	
	Normal	21	24,7%	10	11,8%	
PTH	Düşük	1	1,2%	2	2,4%	0,803
	Normal	62	73,8%	58	68,2%	
	Yüksek	21	25,0%	25	29,4%	

Tablo 4.3. Demografik veriler ve biyokimyasal ölçümlerin hasta ve kontrol gruplarında analizi.

		N	Grup					p
			Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	
Eğitim Süresi	Kontrol	85	8,92	3,90	8,00	5,00	15,00	0,000
	Hasta	85	5,96	4,23	5,00	0,00	15,00	
Yaş	Kontrol	85	70,16	6,06	69,00	61,00	84,00	0,000
	Hasta	85	75,46	8,66	76,00	60,00	99,00	
Kalsiyum (mg/dL)	Kontrol	85	9,22	,68	9,25	6,40	10,89	0,738
	Hasta	85	9,19	,59	9,27	6,84	10,53	
Fosfor (mg/dL)	Kontrol	85	3,47	,73	3,41	,51	5,18	0,645
	Hasta	85	3,52	,64	3,57	1,92	4,73	
Albumin (g/dL)	Kontrol	85	4,16	,53	4,31	2,56	5,02	0,520
	Hasta	85	4,17	,40	4,25	3,02	4,96	
1,25 Dihidroksi VD3 (pg/mL)	Kontrol	85	169,35	94,52	144,10	49,70	518,30	0,689
	Hasta	85	172,81	88,41	149,20	56,20	443,20	
VDBP (µg/mL)	Kontrol	85	146,51	129,62	103,50	2,30	512,30	0,035
	Hasta	85	192,58	151,09	145,60	9,70	521,70	
25OHVD3 (ng/mL)	Kontrol	85	23,88	12,73	23,50	5,58	70,43	0,000
	Hasta	85	16,84	12,01	12,97	4,36	78,13	
PTH (pg/mL)	Kontrol	84	59,29	37,58	48,95	8,60	201,90	0,803
	Hasta	85	63,79	52,91	51,70	8,70	411,40	
Serbest Vit D3 (pmol/L)	Kontrol	85	44,45	36,87	34,57	2,92	205,20	0,000
	Hasta	85	23,38	23,28	17,62	2,79	146,88	
Bioavailable Vit D3 (nmol/L)	Kontrol	85	17,34	14,81	14,15	1,07	89,97	0,000
	Hasta	85	9,09	9,24	6,60	1,06	60,17	
Bioavailable Vit D3/Total Vit D3 Oranı	Kontrol	85	,30	,21	,23	,06	,94	0,041
	Hasta	85	,23	,17	,18	,05	,72	

AH grubunda yapılan analizde erken evre AH grubunda ortalama 25(OH) Vit D3 düzeyleri $18,64 \pm 13,42$ ng/ml, orta evre AH grubunda $14,85 \pm 10,01$ ng/ml, ileri evre AH grubunda $15,01 \pm 10,57$ ng/ml idi.

Hastalık evresi ile 25(OH) Vit D3 düzeyleri arasında anlamlı bulgu saptanmadı (p:0,278).

Tablo 4.4. Hastalığın evresi ve 25(OH) Vit D3 düzeylerinin değerlendirilmesi.

		Hastalık Evresi						p
		N	Ortalama	Standart sapma	Median	Minimum	Maksimum	
25OHVD3 (ng/mL)	Hafif	44	18,64	13,42	16,33	4,36	78,13	0,278
	Orta	26	14,85	10,01	11,92	4,69	36,85	
	İleri	15	15,01	10,57	10,20	5,19	36,32	

D vitamin replasmanı alan hastalarda ortalama 25(OH) Vit D3 düzeyleri $21,49 \pm 9,40$ ng/ml olup, replasman almayan hastalarda $19,97 \pm 13,84$ ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,155).

Tablo 4.5. Vitamin D replasmanı alan ve almayanlarda serum 25 (OH) Vit D3 düzeylerinin karşılaştırılması.

		Vit D Replasmanı						P
		N	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum	
25OHVD3 (ng/mL)	(-)	126	19,97	13,84	15,95	4,36	78,13	0,155
	(+)	44	21,49	9,40	23,15	4,69	45,39	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AH grubunda 25(OH)VitD3 düzeyi ve serbest VitD3, bioavailable VitD3, bioavailable Vit D3 / total vitamin D3 oranlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (sırasıyla p:0,000, p:0,000, p:0,000, p:0,041), VDBP düzeyleri de AH grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. AH grubunda kontrollere kıyasla 25(OH) Vit D3 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmasına rağmen Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ VitD3 düzeyleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine serum kalsiyum, fosfor, PTH ve albümin düzeyleri her iki grup arasında farklılık göstermedi.

Önceki çalışmalarda da AH ile düşük VitD düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterildi. Vit D'nin, kalsiyum-duyarlı reseptör ekspresyonunu regüle ederek, amiloid beta peptitlerin temizlenmesini artırarak, matrix metalloproteinazları azaltıp düzenleyerek, heme oksijenazı 1'i yükselterek ve azalmış olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ekspresyonunu suprese ederek farklı yollarla AH etyopatogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (278,404,406,408,422,423,424,425, 426).

Çalışmamızda Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)₂ VitD3 düzeyleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Birçok doku 1a-hidroksilaz eksprese eder ve dolaşımdaki 25(OH)VitD3'ü aktif formuna lokal olarak dönüştürebilmektedir. Bu durumda dolaşımdaki toplam veya serbest 1,25(OH)₂Vit D3 seviyelerinin D vitamininin etkinliğini göstermede iyi bir belirteç olmadığı öne sürülebilir (268). Bizim bulgularımız da bu veriyi desteklemiştir. Önceki çalışmalarda 25(OH)VitD3'ün, vitamin D depo formunu en iyi gösteren belirteç olduğu belirtilmiştir(264)

Çalışmamızda VDBP düzeylerini AH grubunda kontrollere göre artmış olarak saptadık. Artmış olan VDBP, vitamin D'ye bağlanır ve vitamin D'nin aktif olan serbest fraksiyonunu azaltır. Bu durumda serumda yeterli düzeyde vitamin D olsa dahi serbest form azalacağı için hormon aktivitesi azalmıştır.

Yapılan çalışmalarda VDBP'e bağılı olmayan biyoavailable VitD3 'ün (biyoyaralanılabilir Vitamin D: albümine bağılı olan ve serbest form) için formüller geliştirilmiştir.

Bu yöntemler, biyoyaralanabilir hormonu hem serbest hem de albümin bağılı olan fraksiyon olarak, yani VDBP gibi dolaşımdaki bağlayıcı proteinlere bağılı olmayan fraksiyon olarak tanımlamaktadır(263). Bu bilgilerle hesaplamış olduğumuz serbest Vit D3, bioavailable Vit D3, bioavailable Vit D3 / total vitamin D3 oranlarını AH grubunda anlamlı olarak düşük tespit ettik. Bu bulgular serumda Vitamin D'nin düzeyleri yeterli olsa bile aktif olan serbest formu düşük oldukça etkinlik gösteremeyeceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda BOS VDBP seviyesinin AH hastalarında arttığı gösterilmiştir ve bu sonuçlar da çalışmamızın bulgularını desteklemiştir (253,254). Çalışmalarda farelere enjekte edilen VDBP'in, 1,25 (OH)₂ VitD3'ün biyolojik aktivitesini sınırladığı gösterilmiştir (260,261,262). VDBP ile ilgili yapılan bir çalışmada VDBP'nin normal serum konsantrasyonlarının, kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir (257). Bizim çalışmamızda VDBP'nin cinsiyet farklılığı ile anlamlı bir ilişkisini gösteremedik. Bu durum çalışmamıza dahil edilen hastalar postmenapozal dönemde olduğundan östrojenin VDBP üzerindeki etkileri açısından cinsiyet ayrımınının sonuçları etkilemediğini düşündürebilir.

Şimdiye kadar bilişsel sorunlar ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişki ortaya koymak için yapılan birçok çalışmada AH'de, yaşla eşleşmiş sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük 25(OH) VitD3 düzeyleri gösterilmiş olsa da Vitamin D'nin etkin formunu gösteren serbest Vit D3, bioavailable Vit D3, bioavailable Vit D3 / total vitamin D3 oranları daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada 25(OH)Vit D3 yanında, 1,25(OH)₂ VitD3, bioavailable Vit D3, bioavailable Vit D3 / total vitamin D3 oranları da çalışılarak vitamin D'nin etkin formunun AH grubunda daha düşük değerlerde olduğunu göstermiş olduk.

Yapılan çalışmalar daha yüksek vitamin D konsantrasyonlarına sahip olanların, ortalama MMTT skoru daha yüksek olduğunu öne sürse de (408), bizim çalışmamızda MMTT düzeylerine göre hastalar evrelendirildiğinde erken-orta-ileri evre hastalarda 25(OH) Vit D3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Bu çalışmada vitamin D düzeyleri ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde konuyla ilgili farklı sonuçlar var; vitamin D düzeyleri ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların büyük kısmı cinsiyet farklılığından bahsederken (373,427,428,429,430,431), bir kısmı da cinsiyet farklılıklarının önemi olmadığını savunmuştur (232,432). Bu durum çalışmaların hangi coğrafyada yapıldığı, çalışmaya dahil edilen grupların yaşam şekli, sosyokültürel düzeyleri ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda her iki grupta vitamin D replasmanı alanlar ve almayanlar arasında 25(OH) VitD3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum çalışmamızın güvenilirliği için önemli görünse de; her iki grup da kendi içinde vitamin D replasmanı alan ve almayanlar olarak değerlendirilse idi belki farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Bu çalışmada gruplar içerisinde böyle bir analizin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlayıcı bir yönü olarak değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda erişkin nüfusun yaklaşık %50'sinde Vitamin D eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. AH grubundaki hastaların yaklaşık %70-90'ında serum Vitamin D düzeyleri azalmıştır (264,368,376,377,378). Bizim çalışmamızda da AH grubunda 25(OH)Vit D3 eksikliği olanların oranı %70,6 iken, kontrol grubunda %41,2 olup benzer oranlar saptanmıştır.

Vitamin D eksikliğinin azalmış kalsiyum Emilimiyle ve aşırı kemik rezorpsiyonuna neden olabilecek artmış paratiroid hormonu seviyesi (PTH) ile ilişkili olabileceği bilindiği üzere (264), çalışmamızda PTH düzeyleri arasında kontrol ve AH grubunda anlamlı farklılık yok iken; kontrol grubunda %25 hastada, vitamin D düzeyleri daha düşük olan AH grubunda %29,4 hastada serum PTH düzeylerini artmış olarak saptadık.

Çalışmamızda AH grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ama bu sonuç ilerleyen yaşla birlikte AH insidans ve prevalansının artmasıyla kolaylıkla açıklanabilir.

Tanısı konmuş AH'li hastaların yaklaşık üçte ikisi kadınlardır (34). Bizim çalışmamızda da benzer oranlar saptanmış olup hastaların %58,8'i kadınlardan oluşmaktaydı.

Sonuç olarak çalışmamızda serum 25(OH) Vit D3, serbest VitD3, bioavailable VitD3 düzeylerinin AH grubunda daha düşük olduğunu göstermiş olduk. VDBP'in AH grubunda kontrollere göre artmış olduğunu tespit ettik. Artmış VDBP vitamin D'nin serbest ve etkin formunu azaltarak biyoyaralanımını düşürebilir. Bulgularımız AH grubunda Vitamin D'nin hem serum düzeylerinde azalma, hem de aktif form olan serbest ve biyoyaralanılabilir hormon düzeylerinde azalma ile vitamin D'nin etkinliğinin AH grubunda sınırlandığına dikkat çekmektedir.

Mevcut bulgular 1,25(OH)₂ Vit D3 formunun Vitamin D aktivitesinin göstermede iyi bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. 25(OH) Vit D3'ün vitamin D depo formunun en iyi göstergesi olabileceği, serbest ve bioavailable vitamin D3 düzeylerinin etkin vitamin D düzeylerini göstermede daha doğru bir ölçüm olabileceğini desteklemektedir.

Vitamin D'nin nörotrofik, nöroprotektif ve nöromodüle edici etkileri bilinmekte olup, vitamin D eksikliğinin AH etyopatogenezinde etkisine dayanarak AH ve demans gelişiminde bir risk faktörü olabileceği, geriatrik popülasyonda yaygın olarak eksik görülebildiği, bu nedenle serum düzeylerinin kontrolü, düşük hastalarda replase edilmesi bilişsel fonksiyonlarda iyileşme gösterebileceği gibi demans gelişiminden koruyabileceğini düşündürmektedir. Henüz demans gelişmeyen sağlıklı kontrollerle bazal vitamin D düzeyleri ile başlanan uzun dönem takip çalışmaları ve vitamin D eksikliği olup replasman tedavisi verilen hastalarda bilişsel düzelmeyi değerlendirecek takip çalışmaları bizim çalışmamıza ışık tutabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Vitamin D'nin santral sinir sistemi üzerindeki hücre proliferasyonu, kalsiyum sinyalizasyonu, nörotrofik faktör sinyalizasyonu, nörotransmisyon, sinaptik plastisite üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alınarak Vitamin D'nin kognisyon üzerindeki etkilerini, Vitamin D eksikliğinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu bağlamda polikliniğimize başvuran 60 yaş üzeri kognitif olarak normal 85 hastaya ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination) kognitif testleri ile yine 60 yaş üzeri NIA-AA kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan 85 hastaya MMTT uygulayarak her hastadan serum 25(OH)Vit D3, 1,25 (OH)₂ Vit D3, Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP), Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Parathormon (PTH) düzeyleri çalışılarak serum vitamin D düzeylerinin nörokognitif fonksiyonlara etkisini araştırdık.

Yapılan analizlerde serum 25(OH) Vit D3, serbest VitD3, bioavailable VitD3 düzeylerini AH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptadık. VDBP düzeylerini ise kontrollerde AH grubuna oranla anlamlı olarak düşük saptadık. Serum 1,25 (OH)₂ Vit D3, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri arasında her iki grupta anlamlı farklılık saptamadık.

Mevcut bulgularla vitamin D'nin AH patofizyolojisindeki etkilerine dayanarak AH grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla düşük 25(OH) Vit D3 düzeylerinin anlamlı bir bulgu olduğunu vurgulamış olduk. Kontrol ve AH grubunda ise 1,25 (OH)₂ Vit D3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamamakla birlikte, biyolojik olarak aktif olan bu vitamin D formunun lokal olarak periferik dokularda dönüşümü serum vitamin D düzeylerini yansıtmada yetersiz kalacağını düşündürmüştür. Biyokimyasal olarak belirtilen formüllerle hesapladığımız serbest ve bioavailable (serbest form+albümin ile bağlı olan form) vitamin D düzeylerini AH grubunda anlamlı olarak düşük bulduk. Bu bulgular serumda Vitamin D düzeyleri yeterli olsa bile aktif olan serbest formu düşük oldukça etkinlik gösteremeyeceğini düşündürmektedir. Yine AH grubunda VDBP düzeyleri daha yüksek saptanmış olup VDBP oranlarındaki artış serbest Vitamin D formunu azaltacağı için Vitamin D'nin etkinliğini sınırlayabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların aldığı tedaviler kaydedilerek, vitamin D replasmanı alanlar belirtildi. Vitamin D replasmanı alanlar arasında 25(OH)Vit D3 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Bu durum dışarıdan Vitamin D replase edilse bile serumda VDBP ile bağlı olan formun hormon etkinliğini azaltabileceği, biyoyararlanımını düşürebileceği ile açıklanabilmektedir.

Hastalar MMTT skorlarına göre erken-orta- ileri evre olarak gruplandırıldığında 25 (OH) Vit D3 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla AH'de vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu teyit etmiş olduk. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde 25(OH) VitD3 eksikliği AH etyopatogeneziyle ilişkili olduğu, geriatrik popülasyonda diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon, oral alım güçlüğü gibi nedenlerle vitamin D eksikliğinin sık görüldüğü bilinmektedir. Yaşlı hastalarda serum düzeylerinin taranması, yetersiz ve eksiklik saptanan hastalara replasman tedavisine başlanması bilşsel fonksiyonlarda düzelme olabileceğinin önemini vurgulamaktayız.

7. ÖZET

Alzheimer Hastalığı ve Normal Popülasyonda Serum Vitamin D Düzeylerinin Nörokognitif Fonksiyonlara Etkisi

Demans, zihinsel işlevlerde bozulma ile kişinin günlük yaşamdaki aktivitelerinin bozulmasına yol açan bir sendromdur.

Tüm demansların %60-80 gibi büyük bir bölümünü Alzheimer hastalığı (AH) oluşturmaktadır.

Vitamin D'nin ana etkisi, kalsiyum ve fosfat homeostazını sağlamak olarak bilinse de kalsiyum homeostazı dışındaki görevleri arasında, inflamasyon ve immünite mekanizmalarındaki anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz kontrolü; tümörögenез karşısında konak defansı sağlaması yer almaktadır.

Oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal kalsiyum sinyalizasyon defektlerinin Alzheimer hastalığının patogeneğinde önemli yer tuttuğu bilinmekte; Vitamin D ise APO A1 ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa üzerinden antiinflamatuvar etki göstermektedir.

Vitamin D, NO sentaz ve glutamil transpeptidaz üzerinden antioksidan etkisi ile reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak beyni oksidatif stresten korumaktadır.

Vitamin D ve metabolitleri amiloid fagositozu ve klirensi ile Alzheimer hastalığının patogeneğinden sorumlu olan anormal amiloid birikimlerini engelleyerek ve tau proteinini defosforile eden fosfataz2A enziminin aktivasyonunu düzenleyerek nöroprotektif etki gösterir.

Sağlıklı kontroller ve Alzheimer hastaları ile yapılan çalışmalarda düşük serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin Alzheimer hastalığı gelişiminde artmış riskle ilişkili olduğu ve vitamin D replasmanı ile suprese sinaptik plastisitenin yeniden düzenlendiği gösterilmiştir.

Yine hafif ve orta evre Alzheimer hastalığı olanlarda düşük doz vitamin D ile tedavinin bellek ve kognitif alanda belirgin düzelme olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda Vitamin D'nin santral sinir sistemi üzerindeki hücre proliferasyonu, kalsiyum sinyalizasyonu, nörotrofik faktör sinyalizasyonu, nörotransmisyon, sinaptik plastisite üzerindeki bilinen etkileri göz önüne alınarak Vitamin D'nin kognisyon üzerindeki etkileri, Vitamin D eksikliğinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu bağlamda 60 yaş üzeri kognitif olarak normal olan 85 hastayı Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) testi ile;

NIA-AA kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan 85 hastayı MMTT ile değerlendirerek, tüm hastalardan serum 1,25(OH)₂ VitD₃, 25(OH) Vit D₃, Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), PTH, Ca, P düzeyleri çalışmayı planlayarak Alzheimer hastalığı ve normal popülasyonda serum vitamin D düzeylerinin nörokognitif fonksiyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızın hedefi sağlıklı kontroller ile AH grubu arasında serum vitamin D düzeylerini karşılaştırarak AH grubunda kontrollere göre azalmış vitamin D düzeylerini göstererek vitamin D'nin bilişsel fonksiyonlarla korele olduğunu vurgulamaktır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde serum 25(OH) Vit D₃ düzeylerini AH grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptamış olup mevcut bulgular daha önce yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. Serum 1,25 (OH)₂ Vit D₃, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri arasında her iki grupta anlamlı farklılık saptamadık.

Vitamin D'nin etkin formunun tespiti için hesaplanan serbest VitD₃, bioavailable VitD₃, bioavailable Vit D₃ / Total Vit D₃ düzeyleri AH grubunda kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. VDBP düzeylerini ise kontrollerde AH grubuna oranla anlamlı olarak düşük saptanmış olup, bulgular AH'de Vitamin D'nin hem serum düzeylerinde azalma, hem de aktif form olan serbest hormon düzeylerinde azalma ile vitamin D'nin etkinliğinin hasta grubunda sınırlandığına dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla AH grubunda serum 25(OH) VitD₃ düzeylerinin, Vitamin D'nin etkin formu olan serbest VitD₃ düzeylerinin, biyoyararlanılabilir (bioavailable) VitD₃ düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük değerlerde olduğunu göstermiş olduk. Literatür bilgileri bir arada değerlendirildiğinde geriatrik popülasyonda dietle yetersiz alım, malabsorbsiyon,

oral alım güçlüğü gibi nedenlerle vitamin D eksikliğinin sık görüldüğü bilinmektedir. Yaşlı hastalarda düşük vitamin D düzeylerinin AH gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceğı; serum düzeylerinin taranması, yetersiz ve eksiklik saptanan hastalara henüz demans evresine ilerlemeden replasman tedavisine başlamanın bilişsel fonksiyonlarda düzelmeyle ilişkili olabileceğı kanısındayız.

Henüz demans gelişmeyen sağlıklı kontrollerde bazal vitamin D düzeyleri ile başlanan uzun dönem takip çalışmaları ve vitamin D eksikliği olup replasman tedavisi verilen hastalarda bilişsel düzelmeyi değerlendirecek çalışmalar bizim çalışmamıza ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Demans, Alzheimer hastalığı, Vitamin D, kognisyon

8. ABSTRACT

Effect of Serum Vitamin D Levels on Neurocognitive Functions in Alzheimer's Disease and Normal Population

Dementia is a syndrome that causes impairment of mental functions and impairs one's activities in daily life.

Alzheimer's disease (AD) accounts for as much as 60-80% of all dementia.

The main effect of vitamin D is known to provide calcium and phosphate homeostasis, but also among anti-inflammatory and immunomodulatory effects of inflammation and immunity mechanisms among tasks outside of calcium homeostasis; cell growth, differentiation and apoptosis control; there is host defense against tumorigenesis.

Oxidative stress, inflammation, and neuronal calcium signaling defects are known to play an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease; Vitamin D is an antiinflammatory effect via APO A1 and TNF-alpha, a proinflammatory cytokine.

Vitamin D protects the oxidative state of the brain by reducing the formation of reactive oxygen radicals with antioxidant effect via NO synthase and glutamyl transpeptidase.

Vitamin D and its metabolites have a neuroprotective effect by inhibiting amyloid phagocytosis and cholestasis and abnormal amyloid deposits responsible for the pathogenesis of Alzheimer's disease and regulating the activation of the enzyme phosphatase 2A, which dephosphorylates tau protein.

Studies with healthy controls and Alzheimer's disease have shown that low serum 25 OH vitamin D levels are associated with increased risk of developing Alzheimer's disease and that vitamin D replacement and suprase synaptic plasticity are reorganized.

It has also been shown that treatment with low-dose vitamin D in patients with mild to moderate Alzheimer's disease has significant improvements in memory and cognitive domain.

In our study, it was aimed to investigate the effects of vitamin D on cognition taking into account the known effects on cell proliferation, calcium signaling, neurotrophic factor signaling, neurotransmission, synaptic plasticity on central nervous system of vitamin D, the relationship of vitamin D deficiency to Alzheimer's disease.

In this context, 85 cognitively normal patients over 60 years of age were tested with Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) test;

We studied 85 patients who were diagnosed probable Alzheimer's disease according to NIA-AA criteria by using MMSE and found that serum levels of 1,25 (OH)₂ VitD₃, 25(OH) Vit D₃, vitamin D binding protein (VDBP), PTH, Ca. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum vitamin D levels and neurocognitive function in Alzheimer's disease and normal population.

The aim of our study is to emphasize that vitamin D correlates with cognitive functions by comparing serum vitamin D levels between healthy controls and the AH group by showing reduced vitamin D levels in the AH group compared to controls.

When the results were evaluated, serum 25(OH)Vit D₃ levels were found to be significantly lower in the AH group than controls, and present findings support previous studies. Serum 1,25 (OH)₂ Vit D₃, calcium, phosphorus, PTH levels were not significantly different between the two groups.

The free VitD₃, bioavailable VitD₃, bioavailable Vit D₃ / Total Vit D₃ levels calculated for the determination of the effective form of vitamin D were found to be significantly lower than controls in the AH group. VDBP levels were found to be significantly lower in the controls than in the AH group, and it is noted that vitamin D is reduced both in serum levels and in the active form of vitamin D, and the effect of vitamin D is limited in the patient group.

Our results in our study have shown that vitamin D levels in AH are low and that the active vitamin D efficiency is less bioavailable

When literature information is evaluated, it is known that Vitamin D deficiency is frequent in the geriatric population due to inadequate dietary insufficiency, malabsorption, poor oral intake, decreased thickness of the skin.

Low vitamin D levels in elderly patients may be a risk factor for the development of AD; the screening of serum levels, insufficiency and deficiency of

the disease may be associated with the improvement in cognitive functioning in the onset of replacement therapy not yet progressing to dementia.

Long-term follow-up studies starting with basal vitamin D levels in healthy controls that do not yet develop dementia, and studies evaluating cognitive improvement in patients with vitamin D deficiency who are receiving replacement therapy may shed light on our work..

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, Vitamin D, cognition



9. KAYNAKLAR

1. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014; 10(2): e47-92.
2. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82(4): 239-59.
3. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4): 006171.
4. McKhan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA. Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
5. Jack CR Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 257-62.
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of 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): 280-92.
7. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88(2): 296-307.
8. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26(5): 662-87.
9. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 58.
10. Garry JW, Noonan K, Mannan N, Boucher BJ. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein AI but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82(3): 517-22.
11. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 45(2): 255-67.
12. Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, Martin GS, Brigham KL, et al. Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol / disulphide redox status in adults. *Clinical Endocrinology* 2014; 81(3): 458-66.

13. Gezen-Ak, D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 40(2): 257-69.
14. Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, Magpantay L, Sayre J, Siani A, et al. 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and resolvin D₁ retune the balance between amyloid- β phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 34(1): 155-70.
15. Briones TL, Darwish H. Decrease in age-related tau hyperphosphorylation and cognitive improvement following vitamin D supplementation are associated with modulation of brain energy metabolism and redox state. *Neuroscience* 2014; 262: 143–55.
16. Beydoun MA, Ding EL, Beydoun HA, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman AB. Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(1): 163–78.
17. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 2009; 30(3): 466–73.
18. Luedeking-Zimmer E, DeKosky ST, Nebes R, Kamboh MI. Association of the 3' UTR transcription factor LBP-1c/CP2/LSF polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 117B(1): 114–7.
19. Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(3): 275–82.
20. Lehmann DJ, Refsum H, Warden DR, Medway C, Wilcock GK, Smith AD. The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2011; 504(2): 79–82.
21. Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgiç B, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228(3): 189–96.
22. Kim JS, Kim YI, Song C, Yoon I, Park JW, Choi YB, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 2005; 20(3): 495–8.
23. Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2011; 75(2): 201–10.

24. Han X, Xue L, Li Y, Chen B, Xie A. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with Parkinson's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2012; 525(1): 29–33.
25. Lv Z, Tang B, Sun Q, Yan X, Guo J. Association study between vitamin d receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in Chinese Han population. *Int J Neurosci* 2013; 123(1): 60–4.
26. Török R, Török N, Szalardy L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians. *Neurosci Lett* 2013; 551: 70–4.
27. Krizova L, Kollar B, Jezova D, Turcani P. Genetic aspects of vitamin D receptor and metabolism in relation to the risk of multiple sclerosis. *Gen Physiol Biophys* 2013; 32(4): 459-66.
28. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact Of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London, August 2015.
29. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's Disease. *Lancet* 2011; 377(9770): 1019-31.
30. 2014 Alzheimer's Disease: Facts And Figures. *Alzheimers Dement* 2014; 10(2): 47-92.
31. Emre M (Ed). *Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul* 2013; 938, 941-42, 956-8.
32. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, Gurol E, et al. The Prevalence of Dementia in an Urban Turkish Population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008; 23: 67-76.
33. Yaari R, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease. *Semin Neurol* 2007; 27: 32-41.
34. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews* 2011; 81(2): 741-66.
35. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pan- kratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2010; 75: 889-97.
36. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ltenneur L, Ott A, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52(1): 78-84.

37. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271(13): 1004–10.
38. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997; 54(11): 1399–405.
39. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007; 68(3): 223–8.
40. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11(11): 1006–12.
41. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(2): 112–7.
42. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29(2): 127–41.
43. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CC. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 153–60.
44. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Neurology* 2008; 7(8): 683–9.
45. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1985; 56(15): 913–20.
46. Forette F, Seux ML, Staessen NA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(18): 2046–52.
47. Chalmer J, MacMahon S. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens* 2003; 21: 9–14.
48. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 2009; 66(2): 216–25.

49. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated, brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PloS one* 2010; 5(9): e12244 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>
50. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14(2): 125-30.
51. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population *Neurology* 2003; 61(6): 812-6.
52. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156(5): 445-53.
53. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 13-20.
54. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol* 2008; 63: 377-87.
55. Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004; 367-415.
56. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23(4): 213-27.
57. Dorey E, Cang N, Liu QY, Yang Z, Zhang W. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin* 2014; 30(2): 317-30.
58. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261.5123 921-3.
59. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(2): 106-18.
60. Seripa D, D'Onofrio G, Panza F, Cascavilla L, Masullo C, Pilotto A. The genetics of the human APOE polymorphism. *Rejuvenation Res* 2011; 14(5): 491-500.

61. Alzheimers Disease Education and Referral Center. Alzheimers Disease Genetics: Fact Sheet. National Institutes of Health, Bethesda, Md.; June 2011. Publication 11-6424.
62. Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 641–50.
63. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–72.
64. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1349–56.
65. Anttila T., et al. Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: A population-based study. *Neurology* 2002; 59: 887–93.
66. Mortensen EL, Hogh P. A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57(1): 89-95.
67. Payami H, et al. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 803–11.
68. Qiu C, et al. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 828–33.
69. Solomon A, Manqialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014; 275(3): 229-5.
70. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885-90.
71. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1131-5.
72. Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4245-9.
73. Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kaspar DL et al; eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed. McGraw-Hill 2005;2393-406.

74. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994; 13: 45-53.
75. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351-6.
76. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571.
77. Gong Y, Chang L, Viola KL, et al. Alzheimer's Disease affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10417.
78. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2273.
79. Keln WL, Kraft GA, Finch CE. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci* 2001; 24: 219.
80. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1121.
81. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359: 322-5.
82. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992; 258: 126-9.
83. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 1992; 360: 672-4.
84. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science* 1994; 264:1336-40.
85. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 573.
86. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 378.
87. Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739(2): 331-54.
88. Ko LW, Dature M, Sahara N, Yen SH. Recent advances in experimental modeling of the assembly of tau filaments. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739(2-3): 125-39.

89. Braak, H, Braak, E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 271–8.
90. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006189.
91. Rapoport SI, Nelson PT. Biomarkers and evolution in Alzheimer disease. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 510–3.
92. Davis KL. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. *Geriatrics* 1999; 54: 42-7.
93. Marin DB, Sewell MC, Schlechter A. Alzheimer's disease: accurate and early diagnosis in the primary care setting. *Geriatrics* 2002; 57: 36-40.
94. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
95. Benveniste EN, Nguyen VT, O'Kecfe GM. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001; 39: 381-91.
96. Berridge MJ. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease. *Pflugers Arch* 2010; 459: 441–9.
97. Mattson MP. Calcium and neuronal injury in Alzheimer's disease. Contributions of beta-amyloid precursor protein mistreatment, free radicals, and metabolic compromise. *Ann NY Acad Sci* 1994; 747: 50–76.
98. Berridge MJ. Calcium signalling and Alzheimer's disease. *Neurochem* 2011; Res. 36: 1149–56.
99. Berridge MJ. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol* 2014; 592: 281–93.
100. Camandola S, Mattson MP. Aberrant subcellular neuronal calcium regulation in aging and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 965–73.
101. Hensley K, Butterfield DA, Mattson M, Aksenova M, Harris M, et al. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on the free radical generating capacity of the peptide: implications of “molecular shrapnel” for Alzheimer's disease. *Proc West Pharmacol Soc* 1995; 38: 113–20.
102. Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP. Amyloid beta-peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidence for a role in loss of neuronal Ca²⁺ homeostasis and cell death. *J Neurosci* 1995; 15(9): 6239–49.
103. Meraz-Rios MA, Toral-Rios D, Franco-Bocanegra D, Villeda-Hernandez J, Campos-Peria V. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci* 2013; 13(7): 59.

104. Streit WJ, Conde JR, Fendrick SE, Flanary BE, Mariani CL. Role of microglia in the central nervous system's immune response. *Neurol Res* 2005; 27(7): 685-91.
105. Rogers J, Lue LF. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001; 39(5-6): 333-40.
106. Gate D, Rezai-Zadeh K, Jodry D, Rentsendorj A, Town T. Macrophages in Alzheimer's disease: the blood-borne identity. *J Neural Transm* 2010; 117(8): 961-70.
107. El Khoury J, Hickman SE, Thomas CA, Loike JD, Silverstein SC. Microglia, scavenger receptors, and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19(1 Suppl): 81-4.
108. Lue LF, Walker DG, Brachova L, Beach TG, Rogers J, Schmidt AM, et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. *Exp Neurol* 2001; 171(1): 29-45.
109. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54(12): 1627-56.
110. Walker DG, Kim SU, McGeer PL. Complement and cytokine gene expression in cultured microglial derived from postmortem human brains. *J Neurosci Res* 1995; 40(4): 478-93.
111. McGeer PL, Itagaki S, McGeer EG. Expression of the histocompatibility glycoprotein HLA-DR in neurological disease. *Acta Neuropathol* 1988; 76(6): 550-7.
112. Weldon DT, Rogers SD, Ghilardi JR, Finke MP, Cleary JP, et al. Fibrillar beta-amyloid induces microglial phagocytosis, expression of inducible nitric oxide synthase, and loss of a select population of neurons in the rat CNS in vivo. *J Neurosci* 1998; 18(6): 2161-73.
113. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2819-26.
114. Aisen PS, Schmeidler J, Pasinetti GM. Randomized pilot study of nimesulide treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58(7): 1050-4.
115. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004; 62(1): 66-71.

116. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/ misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53(1): 197-201.
117. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119(1): 7-35.
118. Moynagh PN. The interleukin-1 signalling pathway in astrocytes: a key contributor to inflammation in the brain. *J Anat* 2005; 207(3): 265-9.
119. Johnstone M, Gearing AJ, Miller KM. A central role for astrocytes in the inflammatory response to beta-amyloid; chemokines, cytokines and reactive oxygen species are produced. *J Neuroimmunol* 1999; 93(1-2): 182-93.
120. Nilsson LN, Das S, Potter H. Effect of cytokines, dexamethasone and the A/Tsignal peptide polymorphism on the expression of alpha(1)-antichymotrypsin in astrocytes: significance for Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2001; 39(5-6): 361-70.
121. Liu HC, Hu CJ, Chang JG, Sung SM, Lee LS, et al. Proteomic identification of lower apolipoprotein A-I in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 155-61.
122. Moon M, Song H, Hong HJ, Nam DW, Cha MY, et al. Vitamin D-binding protein interacts with Abeta and suppresses Abeta-mediated pathology. *Cell Death Differ* 2013; 20: 630-8.
123. Aluisse CD, Robinson RA, Beckett TL, Murphy MP, Cai J, Pierce WM, et al. Preclinical Alzheimer disease: brain oxidative stress, Abeta peptide and proteomics. *Neurobiol Dis* 2010; 39(2): 221-8.
124. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards CK 3rd, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001; 97: 2381-9.
125. Keeney JT, Swomley AM, Forster S, Harris JL, Sultana R, Butterfield OA. Apolipoprotein A-I: insights from redox proteomics for its role in neurodegeneration. *Proteomics Clin Appl* 2013; 7(1-2): 109-22.
126. Quazi F, Molday RS. Lipid transport by mammalian ABC proteins. *Essays Biochem* 2011; 50: 265-90.
127. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008; 451(7181): 904-13.

128. Kawano M, Kawakami M, Otsuka M, Yashima H, Yaginuma T, Ueki A. Marked decrease of plasma apolipoprotein AI and AII in Japanese patients with late-onset non-familial Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 209–11.
129. Merched A, Xia Y, Visvikis S, Serot JM, Siest G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 27–30.
130. Lewis TL, Cao D, Lu H, Mans RA, Su YR, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2010; 285(47): 36958–68.
131. Golabek A, Marques MA, Lalowski M, Wisniewski T. Amyloid beta binding proteins in vitro and in normal human cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett* 1995; 191: 79–82.
132. Wisniewski T, Golabek AA, Kida E, Wisniewski KE, Frangione B. Conformational mimicry in Alzheimer's disease. Role of apolipoproteins in amyloidogenesis. *Am J Pathol* 1995; 147: 238–44.
133. Koldamova RP, Lefterov IM, Lefterova MI, Lazo JS. Apolipoprotein A-I directly interacts with amyloid precursor protein and inhibits A beta aggregation and toxicity. *Biochemistry* 2001; 40(12): 3553–60.
134. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavilani H, Pourmotabbed T. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006; 408(1): 68–72.
135. Aluisse CD, Sultana R, Tangpong J, Vore M, St Clair D, Moscow JA, Butterfield DA. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 2010; 678: 147–56.
136. Tangpong J, Sompol P, St Clair W, Butterfield DA, St Clair DK. Tumor necrosis factor alpha-mediated nitric oxide production enhances manganese superoxide dismutase nitration and mitochondrial dysfunction in primary neurons: an insight into the role of glial cells. *Neuroscience* 2008; 151: 622–9.
137. Verbon EH, Post JA, Boonstra J. The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells. *Gene* 2012; 511: 1–6.
138. Son Y, Kim S, Chung HT, Pae HO. Reactive oxygen species in the activation of MAP kinases. *Methods in Enzymology* 2013; 528: 27–48.
139. Knock GA, Ward JPT. Redox regulation of protein kinases as a modulator of vascular function. *Antioxidants and Redox Signaling* 2011; 15(66): 1531–47.

140. Lo Conte M, Carroll KS. The redox biochemistry of protein sulfenylation and sulfinylation. *The Journal of Biological Chemistry* 2013; 288: 26480–8.
141. Butterfield DA, Dalle-Donne I. Redox proteomics: from protein modifications to cellular dysfunction and disease. *Mass Spectrom* 2014; 33: 1–6.
142. Dasuri K, Zhang L, Keller JN. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis. *Free Radic Biol Med* 2013; 62: 170–85.
143. Halliwell B. Free radicals and antioxidants - quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 125–30.
144. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol* 2015; 4C: 180–3.
145. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44–84.
146. Adam-Vizi V. Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1140–9.
147. Scialo F, et al. Regulation of lifespan by themitochondrial electron transport chain reactive oxygen species-dependent and reactive oxygen species-independent mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 1953–69.
148. Munk'acsy E, Rea SL. The paradox of mitochondrial dysfunctionand extended longevity. *Experimental Gerontology* 2014; 56: 221–33.
149. Butterfield DA, Lauderback CM. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2002;32: 1050–60.
150. Butterfield DA, Stadtman ER. Protein oxidation processes in aging brain. *Adv Cell Aging Gerontol* 1997; 2: 161–91.
151. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–5.
152. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research* 2012; 7: 376–85.
153. Friedman J. Why is the nervous system vulnerable to oxidative stress? Oxidative stress and free radical damage in neurology. *Humana Press* 2011; 19-27.
154. Butterfield DA, et al. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim. Biophys. Acta* 2014a; 1842: 1693–706.

155. Butterfield DA, et al. Mass spectrometry and redox proteomics: applications in disease. *Mass Spectrom Rev* 2014b; 33: 277–301.
156. Calabrese V, et al. Redox modulation of heat shock protein expression by acetylcarnitine in aging brain: relationship to antioxidant status and mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal* 2006a; 8: 404–16.
157. Perluigi M, et al. Redox proteomics in aging rat brain: involvement of mitochondrial reduced glutathione status and mitochondrial protein oxidation in the aging process. *J Neurosci Res* 2010; 88: 3498–507.
158. Klamt F, et al. Time-related increase in mitochondrial superoxide production, biomolecule damage and antioxidant enzyme activities in cortical astrocyte cultures. *Neuroreport* 2002; 13: 1515–8.
159. Schulz E, et al. Mitochondrial redox signaling: interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 308–24.
160. Stadtman ER, Berlett BS. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Drug Metab Rev* 1998; 30: 225–43.
161. Sultana R, Butterfield DA. Oxidative modification of brain proteins in Alzheimer's disease: perspective on future studies based on results of redox proteomics studies. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 243–51.
162. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med* 2001; 7: 548–54.
163. Hensley K, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* 1995; 65: 2146–56.
164. Nunomura A, et al. Oxidative stress is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 759–67.
165. Sultana R, Butterfield DA. Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 341–53.
166. Sultana R, et al. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radic Biol Med* 2013; 62: 157–69.
167. Swomley AM, Förster S, Keeney JT, Triplett J, Zhang Z, Sultana R, Butterfield DA. Aβ, oxidative stress in Alzheimer disease: evidence based on proteomic studies. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1248–57.

168. Manoharan, Shanmugam, et al. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016.
169. Rowan MJ, Klyubin I, Wang Q, Anwyl R. Mechanisms of the inhibitory effects of amyloid β -protein on synaptic plasticity. *Experimental Gerontology* 2004; 39: 1661-7.
170. Castellani R, Hirai K, Aliev G. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research* 2002; 70: 357–60.
171. Gibson GE, Sheu KFR, Blass JP. Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105(8-9): 855–70.
172. Xie Z, Wei M, Morgan TE. Peroxynitrite mediates neurotoxicity of amyloid beta-peptide1-42- and lipopolysaccharide- activated microglia. *The Journal of Neuroscience* 2002; 22(9): 3484–92.
173. van Dyke K. The possible role of peroxynitrite in Alzheimer's disease: a simple hypothesis that could be tested more thoroughly. *Medical Hypotheses* 1997; 48(5): 375–80.
174. Yatin SM, Yatin M, Aulick T, Ain KB, Butterfield DA. Alzheimer's amyloid β -peptide associated free radicals increase rat embryonic neuronal polyamine uptake and ornithine decarboxylase activity: protective effect of vitamin E. *Neuroscience Letters* 1999; 263(1): 17–20.
175. Hensley K, et al., A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3270–4.
176. Lauderback. The glutamate transporter, Glt-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of Abeta1–42. *J. Neurochem* 2001; 78: 413–6.
177. Drake J, Link CD, Butterfield DA. Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid β - peptide (1–42) in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model. *Neurobiology of Aging* 2003; 24(3): 415–20.
178. Baldeiras I, Santana I, Proenc MT, et al. Peripheral oxidative damage in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2008; 15(1): 117–28.
179. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radical Research* 2008; 42(7): 633–8.

180. Palmer AM, Burns MA. Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Research* 1994; 645(1-2): 338–42.
181. Lovell MA, Ehmann WD, Butler SM, Markesbery WR. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45(8): 1594–601.
182. Marcus DL, Thomas C, Rodriguez C. Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology* 1998; 150(1): 40–4.
183. Massaad CA. Neuronal and vascular oxidative stress in Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology* 2011; 9(4): 662–73.
184. Karelson E, Bogdanovic N, Garlind A. The cerebrocortical areas in normal brain aging and in Alzheimer's disease: noticeable differences in the lipid peroxidation level and in antioxidant defense. *Neurochemical Research* 2001; 26(4): 353–61.
185. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and cofactors. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2(2): 219–36.
186. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 158(1): 47–52.
187. Casadesus G, Smith MA, Zhu X. Alzheimer disease: evidence for a central pathogenic role of iron-mediated reactive oxygen species. *Journal of Alzheimer's Disease* 2004; 6(2): 165–9.
188. Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94(18): 9866–8.
189. Rottkamp CA, Raina AK, Zhu X. Redox-active iron mediates amyloid- β toxicity. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(4): 447–50.
190. Yatin SM, Varadarajan S, Butterfield DA. Vitamin E prevents Alzheimer's amyloid β -peptide (1-42)-induced neuronal protein oxidation and reactive oxygen species production. *J Alzheimer's Disease* 2000; 2(2): 123–31.
191. Melo JB, Agostinho P, Oliveira CR. Involvement of oxidative stress in the enhancement of acetylcholinesterase activity induced by amyloid beta-peptide. *Neuroscience Research* 2003; 45(1): 117–27.
192. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia 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): 263–9.

193. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox N, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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.
194. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines on neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8(1): 1-13.
195. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(4): 357–67.
196. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardos C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: A case-control study. *Lancet Neurology* 2012; 11(2): 1048-56.
197. Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355–65.
198. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1385–9.
199. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: Design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 58–69.
200. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: A population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 148–54.
201. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
202. Strimbu, K. and J.A. Tavel, What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5(6): 463-6.

203. Rami L, Solé-Padullés C, Fortea J, Bosch B, Lladó A, Antonell A, et al. Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27(2): 127–34.
204. Galluzzi S, Geroldi C, Amicucci G, Bocchio-Chiavetto L, Bonetti M, Bonvicini C, et al. Supporting evidence for using biomarkers in the diagnosis of MCI due to AD. *J Neurol* 2013; 260(2): 640–50.
205. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Hassenstab J, Moulder KL, Maue D, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology* 2013; 7: 80(19): 1784–91.
206. Douaud G, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcher B, et al. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 30: 33(5): 2147–55.
207. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's Dement* 2013; 9(1): 1–16.
208. Yang X, Tan MZ, Qiu A. CSF and brain structural imaging markers of the Alzheimer's pathological cascade. *PLoS One* 2012; 7(12): e47406.
209. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging and PET biomarkers. *Radiology* 2013; 266(2): 583–91.
210. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(9): 795–804.
211. Bendlin BB, Carlsson CM, Johnson SC, Zetterberg H, Blennow K, Willette AA, et al. CSF T-tau/A β 42 predicts white matter microstructure in healthy adults at risk for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7(6): e37720.
212. Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Maternal family history is associated with Alzheimer's disease biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(3): 659–68.
213. Stricker NH, Dodge HH, Dowling NM, Han SD, Erosheva EA, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CSF biomarker associations with

- change in hippocampal volume and precuneus thickness: Implications for the Alzheimer's pathological cascade. *Brain Imaging Behav* 2012; 6(4): 599–609.
214. Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Value of diagnostic tests to predict conversion to Alzheimer's disease in young and old patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012; 29(3): 641–8.
 215. Vos S, van Rossum I, Burns L, Knol D, Scheltens P, Soininen H, et al. Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiol Aging* 2012; 33(10): 2272–81.
 216. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology* 2012; 78(2): 84–90.
 217. Wang L, Fagan AM, Shah AR, Beg MF, Csernansky JG, Morris JC, et al. Cerebrospinal fluid proteins predict longitudinal hippocampal degeneration in early-stage dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26(4): 314–21.
 218. Furney SJ, Kronenberg D, Simmons A, Güntert A, Dobson RJ, Proitsi P, et al. Combinatorial markers of mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease — cytokines and MRI measures together predict disease progression. *J Alzheimers Dis* 2011; 26 (Suppl 3): 395–405.
 219. Schmand B, Eikelenboom P, van Gool WA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Value of neuropsychological tests, neuroimaging and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(9): 1705–1.
 220. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Thibault O. Chronic $1\alpha,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D₃ treatment reduces Ca^{2+} —mediated hippocampal biomarkers of aging. *Cell Calcium* 2006; 40(3): 277–86.
 221. Deeb KK, et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684–700.
 222. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
 223. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology. Renal Physiol* 2005; 289: F8–28.

224. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34(1): 47-64.
225. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 1. Baskı (Çev. H Çavuşoğlu), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996;904-910.
226. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008; 22(4): 982-1001.
227. Christakos S, et al. Vitamin D: metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(1): 1-11, vii.
228. Ramagopalan SV, et al. A ChIP-seqdefined genome-widemap of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20: 1352–60.
229. Rohe B, et al. Regulation of expression of 1,25D3-MARRS/ERp57/PDIA3 in rat IEC-6 cells by TGF beta and 1,25(OH)2D3. *Steroids* 2007; 72(2): 144-50.
230. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(2): 101-11.
231. Dorr J, Doring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA J* 2013; 4(1): 4.
232. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2013; 33(3): 659-74.
233. Sanchez B. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopaminelesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res* 2009; 87(3): 723-32.
234. Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65(2): 141-8.
235. Wang JY, et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001; 904(1): 67-75.
236. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuroimmunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(1): 265-77.
237. Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012; 60(2): 186-91.

238. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron* 2006; 52(1): 3-13.
239. Stumpf WE, et al. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1982; 215(4538): 1403-5.
240. Musiol IM, et al. Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience* 1992; 48(4): 841-8.
241. Veenstra TD, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res* 1998; 804(2): 193-205.
242. Prufer K, et al. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999; 16(2): 135-45.
243. Harms LR, et al. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 657-69.
244. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alphahydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-94.
245. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1961-70.
246. Neveu I, Naveilhan P, Menaa C, Wion D, Brachet P, Garabedian M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994; 38: 214-20.
247. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 320-7.
248. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 33-42.
249. Gressner OA, Schiffers MC, Kim P, Heuts L, Lahme B, Gressner AM. Questioning the role of actin-free Gc-globulin as actin scavenger in neurodegenerative central nervous system disease: relationship to S-100B levels and blood-brain barrier function. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 86-90.
250. Meier U, Gressner O, Lammert F, Gressner AM. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem* 2006; 52: 1247-53.
251. Gomme PT, Bertolini J. Therapeutic potential of vitamin D-binding protein. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 340-5.

252. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, Linga-Reddy MV, Wang H, Clare-Salzler M, et al. Reduced serum vitamin d-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 2566–70.
253. Abdi F, Quinn JF, Jankovic J, McIntosh M, Leverenz JB, Peskind E, et al. Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 293–348.
254. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 526–9.
255. Muenchhoff J, et al. Plasma protein profiling of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease across two independent cohorts. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 1355–73.
256. Olde Rikkert MG, et al. Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 261–71.
257. Bouillon R, van Baelen H, de Moor P. The Measurement of the Vitamin D-Binding Protein in Human Serum *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45(2): 225-31.
258. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989; 10: 232–74.
259. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 969–75.
260. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999;103: 239–51.
261. Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3368–76.
262. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology* 1989; 124: 649–54.
263. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 954–9.
264. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
265. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 821-6.

266. Valimaki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E, et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 76–80.
267. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Endenesanaa D, Colterone G, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D–bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1609–16.
268. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, et al. Evidence for auto/ paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J* 2006; 20: 2417–9.
269. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847–53.
270. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci* 2001; 24: 570–2.
271. Melcangi RC, Panzica G. Neuroactive steroids: an update of their roles in central and peripheral nervous system. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl.1): 1–8.
272. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 13: 239–50.
273. Moore TB, Koeffler HP, Yamashiro JM, Wada RK. Vitamin D3 analogs inhibit growth and induce differentiation in LA-N-5 human neuroblastoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 239–45.
274. Clemens TL, McGlade SA, Garrett KP, Horiuchi N, Hendy GN. Tissuespecific regulation of avian vitamin D-dependent calcium-binding protein 28- kDa mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem* 1988; 263: 13112–6.
275. Prufer K, Jirikowski GF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor is partly colocalized with oxytocin immunoreactivity in neurons of the male rat hypothalamus. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997; 43: 543–8.
276. Tague SE, Smith PG. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat* 2011; 41: 1–12.
277. Lee YH, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2014; 35: 1947–53.
278. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, Beauchet O. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1083–9.

279. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80–90.
280. Carlberg C, Molnar F. Detailed molecular understanding of agonistic and antagonistic vitamin D receptor ligands. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 1243–53.
281. Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 13–24.
282. Nezbedova P, Brtko J. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. *Endocr Regul* 2004; 38: 29–38.
283. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 677-736.
284. Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Albi E, et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus* 2010; 20(6): 696-705.
285. Bouschet T, Henley JM. Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. *C R Biol* 2005; 328(8): 691-700.
286. Baimbridge KG, Celio MR, Rogers JH. Calcium-binding proteins in the nervous system. *Trends Neurosci* 1992; 15(8): 303-8.
287. Fierro L, Llano I. High endogenous calcium buffering in Purkinje cells from rat cerebellar slices. *J Physiol* 1996; 496(3): 617-25.
288. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(10): 3887-90.
289. Alexianu ME, Robbins E, Carswell S, Appel SH. 1 α , 25 dihydroxyvitamin D₃-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells. *J Neurosci Res* 1998; 51(1): 58-66.
290. Brewer LD. et al, Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21(1): 98-108
291. Mattson MP, Chan SL. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. *Cell Calcium* 2003; 34(4-5): 385-97
292. Thibault O, Gant JC, Landfield PW. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell* 2007; 6(3): 307-17.
293. Dursun, E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid-beta and preventing the amyloidbeta

- induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 2011; 23(2): 207-19.
294. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. Beta amyloid suppresses the expression of the vitamin d receptor gene and induces the expression of the vitamin d catabolic enzyme gene in hippocampal neurons. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36(1-2): 76-86.
 295. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 33–40.
 296. John WG, Noonan K, Mannan N, Boucher BJ. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 517–22.
 297. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm* 2008; 5: 10.
 298. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarsles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 353–61.
 299. Badiola N, Malagelada C, Llecha N, Hidalgo J, Comella JX, et al. Activation of caspase-8 by tumour necrosis factor receptor 1 is necessary for caspase-3 activation and apoptosis in oxygen-glucose deprived cultured cortical cells. *Neurobiol Dis* 2009; 35(3): 438–47.
 300. Schneider-Brachert W, Tchikov V, Neumeyer J, Jakob M, Winoto-Morbach S, et al. Compartmentalization of TNF receptor 1 signaling: internalized TNF receptosomes as death signaling vesicles. *Immunity* 2004; 21(3): 415–28.
 301. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Shaikat A, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila.)* 2009; 2(3): 213–23.
 302. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, Fedirko V, Flanders WD, et al, Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila.)* 2011; 4(10): 1645–54.
 303. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16(1): 34-8.

304. Sloka S, Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 56.
305. Lefebvre d'Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res* 2003; 71(4): 575-82.
306. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132(Pt 5): 1146-60.
307. Briones TL, Darwish H. Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 244.
308. Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CT, de Luna Freire TL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol* 2015; 66: 10–16.
309. Nissou MF, et al. Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1,25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericytes. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 789–99.
310. Bhat AH, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother* 2015; 74: 101-10.
311. Luth HJ, et al. Expression of endothelial and inducible NOS-isoforms is increased in Alzheimer's disease, in APP23 transgenic mice and after experimental brain lesion in rat: evidence for an induction by amyloid pathology. *Brain Res* 2001; 913(1): 57-67.
312. Akama KT, Van Eldik LJ. Beta-amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukin-1 β - and tumor necrosis factor- α (TNF α)-dependent, and involves a TNF α receptor-associated factor- and NF κ B-inducing kinase-dependent signaling mechanism. *J Biol Chem* 2000; 275(11): 7918-24.
313. Nathan C, Calingasan N, Nezezon J, Ding A, Lucia MS, et al. Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 2005; 202(9): 1163-9.
314. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A new mechanism for amyloid-beta induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption. *J Alzheimers Dis* 2013; 36(3): 459-74.

315. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci* 2013; 34(8): 1453-8.
316. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. *PLoS One* 2011; 6(3): e17553.
317. Keeney JT, Förster S, Sultana R, Brewer LD, Latimer CS, et al. Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomics changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 324–34.
318. Deby C, Goutier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 399–405.
319. Fridovich I. Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 1–11.
320. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1–14.
321. Anantharaman M, Tangpong J, Keller JN, Murphy MP, et al. β -amyloid mediated nitration of manganese superoxide dismutase: implication for oxidative stress in a APPNLH/NLH X PS-1P264L/P264L double knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2006; 168(5): 1608–18.
322. MacMillan-Crow LA, Crow JP, Thompson JA. Peroxynitrite-mediated inactivation of manganese superoxide dismutase involves nitration and oxidation of critical tyrosine residues. *Biochemistry* 1998; 37(6): 1613–22.
323. Sompol P, Ittarat W, Tangpong J, Chen Y, Doubinskaia I, et al. A neuronal model of Alzheimer's disease: an insight into the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury. *Neuroscience* 2008; 153(1): 120–30.
324. Amirmansour C, Vallance P, Bogle RG. Tyrosine nitration in blood vessels occurs with increasing nitric oxide concentration. *Br J Pharmacol* 1999; 127(3): 788–94.
325. Ischiropoulos H. Protein tyrosine nitration—an update. *Arch Biochem Biophys* 2009; 484: 117–21.
326. Surmeli NB, Litterman NK, Miller AF, Groves JT. Peroxynitrite mediates active site tyrosine nitration in manganese superoxide dismutase. Evidence of a role for the carbonate radical anion. *J Am Chem Soc* 2010; 132: 17174-85.
327. Castegna A, Thongboonkerd V, Klein JB, Lynn B, et al. Proteomic identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain. *J Neurochem* 2003; 85(6): 1394–401.

328. Butterfield DA, Reed TT, Perluigi M, De Marco C, Coccia R, Keller JN, et al. Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment: implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Res* 2007; 1148: 243–8.
329. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernandez G, Avila E, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol* 2009; 81(1): 17–24.
330. Furman I, Baudet C, Brachet P. Differential expression of M-CSF, LIF, and TNF-alpha genes in normal and malignant rat glial cells: regulation by lipopolysaccharide and vitamin D. *J Neurosci Res* 1996; 46(3): 360–6.
331. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(1): 47–57.
332. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36(2): 361–70.
333. Kwon HJ, Won YS, Suh HW, Jeon JH, Yoon SR, et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 suppresses TNF-alpha-induced NF-kappaB activation in hepatocarcinogenesis. *J Immunol* 2010; 185(7): 3980–9.
334. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012; 4: 52–67.
335. Haussler MR, Hauussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev* 2008; 66: 98–112.
336. Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 625–30.
337. Fedirko V, Bostick RM, Long Q, Flanders WD, McCullough ML, Sidelnikov E, Daniel CR, Rutherford RE, Shaikat A. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(1): 280–91.
338. Chung JW, Jeon JH, Yoon SR, Choi I. Vitamin D3 upregulated protein 1 (VDUP1) is a regulator for redox signaling and stress-mediated diseases. *J Dermatol* 2006; 33(10): 662–9.
339. Nemere I, Willson C, Jensen W, Steinbeck M, Rohe B, Farach-Carson MC. Mechanism of 24,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of rapid, 1,25-

- dihydroxyvitamin D₃-induced responses: role of reactive oxygen species. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1572–81.
340. Richard CL, Farach-Carson MC, Rohe B, Meckling K. Involvement of 1,25D₃-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding), a novel vitamin D receptor, in growth inhibition of breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2010; 316: 695–703.
 341. Annweiler C, Karras SN, Anagnostis P, Beachet O. Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Front Pharmacol* 2014; 5: 6.
 342. Charier D, Beauchet O, Bell M, Bartha R, Annweiler C. Memantine plus vitamin D prevents axonal degeneration caused by lysed blood. *ACS Chem Neurosci* 2015; 6: 393–7.
 343. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr* 2014; 34: 117–41.
 344. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347(1-2): 121–7.
 345. Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Feron F. Role of vitamin D in the physiopathology of neurodegenerative diseases. *Biol Aujourd'hui* 2014; 208(1): 77–88.
 346. Cui X, Gooch H, Groves NJ, Sah P, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 2015; 148: 305–9.
 347. Annweiler C. Vitamin D and Alzheimer's disease: from an intriguing idea to a therapeutic option. *Biol Aujourd'hui* 2014; 208: 89–95.
 348. Brouwer-Brolsma EM, de Groot LC. Vitamin D and cognition in older adults: an update of recent findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18, 11–6.
 349. Zhu Y, Zhou R, Yang R, Zhang Z, Bai Y, et al. Abnormal neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice lacking 1,25-dihydroxy vitamin D₃ (1,25 (OH)₂D₃). *Hippocampus* 2012; 22(3): 421–33.
 350. Cui X, et al. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25: 227–32.
 351. Keilhoff G, Grecksch G, Becker A. Haloperidol normalized prenatal vitamin D depletion-induced reduction of hippocampal cell proliferation in adult rats. *Neurosci Lett* 2010; 476: 94–8.
 352. O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(3): 227–34.

353. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005; 161: 306–12.
354. Burne TH, et al. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004; 154: 549–55.
355. Annweiler C, et al. Vitamin D and brain volumetric changes: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2014; 78: 30–9.
356. Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G, et al. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(9): 1132–8.
357. Annweiler C, Annweiler T, Bartha R, Herrmann FR, Camicioli R. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a cross-sectional neuroimaging study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1436–42.
358. Annweiler C, Bartha R, Karras SN, Gautier J, Roche F, Beachuet O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a quantitative volumetric analysis of brain MRI. *Exp Gerontol* 2015; 63: 41–7.
359. Sakurai T, Oqama N, Toba K. Lower vitamin D is associated with white matter hyperintensity in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(10): 1993–4.
360. Masters CL, Selkoe DJ. Biochemistry of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 2, a006262.
361. Butterfield DA, Swomley AM, Sultana R. Amyloid β -peptide (1–42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: importance in disease pathogenesis and progression. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(8): 823–35.
362. Erickson MA, Hartvigson PE, Morofuji Y, Owen JB, Butterfield DA, Banks WA. Lipopolysaccharide impairs amyloid beta efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood–brain barrier. *J Neuroinflammation* 2012; 9, 150
363. Mohammad Abdul H, Sultana R, Keller JN, St Clair DK, Merkesbery WR, Butterfield DA. Mutations in amyloid precursor protein and presenilin-1 genes increase the basal oxidative stress in murine neuronal cells and lead to increased sensitivity to oxidative stress mediated by amyloid beta-peptide (1–42), HO and kainic acid: implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2006; 96(5): 1322–35.
364. Owen JB, Sultana R, Aluise CD, Erickson MA, Price TO, et al. Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer

- disease: implications for Abeta accumulation in AD brain. *Free Radic Biol Med* 2010; 49(11): 1798–803.
365. Zhao L, Teter B, Morihara T, Lim GP, Ambeqaokar SS, Ubeda OJ, et al. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention. *J Neurosci* 2004; 24(49): 11120–6.
 366. Wang L, Hara K, Van Baaren JM, Price JC, Beecham GW, Gallins PJ, et al. Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: a genetic and functional study. *Neurobiol Aging* 2012; 33(8): (1844) e1–e9.
 367. Garwood C, Faizullahoy A, Wharton SB, Ince PG, Heath PR, Shaw PJ, Cognitive Function, M.R.C., Ageing Neuropathology Study Group, 2013. Calcium dysregulation in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(7): 788–99.
 368. Durk MR, Han K, Chow EC, Ahrens R, Henderson JT, Fraser PE, Pang KS. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D-3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2014; 34(21): 7091–101.
 369. Taghizadeh M, Talaei SA, Djazayeri A, Salami M. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 2014; 17: 172–7.
 370. Mosconi L, Murray J, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, et al. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open* 2014; 4: e004850
 371. Fiala M. Re-balancing of inflammation and abeta immunity as a therapeutic for Alzheimer's disease - view from the bedside. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 192–6.
 372. Masoumi A, Goldenson B, Gnirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 703–17.
 373. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* 2011; 25(8): 629–39. [PubMed: 21790207].
 374. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(8): 752–757 (quiz 757–8).
 375. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Rheum Dis Clin N Am* 2012; 38(1): 45–59

376. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 249–58.
377. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D - why does it matter? - defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 3-6.
378. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3: 118–26.
379. Calabrese V, Guagliano E, Sapienza M, Mancuso C, Butterfield DA, Stella AM. Redox regulation of cellular stress response in neurodegenerative disorders. *Ital J Biochem* 2006; 55(3-4): 263–82.
380. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeifer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001–2006. *NCHS Data Brief* 2011: 1–8.
381. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(11): 1205–11
382. Kerr DC, Zava DT, Piper WT, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. *Psychiatry Res* 2015; 227(1): 46–51.
383. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(6): 634–9
384. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 91–100.
385. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
386. Annweiler C, Dursun E, Feron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations. *J Intern Med* 2015; 277: 45-57.
387. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(44): 743–50.
388. Annweiler C, Beauchet O. Possibility of a new anti-Alzheimer's disease pharmaceutical composition combining memantine and vitamin D. *Drugs Aging* 2012; 29: 81–91.
389. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *J Alzheimers Dis* 2014; 42 (Suppl. 3), 71–80.

390. Schneider AL, Lutsey PL, Alonso A, Gottesman RF, Sharrett AR, et al. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Eur J Neurol* 2014; 21 (1211–8), e69–e70
391. Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, Tieland M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with cognitive executive function in Dutch prefrail and frail elderly: a cross-sectional study exploring the associations of 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism, cognitive performance and depression. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14 (852), e9–e17.
392. Schlögl M, Holick M. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging* 2014; 9, 559–68.
393. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508(1), 1–12.
394. Abreu P, Llorente E, Sanchez JJ, Gorzales MC. Nitric oxide inhibits tyrosine hydroxylase of rat median eminence. *Life Sci* 2000; 67(16): 1941–6.
395. Sultana R, Poon HF, Cai J, Pierce WM, Merchant M, Klein JB, Markesbery WR, Butterfield DA. Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 76–87.
396. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986; 118(4): 1433–9.
397. Peeyush KT, Savitha B, Sherin A, Anju TR, Jes P, Paulose CS. Cholinergic, dopaminergic and insulin receptors gene expression in the cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats: functional regulation with vitamin D₃ supplementation. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 95(2): 216–22.
398. Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009; 41: 277–80.
399. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074: 261–71.
400. Annweiler C, Burgg B, Peyrin JM, Beachut O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging* 2014; 35(2): 331–5.
401. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 236–45.

402. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 477–84.
403. Latimer CS, Brewer LD, Searcy JL, Chen KC, Popovic J, et al. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 4359–66.
404. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 297–305.
405. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 73-8.
406. Zhao Y, Sun Y, Ji HF, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a metaanalysis. *Nutrition* 2013; 29(6): 828-32.
407. Graf CE, Rossi C, Giannelli SV, Nobari BH, Gold G, Herrmann FR, Zekry D. Vitamin D is not associated with cognitive status in a cohort of very old hospitalized patients. *J Alzheimers Dis* 2014; 42 Suppl 3: 53-61.
408. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and metaanalysis. *Neurology* 2012; 79(13): 1397-405.
409. Hansen AL, Dahl L, Bakke L, Thayer JF. Vitamin D and executive function: a preliminary report. *Percept Mot Skills* 2011; 113(2): 677-85.
410. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewelyn DJ, Richard-Devantoy S, Dugue G, Beachet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013; 37(1): 147-71.
411. Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19(11): 1621-8
412. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beachet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25(3): 121-7.
413. Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
414. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4): 273-81.

415. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry - Behavioral Science & Clinical Psychiatry. 8. baskı, Mass Publishing 1998; 328.
416. Bak TH, Mioshi E. A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: the Addenbrooke's Cognitive Examination Pract Neurol 2007; 7: 245–9.
417. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). Neurocase 2005; 11: 268–73.
418. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurology 2000; 55: 1613-20.
419. Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 420–2.
420. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised: a brief cognitive test battery for dementia screening. International Journal of Geriatric Psychiatry 2006; 21: 1078–85.
421. Occupational Medicine, doi:10.1093/occmed/kqv041 Addenbrooke's Cognitive Examination-III, 2015; 65: 418–20.
422. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. Arch Neurol 2008; 65: 1348–52.
423. Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. Bone 1998; 23: 555–7.
424. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology 2014; 83: 920–8.
425. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. Alzheimers Dement 2014; 10: 296–302.
426. Knekt P, Sääksjärvi K, Järvinen R, Marniemi J, Mönistö S, Kanerva N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. Epidemiology 2014; 25: 799–804.
427. Breitling LP, Perna L, Muller H, Raum E, Kliegel M, Brenner H. Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany. Exp Gerontol. 2012; 47: 122–7. [PubMed: 22123431]

428. Okuno J, Fukasaku T, Hotta K, Yabushita N, Pei L, Okuree T, et al. Evaluation of the association between cognitive impairment and the Vitamin D levels among community-dwelling Japanese pre-frail elderly individuals. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2013; 50: 515–521 [PubMed: 24047667]
429. Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 722–9.
430. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33–41.
431. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74: 27–32.
432. Chei C, Raman P, Yin Z, Shi XM, Zeng Y, Matchar DB. Vitamin D Levels and Cognition in the Elderly Population in China. *Am Geriatr Soc* 2014; 62(11): 2125–9. DOI: 10.1111/jgs.13082
433. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2197–205.

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

	T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı: 408	22.08/2016
Sayın, Doç.Dr.Nur Ebru BARÇIN Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi	
Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Alzheimer Hastalığı ve Normal Popülasyonda Serum Vitamin D Düzeylerinin Nörokognitif Fonksiyon ile İlişkisi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.	
 Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı	
Eki: Etik Kurul Kararı	
Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA Tel : (242)249 69 54 Faks : (242) 249 69 03 e-posta : etik@akdeniz.edu.tr	

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Nur Ebru BARÇIN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Alzheimer Hastalığı ve Normal Popülasyonda Serum Vitamin D Düzeylerinin Nörokognitif Fonksiyon ile ilişkisi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 466	Tarih: 17.08.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Doç.Dr.Gülüm Özgü BAYSAĞAL
Üye

Doç.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Gülay ÖZBİLİM
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Necmiye HADİMIOĞLU
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Ali Berkant AVCI
Üye (Katılmadı)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye

Ek 2. MMTT.

Ek 1: STANDARDİZE MINI MENTAL TEST

Ad Soyadı:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaç ()
Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

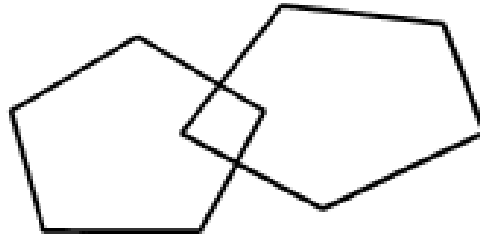
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

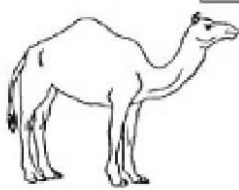
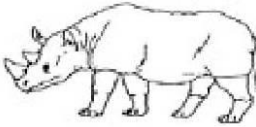
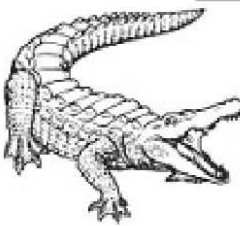
- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın tutfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
- e) Şimdi vereceğim kağıda aktınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()

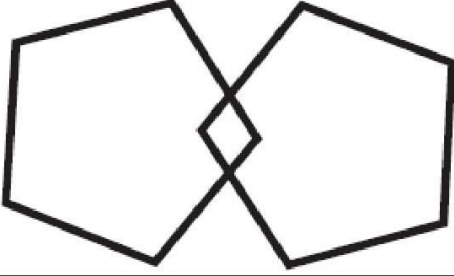
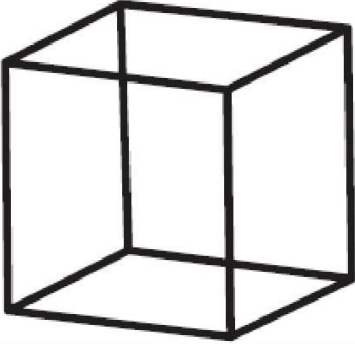


Ek 3. ACE-R

ADDENBROOK KOGNİTİF MUA YENESİ – ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)					
İsim: _____		Tarih: _____			
Doğum Yılı: _____		Muayene eden: _____			
El Tercihi: _____		Eğitim (yıl): _____			
		Meslek: _____			
ORYANTASYON					
Gün _____	Tarih _____	Ay _____	Yıl _____	Mevsim _____	[Skor 0-5]
Ülke _____	Kent _____	Hastane _____	Bölüm _____	Kat _____	[Skor 0-5]
KAYIT					
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON					
93 _____	86 _____	79 _____	72 _____	65 _____	[Skor 0-5]
A _____	Y _____	N _____	Ü _____	D _____	
BELLEK - Hatırlama					
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐	[Skor 0-3]		
BELLEK – Anterograd Bellek					
	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]	
Mahir	_____	_____	_____		
Çelik	_____	_____	_____		
Arpaçay	_____	_____	_____		
mah.	_____	_____	_____		
Hisar Yokuşu sok, no:73	_____	_____	_____		
BELLEK – Retrograd Bellek					
Başbakanın adı _____				[Skor 0-4]	
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____					
Cumhurbaşkanının adı _____					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____					

SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar					
K harfi					[Skor 0-7]
				>17 14-17 11-13 8-10 6-7 4-5 2-2 <2 Toplam	7 6 5 4 3 2 1 0 Doğru
Hayvanlar					[Skor 0-7]
				>21 17-21 14-16 11-13 9-10 7-8 5-6 <5 Toplam	7 6 5 4 3 2 1 0 Doğru
DİL -Anlama					
Okuma					[Skor 0-1]
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN					
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]
“Kağıdı sağ elinize alın. ☐ Ortadan ikiye katlayın. ☐ Ayağınızın dibine bırakın. ☐ ”					
DİL - Yazma					
					[Skor 0-1]

DİL - Tekrarlama			
Şereflikoçhisar ☐	Kavrayışsızlık ☐	2 1 0	4 3 0-2
Zavalılık ☐	İstatistikçi ☐		
“Üstünde, ötesinde ve altında” ☐			[Skor 0-2]
“Eğer gelmiş olsaydı belki anlaşılabildik” ☐			[Skor 0-1]
DİL -Adlandırma			
 _____  _____  _____			[Skor 0-2] Kalem + saat
 _____  _____  _____			[Skor 0-10]
 _____  _____  _____			
 _____  _____  _____			
DİL - Anlama			
• Krallıkla ilgili olanı gösterin _____ • Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____ • Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____ • Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____			[Skor 0-4]

DİL - Okuma			
Vahşet ☐	Tedavi ☐	Serdengeçti ☐	[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. ☐	Geldiğini görmemişim ☐		
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			
			[Skor 0-1]
			[Skor 0-2]
Saat			[Skor 0-5]

ALGISAL YETENEKLER				[Skor 0-4]
   				
HATIRLAMA				[Skor 0-7]
Mahir Çelik Arpaçay mah. Hisar Yokuşu sok., no:73 Ereğli			_____ _____ _____ _____	
TANIMA				
Tahir Çelik	Mahir Çelik	Mahir Çetin	hatırladı	[Skor 0-5]
Bostanlı mah.	Arpaçay mah.	Narlıçeşme mah.	hatırladı	
Eskihisar sok.	Kale Yokuşu	Hisar Yokuşu	hatırladı	
No: 37	No: 73	No: 76	hatırladı	
Ereğli	Eğridir	Salihli	hatırladı	
GENEL SKORLAR				
			MMSE	/30
			ACE-R	/100
ALTSKORLAR				
			Dikkat ve	/18
			Bellek	/26
			Akıcılık	/14
			Dil	/26
			Görsel-Mekansal	/16