T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

GERİATRİK OLGULARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.BÜŞRA TÜVEN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İÇİNDEKİLER:

İÇİNDEKİLER: 2

ŞEKİL LİSTESİ : 5

TABLO LİSTESİ : 6

KISALTMALAR : 7

TEŞEKKÜR 11

ÖZET : 1

SUMMARY: 4

1.GİRİŞ VE AMAÇ : 7

2. GENEL BİLGİLER : 9

2.1. Yaşlanma 9

2.2. Normal Yaşlanmada Kognisyon 10

2.3. Unutkanlık 13

2.4. Hafif Kognitif Bozukluk 14

2.5. Demans 16

2.6. Alzheimer Hastalığı 21

2.6.1. Epidemiyoloji 21

2.6.2. Risk Faktörleri Ve Risk Faktörlerinin Yönetimi 22

2.6.2.1. Vasküler Faktörler 24

2.6.2.2. Çevresel Faktörler 25

2.6.2.3. Diğer Faktörler 27

2.6.3. Klinik Seyir 30

2.6.4. Alzheimer Hastaliği Tani Kriterleri 31

2.6.5. Patofizyoloji 35

2.6.6. Alzheimer Demansına Yönelik Tedaviler 36

2.7. Vasküler Kognitif Bozukluk 37

2.7.1. Epidemiyoloji 38

2.7.2. Risk Faktörleri 38

2.7.3. Tanı Kriterleri 39

2.7.4. Klinik Seyir 39

2.7.5. Tedavi 39

2.7.6. Ayırıcı Tanı 40

2.8. Ürik Asit Metabolizmasi 41

2.9. Patofizyolojik Durumlarda Ürat Metabolizmasi 44

2.9.1. Hiperürisemi ve Gut 46

2.9.2. Ürik Asit Ve Kardiyovasküler Risk 52

2.9.3. Ürik Asit, Anti-Oksidan Etki ve Nöroprotektivite 53

2.9.4. Ürik Asit Ve Demans....56

3. GEREÇ VE YÖNTEM: 58

3.1. Etik kurul onayı:....58

3.2. Hasta Seçimi:....58

3.3. Laboratuar Ölçümleri:....59

3.4. İstatistiksel İncelemeler 60

4. BULGULAR:....61

5. TARTIŞMA VE SONUÇ :....70

6. KAYNAKLAR 76

7.EKLER....91

ŞEKİL LİSTESİ :

Şekil-1: Ürikaz (ürik asit oksidaz) aktivitesi

Şekil-2: Ürik asit sentezi

Şekil-3: Ürik asit transport ve hastalıkları

Şekil-4: Hiperürisemi ve hastalıkları

Şekil-5: MSU aracılı inflamasyon mekanizmaları

Şekil-6: Ürik asit ile serbest radikallerin değişimini içeren olası mekanizmalar

Şekil-7: Ürik asitin etkileri

Şekil-8: Hiperürisemisi olan olgulardaki cinsiyet dağılımı

Şekil-9: Hiperüriseminin yaş gruplarına göre dağılımı

TABLO LİSTESİ :

Tablo-1: AUZSE'ye göre Selim Yaşlılık Unutkanlığı Tanı Kriterleri

Tablo-2: DSM-5'e göre Minör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri

Tablo-3: Demansın etyolojik sınıflandırması

Tablo-4: DSM-5'e göre Majör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri *(American Psychiatric Association., 2013)*

Tablo-5: Geri dönüşümlü kognitif yıkım sebepleri ve tanısal testler

Tablo-6: Alzheimer Hastaliğinda Risk Faktörleri

Tablo-7: Muhtemel AH tanı kriterleri

Tablo-8: Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri

Tablo -9: Hiperürisemi varlığına göre hasta özellikleri

Tablo-10: Kognitif yetmezlik subgrup analizi ile hiperürisemi arasındaki ilişki

Tablo-11: Kognitif yetmezlik subgrup analizi ile ürik asit değeri arasındaki ilişki

Tablo-12: Demans tipleri ile hiperürisemi arasındaki ilişki

Tablo-13: Demans tipleri ile ürik asit değeri arasındaki ilişki

Tablo-14: Demans tipleri ile ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki

KISALTMALAR :

AAN: American Academy of Neurology (Amerikan Nöroloji Akademisi)

AAS: American Autonomic Society (Amerikan Otonomik Topluluğu)

ADCS: Alzheimer's Disease Cooperative Study (Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışma Grubu)

AH: Alzheimer hastalığı

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality (Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı)

Apo E: Apolipoprotein E

AUZSE: Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü

BI: Barthel İndeksi

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CCI: Charlson Comorbidity Index

CDR: Clinical Dementia Rating Scale

COST: Cognitive State Test (Kognitif Durum Testi)

CRP: C-Reaktif Protein

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

DNA: Deoksiribo Nükleik asit

DM: Diabetes Mellitus

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fifth edition

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FTD: Frontotemporal demans

HDL-Kol: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) Kolesteol

Hgb: Hemoglobin

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

HT: Hipertansiyon

IADL: Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Börek Yetmezliği

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LBD: Lewy Body Dementie

LDL-Kol: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol

MCI: Mild Cognitive İmpairment

MID: Multi-infarkt Demans

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMSE: Mini-Mental State Examination (Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi)

MOCA: Montreal Cognitive Assessment (Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği)

MSÜ: Monosodyum ürat

NBH: Normal basınçlı hidrosefali

NMDA: N-metil-D-aspartat

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

NFY: Nörofibriller yumak

NO: Nitrik oksit

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PH: Parkinson Hastalığı

ROS: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen ürünleri)

SP: Senil plak

SVO: Serebrovasküler Olay

SSS: Santral Sinir Sistemi

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UA: Ürik asit

VaD: Vasküler demans

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YGDÖ: Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı` nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan sevgili Uzm.Dr.Pınar Soysal'a ve

Veri toplama aşamasında destek olan asistan arkadaşım Dr.Gülçin Unutmaz'a,

Veri analizlerinde önemli katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı` ndan İstatistikçi Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni sevgi ve sabırla destekleyen, tezimin başından sonuna dek bana yardım eden annem, babam ve abime

Teşekkür ederim.

Asis.Dr.Büşra Tüven

ÖZET :

GERİATRİK OLGULARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra Tüven

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR

Giriş ve Amaç: Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte, geriatrik olgular arasında çok daha sık görülen kognitif bozukluk veya demans için risk faktörlerini belirlemek, olası risk faktörleri için erken önlemler almak veya bilişsel bozuklukların ilerlemesini yavaşlatmak bilim dünyasının önemli hedeflerinden biri olmuştur. Ürik asitin kognitif fonksiyonlara olan olası yaralı-zararlı etkilerinin nasıl olduğunu aydınlatmak demansa yönelik etkili tedavilerin geliştirilmesine ipuçları sağlayabilir. Bu çalışmamızın amacı, geriatrik olgularda, serum ürik asit düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi saptayabilmektir.

Gereç ve Yöntem: DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı'na Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uygun 1621 hasta dosyası tarandı.Sonuçta dosyasında eksik olmayan 1374 hastanın dataları çalışmaya alınmaya uygun bulundu.İstatistik analiz 1374 hasta dosyası üzerinden yapıldı.

Ayrıca hastaların sosyodemografik özellikleri, kronik hastalık özgeçmişleri (HT, DM, KAH, SVO, KKY, hiperlipidemi, periferik vasküler hastalık, depresyon, demans), kullandığı ilaçlar ve ilaç sayısı ile laboratuar bulguları kaydedildi. Ayrıca, Charlson komorbidite indeksi kullanılarak hastaların komorbidite durumları değerlendirildi.

Nörokognitif değerlendirme için; Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) (9 yıl ve üstü eğitim almış bireylere) [1]**,** Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) (5-8 yıl eğitim almış bireylere) [2] ve Kognitif Durum Testi (COST) (4 yıl ve altı eğitim almış bireylere) [3]**,**

duygu durum değerlendirmesi için; Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (YGDS) [4], günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmesi için; Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası (IADL) [5] ve Barthel İndeksi (BI) [6] uygulandı.

Bulgular: Hiperürisemi prevelansı %36.6 ve hiperürisemi olanların %71,8 'i kadın, %28.2'si erkek olarak saptandı ($p<0.05$). Hiperürisemi olanlarla olmayanlar arasında yaş,cinsiyet,eğitim yılı ve VKI ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0.05$). Her iki grup arasında yaşanan ortam,eğitim durumu ve kullanılan ilaç sayısı arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$); medeni durum, düşme ve charlson komorbidite indeksi arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$). Bunlara ek olarak iki grup arasında demans, depresyon, SVO, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve tiroid hastalığı ile ilişki saptanmadı ($p>0.05$) fakat bakılan diğer komorbidler (katarakt, diyabetes mellitus, işitme problemi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve osteoporoz) ile hiperürisemi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hiperürisemi olan ve olmayan grupta ayrıntılı geriatrik değerlendirme testlerinden MMSE, COST, MOCA, YGDS, BARTEL ve LAWTON arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Laboratuvar testlerine bakıldığında da kreatinin, BUN, Hgb, sedimantasyon, HDL-Kol istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) iken albumin, CRP, TSH, 25OH D VİT, Vitamin B12, folik asit, trigliserit, LDL-Kol, HbA1c ve glikoz anlamlı değildi ($p>0.05$). Hiperürisemi olan ve olmayan gruptaki demans oranları yaş, cinsiyet, hipertansiyon, KKY, VKİ ve CCI farklılığı ortadan kaldırıldığında anlamlı çıkmazken; DM etkisi ordan kaldırıldığında her iki gruptaki demans oranında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol grup ile MCI, AH ve diğer demans tanılı olan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve DM farklılığı ortadan kaldırıldığında hiperürisemi sıklığında anlamlı fark olmadığını gördük ($p>0.05$). Hiperürisemi ile yaş arasında da bağlantı olduğu görüldü. 65 yaş altı grup ile 85 yaş ve üzeri grup arasında ciddi fark olmakla birlikte yaş arttıkça hiperürisemi sıklığı artmakta ($p<0.05$). Demans tanısı olanlarla hiperürisemi varlığına baktığımızda AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PH arasında anlamlı fark olmadığını gördük ($p>0.05$). Ürik asit düzeyleri ile aynı kıyaslamayı yaptığımızda da yine anlamlı bir fark olmadığını gördük ($p>0.05$). Kognitif yetmezliği olanlarda da ürik asit düzeyi ile MMSE, COST, MOCA, BARTEL ve LAWTON arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0.05$) ; YGDS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Daha önceki bazı çalışmalar, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise hiperüriseminin demansa öncülük eden durumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, ürik asitin insanlardaki biyolojik etkileri tartışmalıdır. Literatürdeki bu çelişkili veriler nedeniyle, ürik asit düzeyinin normal kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi net değildir. Bu çalışmada, hiperürisemi ve demans/ kognitif yetmezlik arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürün aksine demans alt tiplerinde hiperürisemi varlığına baktığımızda AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PH arasında da anlamlı fark olmadığını gördük ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, kognitif fonksiyon, geriatrik olgular

SUMMARY:

ANALYSING CONNECTION BETWEEN SERUM URIC ACID AND CONGNITIVE FUNCTIONS IN GERIATRIC CASES

Büşra Tüven, M.D

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine

Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of İnternal Medicine 35340 Inciraltı/IZMIR

busratuven@hotmail.com

Aim: As world population gets old, identifying cognitive impairment frequently seen amid geriatric cases or risk factors for dementia, taking early precautions for probable risk factors or slowing down advancement of cognitive impairments are targets of science world. Enlightening how uric acid affects cognitive functions in a beneficial or detrimental way may provide clues in the development of effective treatments for dementia. The aim of this study is to determine the relation between serum uric acid level and cognitive functions in geriatric cases.

Materials and Method : A total of 1621 patients' files admitted to Dokuz Eylül University Medicine Faculty Hospital Geriatric Department between January 2014-February 2016 and matching the inclusion-exclusion criteria were scanned. The data of 1374 patients with complete information were found appropriate for the study. Statistical analysis were performed over the files of 1374 patients.

In addition, patients' sociodemographical characteristics, chronic disease backgrounds (HT, DM, CAD, SVD, CCF, hyperlipidemia, peripheral vascular disease, depression, dementia), medicines used and their numbers were written together with laboratory findings. Futhermore, comorbidity conditions of patients were evaluated by using Charlson Comorbidity İndex.

For neurocognitive evaluation; Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (for individuals with education of 9 years and over) [1], Mini Mental Situation Examination (MMSE) (for

individuals with education of 5-8 years) [2] and Cognitive Situation Test (COST) (for those with education of 4 years and below) [3], for mood evaluation; Yesavage Geriatric Depression Scale (YGDS) [4], for the assessment of daily life activities; Lawton-Brody Instrumental Daily Life Activity Scale (IADL) [5] and Barthel Index (BI) [6] were conducted.

Results: Patients with 36.6% hyperuricemia prevalence and those with hyperuricemia were determined be female (71.8%) and male (28.2%) ($p<0.05$). Age, sex, education length were established to be associated with BMI in terms of patients with and without hyperuricemia ($p<0.05$). While there was statistically no significant difference identified in terms of environment lived, education and the number of medicines utilised between two groups ($p>0.05$); a significant difference was established between marital status, falling and Charlson Comorbidity İndex ($p<0.05$). However, a significant difference was identified between other comorbidities checked (cataracts, diabetes mellitus, hearing problem, hypertension, congestive heart failure and osteoporosis) and groups with and without hyperuricemia ($p<0.05$). There was no significant difference amid detailed geriatric tests such as MMSE, COST, MOCA, YGDS, BARTEL and LAWTON in groups with and without hyperuricemia ($p>0.05$). When laboratory tests were examined, creatine, BUN, Hgb, sedimentation, HDL-Cholesterol were found statistically significant ($p<0.05$), on the other hand, albumin, CRP, TSH, 25-hydroxy vitamin D, folic acid, triglyceride, LDL-Cholesterol, HbA1c and glucose were not significant ($p>0.05$). When age, sex, hypertension, CHD, BMI and CCI differences were removed, dementia rate in groups with and without hyperuricemia was not significant. Nevertheless, when DM effect was removed, there was a significant difference in dementia rate of both groups ($p<0.05$). When age, sex, and DM difference were eliminated between control group and groups diagnosed with MCI, AH and other types of dementia, there was no significant difference in the rate of hyperuricemia ($p>0.05$). It was observed that there was a connection between hyperuricemia and age. While there was a serious difference between groups below 65 and over 85 years old, as the age increased hyperuricemia rate also raised ($p<0.05$). There was no significant difference among AD, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PH when we checked hyperuricemia presence in those diagnosed with dementia ($p<0.05$). When we performed the same comparison with uric acid levels, we saw that there was no significant difference again ($p<0.05$). While there was no significant relation between uric acid level and MMSE, COST, MOCA, BARTEL and

LAWTON in those with cognitive failure ($p<0.05$), a significant connection was statistically determined in YGDS ($p<0.05$).

Conclusion : Some previous studies displayed that serum uric acid levels were lower compared to control group in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In some epidemiological studies, however, hyperuricemia was reported to be related to conditions leading to dementia. As a conclusion, biological effects of uric acid in humans are controversial. Due to these inconsistent data in literature, the impact of uric acid level on normal cognitive functions is not apparent. In the present study, no relationship was determined between hyperuricemia and dementia / cognitive impairment. Contrary to literature, when we examine the presence of hyperuricemia in the subtypes of dementia, we noticed that there was no significant difference among AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PDD.

Keywords : Uric acid, cognitive function, geriatric cases

1.GİRİŞ VE AMAÇ :

Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte, geriatrik olgular arasında çok daha sık görülen kognitif bozukluk veya demans için risk faktörlerini belirlemek, olası risk faktörleri için erken önlemler almak veya bilişsel bozuklukların ilerlemesini yavaşlatmak bilim dünyasının önemli hedeflerinden biri olmuştur. Ürik asitin kognitif fonksiyonlara olan olası yaralı-zararlı etkilerinin nasıl olduğunu aydınlatmak demansa yönelik etkili tedavilerin geliştirilmesine ipuçları sağlayabilir.

Ömür uzadıkça daha çok sayıda birey nörodejeneratif hastalıklar yönünden araştırılmaktadır. Çünkü yaşlılıktaki ölümlerin etiyolojisinde nörodejeneratif hastalıklar ve demans önde gelen nedenlerdir. Kognitif bozukluklar yaşam kalitesini düşürmekte ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Ekonomik olarak demanslı bir hastanın bakımı hem aileye hem de devlet bütçesine ağır bir yük getirmektedir [7].

Hiperürisemi; major metabolik, renal ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [8]. Hiperürisemi ve gutun bu hastalıklardaki rolü tam olarak ortaya konulamasa da ürat oluşumu ve metabolizmasının inflamatuvar ve diğer patojenik mekanizmaları aktive ederek bu hastalıkların gelişimine veya ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir [9-11]. Bu mekanizmalar renin anjiotensin yolağı, nitrik oksit (NO) üretiminin azalması, oksidatif stresin artması ve intrahepatik fruktoz metabolizmasının disfonksiyonunu içermektedir. Bu açıdan ürat metabolizması oksidatif stresi ve inflamasyonu tetiklemektedir. Ürik asit, aktive nötrofil ve monositlerde ekspresse olan myeloperoksidaz isimli oksidatif enzimin substratıdır. Ayrıca hidrojen peroksit de 5-hidroksi ürat, hidroperoksit ve ürat radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu katalizler ve bu da glutatyonu azaltarak oksidasyona ivme kazandırır. Buna ek olarak ürik asit oluşumu superoksit üretir, bu da nitrik oksitin uzun süre aktive olan pro-oksidatif peroksinitrit radikalinin oluşmasına neden olur. Patofizyolojik durumlarda ürik asitin oluşturduğu bu ürünler klinik öneme sahiptir.

Ürik asitin güçlü hidrofilik anti-oksidan özelliği Alzheimer hastalığı (AD) ya da Parkinson hastalığı ile ilişkili demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel nöroprotektif etki gösterir [12].

Sonuç olarak ürik asit ve demans ilişkisi net değildir. Yayınlanmış çalışmalar vardır, ancak sonuçları şüpheli veya çelişkili olmuştur. Demans sendromunun çeşitli patolojilere sahip olması, ürik asit çalışmalarının çelişkili sonuçlarını açıklayabilir [13].

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Yaşlanma

Yirmi birinci yüzyılda ön plana çıkan en önemli demografik olgulardan birisi nüfusumuzun yaşlanmasıdır. Dünyada insanlar daha uzun yaşamakta, doğum oranları azalmakta ve yaşlı nüfus sayısal olarak artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde daha belirgin olan yaşlanma olgusu, artık gelişmekte olan ülkeler açısından da önem kazanmakta olup ülkemizde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Nüfus yaşlanması, sağlıktan sosyal güvenliğe, eğitime, iş imkânlarına ve aile hayatına kadar toplumun her yönünü etkilemektedir. Yapılan araştırmalar, ülkemizin yeni bir demografik yapıya geçmekte olduğunu göstermektedir.

Dünya nüfusunun 2015 yılında %8,5'ini yaşlı nüfus oluşturdu. En yüksek yaşlı nüfus oranına sahip ilk üç ülke sırasıyla %30,4 ile Monako, %26,6 ile Japonya ve %21,5 ile Almanya oldu. Türkiye ise 65 yaş üzeri nüfus 2015 yılında % 8,2 ile bu sıralamada 167 ülke arasında 66. sırada yer aldı [14].

Ölüm nedeni istatistiklerine göre 2010 yılında Alzheimer Hastalığından hayatını kaybeden yaşlıların oranı %2,7 iken bu oran 2014 yılında %4'e yükseldi. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı cinsiyet bazında incelendiğinde, her iki cinsiyette de artış olduğu görüldü. AH'den ölen yaşlıların oranı 2010 yılında erkeklerde %2,2, kadınlarda %3,3 iken bu oranlar 2014 yılında erkeklerde %3,2, kadınlarda %4,7'ye yükseldi [14].

Ülkemizdeki 65 yaş üzeri nüfusun 2023 yılında %10,2'ye, 2050 yılında %20,8'e ve 2075 yılında ise %27,7'ye yükseleceği tahmin edilmektedir [15]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) projeksiyonlarına göre, 2015 yılında 65 yaş ve üzerindeki nüfus 6,4 milyon iken, 2023 yılında 8,6 milyona, 2050 yılında 19,5 milyona, 2075 yılında ise 24,7 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir [16].

Türkiye'de doğumda beklenen yaşam süresi giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 yılı sağlık istatistiklerine göre ülkemizde, 1990 yılında 66 yıl olan doğumda beklenen yaşam süresi, 2011 yılında 76 yıla çıkmıştır. Doğumda beklenen yaşam süresi erkeklerde 73, kadınlarda ise 78 yıl olarak belirlenmiştir [17]. TÜİK verilerine göre, doğumda

beklenen yaşam süresi her iki cinsiyette 2010 yılı için 74,6, 2050 yılı için 78,5 olup, 2013 yılı için doğumda beklenen yaşam süresinin erkeklerde 74,7, kadınlarda ise 79,2 yıl olduğu, bu oranın 2023 yılında erkeklerde 75,8, kadınlarda ise 80,2 olacağı tahmin edilmektedir [18].

DSÖ'ye göre sağlık; bireyin bedenen, ruhen ve sosyal olarak tam bir iyilik hali olarak tanımlanmaktadır [19]. Doğuşta beklenen yaşam süresinin uzamasının yanı sıra yaşamın niteliğinin de artması (yaşam kalitesi) sağlanmalıdır. Sağlığın bütüncül tanımı içerisinde hem beklenen yaşam süresi, hem de yaşam kalitesinin arttırılması kavramlarını ele almak gerekir. Başarılı yaşlanma; yalnızca sağlık yönünden değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal yönden de tam bir iyilik halinin varlığını işaret eden bir kavramdır. Yaşam uzunluğu, biyolojik ve zihinsel sağlık, bilişsel yeterlilik, sosyal yeterlilik ve üretkenlik, kişisel kontrol ve yaşamdan zevk alma, başarılı yaşlanmanın literatürde ortak kabul gören temel göstergeleridir [20]. Bu bağlamda başarılı yaşlanma; bireyin kendini yaşlılığa hazırlama sürecinde sosyal çevresini ve ilişkilerini canlı tutmak, sağlık sorunlarını en aza indirmek için koruyucu önlemler almak, bellek ve fiziksel işlevlerini geliştirici çabalar içinde olmak ve yaşama pozitif bakmasını becerebilmek anlamına gelmektedir [21].

Ömür uzadıkça daha çok sayıda birey nörodejeneratif hastalıklar yönünden araştırılmaktadır. Çünkü yaşlılıktaki ölümlerin etiyolojisinde nörodejeneratif hastalıklar ve demans önde gelen nedenlerdir. Kognitif bozukluklar yaşam kalitesini düşürmekte ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Ekonomik olarak demanslı bir hastanın bakımı hem aileye hem de devlet bütçesine ağır bir yük getirmektedir [7].

2.2. Normal Yaşlanmada Kognisyon

Yaşlanma, doğumla başlayıp çocukluk ile devam eden doğal sürecin sonraki aşamasını oluşturur. Yaşlanma er geç varılan doğal bir belirtidir. Bu süreç, tüm organlar ve fonksiyonlar için olduğu kadar beyin ve kognitif fonksiyonlar için de geçerlidir. Diğer organlara kıyasla beyin yaşlanmaya en erken başlayan organdır [22].

Yaşlanmayla birlikte beyinde bir takım yapısal değişiklikler oluşur. Yaşlanan beynin büyüklüğünde ve hacminde azalma, ventriküllerde genişleme ve kafa içi boşluk miktarında artış görülür. Aynı zamanda beyin omurilik (BOS) artışı olur ve bu arada sulkuslar genişler ve giruslar bombeliğini kaybeder. Bunlara mikroskopik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik değişiklikler eşlik eder [23].

Mesulam'ın [24] belirttiğine göre, yaşlılar (80-90 yaş) genç erişkinlere (20-30 yaş) göre, ortalama olarak daha az nörona sahiptirler, korteks hacimleri, sinaps ve reseptör sayıları daha azdır ve kortikal metabolik hız ve kan akımı daha düşüktür.

Korteks hacim ölçümleri, nöron hücre gövdesi ile beraber nöroglia, sinir lifi yolları, dendrit ağaçları, miyelin ve damarlanmanın katkılarını yansıtır. 18-77 yaşları arasındaki olgular üzerinde yapılan bir çalışma, en belirgin olarak prefrontal kortekste görülen ve on yıl başına neredeyse %5'lik bir büyüklüğe ulaşan belirgin ama bölgesel seçiciliği olan hacimsel bir küçülme bildirilmiştir [25]. La Rue'nin [26] belirttiğine göre, Miller, Alston ve Corsellies ise 1980'de 20 ile 50 yaş arasındaki kişilerde hemisferlerin hacimlerinde bir değişiklik olmadığını, 50 yaşından itibaren 98 yaşına kadar ise hem erkeklerde hem de kadınlarda her on yıl için %2'lik bir hacim azalması bulduklarını bildirmişlerdir.

Beynin nöropatolojik incelemelerinde normal kişilerde 60 yaşlarından itibaren neokortikal plaklar ve limbik nörofibriler yumaklar gelişmeye başlar. Ancak normal yaşlılıkta limbik sistemde az sayıda nörofibriler yumak ve neokortekste gevşek karakterli amiloid plaklar dışında tümüyle normal bir beyin görülür [25].

Fuster [27], prefrontal kortekste 70'li ya da 80'li yaşlarda sinir hücresine ait gerilemenin görülmeye başladığından söz eder. Frontal ve temporal lobların korteksleri makroskopik ve mikroskopik gerilemenin ilk görüldüğü yerlerdir. Neokorteksin en son gelişen bölümleri (özellikle prefrontal korteks), gerilemeye ilk maruz kalan bölümlerdir.

Yaşlanmayla kognitif işlevlerde oluşan değişiklikler üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Bu konudaki genel uzlaşım kognitif işlevlerin bazı özelliklerin yaşla azalıyorken diğerlerinin korunuyor olabileceği yönündedir. Unutkanlık yaşlılıkta sıklıkla duyulmaya alışılmış, normal kabul edilen bir yakınmadır. Yaşlılar sıklıkla, özellikle bellek alanında olmak üzere kognitif

becerilerinin azalmasından yakınırlar [25]. Yaşlandıkça yeni bilgileri hatırlama ve tanıma yetimiz azalır ve bu tür kognitif gerileme başlıca frontal korteks olmak üzere, beyindeki nöron kayıplarıyla ilişkilidir [28].

Morris [29] epizodik bellekte bilginin kaydedilmesi ve geri çağrılması için gerekli olan serebral işleme kaynaklarında yaşla ilintili azalmalar bildirmiştir. Bu kayıplar istenilen bilginin başka bir kognitif aktivitenin performansı sırasında muhafaza edilmesini sağlayan çalışma belleğinin bozulmasına neden olur. Bu durum isimlerin zor hatırlanmasına ve aynı anda birkaç şeyin akılda tutulması kapasitesinde azalmaya karşılık gelir.

Herhangi bir hastalığın bulunmadığı durumlarda kognitif değişiklikler, ipuçları (örn., notlar, randevu kayıtları gibi) ve diğer stratejiler kullanılarak telafi edilebilir ve böylece genel bellek performansı normal hale gelir [30]. Araştırmacılar, gerçekten sağlıklı bir yaşlanmaya eşlik eden kognitif değişikliklerin fonksiyonellikte azalmaya neden olmadıklarını ve günlük işlevsellikte de kayda değer bir değişikliğe yol açmadıklarını bildirmişlerdir.

Sağlıklı yaşlanmada normal kabul edilen kognitif fonksiyon değişikliklerinin hiçbiri aşırı düzeyde değildir ve kişinin günlük yaşamını kognitif açıdan normal biçimde sürdürmesini engellemez. Bellek yakınmalarına bakılmaksızın, bir yakınının hastanın olağan işlerini rahatlıkla yapabildiğini söylemesi, demansı olmayan yaşlıyı ayırdetmeye yardım eder. Normal yaşlanmada ılımlı bir bellek gerilemesi izlense de bu, yürütücü işlevlerin sağlam kalması nedeniyle kompanse edilir ve kişi işlerini planlamada ve bunları eyleme dökmede gerekli adımları yerine getirebilir [31].

Normal yaşlıların nöropsikolojik muayenelerinde özellikle bellek testleri puanları yaşa göre normal sınırlarda fakat genç erişkinlere göre ortalama 1 standart sapma aşağıda bulunacaktır.

Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü (AUZSE)'ye göre "Selim Yaşlılık Unutkanlığı" tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: AUZSE'ye göre Selim Yaşlılık Unutkanlığı Tanı Kriterleri [32]

- Yaş >50
- Günlük yaşamda belleğe ilişkin yakınmalar
- Genç erişkinlere göre 1 standart sapmadan daha düşük nesnel bellek performansı
- Demans mevcut değil
- Normal veye normalin üstü zeka seviyesi

2.3. Unutkanlık

Hekimler demans tanısını ve etiyolojisini belirlemelerinin yanı sıra hafif derecede unutkanlığı olan bireylerin gelecekleri hakkında güven vermekten de sorumludurlar. Bu nedenle masum unutkanlık ve demans ayrımının yapılması gereklidir.

Yaşlı bireydeki unutkanlığın normal yaşlanma sürecine mi bağlı olduğu yoksa demansın öncü belirtisi mi olduğuna karar vermek zordur. Yaşlı bireylerde demansın insidans ve prevalansının yüksek olduğu gözönüne alındığında, bu klinik kararın güçlüğü ortaya çıkar. Normal bilişsel işlevleri olan ileri yaştaki bireylerin erken demanstan ayırt edilmesi klinik ve halk sağlığı yönünden önemlidir. Demansı preklinik evrede tanımak erken farmakolojik tedavi açısından değerlidir. Bellek değişiklikleri normal yaşlanmanın bir özelliğidir. Ancak belleğin bazı komponentleri değişime dirençli iken bazıları yaşla önemli değişime uğrar [33]. Olağan basit unutkanlıklar gençlere oranla yaşlı bireyler tarafından ciddiye alınmaktadır, çünkü demans habercisi gibi algılanmaktadırlar. Yaşlılarda entellektüel yetilerde bozulma oldukça yaygındır ve uzun süre kaçınılmaz olduğu düşünülmüştür oysa yaşlanmanın normal sürecidir. Yaşlı ve genç erişkinler arasında kognitif performansta bazı farklar vardır [34]. İnsan bilişsel fonksiyonları beşinci dekattan itibaren düşüş göstermeye başlar. Normal yaşlılıkta primer bellek veya anlık çağrışımın korunduğu, sekonder bellek veya bir zaman aralığından sonra çağrışımın bozulduğu bildirilmiştir. Yaşla ilgili en belirgin değişiklik hem sözel hem görsel-uzaysal materyalin serbest çağrışım testlerinde bulunmuştur [7, 35].

2.4. Hafif Kognitif Bozukluk

Normal yaşlanma süreci ile demans arasındaki geçiş safhasını oluşturan, klinik olarak demans tanısını karşılamayan ara bölge Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) olarak adlandırılır. Hafif Kognitif Bozukluk (Mild Cognitive Impairment-MCI) ölçülebilir bilişsel bozulmanın olduğu ancak temel günlük yaşam aktivitelerinin korunduğu klinik durumdur.

HKB, genel olarak bellekle ilişkili yakınmaların veya bireyin yaşı ile uyumlu olmayan nesnel bellek kaybının olduğu, fakat diğer kognitif işlevlerde bozukluğun ya hiç eşlik etmediği ya da çok geri planda olduğu, günlük yaşam aktivitelerin korunduğu durumu tarif eder. DSM -5 'e göre HKB tanı kriterleri Tablo-2 'deki gibidir.

HKB'de beynin nöropatolojik incelemelerinde nörofibriler yumakların limbik-paralimbik alanlarda sınırlı ancak anlamlı düzeyde artmış olduğu ve amiloid plakların henüz limbik sistemde görülmediği saptanmıştır [25].

HKB tanısında nöropsikolojik değerlendirme çok önemlidir. Tanı kriterlerine uygun olarak bellek kusurunun saptanması yanında diğer kognitif işlevlerin normal olduğunun da gösterilmesi gerekir. Nöropsikolojik değerlendirmede HKB'li kişiler genellikle bellek alanında kendi yaş normlarına göre anlamlı düzeyde düşük performans gösterirler. Bu kişilerin yakınları da hastadaki unutkanlıkları fark ederler ve hekime başvurma ihtiyacı duyarlar. HKB'li kişiler alış veriş listesi yapmak, not almak, randevu defteri kullanmak gibi yöntemler kullanarak bellekle ilişkili zorluklarıyla baş eder ve böylece günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlıklarını sürdürürler.

Petersen ve arkadaşları [36] çeşitli kognitif ölçümlerle sağlıklı kontroller ve HKB'lileri karşılaştırmışlar ve sonuç olarak HKB'lilerin tüm bellek testlerinin (kelime listesi öğrenme, paragraf öğrenme ve görsel üretim) normallere göre anlamlı derecede bozulduğunu ve AH'lilerle benzerlik gösterdiklerini bildirmişlerdir. Ancak HKB'li grubun diğer kognitif alanlardaki (adlandırma, yürütücü işlevler gibi) performansı sağlıklı yaşlı kontrollerle aynı bulunmuştur. Ancak yine de, HKB tanısı için özellikle yürütücü işlevler olmak üzere bellek dışı alanların ne düzeyde bozulmuş olduğu konusunda tartışma sürmektedir [37].

Tablo-2: DSM-5'e göre Minör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri *[38]*

DSM-5'e göre Minör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri *(American Psychiatric Association., 2013)*
A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda (aşağıda belirtilmiştir) bilişsel performansın önceki düzeyine göre hafif olarak gerilemesi; yapılan resmi testlerde ve eşdeğer klinik değerlendirmede, uygun normların bir ile iki standart sapma arasında nörokognitif performans düşüklüğünün saptanması. - Öğrenme ve bellek - Dil - Yürütücü fonksiyonlar - Karmaşık dikkat - Algılama-motor - Sosyal biliş
B. Bilişsel bozuklukların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı etkilememiş olması, (örneğin; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde, fatura ödeme ya da ilaçların alınması gibi karmaşık görevlerin korunması) fakat bağımsızlığın sürdürülebilmesi için daha fazla efor ve yardımcı stratejiler gerekebilmesi
C. Bilişsel bozuklukların deliryum bağlamında meydana gelmemiş olması
D. Bilişsel bozuklukların başka bir mental hastalıkla daha iyi açıklanamaması (majör depresif bozukluk,şizofreni)

HKB'li kişilerin çoğu Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği'ne (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) [39] göre şüpheli demans anlamına gelen 0.5 puana denk düşmektedir [29, 40]. Bir çok çalışmanın gözden geçirilmesi HKB'lilerin AH geliştirme açısından her yıl giderek artan (%1'den %25'e) bir risk taşıdıklarını göstermiştir. Longitidünal çalışmalarda HKB'li kişilerin

yaklaşık olarak %50'sinin AH geliştirdiklerini bildirilmiştir. Bu da HKB'in AH'nin risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir [41]. Bakar'ın [42] belittiğine göre bir çok çalışmada 3 yıllık periyotta (sürede) olguların %44'nün AH'ye dönüştüğü ve yıllık ortalamanın %15 olduğu ve olguların %25'nin 10 yıllık takibe rağmen halen AH'ye dönüşmediği gösterilmiştir.

2.5. Demans

Demans terimi ilk kez M.S. birinci yüzyılda Celsus tarafından kullanılmıştır. XX.yüzyıl başlarına kadar bir akıl hastalığı tanımının karşılığı olarak kullanılmış ve 1906'da Alzheimer ve 1908 'de Pick'in otopsi raporlarından sonra demans, organik bir beyin hastalığının tanımı olarak halen günümüzde kullanılmaktadır. Dilimizde popüler kullanımıyla bunama adı verilen demans kelimesi Latince mens (akıl) kelimesinden türemiştir ve Latince aklın yitirilmesi (demens) anlamına gelmektedir. Demans erişkin merkezi sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla kognitif fonksiyonun bozulması (bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi ve gnozi) ve buna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesiyle seyreden, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir klinik tablodur [43]. Demans bir hastalık değil, bir sendromdur. Demans sendromunun nedeni olan birçok hastalık mevcuttur. Bunlar primer (dejeneratif) ve sekonder (nondejeneratif) nedenler olarak ikiye ayrılır (Tablo-3).

Sekonder demanslar alt gruplara ayrılmakta ve temel alınan özelliğe göre (etyolojik benzerlik, semptom grupları, nöropatolojik benzerlik) ortak olarak ele alınabilmektedir. Primer dejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahiptir. Nörodejeneratif demanslar yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevelans %47 olarak tahmin edilmektedir [44].

Demans sendromunun en sık nedenini özellikle 65 yaş üzerindeki popülasyonda AH oluşturmaktadır. Vasküler demans (VaD) , AH'yi takip etmektedir [45].

Tablo-3: Demansın etyolojik sınıflandırması [45, 46]

DEJENERATİF (PRİMER)	NONDEJENERATİF (SEKONDER)
Kortikal demanslar	**Vasküler demanslar**
-Alzheimer hastalığı	-Multi infarkt demans
Subkortikal demanslar	-Laküner durum
-Parkinson hastalığı	-Binswanger hastalığı
-Progresif supranükleer palsi	-CADASIL
-Striatonigral dejenerasyon	**İnfeksiyöz demanslar**
-Spinoserebellar dejenerasyon	-HIV demansı
-Huntington hastalığı	-Whipple hastalığı
-Wilson hastalığı	-Nörosifiliz
-Progresif subkortikal gliozis	-Herpes simpleks ensefaliti
-İdiyopatik bazal ganglion kalsifikasyonu	-Creutzfeld Jacob Sendromu
Karışık (kortikal-subkortikal) demanslar	(CJS) ve diğer piron hastalıkları
-Lewy cisimcikli demans	**Toksik/ metabolik hastalıklar**
-Fronto-temporal demans	-Eksiklik durumları (B12,niasin vs.)
-Kortikobazal ganglionik dejenerasyon	-Endokrinopatiler(hipotiroidi)
-Lökodistrofiler	-Kronik alkol-ilaç alımı
	-Kronik karaciğer hastalıkları
	Posttravmatik ensefalopati
	Otoimmün-inflamatuar hastalıklar
	-Multipl skleroz
	-Behçet hastalığı
	-Sarkoidoz
	-Sistemik vaskülitler
	Normal basıçlı hidrosefali
	Kafa içi yer kaplayan durumlar

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) tarafından demans tanısı için, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fifth edition (DSM-V) [47] ve Alzheimer Hastalığı için National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) ile DSM-V [48] tanı kriterlerinin kullanımı güvenilir bulunarak önerilmektedir.

Tablo-4: DSM-5'e göre Majör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri [47]

DSM-5'e göre Majör Nörokognitif Bozukluk Tanı kriterleri (2013)
A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda (aşağıda belirtilmiştir) bilişsel performansın önceki düzeyine göre anlamlı olarak gerilemesi; yapılan resmi testlerde veya eşdeğer klinik değerlendirmede, uygun normlardan iki veya daha fazla standart sapma ile nörokognitif performans düşüklüğünün saptanması. - Öğrenme ve bellek - Dil - Yürütücü fonksiyonlar - Karmaşık dikkat - Algılama-motor - Sosyal biliş B. Bilişsel bozuklukların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı etkilemiş olması. En azından, ilaçların alınması ya da fatura ödeme gibi karmaşık enstümental yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyulması.
C. Bilişsel bozuklukların deliryum bağlamında meydana gelmemiş olması
D. Bilişsel bozuklukların başka bir mental hastalıkla daha iyi açıklanamaması (majör depresif bozukluk, şizofreni)

Demansın ana özellikleri, günlük yaşam aktivitesini etkileyecek düzeyde birden fazla kognitif alanda kazanılmış, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir kayıp olmasıdır.

Gelecek dekatlarda demansı olan hastaların sayısının dramatik şekilde artacağı ve bu durumun ciddi bir sosyoekonomik yük oluşturacağı tahmin edilmektedir [49]. Çağımızın korkulu rüyası haline gelen demans, her gün pek çok insanın unutkanlık yakınmasıyla hastaneye başvurmasına neden olmaktadır. Bellek yakınmaları ile başvuran hastaların olası demans gelişimi açısından değerlendirilmesi karmaşık ve zaman alan bir süreçtir. Geriatrik olgularda; öncelikle, hastadaki kognitif değişikliğin ilerleyen yaşa bağlı kognitif yaşlanmanın bir sonucu mu, yoksa kognitif bir bozukluğa mı bağlı olduğunun ortaya konulması gerekmektedir. Yaşa bağlı kognitif etkilenme dışlandıktan sonra, kognitif bozulmanın geri döndürülebilir olup olmadığı değerlendirilmelidir. Her ne kadar geri dönüşümlü sebepler genç yaş grubunda bellek sorunlarına daha sık yol açsa da, geriatrik olgularda da altta yatan benzer faktörler mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Çünkü, geri dönüşümlü sebepler ortadan kaldırılarak tam bir kür sağlanabilmektedir. Ayrıca, bu olgularda sıkça görülen kronik obstruktif akciğer hastalıkları, anemi, kalp yetersizliği, polifarmasi gibi komorbiditedlerin bellek sorunlarını daha da kötüleştirebileceğini bilmek önemlidir [50]. Bu süreçte, geriatrik olgular için ayırıcı tanının yapılmasında ve doğru tanının konulmasında kabul edilmiş en iyi yaklaşım ayrıntılı geriatrik değerlendirmedir [51] .‘Unutkanlık’ sebebiyle geriatri kliniğine başvuran hastaların yaklaşık %5-20’sinde tedavi edilebilir sebepler bulunmaktadır [52]. Bu sebeplerin çoğu rutin tetkikler sırasında kolaylıkla saptanabilmektedir [53]. Konuyla ilgili yapılan son çalışmalarda geriatrik olgulardaki en sık sebeplerin hipotiroidizm, vitamin B12 eksikliği, depresyon, normal basınçlı hidrosefali, folik asit eksikliği ve ilaçlar olduğu saptanmıştır [53]. Tüm nedenler ve tanısal testler Tablo-5’te özetlenmiştir.

Tablo-5: Geri dönüşümlü kognitif yıkım sebepleri ve tanısal testler [54]

Grup	Hastalık	Tanısal Test
Yapısal beyin lezyonları	NBH SDH Beyin tümörleri	Beyin BT ya da MR
Alkole bağlı demans		Öykü
Nutrisyonel bozukluklar	Vitamin B12 eksikliği Wernike Ensefalopatisi	Serum Vitamin B12 Tiamin
Endokrin Hastalıklar	Hipotiroidi/Hipertiroidi Hipoparatiroidi	Serum T3,T4,TSH Parathormon
Metabolik sebepler	Elektrolit dengesizliği Hepatik/renal yetersizlik Wilson hastalığı Obstruktif Uyku Apne Sendromu	Sodyum, potasyum, kalsiyum Hepatik enzimler/kreatinin Bakır, serüloplazmin Polisomnografi
Toksik durumlar	Karbonmonoksit,bizmut, aliminyum,arsenik vb zehirlenmesi	Öykü Serum düzeyleri
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon	Psikometrik test
Epilepsi	Transepileptik amnezi	Öykü, Elektroensefalografi
Otoimmün ensefalopatiler	Hashimato ensefalopatisi Paraneoplastik ensefalopatiler	Anti-Tiroid Peroksidaz, anti-Tiroglobin Anti-Yo,anti-Ri, anti-Hu
İnflamatuvar vaskülopatiler	Santral sinir sistemi anjiti Sjögren sendromu Sistemik lupus eritamatozus Behçet Hastalığı Sarkoidoz Antifosfolipid sendromu	Anjiografi, biyopsi Anti-Ro, anti-La Anti-dsDNA, ANA Oral, genital ülserler Anjiotensin dönüştürücü enzim Lupus antikoagülanı kardiyolipinler
Enfeksiyonlar	Kriptokok menenjiti Whipple hastalığı Lyme hastalığı Sifiliz HIV	Kriptokok için PCR T. Whippeli için PCR Serum ve beyin omurilik sıvısında borriella antikoru VDRL HIV serolojisi
İlaçlar	Benzodiazepinler Antipsikotikler Antiepileeptikler Antidepresanlar	Öykü ve serum düzeyleri

ANA: Antinükleer antikor; NBH: Normal Basınçlı Hidrosefali; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; SDH: Subdural Hematom

2.6. Alzheimer Hastalığı

İnsanoğlunun beklenen yaşam süresinin artmasına paralel olarak geriatrik olguların sayısı da hızla artmaktadır. Bu durum hekimlik pratiğinde, geriatrik olgularda görülen hastalıkların daha sık görülmesine neden olmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan demans, önemli geriatrik sendromlardan birisidir. Alzheimer Hastalığı (AH) geriatrik olgulardaki en sık demans nedenidir. Hastalığın erken başlangıclı formları genetik geçiş özelliğine sahip olup, vakaların ancak %3-5'ini oluşturmasına karşın, olguların %90-95'i 65 yaş ve üzerindeki bireylerden oluşmaktadır. Yaşla birlikte insidansı geometrik olarak artan AH; bu yaş grubundaki insanların korkulu rüyası haline gelmiştir. Hastalığın, unutkanlık başta olmak üzere bellek bozuklukları ile kendisini göstermesi nedeniyle yine bu yaş grubunda oldukça sık rastladığımız tamamen masum bir tablo olan dilimin ucundà fenomeninden ayrılması oldukca önem taşımaktadır. Kesin tanının ancak progresif demans bulguları olan vakalarda biyopsi ya da otopsi ile AH'ye özgü histopatolojik bulguların saptanması ile konulabilmesine rağmen; klinik kriterler ve laboratuar teknikleri ile ancak "Olası Alzheimer Hastalığı" tanısına varılabilmektedir [55, 56].

2.6.1. Epidemiyoloji

AH'nin epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz son iki dekatta cok sayıda demografik, genetik ve risk faktörlerine yönelik yapılmış çalışmalarla zenginleşmiştir [57].

Alzheimer hastalığının prevalansı 65 yaş üzerinde yaklaşık %6-10, 85 yaş üzerinde yaklaşık %30-47'dir [58, 59]. 2014 yılı verilerine göre, ABD'de 5.2 milyon hasta ve her 9 geriatrik olgudan birinin AH olduğu bildirilirken; AH ile diğer demanslar için tahmin edilen yıllık maliyetin 214 milyar dolar olduğu ve bu rakamın 2050 yılında 1.2 trilyon doları gececeği bildirilmektedir. Ayrıca yapılan calışmalarda, her 85 kişide 1 kişinin hastalıkla yaşayacağı ve olguların %43'ünün yüksek düzeyli bir bakım gereksinimi duyacağı öngörülmektedir [56, 60]. Epidemiyolojik çalışmalarda vasküler demans sıklığı birinci sırada olan, Japonya dışında en sık görülen demans nedeni AH'dir. Hastalığın görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar [58, 59]. Türkiye'de ise 70 yaş üzeri toplumda yaşayan 1019 olguda yapılan kesitsel, toplum tabanlı prevalans çalışmasında demans prevalansı %20, muhtemel AH prevalansı %11 olarak

saptanmıştır ve bu değerlerin batı ülkelerindeki değerlere yakın olduğu belirtilmiştir [61]. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre Türkiye'de yaklaşık 250-300 bin Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir [62]. Henüz AH'ın gelişimini (primer koruma) ya da HKB'nin AH'ye dönüşümünü (sekonder koruma) engelleyen bir korunma yöntemi bulunamamıştır. Aşağıda demansı önleyici yaklaşımlar ayrıntılı şekilde ele alınmıştır.

2.6.2. Risk Faktörleri Ve Risk Faktörlerinin Yönetimi

AH gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı değiştirilemez iken bir kısmı değiştirilebilir faktörlerdir (Tablo-6). AH gelişim riskini azalttığı ileri sürülen bazı koruyucu faktörler de bulunmaktadır. En güçlü risk faktörleri yaş ve Apo E genotipidir. Yaş, cinsiyet ve genetik değiştirilemez risk faktörleridir. Bunlardan yaş en önemli risk faktörü olup hastalığın prevalansı, 65-85 yaşları arasında her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Aile öyküsünde özellikle birinci derecede akrabaların etkilenmesi önemlidir, bu durumda hastalık riski dört kat artmaktadır [63-65]. Demans riskini azaltmada kontrol edilebilir risk faktörleri ise vasküler, çevresel faktörler ve diğer risk faktörleridir. Risk faktörlerinin yönetimi AH'nin önlenmesinde önem taşımaktadır.

Tablo-6: Alzheimer Hastaliğinda Risk Faktörleri [56, 62]

Değiştirilemez	Değiştirilebilir	Önleyici
İleri yaş	Serebrovasküler Hastalık	Yüksek Eğitim Seviyesi
Kadın Cinsiyet	Hipertansiyon	Fizik aktivite
Aile Hikayesi	Diyabetes Mellitus	Aktif yaşam biçimi
Apolipoprotein E4	Homosistein	Ilımlı alkol
	Hiperkolesterolemi	Anti-oksidanlar
	Obezite	Balık yağı
	Nörotoksinler,Sigara,Alkol	Antihipertansif
	Depresyon	Kahve
	Stress	Statinler
	Sık Kafa Travması	Enfeksiyonlar

2.6.2.1. Vasküler Faktörler

Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite, hiperhomosisteinemi, sigara kullanımı AH için vasküler risk faktörleridir. İnsülin rezistansı ve oksidatif strese bağlı gelişen ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komplikasyonların AH riskini arttırdığı düşünülmektedir [66]. DM ile AH gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada, Apo Eε4 alleline sahip olmanın AH riskini daha da artırdığı bildirilmiştir [67, 68]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzunda diyabet de dahil tüm risk faktörlerinin tedavisi önerilmektedir [69]. Hipertansiyon ile AH riskini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) için yapılan çalışmada hipertansiyon ve AH riskini değerlendiren kaliteli bir sistematik gözden geçirme bulunamamıştır [68]. AHRQ raporunun yazarları hipertansiyon ile kognitif gerileme arasında ilişkiyi araştıran iyi bir sistematik gözden geçirme bulamamışlar ve kohort çalışmalarını değerlendirmişlerdir [68]. Çalışmalar kognitif gerileme ile ilgili en güçlü ilişkinin tedavi edilmeyen hipertansiyon olduğunu saptamışlardır. Ancak, hipertansif kişilerde antihipertansif kullanımının kognitif gerileme üzerine kanıtlanabilir koruyucu bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Hipertansiyon, AH geliştirme riski dışında taşıdığı diğer riskleri için de tedavi gerektirmektedir. Bu nedenle antihipertansif tedavi önerisi her durumda doğrudur.

Kolesterol, amiloid üretiminin regülasyonu ve tau hiperfosforilasyonunda rol almaktadır. Yüksek kolesterollü diyetle beslenen transgenik farelerde Aβ üretiminin arttığı gösterilmiştir [70]. AH ve demanstan korunmada etkisini araştırmak üzere kolesterol düşürücülerle özellikle statinlerle yapılan çalışmalar yayınlanmıştır. Statinler kolesterol biyosentezinde rol alan HMG-CoA redüktazı inhibe ederler. Statinlerin kognitif fonksiyonları koruması üzerine etkilerini araştıran çalışmalar değerlendiğinde ise vasküler risk faktörleri yüksek kişilerde, 3-5 yıl statin kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir [68].

AHQR'nun raporunda obezite ve AH riski ile ilişkili çalışmaların ilişkiyi göstermede yetersiz olduğu, daha fazla veriye özellikle yaş gruplarına göre obezitenin kognisyon üzerine

etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [68]. NICE rehberi diğer tüm vasküler risk faktörleri gibi obezite ile de mücadeleyi önermektedir [69].

Yapılan ilk çalışmalarda sigara kullanımının demans prevalansını azalttığı yönünde sonuçlar bildirmiş olup, daha sonraki değerlendirmelerde, bu sonuçların muhtemel yöntem hatasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sigaranın demans ve kognitif yetersizlik için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [71]. Birçok sağlık sorununa neden olmasının yanı sıra, demans riskini de arttırabilmesinden dolayı, sigaranın bırakılması oldukça önemlidir.

2.6.2.2. Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik durum, eğitim, fiziksel aktivite, kognitif uğraş, sosyal ilişkiler, alkol, sigara ve kafa travması demans gelişim riskini arttırabilen çevresel faktörlerdendir.

1. Sosyoekonomik durum: Birçok çalışmada, yüksek sosyoekonomik durumun, AH gelişimi açısından düşük risk taşıdığı bildirilmektedir [72]. Prospektif bir çalışma sonuçlarına göre, yaşamın erken dönemlerindeki aile veya toplum seviyesinde değerlendirilen sosyoekonomik durumun, ileri yaşlardaki kognitif düzeyle ilişkili olduğu, ancak AH riskini veya kognitif düşüşteki hız ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir [73].

2. Eğitim: Demans prevalansının eğitim düzeyi yüksek kişilerde düşük olduğu düşünülmektedir. Radyo dinleme, okuma, bulmaca yapma, müze ziyareti gibi kognitif uyarıcı aktivitelerin, kognitif düşüş ve AH'a karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir [73]. Bu veriler ışığı altında, sosyal ve entelektüel aktivitelerin arttırılması veya idamesinin, demansı önlemede yardımcı olabileceği bir strateji olarak önerilmelidir.

3. Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivite ateroskleroz, diyabet, osteoporoz gibi birçok kronik hastalık için faydalıdır. Serebral kan akımının düzenlenmesi, kan basıncının düşürülmesi, lipid düzeylerinin azaltılması gibi birçok vasküler risk faktörü üzerinde olumlu etkileri vardır. Bir çalışmada, orta yaşlarda haftada en az iki gün yapılan fiziksel aktivitenin, tüm demanslar için %52, AH için %62 risk azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir [74]. Geriatrik olgularda, 6 yıl

süresince haftada en az üç gün yapılan fizik egzersizin demans riskini %38 oranında azalttığı gösterilmiştir [75]. Diğer birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu gibi, demans gelişiminin engellenmesi sürecinde de fiziksel aktivite önerilen bir stretejik yaklaşımdır.

4. Kognitif Uğraşlar: Kognisyonu geliştirici uğraşlar olarak yap-boz, bilmece-bulmaca, okuma, tavla, dama, satranç gibi oyun tahtası ile oynanan oyunlar, kart oyunları ve özel olarak geliştirilmiş kognitif eğitim setleri sayılabilir. AHRQ çalışmacıları kognitif, fiziksel ve sosyal aktivite düzeylerinin sıklıkla birbiri ile ilişkili olduğu, kognitif aktivite artışı ile AH gelişim riskini azalttığını belirtmişlerdir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır [68]. NICE kılavuzunda AH tedavisinde kognitif stimülasyonun yararlı olduğu bildirilse de primer ve sekonder korumada önerilmemiştir [69]. Kognitif uğraş aktivitelerinin hiçbir zararlı etkisi olmadığına göre kognitif fonksiyonlar üzerine yararı tam olarak ispatlanmış olmasa da tüm yaşlılara önermek uygun olacaktır.

5. Sosyal ilişkiler: Akrabaları ve arkadaşları ile sık ilişkide bulunan yaşlı bireylerde, demans riskinin azalması, ileri yaşlarda sosyal ilişki ağırlıklı bir yaşam tarzının, demansa karşı koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir [76].

6. Kafa Travması: Özellikle bilinç kaybına yol açan ciddi kafa travmalarının, ileride AH gelişimi açısından risk oluşturabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [77]. Spor aktivitelerinde kask kullanımı, arabalarda emniyet kemerinin kullanımı gibi mümkün olduğu ölçüde kafa travmasının önlenmesi önemlidir. Bu yaklaşımlar, demansın önlenmesinin ötesinde sağlıkla ilgili diğer faydaları da beraberinde getirecektir.

7. Alkol: Aşırı alkol alımı, alkolik demansa yol açabilir ve vasküler demans riskini arttırabilir. Orta yaşlarda yoğun alkol tüketiminin, ileri yaşlarda demans riskini arttırabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [78]. Aksine, hafif ve orta derecede alkol kullanımının, kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi demans ve kognitif düşüş riskini azaltabileceğine dair bir takım ipuçları da mevcuttur [79]. Bu bilgiler ışığında, alkol almayanlara demans riskini azaltmaya yönelik alkol alımının teşvik edilmesini destekleyecek yeterli delil söz konusu değildir. Hafif düzeyde alkol alanlarda, demans açısından kısmi faydaların olabileceği

düşünülebilir. Bunlara ek olarak, mesleki maaruziyetler (örn. elektromagnetik alanlar, ağır metaller), AH ve demans gelişiminde rol oynayabilmektedir [80].

2.6.2.3. Diğer Faktörler

1. Depresyon: Depresyonun anlamlı düzeyde AH gelişim riskini artırdığı saptanmıştır [81]. AHRQ raporunda depresyon öyküsü ile AH'nin ortaya çıkması arasında bir ilişkinin varlığı belirtilmiştir. Depresyon tanılı hastalarda AH ve demans gelişme riski depresyon olmayanlara göre 1.7 kat yüksek bulunmuştur [68, 82]. Bu veriler depresyon tedavisinin AH'dan korunmada önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Demansı olmayan ve depresyon tedavisi gören yaşlılarla yapılan bir çalışmada psikotrop tedavinin bellek fonksiyonlarını artırdığı bildirilmiştir [83].

2. Antioksidanlar: Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamatuar mekanizmalar AH oluşumundaki dejeneratif kaskada katkıda bulunur [84]. Antioksidanlar (C ve E vitamini, selenyum, kurkumin gibi), B12 vitamini, folat, omega-3 yağ asitleri ve orta zincirli trigliseridler gibi birçok besinsel tamamlayıcı molekülün, hücresel yaşlanma ve AH patogenezindeki yolaklar üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif mitokondriyal hasar ve DNA hasarı AH patogenezinde önemli rol oynamaktadır [85]. Antioksidanlar, sitozolik stres yolaklarını hedef alarak veya mitokondriyal kofaktör olarak görev alarak intrensek oksidatif stres mekanizmalarını azaltır [86]. Bu nedenle antioksidan tedavinin hastalıktan korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Vitamin C ve E, Gingko biloba ekstresi, melatonin, flavonoidler, karotenoidler majör yan etkisi olmayan antioksidanlardır. Selejilin, demir şelatörü olan desferrioksamin de antioksidan etkileri olan maddelerdir [56]. Yapılan çalışmalarda, E vitamini gibi sitozolik antioksidanların, AH genetik fare modellerinde beyinde AH benzeri değişimleri önlediği gösterilmiştir [87]. Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışma Grubu (ADCS) pivot klinik bir çalışma ile selejilin ve α-tokoferol tedavilerinin AH progresyonunun yavaşlatılmasındaki etkilerini değerlendirmiştir. E vitamini tedavisinin koruyucu etkileri yanısıra yüksek dozda ciddi vasküler hastalık yan etkileri nedeniyle tehlikeli olabileceği tartışmaları, 2013 yılında ADCS çalışma sonuçlarının α-tokoferol

tedavisinin 2000 IU/gün dozlarında AH tedavisinde kullanıbileceğini desteklemesi ile son bulmuştur [88, 89]. C vitamini (askorbik asit) ve E vitamininin birlikte kullanımları AH önleme ve tedavisinde sıkça çalışılmıştır [90]. Lipoik asid, β-karoten ve diğer biyoflavonoidler süperoksid dismutaz ve α- ketoglutarat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimler üzerine etkileri araştırılan antioksidanlardır. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre yararları kanıtlanmamıştır [89].

3. Homosistein, B vitamini ve Folat: Vitamin B12 ve folat düşüklükleri, artmış homosistein düzeyleri ile birlikte olabildiği gibi, tek başına homosistein yüksekliklerinin de demans gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Framingham çalışmasında, 8 yıllık takip sonrası, yüksek homosistein düzeyleri olan hastalarda, AH riskinin iki kat fazla olduğu ortaya konmuştur [91]. Vitamin B12 ve folat düşüklüğünün, kognitif bozukluk ve anemi riskini 5 kat arttırdığı bu çalışma sonucuna göre ortaya konmuştur.

4. Selenyum: Selenyum antioksidan bir maddedir. Yaşlılarda yaşla birlikte selenyum düzeyinde düşme ve selenyum düzeyinde düşme ile doğru orantılı olarak kognitif düzeyde gerileme olduğu saptanmıştır [92]. AH ile ilişkisini gösteren çalışma yoktur.

5. Omega 3 yağ asitleri: Yağ asitleri hücre membranının bir parçası olarak tüm vücut hücrelerinde bulunurlar ve membran stabilitesinde, akışkanlığında ve sinaptik bağlantılarda ana rol oynar [93]. Polyunsaturatedfatty acids (PUFAs) olarak da bilinen omega 3 (ω-3) yağ asitleri esansiyel yağ asitleridir. İnsan vücudunda üretilemediğinden gıdalardan elde edilir. Somon, ton, uskumru, sardalya, palamut gibi yağlı balıklarda ve diğer bazı kabuklu deniz ürünlerinde, bazı yeşil bitkilerde ve fındık yağında bol bulunur. Epidemiyolojik çalışmalarda omega 3'ten zengin olan balık yağının düzenli kullanımında AH insidansını azalttığı saptanmıştır [93]. Yapılan son çalışmalara göre ω-3'ün yaşlılarda kognitif kaybı azalttığı yönünde bulgular vardır [94]. Amerikan Kalp Birliği, kalp hastalığı olmayanların haftada en az iki kez balık yemesini önermektedir. Genel olarak günlük dozun 3 g'ı geçmemesine de dikkat çekilmektedir. Çünkü yüksek dozlarda kanama riskini artırmaktadır.

6. Kurkumin: Kurkumin, Zingiberaceae ailesine ait bir bitkinin köklerinden elde edilir. Kurkumin katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerini artırarak

hücre zarında bulunan lipitlerin peroksidasyonunu da azaltarak antioksidan aktivite gösterir [95]. Kurkuminin AH'da dahil çok sayıda nörodejeneratif hastalığa karşı yararlı etkileri bildirilmiştir [96, 97].

7. Gingko Biloba: Gingko Biloba'nın antioksidan etkileri vardır. Ayrıca bir in vitro çalışmada Aβ birikimini azalttığı gösterilmiştir [98]. Bu ekstrenin etkisini araştıran çalışmalar daha çok demansı olanlarla yapılmıştır. AHRQ yazarları Gingko Biloba'nın AH gelişim riskini azalttığını ya da kognitif koruma sağladığını destekleyen az veri olduğu yorumunu yapmışlardır.

8. Beslenme Alışkanlıkları: Beslenme alışkanlıklarının, santral sinir sistemi β-amyloid, lipoprotein, oksidatif stres ve insülin konsantrasyonları üzerine etkileri aracılığıyla AH risk modifikasyonunda güçlü bir çevresel faktör olabileceği düşünülmektedir [99]. Akdeniz diyet paternine uyum ile AH ilişkisini araştıran demans olmayan geriatrik olgularla yürütülen bir kohort çalışmasında diyet uyumu yüksek olan grupta AH ve kognitif gerilik daha düşük oranda saptanmıştır [100]. Yapılan toplum kökenli bir kohort çalışmasında da akdeniz diyet paternine uyum arttıkça AH gelişme riskinde doz bağımlı olarak risk azalması saptanmıştır [101]. Akdeniz diyet paterni ile serebrovasküler hastalık ilişkisini araştıran başka bir çalışmada akdeniz diyet paternine uyumun serebrovasküler hastalık yükünü anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır [102]. Yüksek kalori alımının AH gelişim riskini artırdığı, tüketilen karbonhidrat, protein ve yağ miktarı ile ilişki saptanmadığı bildirilmiştir [103].

9. İlaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ), gonadal steroidler, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinin demanstan korunmadaki rollerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Uzun süre NSAİ kullananlarda daha az demans geliştiği gözlemleri üzerine bu ilaçların AH ve demanstan korunmadaki rollerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Hayvan çalışmalarında NSAİ'lerin beyindeki inflamatuar belirteçleri ve Aβ depolanmasını azalttıkları gösterilmiştir [68, 104, 105]. NSAİ ile AH gelişim riskini araştıran gözlemsel çalışmaların bazılarında koruyucu etki var gibi görünüyorsa da plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerde aynı veriler elde edilememiştir. NSAİ'lerin başta GİS kanaması olmak üzere yan etkileri düşünülürse bugün için primer ve sekonder demans korunmasında kullanılmamaları uygundur. Östrojenin birçok temel nöronal mekanizma, kognitif süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir [66]. Östrojen, nöron korunmasını arttırır, apoptozu inhibe eder,

sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi yalnız başına ve "sinir büyüme faktörü" ile birlikte sinerjistik olarak çoğaltır. Bazal ön beyin ve hipokampusta asetilkolinin artması, amiloid beta ve glutaminin toksik etkilerine karşı nöronları korur ve ApoE bağımlı mekanizmalarla nöronal hasarı tamir eder ve serebral kan akımını arttırır [106]. Orta-ileri evre AH'nin tedavisinde onaylanmış olan memantinin AH'den primer ve sekonder korunmada etkinliğini araştıran çalışma yoktur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile birlikte memantin kullanan HKB hastalarında memantin almayanlara göre kognitif fonksiyonlarda ve fonksiyonel aktivitelerde daha çok bozulma olduğu bildirilmiştir [107]. Sonuç olarak, demans için kesin tedavi arayışları tüm zorluklara rağmen devam etse de önleyici stratejilerin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı longitüdinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Primer korunma için, hipertansiyonun tedavisi, demans gelişimini azaltacak veya geciktirecek en iyi stratejilerden biridir. Yaşam tarzı değişiklikleri de (fiziksel ve mental düzenli egzersiz, sigara kullanılmaması, kafa travmasından korunma gibi) riski azaltabilecek yaklaşımlardır. AH'de beslenme modifikasyonları ve nutrisyonel destek tedavileri gibi önleyici yaklaşımlar hastalığın yaygınlığını azaltabilir. Beslenme modifikasyonlarının maliyet etkin olması, güvenli olması, uygulanabilirliğinin kolay olması ve önemli yan etkilerinin olmaması gibi pek çok avantajı vardır. Beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişiklikler, demansın progresyonunu önlemek, yavaşlatmak veya durdurmaya yönelik yürütülen araştırmalardaki umut verici hareket noktasıdır.

2.6.3. Klinik Seyir

AH kliniği, "Kognitif", "Davranış" ve "Günlük Yaşam Aktiviteleri" nin değişik derecelerde etkilenmesi ile ortaya çıkan, sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik ve dolayısıyla nöropsikolojik profil hastalığın anatomik yayılıma bağlı bir ilerleyiş biçimi gösterir [55, 56]. Limbik sistemde başlayan dejenerasyon nedeniyle oluşan yakın bellek bozukluğuna yavaş bir şekilde temporopariyetal neokorteksin tutuluma bağlı diğer bilişsel işlevlerdeki bozulmalar eklenir [108].

Alzheimer hastalığında dejeneratif süreç ilk olarak hipokampus ve entorinal korteksi etkiler. Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için de ilk bozulan işlev

bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka asosiasyon kortekslerine doğru yayılır. Arka asosiasyon korteksi, yani temporo-parietal korteks, karmaşık görsel-uzaysal becerilere, ön prefrontal asosiasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalarla karşılaşılır [109].

Alzheimer hastalığına bağlı patolojik değişiklikler klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce başlamaktadır. Bu evre presemptomatik dönem olarak adlandırılır. Preklinik dönemde ise nöropsikolojik testlerle ortaya konan bellek bozuklukları mevcutken günlük aktivitelerde halen bir bozukluk yoktur. Erken "şüpheli" AH evresinde hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gibi kognitif bozukluklar belirmeye başlar [110]. Bu dönemdeki hastaların bir bölümü 'Hafif Kognitif Bozukluk' (HKB) tanımlaması içine girerler [111]. Daha sonra progresif mental yıkımla beraber amnezi, afazi, apraksi ve agnozi gibi klinik belirtilerin daha belirgin hale geçtiği, günlük yaşam aktivitelerinde belirgin etkilenmenin olduğu hafif, orta ve ağır dönem hastalık görülür. Orta dönemde davranışsal semptomlar (çeşitli psikiyatrik bozukluklar) belirmeye başlarken, ağır dönemde başlarda hafif olan motor bozukluklar belirgin hale gelir. Ağır dönemde artık hasta yatağa bağlı duruma gelmiştir ve temel ihtiyaçlarını gidermek için bile başkalarının yardımına muhtaçtır [109, 112].

2.6.4. Alzheimer Hastaliği Tani Kriterleri

Kognitif semptomları olan geriatrik bir olguda, öncelikle klinik olarak demans tanısının koyulup koyulamayacağına karar verilir ve mevcut tanı kriterlerine göre demans alt tipi belirlenir. Öncelikli olarak psikiyatrik, toksik, metabolik ve deliryum gibi akut nedenlerin ayırt edilmesi çok önemlidir. Bu süreçler geri dönüşümlü ve tedaviye tam cevaplı olabilecekleri için zaman kaybedilmemesi gereklidir. Kognitif yakınması olan geriatrik olguların değerlendirilmesinde, geriatri pratiğinin rutin yaklaşımı olan ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapmak gerekir.

AH’nin klinik tanısı için yaygın olarak iki farklı tanı kriterleri kullanılmaktadır [113, 114]. Bunlardan birincisinin tüm demans tiplerini kapsayacak nitelikte olmaması ve psikiyatrik göstergelerin detaylandırılması nedeniyle DSM V’te demanslar minor ve major kognitif bozukluk şeklinde tanımlanmıştır [115]. 2011 yılında ABD Ulusal Yaşlılık Enstitusu tarafından revize edilen diğer kriterlerde (Tablo-7) ise, klinik AH, muhtemel AH olarak değerlendirilmektedir. Bu revizyonda ayrıca, özellikle hastalığı modifiye edici potansiyel tedavilerin denenmesi için ilerleyen dönemde AH gelişebilecek bir grup riskli olguyu tanımlamak icin Preklinik AH tanımlanmıştır. Bu grup sadece araştırma amaçlı bir grup olarak tanımlanmıştır. Hafif bilişsel bozukluktan da daha önce başlayan bu Preklinik Evre de kendi icinde üç alt döneme ayrılmıştır [38]. Preklinik evre AH’yi erken, orta ve ileri evre AH takip etmektedir.

Tablo-7: Muhtemel AH tanı kriterleri: A’nın yanında B, C, D, veya E'nin biri ya da fazlası [115].

Ana Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki özellikleri içeren erken ve anlamlı epizodik bellek bozukluğu.

- Hasta ya da yakınlarında bildirilen, 6 ayı aşan, yavaş ve ilerleyici bellek bozulması
- Anlamlı epizodik bellek bozukluğunun testlerle gösterilen nesnel kanıtı: genelde bu ipucu ya da tanıma testleriyle anlamlı düzelme göstermeyen, etkin kayıt yapabilen kişideki hatırlama güçlüğüdür.
- Epizodik bellek güçlüğü tek başına olabilir, başlangıçta ya da hastalık ilerlediğinde diğer bellek bulguları birlikte olabilir.

Destekleyici Özellikler

B. Medialtemporalatrofi varlığı

- Yaş grubuna göre kıyaslandığında Hipokampüs, entorinal korteks, amigdalada atrofi (Kalitatif yöntemlerle görsel skorlama yapılan MR ile veya ilgili alanların kantitatif volümetrisi ile)

C. Anormal BOS biyolojik belirteçleri

- Düşük amiloid β1-42, total tau veya fosfo-tau düzeylerinde artış ya da üçünün birlikte olması
- Gelecekte bulunabilecek diğer geçerliliği kanıtlanmış belirteçler

D. PET ile fonksiyonel görüntülemede özgül patern

- İki yanlı temporoparietal bölgelerde azalmış glikoz metabolizması
- Pittsburgh Bileşiği-B veya FDDNP gibi ortaya çıkabilecek diğer geçerliliği kanıtlamış ligandlar

E. Ailede AH'ye ait otozomal dominant mutasyon varlığı

Dışlama Ölçütleri

Öykü	Ani başlangıç	
	Aşağıdaki bulguların erken ortaya çıkması: yürüme bozukluğu, epileptik nöbetler, davranış değişiklikleri	
Klinik	Hemiparezi	Erken ekstrapiramidal bulgular
Diğer	AH dışı demanslar	Majör depresyon
	Serebrovasküler hastalık	Toksik metabolik bozukluklar
	Medialtemporal lobda enfeksiyöz ya da vasküler hasar düşündürecek MRI FLAIR ve T2 sinyal değişiklikleri	

Kesin AH Tanısı İçin

- AH'nın hem klinik hem de histopatolojik kanıtı (NIA-Reagan otopsi ölçütlerine göre) birlikte olması
- AH'nın hem klinik ve hem genetik kanıtı (1, 14 ve 21. kromozomlarda mutasyon) birlikte olması

Tablo-8: Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri [47]

A. Ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için tanı kriterleri karşılanmaktadır.
B. Bir ya da birden çok kognitif alanda, gizlice ve sessizce başlayan yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır. (Ağır nörokognitif bozuklukta en az iki alanda bozulma olmalıdır.)
C. Olası ya da olabilir AH için tanı kriterleri şöyle karşılanmaktadır:
Ağır nörokognitif bozukluk için: Aşağıdakilerden 1'i varsa olası/muhtemel AH, yoksa olabilir/mümkün AH tanısı konmalıdır. 1. Aile öyküsünden ya da kalıtımsal ölçümlerden, neden olucu bir AH kalıtımsal değişinimi (genetik mutasyon) kanıtı 2. Aşağıdakilerden her üçü: a. Bellek ve öğrenmede ve en az bir diğer kognitif alanda gerileme olduğunun açık kanıtı. (ayrıntılı öykü ya da bir dizi nöropsikolojik ölçümlere göre) b. Kognitif fonksiyonlarda uzun süreli duraksama olmadan, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme. c. Kognitif bozukluklara neden olabilecek karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka nörojeneratif ya da serebrovasküler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum)
Hafif nörokognitif bozukluk için: Aile öyküsünden ya da kalıtımsal ölçümlerden, neden olucu bir AH kalıtımsal değişinimi (genetik mutasyon) kanıtı varsa olası/muhtemel AH tanısı konur. Yoksa ve aşağıdakilerden her üçü varsa olabilir/mümkün AH tanısı konur. 1. Bellek ve öğrenmede gerileme olduğunun açık kanıtı 2. Kognitif fonksiyonlarda uzun süreli duraksama olmadan, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme. 3. Kognitif bozukluklara neden olabilecek başka karışık etkenler olduğuna dair kanıt olmaması. (Başka nörojeneratif ya da serebrovasküler hastalık ya da başka sinirsel, ruhsal ya da sistemik hastalık ya da kognitif gerilemeye katkıda bulabilecek bir durum)
D. Bu bozukluk, serebrovasküler hastalık, başka nörodejeneratif hastalık, madde ya da başka ruhsal, sinirsel ya da sistemik bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

Amerikan Psikiyatri Derneği ise 2013 yılında yeni DSM kriterleri (DSM-V) yayınlamıştır. Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk için DSM-V tanı kriterleri Tablo-10'da belirtilmiştir [116].

2.6.5. Patofizyoloji

Alzheimer hastalarının beyinlerinin makroskopik incelemesinde tüm beyinde atrofi, sulkuslarda genişleme, giruslarda küçülme (en belirgin frontotemporal alanlarda ve parahipokampal girusta) ve doku kaybına bağlı olarak ventrikül genişlemesi gözlenir. Mikroskobik bulgular arasında hücre içine yerleşmiş nörofibriller yumak (NFY) , hücre dışı yerleşimli senil plaklar (SP), granulovakuoler dejenerasyon, Hirano cisimcikleri, Aβ'nın serebral arteriollerde birikmesine bağlı amiloid anjiopati, sinaps ve nöron kaybı, gliozis ve inflamasyon vardır [109, 117, 118].

Alzheimer hastalığı kesin tanısı için NFY ve SP'lerin patolojik olarak saptanması gerekli, ancak yeterli değildir. Her iki lezyon da normal yaşlanmada olduğu gibi bir dizi başka dejeneratif hastalıkta da görülebilir. Alzheimer hastalığının kesin tanısı için bu iki lezyonun varlığının saptanmasının yanı sıra belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları da gösterilmelidir.

Nörofibriller yumakların temel bileşeni hiperfosforile tau proteinidir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır. Alzheimer hastalığı patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar, tau proteininin hiperfosforilizasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir. Nörofibriller yumaklar hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur.

Alzheimer hastalığındaki ikinci temel nöropatolojik değişiklik, ana bileşeni Aβ proteini olan, SP'dir. Amiloid β, bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan amiloid prekürsör proteinden (APP) β-sekretaz ve γ–sekretaz enzimleriyle proteolitik yolla oluşur. Oluşan Aβ'lar 40 veya 42 aminoasit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 aminoasitlik form olup ilk çöken de odur. Takiben Aβ öncelikle diffüz plaklar halinde agrege olur. SP'ler gevşek (diffüz) plaklar dışında katı plaklar (çekirdeğini katlanmış fibriler Aβ'nın

oluşturduğu plaklar) ve nöritik plaklar (amiloidin şişmiş dejenere nöritlerle çevrelendiği katı plaklar) gibi farklı morfolojik yapılarda da olabilir [117, 118].

İnsanlar 60 yaşlarından itibaren neokortikal gevşek plaklar ve limbik NFY'ler geliştirmeye başlar. Ancak kliniko-anatomik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, SP'lerin ise nöritik veya sert plak biçimiyle limbik sistemde görünür olmalarının AH için %100'e yaklaşan duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur (22,23). Nörofibriler yumakların limbik sistemde birikip neokortekse geçişi ve giderek neokortekste yaygınlık göstermeye başlaması ve SP'lerin gevşek plaktan nöritik plağa doğru biçimini değiştirip limbik sistemde görülmeye başlaması normal yaşlanma–HKB–giderek ağırlaşan demans devamlılığının patolojik karşılığıdır [117, 118].

Alzheimer hastalığında çeşitli nörotransmitterlerde değişiklikler meydana gelir. Bunların içinde asetilkolin en önemlisidir. Çünkü asetilkolin normal bellek işlevlerinde temel bir role sahiptir. Bazal ön beyindeki Meynert çekirdeği normalde bütün korteksin kolinerjik innervasyonu sağlamaktadır. Meynert çekirdeğinde yukarda anlatılan patolojik değişiklikler sonucu kolinerjik nöron kaybı meydana gelir. Böylece sürdürülmesinde kolinerjik innervasyonun önem taşıdığı öğrenme ve bellek işlevleri etkilenir.

Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi diğer nörotransmiterlerde de kayıp vardır ve bu kayıpların AH'deki diğer kognitif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [118].

2.6.6. Alzheimer Demansına Yönelik Tedaviler [119, 120]

AD'na yönelik tedaviler oldukça çeşitlidir. Günümüzde kullanılan tedaviler şunlardır:

A. Kolinerjik etkili ilaçlar: Asetilkolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin,Galantamin, Tacrine)

B. Glutamat toksisitesini azaltan ilaçlar: Memantine

C. Metabolik ve vasküler etkili ilaçlar

i. Antioksidanlar (Vitamin E ve C, ginkobiloba ekstreleri, ginseng ekstreleri, pentoksifilin, idebenon, selenyum…)

ii. Nootropikler (pirasetam, oxaricetam, aniracetam, etiracetam, pramiracetam)

D. Büyüme faktörleri: Sinir hücresi büyüme faktörü

E. Amyloid oluşumunu etkileyen ilaçlar: Amyloid beta peptid aşısı, sekretaz inhibitörleri (araştırma aşamasında)

F. Olası ilaçlar: Nonsteroid anti inflamatuar ilaçlar, östrojen, statinler

G. Davranış semptomlarına yönelik ilaçlar: Nöroleptikler, antipsikotikler (risperidone, olanzapin, quetiapine, klozapin), benzodiazepinler (diazepam, oxazepam, klonozepam, lorazepam), antikonvülzanlar (karbamazepine, valproik asit), antidepresanlar (seratonin geri alım inhibitörleri- sertralin, sitalopram ve trisiklik antidepresanlar)

2.7. Vasküler Kognitif Bozukluk

İnme sonrası lezyonlara sekonder gelişen, kognitif fonksiyonlarda kayıpla seyreden bir klinik sendromdur. Vasküler demans AH'den sonra en sık karşılaşılan demans türüdür. Bazı Asya ülkelerinde ise demansın en sık nedenidir [121-125]. İnme geçiren hastalarda demans sıklığının ortalama 4-12 kat artmakta, ortalama inme sonrası demans yaygınlığının %30 civarında olduğu bildirilmektedir [126, 127]. Ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfusun giderek artması ve yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması sonucunda inme sonrası ölümlerin azalması, inme sonrası demans sıklığının ve dolayısıyla topluma olan maliyetinin ileride daha da artacağını göstermektedir [128].

1900'ların basında aterosklerozun beyin damarlarında ilerleyici darlık yaptığı, böylelikle parankimal lezyonlara yol açarak demansa yol açtığı kabul edilmişti. Bununla beraber diğer demanslar ile vasküler demans arasındaki fark net değildi. 1970'lerde İngiltere'de Newcastle'da yapılan çalışmalar demansı olan ve az da olsa AH patolojisi gösteren hastalarda infarkt nedeni ile

oluşan doku kaybı ile global kognitif bozukluk arasında ilişki olduğu göstermiş ve VaD tanımı gelişmiştir. Bunu takiben Hachinski 'Multi-infarkt Demans (MID)' terimini sundu. Multiinfarkt demans, fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan klinik inmeler öyküsü ve basamaksı bir kognitif kötüleşmeyi içerir. Bunu takiben MID terimi inme sonrası demans gelişen tüm hastalar için kullanılmaya başlandı. Modern nöro görüntüleme çalışmaları hastaların tek bir iskemik lezyon, çoklu lezyonlar veya net bir infarkt olmadan yaygın iskemik ak madde yıkımı sonrasında VaD gelişebildiğini gösterdi [121].

2.7.1. Epidemiyoloji

Vasküler demansın gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Çünkü bazı hastalarda inme öncesi diğer demans nedenleri de (örn: AH) bulunabilir. İnme sekelli hastaların, inme sonrası %25'inde demans gelişir ve inmeden sonraki 5 yılda demans gelişme oranı aynı yaştaki diğer bireylerden 9 kat daha fazladır [129-132]. İnme sonrası kognitif bozukluğu değerlendiren çoğu çalışmada vasküler demansın en önemli sonuç olduğu; ilk 12 ay içinde inmeli hastaların %8-26'sında demans sendromunun geliştiği gösterilmiştir [133-138]. Bu prevalans oranlarındaki farklılık farklı hasta populasyonları ve değişik tanı kriterleri nedeniyledir [139]. Otopsi serilerinde demansların %15-20'sinin VaD olduğu tespit edilmiştir.

Fakat bu seriler tüm populasyonu temsil etmek için yetersizdir. Genel olarak 50 yaş üzerinde ve erkeklerde daha sıktır [140]. Altmış yaş üzerinde akut iskemik inme geçirmiş olguların %15- 20'sinde demans gelişmektedir. Vasküler demans prevalansı yaşla artmaktadır ve 65 yaş üzeri kişilerde %1.2-4.2 arasındadır. İnsidansı 70 yaş üzerinde yılda 6-12/1000'dir [141].

2.7.2. Risk Faktörleri

Vasküler demans gelişimi ile ilişkili risk faktörleri geniş arter aterosklerozu, yaş, düşük eğitim düzeyi, diğer bölgelerle karşılaştırıldığında özellikle sol hemisfer inmeleri, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki inmelerdir [142]. Ayrıca apolipoprotein ε4

genotipi AH için olduğu gibi VaD için de risk faktörüdür. Yaşlı bireylerin büyük bir oranında klinik olarak sessiz lakuner enfarktlar ve gelecekteki demans riskinde iki kat artış saptanmıştır. Ayrıca sessiz lakunler artmış gelecekteki inme ile ilişkili bulunmuştur [143].

2.7.3. Tanı Kriterleri

Vasküler demans için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur. Vasküler demans kriterleri, serebrovasküler hastalıklar ve bunun kognisyona etkileri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça gelişmeye devam etmektedir. VaD tanısı icin çesitli klinik kriterler (*Diagnostic and Statistical Manual [43], International Classification of Diseases [144]-10, Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers [145], National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Associaton Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [146]*) [146-148] olmasına karşın, bunlar birbirlerinden az ya da çok farklılıklar gösterir. Vasküler demans kriterleri arasında duyarlılık ve özgüllük açılarından tek başına optimuma yaklaşan olmadığı gibi, içerme ve dışlama kriterleri nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır [145, 149].

2.7.4. Klinik Seyir

Akut iskemik ataktan sonra kognitif bozukluk gelişen her hastada VaD gelişmez. İnme sonrası kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VaD teşhisi inme başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir [145, 149]. Vasküler demansların sözel öğrenme ve bellek performansı daha iyi, gecikmiş hatırlama performansları daha yüksek, unutma, yanlış kelime hatırlama, karıştırma oranları daha azdır. Bellek bozulmaları daha çok, hatırlamanın azalması, ancak tanıma veya ipucuyla tanımanın sağlam olması şeklindedir. En sık karşılaşılan kognitif bozukluklar afazidir.

2.7.5. Tedavi

Vasküler demans tedavisi serebrovasküler hastalık tedavisi ilkelerini izler. Başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere vasküler risk faktörlerinin kontrolu, asetilsalisilik asit ve benzeri antiagregan uygulama, kardiyak ve arteriyal emboli riskinde antikoagulasyon, kritik ekstrakranial karotis interna daralmalarında uygun olgularda stent ve endartektomi VaD'nin önlenmesi ve takibinde de etkili olacaktır. Bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor antagonisti memantin, ginkgobiloba ekstresi ve AH'de kullanılan kolin-esteraz inhibitorleri VaD'de etkinlikleri denenen diğer ajanlardır [150].

2.7.6. Ayırıcı Tanı

Alzheimer demansı hastalarının çoğunda frontal-tip semptomların dikkati çekmesinden dolayı ayırıcı tanıda Frontotemporal Demans (FTD)'da önemli yer tutar. FTD'da tipik olarak dil bozukluğu, disinhibisyon, impulsivite ve apati eşliğinde anormal sosyal ve toplumsal davranışlar görülür.

Lewy Cisimcikli demans, özellikle psikoz, parkinsonian motor bulgular ile seyrediyorsa akla getirilmesi gereken bir diğer ayırıcı tanıdır. Halüsinasyonlar çoğu vakada erken dönemde görsel halüsinasyonlar şeklinde seyreder.

Vasküler demans (multi-infarkt demans)'da belirgin kognitif yıkım olması yanında, diğer bulgular ve erken ortaya çıkan üriner disfonksiyon ve yürüyüş bozuklukları vasküler demansı AD'den ayırt etmeye yardımcı olan bulgulardır.

Normal basınçlı hidrosefali, geç dönem Creutzfeldt-Jacob hastalığı da AD'yi taklit edebilir. Prion hastalığı birkaç yılda ölüme yol açabilecek derecede hızlı progresyon gösterebilir. Erken dönemlerde miyoklonusların görülmesi ayırt edicidir.

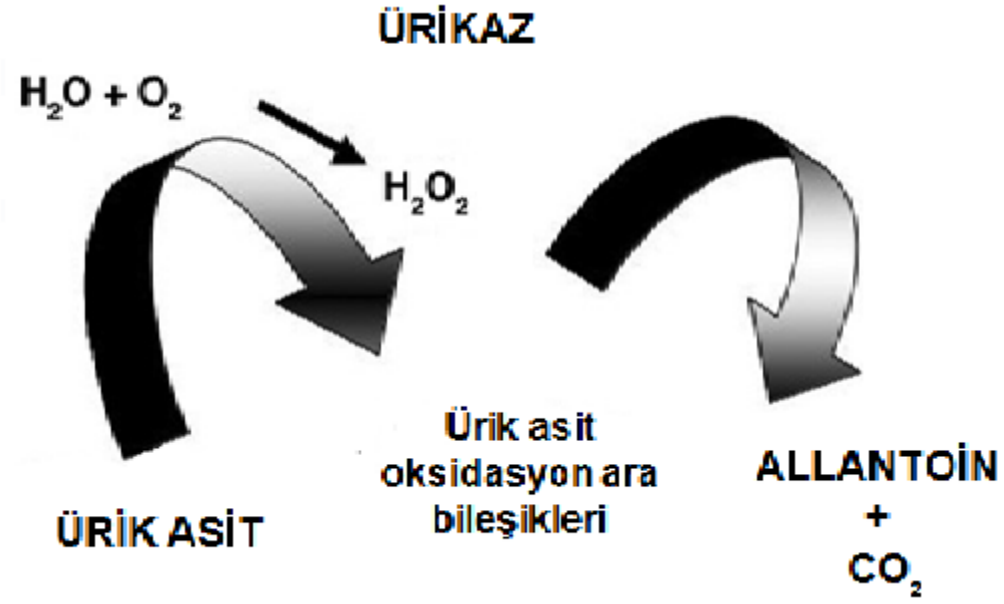
Normal basınçlı hidrosefali (NBH) terimi ilk olarak 1965 yılında Hakim ve Adams tarafından tanımlanmıştır. Tanımlanan bu spesifik sendrom normal BOS basıncı ve ventriküler dilatasyonunun eşlik ettiği yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı ile ortaya çıkar.

Yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı ile görülen klasik triadın BOS boşaltılması ile gerilediği bildirilmiştir [151].

2.8. Ürik Asit Metabolizması

Ürik asit nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı purinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalarla alınan) kaynaklı olabilir. Purin nükleotidleri, nükleotidleri oluşturan bileşenlerin sırasıyla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz (ürat oksidaz) enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit; allantoine, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir. İnsan ve gelişmiş maymunlar dışındaki tüm türlerde karaciğerde ürik asidi daha yüksek çözünürlüklü atık olan allantoine dönüştüren enzim ürat oksidaz (ürikaz) bulunur [152].

Şekil-1: Ürikaz (ürik asit oksidaz) aktivitesi [153]

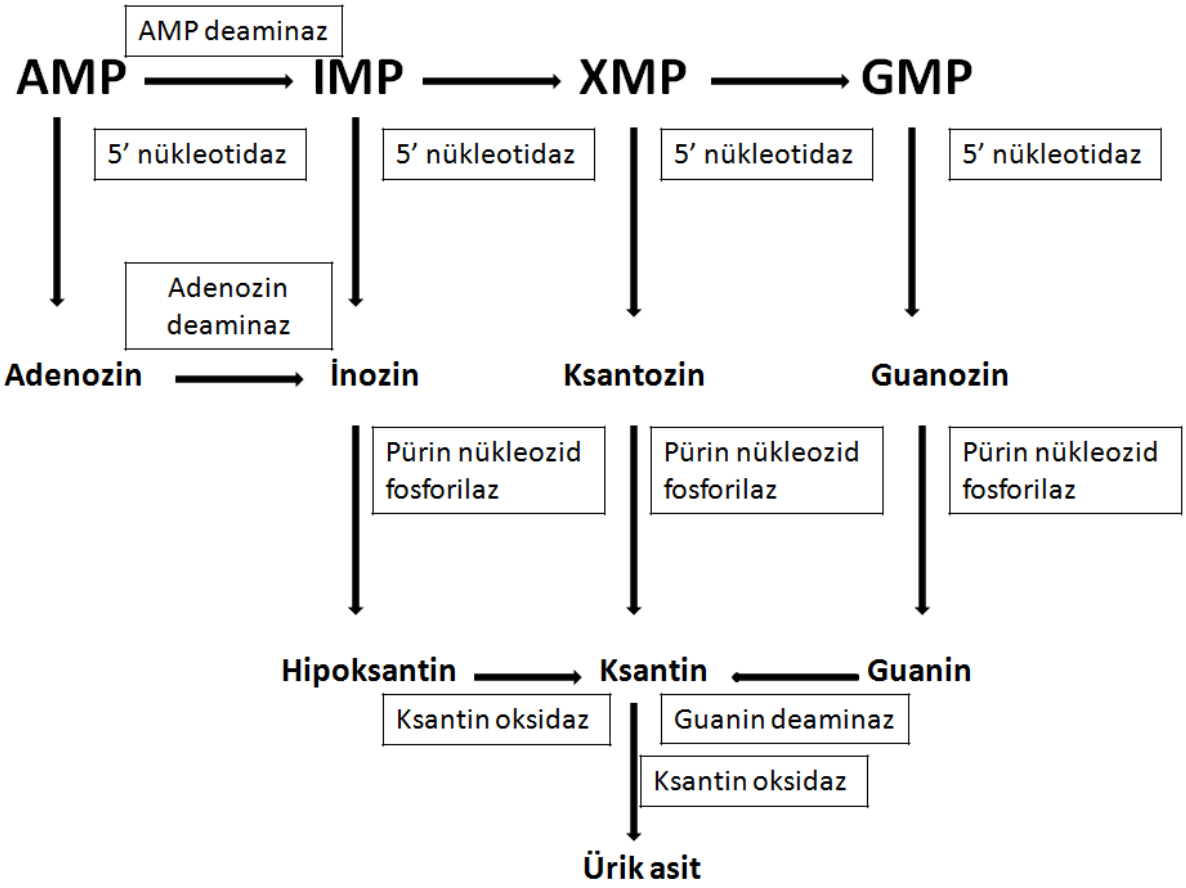


Ürik asidin insan vücudunda başlıca atılım yolu 2/3’ lük kısmın elimine edildiği idrarladır. Geri kalan 1/3’lük kısım gastrointestinal sistemden elimine edilir. Böbrek, ürik asit

homeostazisinin ana düzenleyicisidir. Ürat atılımının % 70'den fazlası böbrekten olmaktadır. Ürik asitin %98'i plazmada sodyum ürat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerüler filtrasyona tabidir, %5' ten azı ise proteine bağlıdır. Ürik asit zayıf asittir (pKa:5.8) ve ekstrasellüler ortamda sodyum ürat şeklinde dağılmıştır. Birey için ürat konsantrasyonu pürin metabolizması (hem endojen hem eksojen) ile renal klirensin etkinliği kombine edilerek belirlenir. Pürin metabolizması günlük besinle olduğu kadar genetik faktörlerin hücre işlevini düzenlemesi ile de ilişkilidir. Ürik asit sulu ortamda çok az çözünür ve sürekli yüksek serum düzeylerinde bulunması yumuşak dokuda ürat kristalleri şeklinde depolanmasına yol açar [154]. Sağlıklı bir insanda renal transport mekanizması özellikle glomeruler tübüllerde lokalizedir. Filtrasyon ile tübüllere ulaşan total ürik asidin yaklaşık %10' u fonksiyonel ekskresyonla idrarla atılır (en etkili ürikozoürik ilaçlarla bile bu oran ancak %30-50' ye çıkarılabilir.). Geri kalan %90' ı buradan reabsorbe olur. Ürat aynı zamanda az da olsa sekrete edilir [155].

Pürinlerin katabolizması ürik asit oluşumuna yol açan ortak bir yoldan gerçekleşir. Nükleazlar nükleotidleri nükleik asitlerden ayırır ve bunlar nükleotidazlar tarafından tekrar metabolize edilir (Şekil-2) [156].

Şekil-2: Ürik asit sentezi (AMP, adenozin monofosfat; IMP, inozin monofosfat; XMP, ksantin monofosfat; GMP, guanin monofosfat) [156]



Adenin nükleotidlerinin metabolizması inozin monofosfat ve adenozin üzerinden inozine çevrilmesini kapsar. Adenozinin inozine deaminasyonu adenozin deaminaz tarafından kontrol edilir. Hipoksantinin, ksantine ve ksantinin ürik aside çevrilmesi her aşamada ksantin oksidaz tarafından kontrol edilir [157]

Her bir molekül ürik asit üretiminde enzim aynı anda süperoksit anyonlar üretir ki; bunlarda memeli dokusundaki en güçlü ve bilinen pro-oksidanlardandır. Normal koşullarda ürik asit karaciğerden ve az miktarda da mesaneden üretilmektedir. Patolojik durumlarda ürik asit beyin de dahil olmak üzere diğer dokulardan da üretilir [158].

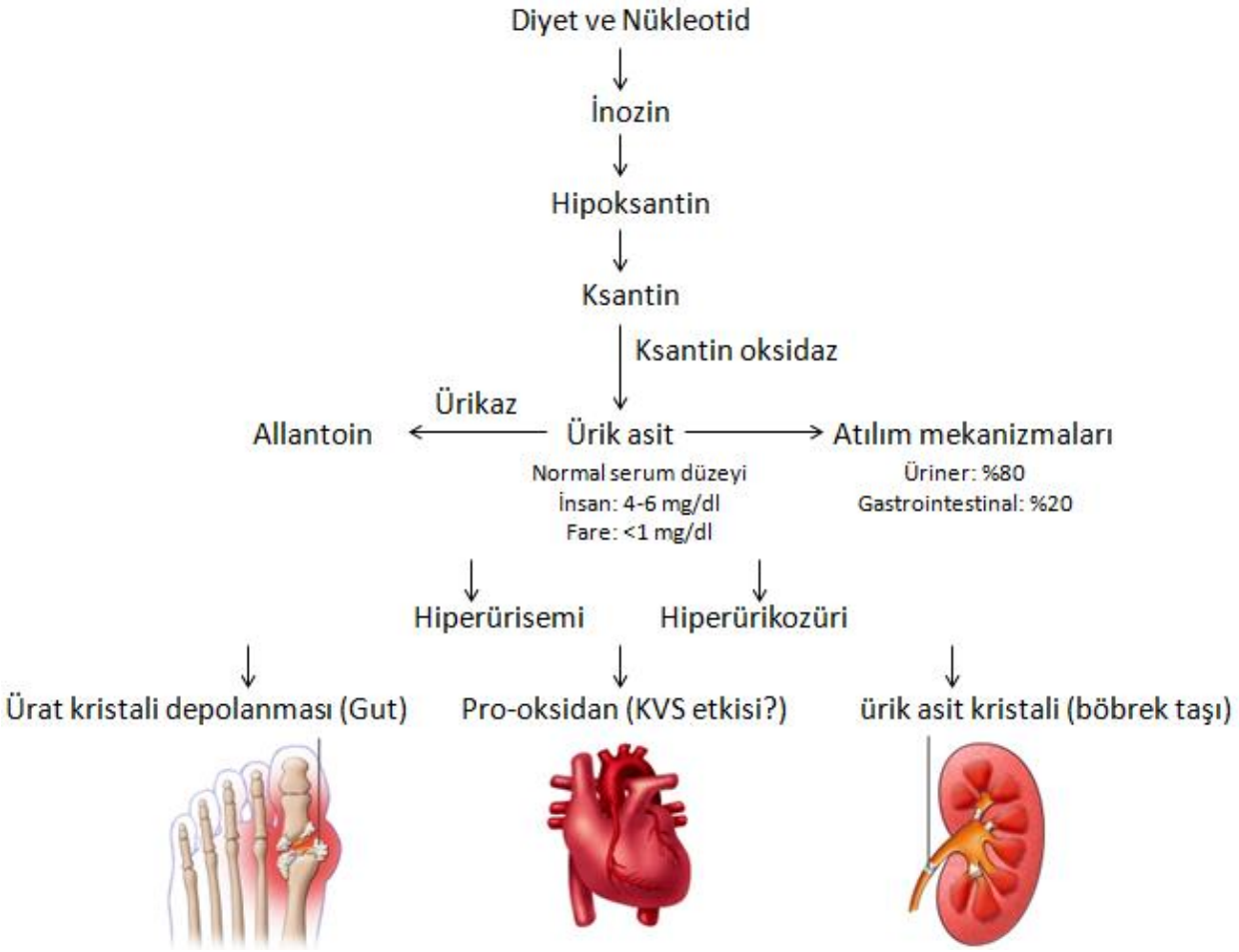
Ürik asitin plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir. Plazma seviyeleri cinsiyet ayırımı gözetmeksizin yıllar içerisinde artar ve pubertede erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerle eşit düzeylere çıkar. Plazma ürat seviyelerindeki bu farklılığın nedeni renal fraksiyonel ekskresyonun farklı olmasıdır. Sağlıklı

insanda üratın renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Östrojenlerin ürat renal ekskresyonu üzerine etkisi ters yöndedir [159]. Renal ürat klirensinde genetik farklılıkların da rolünün olduğu bilinmektedir [160].

2.9. Patofizyolojik Durumlarda Ürat Metabolizmasi

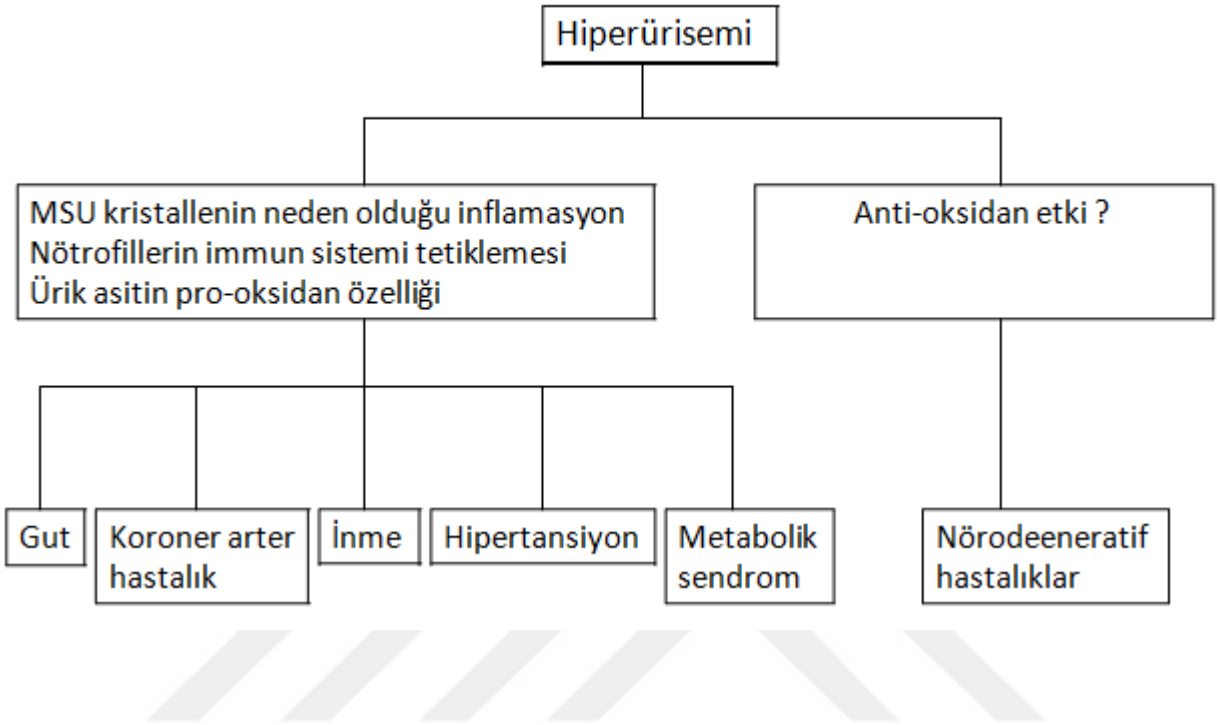
Ürik asit, yavaş işleyen biyokimyasal bir sürecin son ürünüdür, bu nedenle semptomatik ürat ya da ürik asit kristali depolanması (gut, ürolitiazis, kronik ürat nefropatisi) gibi durumlarda ürik asit düzeyi yıllar süren bir süreç içerisinde yükselir [161, 162]. Gut ve asemptomatik hiperürisemi; major metabolik, renal ve KVH gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [8]. Hiperürisemi ve gutun bu hastalıklardaki rolü tam olarak ortaya konulamasa da ürat oluşumu ve metabolizmasının inflamatuvar ve diğer patojenik mekanizmaları aktive ederek bu hastalıkların gelişimine veya ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir [9-11].

Şekil-3: Ürik asit transport ve hastalıkları [158]



Bu mekanizmalar renin anjiotensin yolağı, nitrik oksit üretiminin azalması, oksidatif stresin artması ve intrahepatik fruktoz metabolizmasının disfonksiyonunu içermektedir. Bu açıdan ürat metabolizması oksidatif stresi ve inflamasyonu tetiklemektedir. Ürik asit, aktive nötrofil ve monositlerde ekspresse olan myeloperoksidaz isimli oksidatif enzimin substratıdır. Ayrıca hidrojen peroksit de 5-hidroksi ürat, hidroperoksit ve ürat radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu katalizler ve bu da glutatyonu azaltarak oksidasyona ivme kazandırır. Buna ek olarak ürik asit oluşumu superoksit üretir, bu da nitrik oksitin uzun süre aktive olan pro-oksidatif peroksinitrit radikalinin oluşmasına neden olur. Patofizyolojik durumlarda ürik asitin oluşturduğu bu ürünler klinik öneme sahiptir.

Şekil-4: Hiperürisemi ve hastalıkları [163]



2.9.1. Hiperürisemi ve Gut

Ürik asit plazma konsantrasyonları, yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Normal erişkin erkek değerleri kadınlardan genellikle daha yüksektir, bu durum doğurganlık çağı boyunca östrojen ürünlerinin organik anyon taşıyıcılarını etkileyerek renal ürat anyon atılımını artırmaları sonucu meydana gelir [164]. Bu nedenle kadınlarda hiperürisemi menopoz sonrası ortaya çıkar. Postmenopozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda ise ürik asit düzeyleri daha az artar. Çocukluk çağında daha düşüktür (3-4 mg / dl), erkeklerde ergenlik döneminden sonrasında ve kadınlarda da menopoz sonrası artar [165].

Populasyonun çoğunda serum ürik asit konsantrasyonunun dağılımının normalin dışında olmasından dolayı hiperürisemiyi tanımlamak zordur. Ürat kristal depolanmasını tanımlayabilmek ve hiperüriseminin tanımını yapabilmek için üratın vücut sıvılarındaki çözünürlüğü temel alınmalıdır. Bu fizikokimyasal tanımlama yaklaşık 7 mg/dl ürat

konsantrasyonuna karşılık gelmektedir. Patolojik serum ürik asit konsantrasyonu erkeklerde > 7.0 mg / dl ve kadınlarda > 5.7 mg / dl'dir [166].

Hem erkeklerde hem kadınlarda gut insidansının yaşla beraber artmasına rağmen bu durum erkeklerde otuz yaşından sonra kadınlarda ise elli yaşından sonra ortaya çıkar. Yani hiperüriseminin klinik bulguları, serum ürik asit konsantrasyonundaki fizyolojik artışın daha geç başlaması nedeniyle kadınlarda erkeklerden yirmi yıl sonra gelişir. Bu gözlem gut başlamadan önce asemptomatik bir hiperürisemi dönemi olduğunu ortaya koyar.

Asemptomatik hiperürisemisi olan bireyde herhangi bir zamanda aşikar hastalık bulguları gelişebilmektedir:

1. Gut artriti,

2. Toföz gut,

3. Hiperürisemik nefropati,

4. Ürik asit taşı

Hiperürisemik bireylerin yaklaşık 2/3'ü ömür boyu asemptomatik kalmaktadır.

Hiperürisemi gelişimini kolaylaştıran ve gut gelişme riskini artıran faktörler:

1. Alkol kullanımı,

2. Fazla miktarda et ve deniz ürünü tüketmek,

3. İlaçlar [diüretikler, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)],

4. Hipertansiyon,

5. Obezite,

6. Yüksek fruktoz içeren diyet.

Persistan hiperürisemi; aşırı ürat üretimini ve/veya azalmış renal ürik asit ekskresyonundan kaynaklanan yaygın bir biyokimyasal bozukluktur. Ürik asit atılımındaki azalma, hiperürisemilerin %85-90` ından sorumludur. Bu durum renal ürik asit klirensinin endojen metabolitler, volüm değişimleri ve ilaçlara duyarlılık gibi birçok değişkene bağlı olmasıyla ilişkilidir. Diüretiklere bağlı volüm azalması hiperüriseminin yaygın bir sebebidir [167].

Ürik asit üretiminin artışına bağlı gelişen hiperürisemiler, hiperürisemi nedenlerinin %10-15` ini oluşturmaktadır. Bu hastalıklar genellikle kalıtsal olup, pürin nükleotid sentezinin regülasyonunda, ATP metabolizmasında veya hücre döngüsü artışı ile ilgili hastalıklarda olmaktadır.

Hiperürisemi ile ilişkili ürat kristali birikim hastalıkları gut, ürolitiyazis ve ürat nefropatisidir. Ayrıca hiperürisemi, hipertansiyon, KVH, insülin direnci sendromu ve KBH ile açıkça ilişkili olmasına rağmen, bu hastalıkların herhangi birindeki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır.

İlk olarak 1683 yılında İngiliz hekim Thomas Sydenham (1624 Wynford Eagle - 1689 Londra) gut, hiperürisemi ve yüksek yaşam standardı arasındaki ilişkiyi tarif etmiştir. Ayrıca hiperüriseminin diyet, iyi beslenme, zeka ve yaratıcılık ile ilişkili olduğu savunulmuştur[168]. Mısırlılar da gutu ilk olarak guta bağlı hastalık olarak nitelendirmiş fakat Hipokrat, bakteriyel enfeksiyon nedeniyle olan ‘’yoksulların artritinden’’ (romatizmal ateş) ayırmak için "zengin artrit" i olarak tanımlamış. Hipokratın hipotezine göre gut, daha iyi beslenme ve yaşam koşulları gibi toplumsal farklılıklara bağlı olabilir. Aslında, yüksek sosyal statüdeki insanlarda daha yüksek risk olması nedeniyle, gut daha sonra "kralların ve papaların hastalığı" olarak tanımlanmıştır [169].

Gut prevalansı son yıllarda artmıştır. 2005 yılında bu oran binde 6.7 iken 2009 yılında binde 9.1'e çıkmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda İtalya'da % 0.9 ve ABD'de ise % 3.9 arasında bir prevalans saptanmıştır [170]. Ülkemizde Sari I ve ark. yaptığı çalışmada geriatrik yaş grubunda hiperürisemi sıklığı ortalama %12.1 olarak saptanmıştır [171].

Gut, özellikle orta yaşlı erkeklerde görülen, hiperürisemi ile seyreden, epizodik akut ve kronik artrit atakları ile seyreden süpersatüre olmuş ekstrasellüler sıvılardaki monosodyum ürat (MSÜ) kristallerinin böbrek ve bağ dokusunda birikmesi ile karakterize metabolik bir hastalıktır [172].

Dünyada gut prevalansı %4, asemptomatik hiperürisemi prevalansı ise %20 civarında seyretmektedir.Yaş ve cinsiyet ürik asit ve gut prevalansını etkileyen değiştirilemez önemli iki risk faktörüdür [173].

Gut, primer ve sekonder olmak üzere sınıflandırılabilir:

1- Primer gut: Primer gutta, hiperürisemi, ürik asitin anormal ekskresyonundan veya pürin metabolizmasındaki bir hastalık sonucu gelişir. Primer gutlu hastaların büyük bir çoğunluğu idiopatik olarak nitelendirilir ve kesin bir genetik veya metabolik defekt tesbit edilemez. Hastaların ancak %1'inde "hipoksantin guanin fosforibozil transferaz veya fosforibozil pirofosfat sentetaz" aktivitesinde artış gibi spesifik enzim defektleri bulunur.

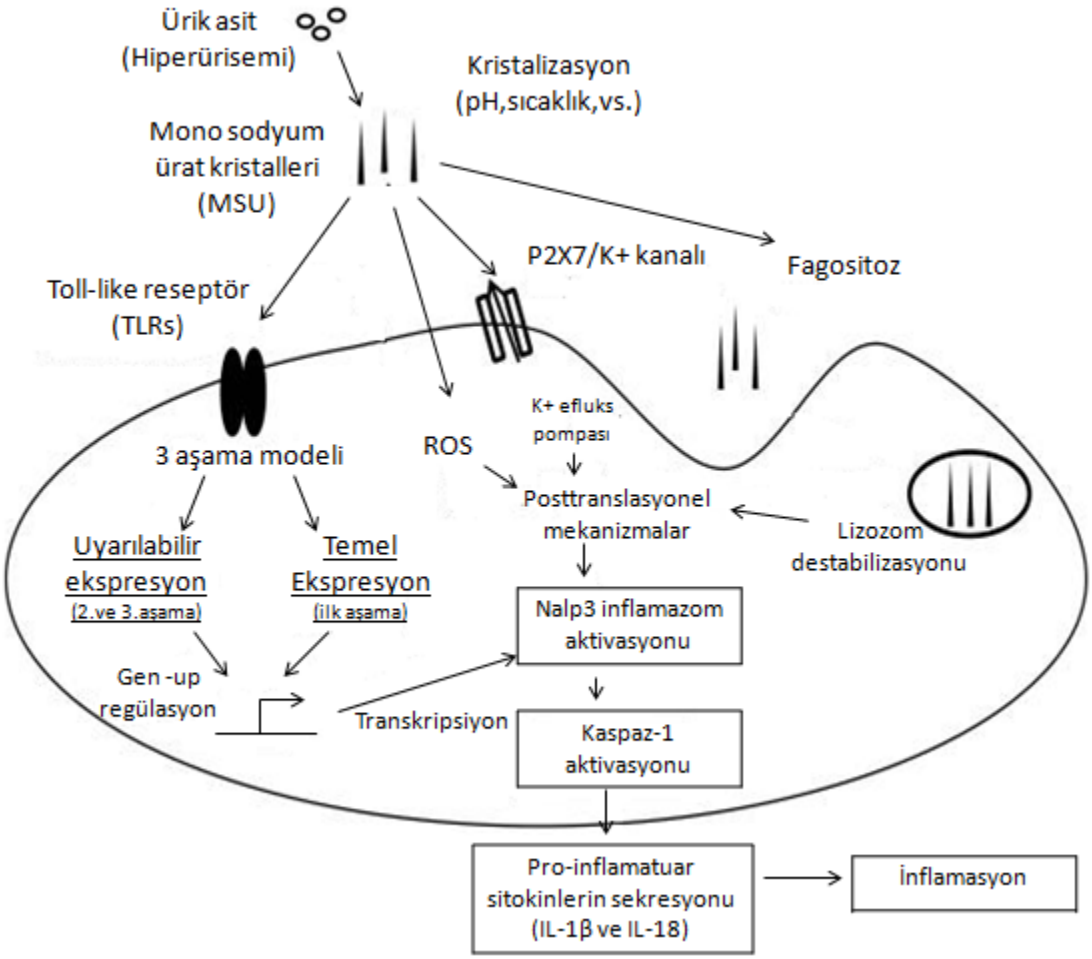
2- Sekonder gut: Bütün gutlu vakaların %10'unu oluşturur. Ürik asitin aşırı oluşumu veya bozulmuş ekskresyonu sonucu gelişir.

Akut gut artritinde olayı başlatan, MSÜ kristallerinin ekleme çökmesi ve inflamasyonu başlatmasıdır. Kristallerin iltihap oluşturması karışık ve tam aydınlanmamış bir mekanizma ile olur. Kan ürik asit seviyesinin yıllarca yüksek kalması başlangıçta sinovya ve muhtemelen eklem kıkırdağında sonra deri, tendon, kemik gibi diğer bağ dokusu bölgelerinde MSÜ kristallerinin depolanmasına yol açar. Agrege olan kristallere tofüs denir. MSÜ kristallerinin ayak baş parmağı, kulak sayvanı gibi periferik dokularda birikmesinin sebebi sodyum üratın düşük sıcaklıkta solübilitesinin azalmasıdır [172].

Bu kristaller humoral ve hücresel iltihabi mediatör sistemini aktive etme özelliğine sahiptir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile oluşan C3a ve C5a nötrofiller için kemotaktiktir. Kristaller, Hageman faktörü aktive ederek kallikrein ve bradikinin oluşmasını sağlarlar. MSÜ sinoviosit ve monositleri de aktive ederler. Sinoviositlerin aktivasyonu ile IL-6 ve IL-8 gibi birçok proinflamatuar sitokinler, monositlerin aktivasyonu ile araşidonik asit metabolitleri

salınır. IL-1, TNF-α tarafından endotel aktivasyonu ile olay yerine nötrofil göçü başlar. MSÜ kristalleri immünglobulin G'nin Fab kısmına bağlanır. Fc parçası nötrofillerin Fc reseptörleri ile reaksiyona girer. İmmünglobulin G, kristallerin fagositozunu ve nötrofillerden süperoksit salınımını arttırır. MSÜ kristalleri, nötrofilleri hızla parçalar. Lizozomal enzimler ve kristaller serbestleşir, inflamasyon devam eder. Nötrofil apoptozu, iltihabi hücrelerin inaktivasyonu, antiinflamatuar mediatörlerin artması MSÜ kristallerinin apolipoprotein B ve E ile kaplanması, kristallerin fagositozla ortamdan temizlenmesi zamanla akut artrit döneminin sınırlanmasında önemli rol oynarlar [172].

Şekil-5: MSÜ aracılı inflamasyon mekanizmaları [163]



ROS : reactive oxygen species (ROS), IL-1β : İnterlökin -1β, IL-18: İnterlökin-18, Nalp3: pyrin domains-containing protein 3

Gut artriti gelişiminde dört aşama vardır:

1- Asemptomatik hiperürisemi
2- Akut gut artriti
3- Ara dönem
4- Kronik gut

Bu aşamalara geçiş her bir hasta için farklılık gösterir. Asemptomatik hiperürsemi döneminde ürik asit yüksekliği dışında hiçbir bulgu yoktur. Akut gut artriti döneminde sabaha karşı başlayan ve genellikle 1. metatarsofalangeal eklemi tutan monoartrit görülür. Artritin tedavi edilmediğinde 2-3 gün ile 1-2 hafta arasında kendini sınırlaması ve kolşisin tedavisine dramatik yanıt vermesi önemli bir özelliğidir. Ara dönemler ataklar arasındaki dönemi kapsar. %60 olguda ilk ataktan bir yıl sonra ikinci atak geçirilir. Tofüslü kronik gut döneminin en önemli özelliği tofüs varlığıdır. Tofüsler çoğu kere hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra gelişir, hiperürisemisi 11 mg/dl'nin üzerinde ve sık atakları olan, iyi tedavi edilemeyen hastalarda yaklaşık %50 oranlarında tespit edilebilir. Tofüslerin gelişimi, hiperüriseminin süresi ve ciddiyeti ile paralellik gösterir. Tofüsler en çok 1. metatarsofalangeal olmak üzere her iki dirsekte olekranon bursalarında, kulak sayvanında ve parmakların dorsal yüzünde yerleşirler. Tofüsün histopatolojik incelemesinde, iğne şeklindeki monosodyum ürat kristallerinin yaptığı bir çekirdek ve onu çevreleyen kronik yabancı cisim granüloması izlenir.

Artrit atakları arasındaki dönemde tek laboratuar bulgusu hiperürisemidir. Akut gut krizinde lökositoz, sedimentasyon ve CRP'de yükselme saptanır. Gut oluşması için hiperürisemi şartsa da akut gut krizi geçirenlerin 1/3'ünde serum ürik asit seviyesi normaldir. Şiş olan eklemden alınan sinovyal sıvının bulanık ve iltihabi karakterde olduğu görülür. Sıvı polarize ışık mikroskobunda incelendiğinde lökositler tarafından fagosite edilmiş veya ekstrasellüler ortamda iğne biçiminde negatif çift kırıcılık gösteren MSÜ kristalleri saptanır.

Gutta artritten sonra en sık görülen komplikasyon böbrek tutulumudur. Hiperürisemi ile ilişkili en az 3 farklı böbrek hastalığı ortaya çıkabilir:

1- Ürat taşları: Gutlu hastaların % 25'inde nefrolitiazis vardır. Taş gelişimi hastaların %40'ında akut gut artritinden önce gelişir. Sekonder gutta böbrek taşı insidansı primer guttan iki kat daha fazladır. Ürik asit taşlarının oluşumunda hiperürisemi, hiperürikozüri, idrar pH'sının asit tarafa kayması ve idrar miktarının azalması önemli rol oynar. 24 saatlik idrarda ürat miktarının 1000 mg'ın üzerinde bulunması, taş oluşumuna yol açan önemli bir neden olarak suçlanır. Serum ürik asit düzeyi 13 mg/dl 'nin üzerinde ise taş oluşumu %50'lileri bulur.

2- Kronik ürat nefropatisi: Monosodyum ürat kristallerinin, böbreklerde medulla ve piramidlerde birikimi sonucu gelişir. Hafif bir albuminüri ile birliktedir. Tübüler hasara ve interstisyel nefrit bulgularına neden olur. Histopatolojik olarak böbrekte, interstisyumda ürat kristallerinin ve etrafında dev hücrelerin görülmesi ile tanınır. Bu olguların %30'unda proteinüri ve HT görülür [172].

3- Akut ürat nefropatisi: Akut tümör lizis sendromuna bağlı hiperürisemi sonucu gelişir. Böbreklerde distal tübullerde ve toplama kanallarında birikir ve oligoanüri ile sonuçlanır [172].

2.9.2. Ürik Asit Ve Kardiyovasküler Risk

Geniş epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki hiperürisemi artmış koroner kalp hastalığı ve mortalite ile ilişkilidir. Ürik asit yüksekliği hipertansiyon ve oksidatif stres gelişimi ile ilişkili bir risk faktörüdür [174, 175].

Hiperürisemi; obesite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozla birlikte bulunur. Obesite, renal ürik asit klirensini azaltırken ürik asit yapımını arttırır. Hipertrigliseridemisi olan hastaların %80'i hiperürisemiktir. Hipertansif popülasyonda tedavi edilmemiş hastaların % 25-30'unda hiperürisemi vardır. Son 20 yılda, yapılan 10'dan fazla çalışmada, hiperüriseminin hipertansiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Yüksek serum ürik asidi kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler sorunları olan DM'li hastalarda mortaliteyi yüksek olasılıkla önceden gösterir [158].

Hipertansiyonlu ve hiperürisemili hastaların normal düzeylerde ürik asidi olan hastalara göre koroner arter hastalığına ya da serebrovasküler hastalıklara yakalanma oranı 3-5 kat daha fazladır [176]. Yapılan çalısmalarda koroner kalp hastalığı olan hastalardan ürik asid düzeyi yüksek olanlar, ürik asit düzeyi düşük olanlara göre daha fazla ölüm riski olduğu tespit edilmiştir [158].

Deneysel çalısmalarda hiperürisemi oluşturulan hayvanlarda, hiperüriseminin NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir [176].

Ürik asit düşürücü tedavinin iskemik hasarı azaltabileceği düşünülmektedir. Ürik asit seviyesinin her bir miligram/dl artışında iskemik inme de dahil olmak üzere damar hastalığı riskinin % 8-13 oranda arttığı söylenmektedir [177].

2.9.3. Ürik Asit, Anti-Oksidan Etki ve Nöroprotektivite

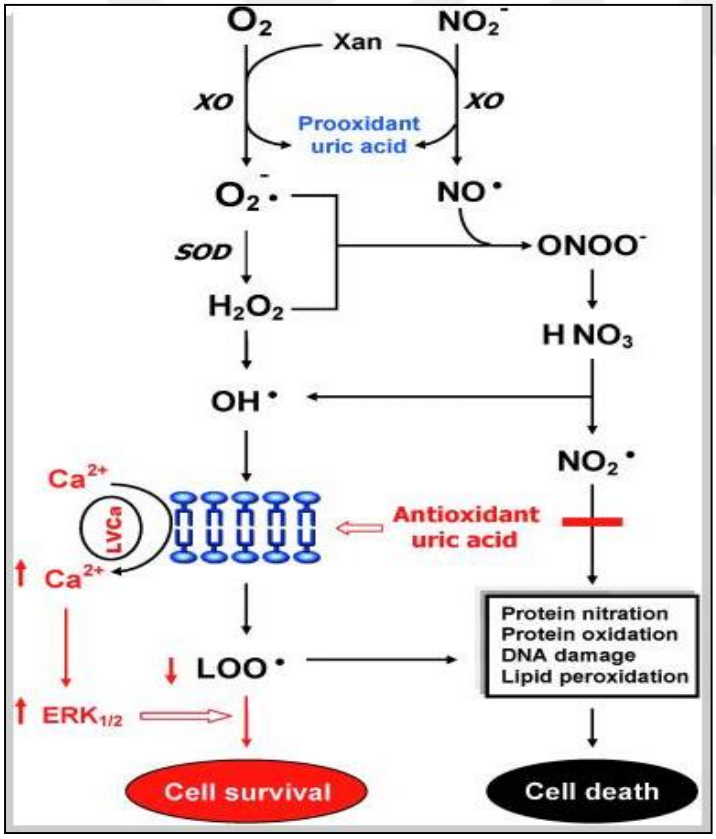
Anti-oksidanlar belirli durumlarda pro-oksidan olabilmektedir (Şekil-6)[178, 179]. Güçlü antioksidan özelliklere sahip olan ürik asit, insan serumundaki serbest radikallerin temizlenmesinden sorumlu olan hücre dışı serbest radikal tutucudur.

Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik sürecin geç döneminde serum ürik asit seviyesinin 5-6 mg/dl üstüne çıktığında anti-oksidan özellikler pro-oksidan bir yapıya dönmektedir. Bunun sebebi olarak aterosklerotik sürecin asidite, oksidan çevre, diğer antioksidanların azalması, oksidan ajan ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktörden etkilenmesidir. Hayvan modellerinde proinflamatuvar proliferatif etkisi olan ürik asitin damar düz kas hücrelerini etkilediği de gösterilmiştir [158, 180].

Ekstrasellüler bir enzim olan süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürmektedir. Son yıllarda yapılan çalısmalarda, ürik asidin endotelyal

fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin düşüşünü önlediği tespit edilmistir [158]. Serbest radikallere karşı ilk savunma süperoksit dismutaz enzimi ile gerçekleşir. Süperoksit dismutaz aktivitesi ile süperoksit radikalinin metabolize edilmesi sonucu NO düzeylerinin ve endotel fonksiyonunun korunmasını sağlar [181]. Ürik asit artan oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. Ksantin oksidaz, pürinlerin ürik aside yıkımında önemli bir enzimdir ve süperoksit radikallerinin önemli bir kaynağı olarak gösterilmiştir. Ksantin oksidazın aktivitesi iskemi ve reperfüzyonu sırasında artar. Sonuç olarak yükselmiş serum ürik asit seviyeleri, lokal veya sistemik doku iskemisinin bir göstergesi olabilir ve serebrovasküler hastalıklarla hiperürisemi arasındaki ilişkinin de bir açıklaması olabilir [182, 183].

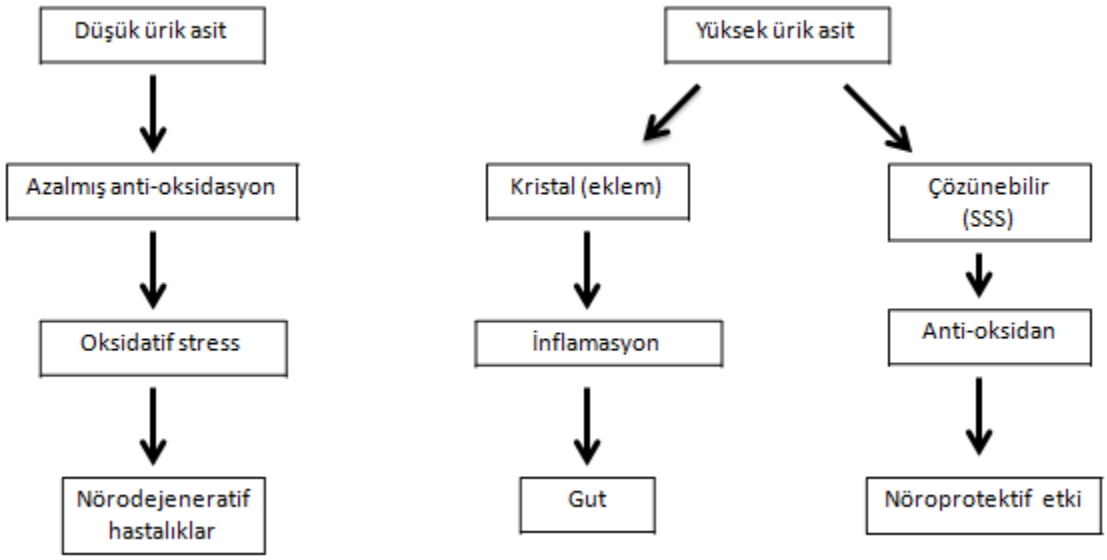
Şekil-6: Ürik asit ile serbest radikallerin değişimini içeren olası mekanizmalar [178, 179]



Xan, xanthine; XO, xanthine oxidase; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GSH, glutathione; O2 ¯N, superoxide anion radical; H2O2, hydrogen peroxide; NON , nitric oxide; $ONOO^{-}$, peroxynitrite; NO2 N , nitrogen dioxide radical; OHN , hydroxyl radical; LOON , lipid peroxyl radical; LVCa, L-type voltage-gated calcium channel; ERK1/2; extracellular signal-regulated kinases1/2.

Hiperüriseminin serebrovasküler olaylar ile ilişkili olduğu epidemiyolojik çalısmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda bu ilişkinin patogenezdeki üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan klinik çalısmalarda hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve deneysel çalısmalarda da ürik asit fazlalığının endotel disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir [184].

Şekil-7: Ürik asitin etkileri [185]



(UA-ürik asit; CNS-santral sinir sistemi)

2.9.4. Ürik Asit Ve Demans

Ürik asit ve demans ilişkisi net değildir. Yayınlanmış çalışmalar vardır, ancak sonuçları şüpheli veya çelişkili olmuştur. Demans sendromunun çeşitli patolojilere sahip olması, ürik asit çalışmalarının çelişkili sonuçlarını açıklayabilir [13].

Ürik asitin güçlü hidrofilik antioksidan özelliği AD ya da Parkinson hastalığı ile ilişkili demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel nöroprotektif etki gösterir [12]. Oksidatif stres, AD [186], Parkinson hastalığı [187] ,optik nörit [188] ve multipl skleroz [189] gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynayan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Nöron hücre inflamasyonu ve demiyelizasyonu bu koşullarda tarif edilmiştir. Ürik asit konsantrasyonlarının artması ile nörodejeneratif hastalıkların insidansında azalma olması, ürik asit ve SSS hasarı arasındaki ters ilişkiyi göstermektedir. Öte yandan proteinlerin oksidasyonu, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve ilerlemiş glikolizasyon sonlanma ürünlerinin (advanced glycosylation end-products ,AGE) oluşumu, beta-amiloid maddenin üretimi, mitokondriyal sitokrom C oksidaz anormalliklerin olması, serbest radikaller oluşumu ve lokal enflamatuar reaksiyonlar ile ilişkilidir [190]. Rinaldi ve ark.[191] tarafından yapılan bir çalışmada hafif kognitif bozukluk (MCI) ve AD olan hastalarda antioksidan aktivitenin azalmış olduğu gösterildi. Yapılan prospektif toplum temelli kohort çalışmasında 55 yaş ve üstü 4618 katılımcı arasında kardiyovasküler risk faktörleri düzeltildikten sonra yüksek ürik asit düzeyleri, demans riskinde azalma ile başlangıçta yüksek ürik asit konsantrasyonlarına sahip olanlarda takiplerde sonraki yaşamda daha iyi bilişsel işlev ile ilişkili bulunmuştur [192]. Sonuç olarak ürik asitin beyine olan direkt antioksidan etkilerinden dolayı, demans riskini azaltmada önemli bir rol oynayabileceğini düşünülebilir [168].

Ürik asitin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonunu stümüle etmesi, çözünebilir ürik asitin inflamatuar özellikte olması ve bozulmuş NO üretimi dolayısıyla ürik asitin endotelyal fonksiyonlara olan direkt etkisi nedeniyle miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler mortalite için risk faktörü olarak tanımlanması [193, 194] yanı sıra ürik asitin önemli bir doğal anti-oksidan özellikte olmasına dayanılarak 1724 katılımcının değerlendirildiği populasyon bazlı kohort çalışması olan Rotterdam çalışmasında yaş,cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra yüksek ürik asit düzeylerinin demans riskinde azalma ve demans

tanısı olamayanlarda daha sonraki yaşantıda daha iyi kognitif fonksiyon sağladığı gösterildi [192].

Diğer yandan çözünebilir yüksek ürik asitin, dendritik hücrelerin maturasyonunu ve immunaktivitesini arttırarak inflamasyonda artışa ve endotelyal disfonksiyon, arterioloskleroz, aterotromboz, metabolik, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olup kognitif yetmezliği arttığını savunan 1016 katılımcının alındığı kesitsel InCHIANTI çalışmasında [195] elde edilen veriler gösterdi ki; var olan kronik böbrek hastaliği, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için düzeltme yapılmasına rağmen yüksek ürik asit düzeylerine sahip yaşlılardaki demans riski, düşük ürik asit düzeylerine sahip olan yaşlılarla kıyaslandığında yaklaşık 3 kat daha fazla bulundu.

Ayrıca ürik asitin varsayılan faydalı özelliklerine rağmen inme oluşumu [196], inme sonrası dönemdeki kötü sonlanımlar [197, 198] ve diğer kardiyovasküler olayların [199] ön görülmesinde yüksek serum ürik asit düzeyleri ile ilişkili bulunmuş.

Ürik asitin anti-oksidan özellikte olmasına karşı bazı durumlarda vasküler endotelyal hasar yaparak pro-oksidan özellik gösterebilir. Bu durum ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayabilir [200]. Bavaresco ve ark.yaptığı hayvan çalışmasında da ürik asitin nöronal aktivitenin Na+K+ATPaz modülasyonunu engelleyerek direkt olarak nörotoksik etki yaptığı öne sürülmüştür [201]. Yine Schretlen ve ark.yaptığı 96 yaşlı katılımcının olduğu toplum temelli prospektif çalışmada yüksek serum ürik asit düzeyleri düşük kognitif performans ile ilişkili bulunmuş [202].

MCI'nın AD'ye dönüşüm hızı ile MCI tanılı hastaların kognitif fonksiyonlarındaki gerileme hızının hiperürisemi ile ilişkisini araştıran çok merkezli prospektif 769 yaşlı MCI tanılı katılımcının olduğu Irizarry ve ark.yaptığı çalışmada MCI'nın AD'ye progresyonu ile hiperürisemi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [203].

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Etik kurul onayı:

"Geriatrik olgularda serum ürik asit düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması" başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.06.2013 tarih 2013/23-08 no'lu kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

3.2. Hasta Seçimi:

Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında, geriatri kliniğine başvuran ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme (AGD) uygulanan 1622 geriatrik olgu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalındaki hasta dosya arşivinden hasta dosyaları incelenerek retrospektif çalışmaya dahil edildi.

Dahil olma kriterleri:

- 65 yaş üstü olup geriatri polikiniğine başvuran
- Dosya kayıtlarında eksiklik olmayanlar
- Dışlama kriterleri olmayan hastalar çalışmaya alınabilecektir

Dışlama kriterleri:

- Değerlendirmeler sırasında deliryum tablosunda olan hastalar
- Psikotik hastalığı olanlar (şizoaffektif bozukluk vs.)
- Tedaviye dirençli majör depresif bozukluğu olanlar
- Hastaların son bir ay içinde genel sağlık durumlarını ciddi şekilde bozabilecek akut serebrovasküler olay, gastrointestinal kanama, sepsis, akut böbrek yetersizliği, akut koroner sendrom, akut karaciğer yetersizliği, akut solunum yetmezliği gibi hastalık geçirme ya da yoğun bakımda yatma öyküsü olanlar;
- Alkol ve madde bağımlısı olanlar

- Hem hiperürisemi hem de kognitif disfonskiyon yapma olasılığı olan miyelo-lenfoproliferatif hastalık, malignite, son dönem böbrek yetersizliği, hiperparatiroidi gibi hastalığı olanlar

Çalışmaya, 65 yaşın üzerinde olan, herhangi bir sebeple merkezimize başvuran ve yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen hastalar dahil edildi.

Hasta özellikleri:

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu), kronik hastalık özgeçmişleri (HT, DM, KAH, SVO, KKY, hiperlipidemi, periferik vasküler hastalık, depresyon, demans), kullandığı ilaçlar ve ilaç sayısı detaylı olarak incelendi. Ayrıca, Charlson komorbidite indexi kullanılarak hastaların komorbidite durumları değerlendirildi.

Geriatri Bilim Dalı'na başvuran her hastaya ayrıntılı geriatrik değerlendirme amacıyla, nörokognitif değerlendirme için; Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MOCA) (9 yıl ve üstü eğitim almış bireylere)**,** Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) (5-8 yıl eğitim almış bireylere) ve Kognitif Durum Testi (COST) (4 yıl ve altı eğitim almış bireylere)**,** duygu durum değerlendirmesi için; Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği (YGDS), günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmesi için; Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktivite Skalası (IADL) ve Barthel İndeksi (BI)**,** denge ve yürümenin değerlendirilmesi için; Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA), nutrisyonel değerlendirme için; Mini Nütrisyonel Değerlendirme ve klinik değerlendirme için; Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (CDR) uygulanmaktadır.

3.3. Laboratuar Ölçümleri:

Geriatri polikliniğimizde hastaların biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durumlarının tespiti rutin laboratuvar testleri yapılmaktadır. Çalışmada bu kayıtlar kullanıldı. Serum ürik asit düzeyleri, diğer biyokimyasal testler ile birlikte DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter AU5800 Autoanalyzer cihazında çalışılmaktadır. Serum ürik asit düzeyi kolorimetrik spektrofotometrik yöntemle ölçülmektedir. Literatürle uyumlu olarak serum ürik

asit düzeyi erkekler için ≥ 7.0 mg / dL ve kadınlar için ≥ 5.7 mg / dL olan hastalarda hiperürisemi olduğu kabul edildi **[204]**.

3.4. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics V15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalısma verileri değerlendirilirken parametrik değerler ortalama±SS, skorlama sistemlerinden elde edilen veriler median, kategorik veriler yüzde olarak ifade edilecektir. Parametrik değerlerin karşılaştırmak için normal dağılım varlığında *t* test; dağılımı normal olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon Testi kullanılacaktır. Çoklu değişken analizinde lojistik regresyon analizi yapılacaktır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanılacaktır. Parametreler arası iliskilerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

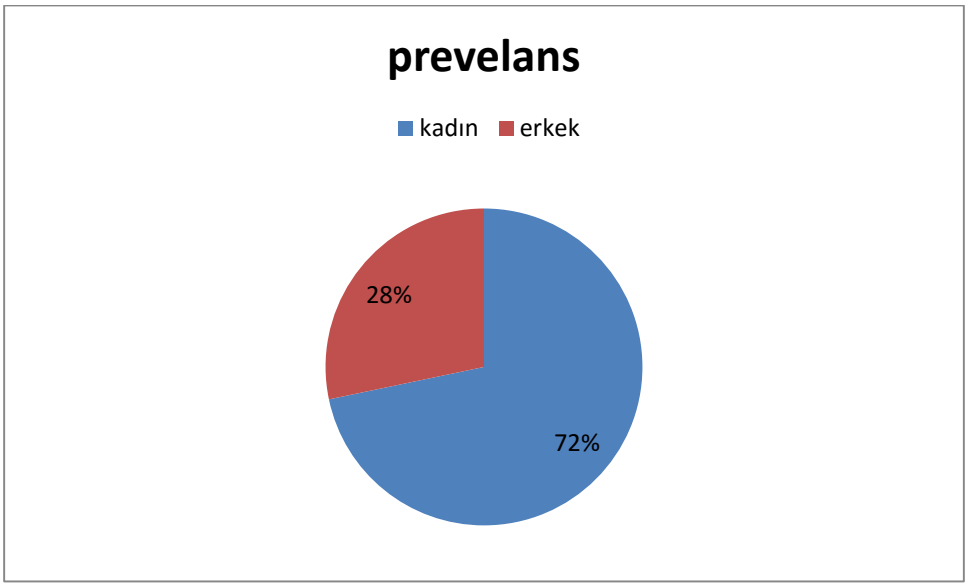
4. BULGULAR:

DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Geriatri Bilim Dalı'na Ocak 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme-dışlanma kriterlerine uygun 1621 hasta dosyası tarandı.Sonuçta dosyasında eksik olmayan 1374 hastanın dataları çalışmaya alınmaya uygun bulundu.İstatistik analiz 1374 hasta dosyası üzerinden yapıldı.

Çalışmamızda 872 (% 63.5) kadın ve 502 (%36.5) erkek olmak üzere toplamda 1374 hasta datası incelendi. Hastalarımıza hiperürisemi olan ve hiperürisemi olmayan olarak baktığımızda hiperürisemi olan hasta sayısı 503 (%36.6) ve hiperürisemisi olmayan hasta sayısı 871 (%63.4) olup hiperürisemi olmayanların %58.7 'si kadın,%41.3 'ü erkek; hiperürisemi olanların %71,8 'i kadın, %28.2'si erkek olarak saptandı ($p<0.05$) (Şekil 8 ve Tablo 9).

Hiperürisemi olanlarla olmayanlar arasında yaş,cinsiyet,eğitim yılı ve VKI ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9).

Şekil 8: Hiperürisemisi olan olgulardaki cinsiyet dağılımı



Hiperürisemisi olmayanların yaş ortalaması 76.21±9 ve hiperürisemisi olanların yaş ortalaması 78.46±7.95 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 9).

Her iki grup arasında yaşanan ortam, eğitim durumu ve kullanılan ilaç sayısı arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$); medeni durum, düşme ve Charlson Komorbidite İndeksi arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9) .

Bunlara ek olarak iki grup arasında demans, depresyon, SVO, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, KOAH ve tiroid hastalığı ile ilişki saptanmadı ($p>0.05$) fakat bakılan diğer komorbidler (katarakt, DM, işitme problemi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve osteoporoz) ile hiperürisemi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9) .

Hiperürisemi olan ve olmayan grupta ayrıntılı geriatrik değerlendirme testlerinden MMSE, COST, MOCA, YGDÖ,BARTEL ve LAWTON arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9) .

Laboratuvar testlerine bakıldığında da kreatinin, BUN, Hgb, sedimantasyon, HDL-Kol istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) iken albumin, CRP, TSH, 25OH D VİT, Vitamin B12, folik asit, trigliserit, LDL-Kol, HbA1c ve glikoz anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 9) .

Tablo-9: Hiperürisemi varlığına göre hasta özellikleri

	HÜ yok	**HÜ var**	*P değeri*
Yaş (yıl)	76.21 ± 9.00	78.46 ± 7.95	< *.001*
Cinsiyet *(%)*			
kadın	511 (%58.7)	361 (71.8)	< *.001*
erkek	360 (%41.3)	142 (%28.2)	

Eğitim yılı (yıl)	7.11 ± 4.70	6.39±4.51	*0.013*
VKİ (kg/m²)	27.50 ± 5.26	29.94 ± 5.33	< *.001*
Ortam (%)			
Yalniz	15.1	18.1	*0,50*
Eşi ile	51.3	44.5	
Akraba ile	25.5	30.3	
Bakıcı ile	3.1	3.9	
Huzurevi	5	3.2	
***Eğitim* (%)**			
Okur yazar değil	10.5	13.5	*0.133*
<5 yıl	9.2	8.4	
5 yıl	32.5	35.5	
8 yıl	9	9.2	
11 yıl	17.3	17.6	
>11 yıl	21.5	15.7	
Medeni durum (%)			
Bekar	1.5	1.1	

Evli	59.1	49.7	*0.001*
Boşanmış	4.2	2.8	
Dul (eşi ölmüş)	35.2	46.5	
Düşme (%)	31.3	38.5	*0.009*
İlaç sayısı	5.43±3.46	5.35±3.36	*0.684*
CCI	0.96±1.04	1.2±1.15	*0.006*
Komorbiditeler (%)			
Depresyon	31.4	33.5	*0.438*
SVO	8.9	10.9	*0.250*
Diyabetes Mellitus	27.6	33.5	*0.026*
Hiperlipidemi	18.9	19.6	*0.760*
Hipertansiyon	62.9	81.1	*< .001*
İskemik kalp hastalığı	18.5	18.3	*0.923*
Konjestif kalp yetmezliği	6.5	11.5	*0.002*
Periferik arter hastalığı	3.0	4.0	*0.344*
KOAH	8.8	9.5	*0.676*
Tiroid hastalığı	17.8	21.1	*0.148*

Kognitif değerlendirme testleri			
MMSE	24.21±6.00	24.69±5.22	*0.303*
COST	22.84±5.90	22.39±5.93	*0.481*
MOCA	22.84±5.09	22.69±4.69	*0.796*
YGDS	3.41±3.50	3.36±3.41	*0.821*
BARTEL	87.07 ± 20.39	87.07 ± 19.56	*0.998*
LAWTON	10.91±5.53	10.89±6.46	*0.939*
Laboratuvar testleri			
Kreatinin (mg/dl)	0.88±0.41	1.10±0.49	*0.000*
BUN (mg/dl)	18.48±9.72	23.34±13.10	*0.000*
Albumin (g/dl)	3.99±0.51	3.95±0.46	*0.262*
Hgb (g/L)	12.95±3.88	12.46±1.66	*0.012*
Sedimentasyon (mm/h)	28.27±21.86	33.37±23.61	*0.019*
CRP (mg/L)	13.96±33.19	16.35±36.53	*0.461*
TSH (uIU/mL)	1.75±2.45	2.07±5.39	*0.184*
25(OH)D (ng/ml)	18.84±17.46	17.40±13.82	*0.162*
Vitamin B12 (pmol/L)	489.84±383.68	506.12±394.94	*0.490*

Folik asit (ng/mL)	9.41±15.28	9.10±5.85	*0.697*
Trigliserit (mg/dL)	131.06±67.92	148.66±67.36	*<0.001*
HDL-kol (mg/dL)	54.13±14.48	52.58±13.78	*0.087*
LDL-kol (mg/dL)	128.98±37.90	127.29±38.96	*0.486*
HbA1c (%)	7.33±3.83	6.78±1.14	*0.062*
Glikoz (mg/dL)	110.74±45.15	112.05±36.23	*0.621*

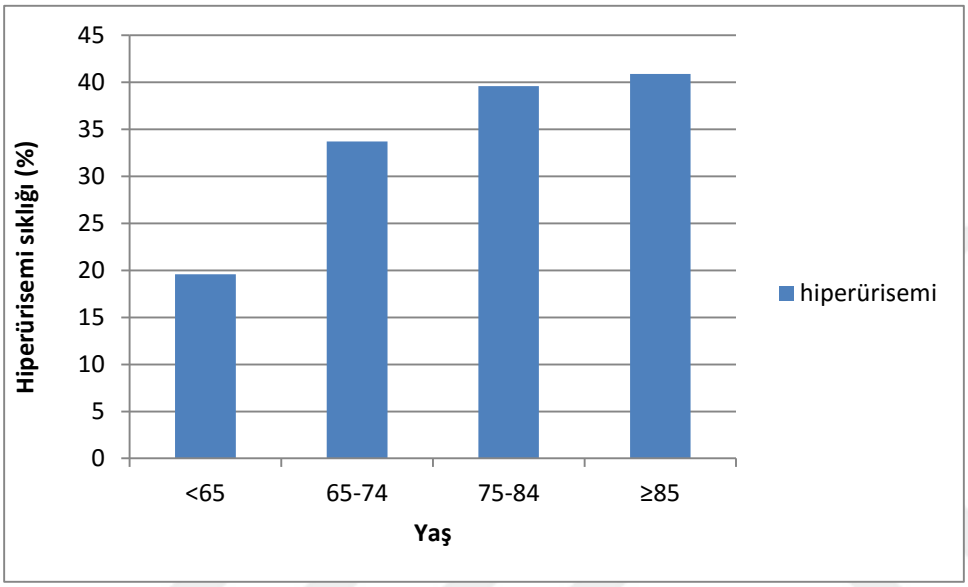
CCI: Charlson Comorbidity Index, HDL-C: High- density lipoproteins cholesterol, LDL-C: Low-density lipoproteins cholesterol, TSH: Thyroid - stimulating hormone, BADL: Basic activity of daily living (0 [worst]-100 [best]); CCI: Charlson Comorbidity Index COST: Cognitive State Test (0 [worst]-30 [best]); IADL: Instrumental activity of daily living (0 [worst]-17 [best]); MMSE: Mini-Mental State Examination (0 [worst]-30 [best]); MNA: Mini Nutritional Assessment (0 [worst]-14 [best]); POMA:Tinetti performance oriented mobility assessment (0 [worst]-26 [best]); YGDS: Yesavage Geriatric Depression Score (15 [worst]-0 [best])

Hiperürisemi olan ve olmayan gruptaki yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, VKİ ve CCI farklılığı ortadan kaldırıldığında her iki gruptaki demans oranında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kognitif yetersizlik için subgrup analizi yaptığımızda da kontrol grup ile MCI, AH ve diğer demans tanılı olan gruplar arasında yaş, cinsiyet ve DM farklılığı ortadan kaldırıldığında demans sıklığında anlamlı fark olmadığını gördük ($p>0.05$).

Hiperürisemi ile yaş arasında da ilişki olduğu görüldü. 65 yaş altı grup ile 85 yaş ve üzeri grup arasında ciddi fark olmakla birlikte yaş arttıkça hiperürisemi sıklığı artmakta ($p<0.05$) (Şekil-9) .

Şekil-9: Hiperüriseminin yaş gruplarına göre dağılımı



Tablo-10 : Kognitif yetmezlik subgrup analizi ile hiperürisemi arasındaki ilişki

	HÜ yok (n:814)	**HÜ var (n: 470)**	*P değeri*
Demans Grupları (%)			
Kontrol	81.6	84.3	0.260
Demans	16.8	13.6	
MCI	1.6	2.1	

Kontrol ve kognitif yetmezliği olanlar arasında hiperürisemi sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo-10). Kontrol grubunda serum ürik asit ortalaması 5.77±1.82 mg/dl ,kognitif yetmezliği olan grupta da serum ürik asit ortalaması 5.57±2.12 mg/dl olup her iki grup arasında ürik asit düzeylerinde anlamlılık yoktu (p>0.05) (Tablo-11).

Tablo-11: Kognitif yetmezlik ile ürik asit değeri arasındaki ilişki

	Kontrol	**Demans**	**MCI**	*P değeri*
Ürik asit (mg/dl)	5.77±1.82	5.55±2.13	5.71±2.07	0.073

Demans alt tiplerinin subgrup analizini yaptığımızda AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PDD arasında hiperürisemi varlığı açısından istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük (p>0.05) (Tablo-12). Ürik asit düzeyleri ile aynı kıyaslamayı yaptığımızda da yine anlamlı bir fark olmadığını gördük (p>0.05) (Tablo-13). VaD tanısı olanlarda diğerlerine kıyasla daha yüksek ürik asit düzeyi saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo-13).

Tablo-12: Demans tipleri ile hiperürisemi arasındaki ilişki

	HÜ yok (n: 150)	**HÜ var (n: 74)**	*P değeri*

Demans tipleri (%)			
AH	68,6	31,4	0.730
FTD	73,7	26,3	
LBD	73,1	26,9	
NBH	64	36	
PARKİNSON	72,7	27,3	
VaD	53,3	46,7	
MCI	56,5	43,5	

Kontrol grupta ürik asit ile MMSE, COST, MOCA, YGDÖ, BARTEL ve LAWTON arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Kognitif yetmezliği olanlarda da ürik asit düzeyi ile MMSE, COST, MOCA, BARTEL ve LAWTON arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0.05$) ;YGDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).

Tablo-13: Demans tipleri ile ürik asit değeri arasındaki ilişki

	MCI (n:23)	**AH (n:105)**	**LBD (n:26)**	**FTD (n:19)**	**NBH (n:25)**	**PDD (n:11)**	**VaD (n:15)**	*p değeri*
Ürik asit (mg/dl)	5.71±2.07	5.58±2.06	5.13±2.25	5.72±2.41	5.70±1.41	4.66±1.88	6.32±3.05	0.558

Tablo-14: Demans tipleri ile ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki

	Ürik asit			p değeri
	0.56-4.23 mg/dl (n:530)	**4.25-5.99 mg/dl (n:545)**	**6.0-15.7 mg/dl (n:545)**	
Kontrol	80.9	85.3	84.8	0.212
AH	9.8	7.2	7.0	
FTD	1.5	1.7	1.1	
LBD	2.5	1.3	1.7	
NBH	0.9	2.0	2.0	
PDD	1.3	0.6	0.4	
VaD	0.6	0.7	1.5	
MCI	2.5	1.3	1.7	

Ürik asiti seviyelere ayırıp demans alt tiplerinin subgrup analizini yaptığımızda da AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PDD arasında hiperürisemi varlığı açısından istatiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük ($p>0.05$) (Tablo-14).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ :

Bu çalışma yaşlılarda, hiperüriseminin kognitif fonksiyonlara olan etkisini değerlendirmiş; yaşlılarda hiperüriseminin kognitif fonksiyonlara etkisi olmadığı saptanmıştır.

Geriatrik olgularda dünya çapında sağlık sistemlerinin astronomik finansal harcamaları ile önde gelen mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olan demans ile ilişkili predispozan faktörlerin belirlenmesi, klinik ve akademik araştırmalar için kritik bir öneme sahiptir. Bu faktörlerden bir kısmı önlenebilir özelliktedir. Bu nedenle risk faktörlerinin saptanması ve risk faktörlerine yönelik önlemlerin alınması kognitif yetersizlik sıklığını azaltacaktır.

Çalışmada yaşlılardaki hiperürisemi prevelansı %36.6 olup, literatüredeki önceki çalışma sonuçlarına göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır [171].

Ürik asit anti-oksidan etkisinden dolayı serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu olup kognitif yetersizlik gelişimini engelleyebilir. Ürik asit plazmadaki serbest radikallerin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Hidroksil, süperoksit ve penoksinitrit radikallerinin baskılanmasını ve lipid peroksidasyonunu önleyerek fizyolojik olarak koruyucu bir rol oynar. Bu nedenle birçok çalışmada serum ürik asit düzeylerindeki yükselmenin nöroprotektif olduğu ve prognozu olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.

Antioksidanlar belirli durumlarda pro-oksidan olabilmektedir. Güçlü bir anti-oksidan özelliğe sahip olan ürik asit, aynı zamanda insan serumundaki serbest radikallerin temizlenmesinden sorumlu olan hücre dışı serbest radikal tutucudur. Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde bir anti-oksidan gibi davrandığı ve plazma anti-oksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik sürecin geç döneminde serum ürik asit seviyesinin 5-6 mg/dl üstüne çıktığında anti-oksidan özellikler pro-oksidan bir yapıya dönmektedir. Bunun sebebi olarak aterosklerotik sürecin safhası, asidite, oksidan çevre, diğer anti-oksidanların azalması, oksidan ajan ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmektedir (189,195). Hayvan modellerinde pro-inflamatuvar proliferatif etkisi olan ürik asitin damar düz kas hücrelerini etkilediği gösterilmiştir.

Ürik asitin kognitif fonksiyonlar üzerine olan biyolojik etkileri tartışmalıdır. Ürik asit doğal bir anti-oksidan bileşik olup faydalı özelliklere sahiptir, ancak preklinik çalışmalarda pro-inflamatuar bir bileşik olduğu da saptanmıştır **[195]**. Artan ürik asit düzeyinin miyokard enfarktüsü, stroke ve kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkiyi açıklayan olası mekanizmalar arasında; ürik asit ile indüklenen vasküler düz kas hücre proliferasyonunun uyarımı, soluble ürik asitin proinflamatuar özelliği ve nitrik oksit üretimini bozarak endotel disfonksiyona sebep olması sayılabilir **[197, 205, 206].** Ancak diğer yandan, anti-oksidan özellikte olan ürik asit **[207]**, bu özelliği ile plazmada oksidatif stresi azaltıp, serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmada etkili olarak demans gelişme riskini azaltadabilir **[208].**

Diğer yandan, yüksek serum ürik asit düzeylerinin, kan basıncı ve insülin rezistansı üzerine etkili olarak hastalarda endotelyal disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir. İnme geçiren hastalarda yüksek ürik asit düzeyleri, yeni vasküler olayların gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler olay sıklığını ve inme gelişimini arttırdığı da gösterilmiştir.

Hem vasküler patolojiler hem de oksidatif stress demans ve kognitif yetmezlik riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [190, 208, 209]. Bu nedenle, ürik asitin farklı özellikleri demans ve kognitif yetmezlik üzerinde çelişkili etkiler göstermiş olabilir.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, yüksek ürik asit düzeyinin kognitif yetmezlik/demans gelişimi ve progresyonunda belirleyici rolünü araştırmıştır [192, 195, 202, 203].

A.De Giorgi ve arkdaşlarının yaptığı bir derlemede hayvanlar ile karşılaştırıldığında (hacim bakımından) daha yüksek beyin kütlesi, daha iyi entellektüel performans ve evrimsel üstünlük açısından ürik asitin, serebral korteks üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu vurgulanmıştır [168] .

InCHIANTI [195] çalışmasında toplumdan 1016 tane yaşlı hasta alınmış. Hastalar demans tanılı ve normal kognitif fonksiyona sahip olanlar olarak iki gruba ayrıldığında her iki grupta ürik asit değerleri anlamlı olarak farklı bulunmuş fakat bu hastalarda yaş ve komorbid hastalıklara göre düzeltme yapılmadığı için aradaki farkın bu durumlardan dolayı olma ihtimali

yüksek gibi görünmktedir. Ürik asitleri seviyelere ayırdıklarında ise ürik asit düzeyi ile MMSE ve GYA arasında ilişki olmadığı saptanmış. Aynı çalışmada bu sonucu bulmaları da bizim sonuçlarmızı destekler niteliktedir. Ürik asit seviyelerinde göre bakıldığında demans sendromları arasında da anlamlı fark bulunmuş fakat bu demans sendrom tipinin hangisi olduğu net olarak ortaya konulmadığı için hangi demans tipi ile bu ilişkinin korele olduğu net değildir. Biz çalışmamızda ise ürik asitleri gruplara ayırdığımızda böyle bir ilişki bulamadık.

Schretlen ve arkadaşlarının 96 hasta ile yaptığı çalışmada ise ürik asit düzeyi yüksek ve düşük olan olarak hastalar iki gruba ayrıldığında MMSE alt gruplarına göre değerlendirme yaptıklarında üç alt grupta etkilenme olduğunu görmüşler [202]. Bizim çalışmamızda ise global değerlendirmede tarama ölçeği olarak böyle bi etkilenme saptanmadı. Bu çalışamaya kıyasla çalışmamızda kognitif fonksiyon taramasını daha detaylı yapabilirdik ama hasta sayımız çok olduğu için MMSE ile değerlendirme yaptık.

Ürdün toplumunda Al-khateeb ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalar AD tanılı ve kontrol grup olarak ikiye ayrılmış [210]. AD tanılı hastalarda istatistiksel oalrak anlamlı ölçüde ürik asit düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Fakat bu çalışmada komorbid durumların alt analizi yapılmamış. Komorbid durumlar göz ardı edilerek bunun ne kadar sağlıklı olabileceği de soru işareti uyandırmaktadır.

Longitudinal bir çalışma olarak planlanan Irizarry ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 769 tane MCI tanılı hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş [203]. Takiplerde ürik asit düzeylerine göre MCI 'ların AH'ye dönüşümünde bir ilişki olmadığı saptanmış. Yüksek ürik asit düzeyleri kognitif yetmezlik için risk faktörü olan DM,HT ve iskemik beyaz cevher lezyonları ile ilişkili bulunmuş.

Yakın zamanda Khan. ve arkadaşları tarafından 46 çalışmanın ve toplamda 16688 katılımcının değerlendirildiği bir meta analizde önemli heterojenite ve yanlılık riskine rağmen ürik asit ve demans / bilişsel bozukluk arasındaki ilişki hem vaka-kontrol hem de korelasyon analizi ile farklılaşmamış demans grupları arasında zayıftı; ancak altta yatan patolojiye göre bakıldığında VaD ile kıyaslandığında AD ve PH ile daha güçlü ilişki olduğu ortaya çıktı [13]. Bu durumda, kendisi anti-oksidan özellikte olmasına rağmen ürik asitin in vivo üretimi oksidatif

stres ile ilişkilendirilmiş. Bu meta analizdeki sonuçlar klinik heterojenite ve çalışmalarda yanlılık riski ile sınırlıdır. UA ve demans / bilişsel bozukluk arasındaki ilişki tüm demans grupları arasında tutarlı değildir ve diğer demans alt tiplerine kıyasla özellikle VaD tanılı olan hastalarda farklılık gösterebilir. Çalışmalar genelinde UA ve MMSE arasında korelasyon göstergesi bulunmamış. Bulgular UA ve bilişsel işlev / demans arasında bir ilişki olduğunu desteklemekte ancak bu ilişki ürik asitin inme, küçük damar serebrovasküler hastalık gibi vasküler hastalıklarda potansiyel zararlı iken diğer durumlarda hidrofilik anti-oksidan özelliği nedeniyle potansiyel nöroprotektif etkiye sahip olması nedeniyle bulgular ürik asit ve bilişsel işlev / demans arasında karmaşık bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da VaD tanısı olanlarda ürik asit ortalaması daha yüksek olduğu görülmüştür fakat bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vasküler demans genellikle primer değil de çoğunlukla bu yaş grubunda sekonder vasküler riskten dolayı diğer tablolalara eşlik ettiği için pür VaD tanılı hasta sayısının az olması bu sonucun anlamlı olmamasının bir nedeni olmuş olabilir.

Literatürdeki bu çelişkili veriler nedeniyle, ürik asit düzeyinin normal kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi net değildir. Bu çalışmada, Geriatri Bilim Dalı'na başvuran geriatrik olgularda, serum ürik asit düzeyi ile kognitif fonksiyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu amaçla, tüm dosya kayıtları incelenerek, çalışma dizaynına uyan ve verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda hiperürisemi ve demans/ kognitif yetmezlik arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürün aksine demans alt tiplerinde hiperürisemi varlığına baktığımızda AH, VaD, MCI, FTD, LBD, NBH, PH arasında anlamlı fark olmadığını gördük.

Daha önceki çalışmalar, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişken **[186, 211]**, bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise tersine, hiperüriseminin demansa öncülük eden durumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir **[195, 202]**. Yüksek düzeydeki ürik asit, Parkinson hastalığı riskinde azalma ile ilişkili bulunurken; düşük serum ürik asit düzeyi ise Alzheimer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur **[211]**. Stroke'un deneysel modellerinde ürik asitin nöroprotektif özelliği

gösterilmiştir **[12].** Fakat, ürik asitin varsayılan faydali özelliklerine rağmen yüksek ürik asitin inme için prediktif bir göstergeç olduğu da bilinmektedir **[196].**

Sonuç olarak, ürik asitin farklı özellikleri olması nedeniyle serum ürik asit düzeyinin kognisyon üzerine olan etkisi net değildir.

Literatürdeki şimdiye kadar yapılan çalışmalara kıyasla daha homojen grup sağlanmış olan ve örneklem sayısı oldukça fazla olan çalışmamızda yaş, diyabetes mellitus, cinsiyet, hipertansiyon ve KKY etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra hiperürisemi ile kognitif bozukluk ve demans arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç hiperürisemi ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişkiye yönelik karmaşıklığı gidermeye yardımcı olmuştur.

Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte, geriatrik olgular arasında çok daha sık görülen kognitif bozukluk veya demans için risk faktörlerini belirlemek, olası risk faktörleri için erken önlemler almak veya bilişsel bozuklukların ilerlemesini yavaşlatmak, bilim dünyasının önemli hedeflerinden biri olmuştur. Ürik asitin kognitif fonksiyonlara olan olası yaralı-zararlı etkilerinin nasıl olduğunu aydınlatmak demansa yönelik etkili tedavilerin geliştirilmesine ipuçları sağlayabilir. Bu amaçla, çalışmamızda geriatrik olgularda, serum ürik asit düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece, henüz fikir birliğine varılamamış bu konuyla ilgili literatüre katkıda bulunulmuş olunacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Selekler, K.et al., *Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin (MOBİD) Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2009;13(3):166-171.* Turkish Journal of Geriatrics.

2. Güngen C, E.T., Eker E et al., *Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13:273-281.*

3. Babacan-Yildiz, G., et al., *COST: Cognitive State Test, a brief screening battery for Alzheimer disease in illiterate and literate patients.* Int Psychogeriatr, 2013. **25**(3): p. 403-12.

4. Ertan, T., E. Eker, V. Şar., *Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk Yaşlı nüfusunda geçerlik ve güvenirliği. Nöropsikiyatri Arşivi. 1997;34:62-71.* Nöropsikiyatri Arşivi.

5. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist, 1969. **9**(3): p. 179-86.

6. Kucukdeveci, A.A., et al., *Adaptation of the modified Barthel Index for use in physical medicine and rehabilitation in Turkey.* Scand J Rehabil Med, 2000. **32**(2): p. 87-92.

7. RC, G., *Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. Clinical Neurology, RJ Joynt (Ed), LippincotRaven, Philadelphia, s.1-83.* Clinical Neurology, 1995.

8. Neogi, T., et al., *Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal.* Arthritis Rheum, 2012. **64**(2): p. 327-38.

9. Nakagawa, T., et al., *Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome.* Nat Clin Pract Nephrol, 2005. **1**(2): p. 80-6.

10. Gao, X., et al., *Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women.* Hypertension, 2007. **50**(2): p. 306-12.

11. Neogi, T., *Clinical practice. Gout.* N Engl J Med, 2011. **364**(5): p. 443-52.

12. Yu, Z.F., et al., *Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo.* J Neurosci Res, 1998. **53**(5): p. 613-25.

13. Khan, A.A., et al., *Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis.* Age (Dordr), 2016. **38**(1): p. 16.

14. TÜİK. *İstatistiklerle yaşlılar*. 2015.

15. *TÜİK. Erişim:03 Şubat 2014, http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13466.*

16. *WHO.(t.y.). Erişim: http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/*. 2014.

17. *United Nations (UN). World Population Prospects the 2010 Revision. Volume-II_Demographic Profiles.pdf.* *http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/trends/WPP2010/WPP2010*

18. *WHO. World Health Statistics 2013. Geneva, World Health Organization.*

19. *WHO. Preventing Chronic Diseases: a vital investment: WHO global report. 2005. Geneva, World Health Organization.*

20. Brussels, *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition, Brussels, 2013*.

21. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. (Aralık, 2006). Türkiye Hastalık Yükü Çalışması 2004. (Yayın No: 701). Erişim: http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf*.

22. Bingöl, A., *Normal Yaşlanmada Kognitif Bulgular, I. Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu, Antalya,17-20 Mart 2004, pp. 65.*

23. Lezak, M.D., *Neuropsychological Assessment, Second Edition, New York, Oxford University Press, 1983.*

24. Mesulam, M., *"Aging, Alzheimer's Disease and Dementia. Clinical and Neurobiological Perspectives", Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Second Edition, Ed. by., M.-M. Mesulam, New York Oxford University Press, 2000, pp. 439-522.*

25. Mesulam, M., *"Yaşlanma, Alzheimer Hastalığı ve Demans. Klinik ve Nöropatolojik Bakış Açıları", Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri, İkinci Baskı, Ed. by., M.-M. Mesulam, Cev. Ed., İ Hakan Gürvit, İstanbul, Yelkovan yayıncılık, 2004, pp.439-522.*

26. La Rue, A.L., *"Adult Development and Aging", Handbook of Neuropsychological Assessment: A Biopsychosocial Perspective, Ed. by.,A. E. Crawford ve R. J. McCaffrey, New York, Plenum Press, 1992, pp. 81-110.*

27. Fuster, J., *The Prefrontal Cortex. 2nd Ed., New York, Raven Press, 1989.*

28. Parkin, A.J., *Explorations in Cognitive Neuropsychology, Oxford, Blackweell Publishers Ltd.,1996.*

29. Morris, J.C., *"Alzheimer Hastalığının Klinik Sunum ve Seyri", Alzheimer Hastalığı, Ed. by., R. D. Terry, R. Katzman, K. L. Bick ve S. S. Sisodia, Çev. Ed., İ. Hakan Gürvit, İstanbul, Yelkovan yayınclık, 2001, pp.12-24.*

30. Morris, J.C., et al., *"İs Mild Gognitive İmpairment Simply İncipient Alzheimer's Disease?", 51st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Ontario, Canada, April 17-24 1999.*

31. Bingöl, A., *"Normal Yaşlanmada Nörokognisyon", II. Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu Kurs ve Özet Kitabı, Marmaris, 25-29 Mart 2005, pp. 106-107.*

32. Gürvit, İ.H., *"Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar", Nöroloji, Ed. by., A. E. Öge, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.,2004, pp. 367-415.*

33. Petersen RC, S.G., Kökmen E ve ark., *Memory function in normal aging. Neurol, 42: 396-401.* 1992.

34. Ritchie K, L.D., Ledésert B ve ark., *A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. Br Med J, 168: 470-476.* 1996.

35. Janowsky JS, C.R., Kaye JA, *Asymmetrical memory decline in normal aging and dementia. Neuropsychologia, 34(6): 527-535.* 1996.

36. Petersen, R.C., Smith, G. E., Warihg, S. C. et. al., *"Mild Gognitive İmpairment: Clinical Characterization and Outcome", Archives of Neurology, Vol. 56, 1999, pp. 303-308.*

37. Knopman, D.S., B.F. Boeve, and R.C. Petersen, *Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(10): p. 1290-308.

38. Regier, D.A., E.A. Kuhl, and D.J. Kupfer, *The DSM-5: Classification and criteria changes.* World Psychiatry, 2013. **12**(2): p. 92-8.

39. Morris, J.C., *"The Clinical Dementia Rating (CDR): Current Version and Scoring Rules". Neurology, No: 43, 1993, pp. 2412–2414.*

40. Rubin, E.H., Morris, J. C., Grant, E. A., ve Vendegna, T., *"Very Mild Senile Dementia of the Alzheimer Type", Neurology, Vol. 46, 1989, pp. 379-382.*

41. Collie A, M.P., *The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurosci Biobehav Rev, 24 (3): 365-374.* 2000.

42. Bakar, M., *"Hafif Kognitif Bozukluk", I. Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu, Antalya, 17-20 Mart 2004, pp. 65-67..*

43. A.P.A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition, Text Revision, DSM-IV-TR, American Psychiatric Association (APA).* DSM-IV-TR.

44. Hebert L, S.P., Bienias J, et al. , *Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the census. Arch Neurol 2003; 60(8): 1119-22.*

45. Hanağası H, E.M., *Demans kavramı ve hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2:1-4.*

46. Emre, M., *Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. Eur J Neurol 2009;16:168-73.*

47. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.*

48. McKhann G, D.D., Folstein M. , *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.Neurology 1984; 34(7): 939-44.*

49. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.* The Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2112-2117.

50. Soysal, P. and A.T. Isik, *Kognitif Yıkımlar: Geri Dönüşümlü. Turkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2015;1(2):1-6.*

51. Elsawy, B. and K.E. Higgins, *The geriatric assessment.* Am Fam Physician, 2011. **83**(1): p. 48-56.

52. *Senility reconsidered. Treatment possibilities for mental impairment in the elderly. Task force sponsored by the National Institute on Aging.* Jama, 1980. **244**(3): p. 259-63.

53. Muangpaisan, W., C. Petcharat, and V. Srinonprasert, *Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic.* Geriatr Gerontol Int, 2012. **12**(1): p. 59-64.

54. Ioannidis P, K.D., *How eeversible are 'Reversible dementias'? Eur Neurol Rev 2011;6(4):230-3.*

55. A.T. Isik, *Geriatri Pratiğinde Demans sendromları.İstanbul: Som Kitap; 2009.*

56. A.T. Isik, *Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı. İstanbul:Som Kitap; 2012.*

57. A.T. Isik, *Alzheimer Hastalığı .Turkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2015;1(2):27-33.*

58. Selekler, K., *Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. Türk Geriatri Dergisi 2010:13.*

59. Yazıcı, TG. and Şahin, H., *Alzheimer hastalığı. Klinik Gelişim Dergisi 2010;23:48-52.*

60. Cummings, J.L., et al., *Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities.* Neurology, 1998. **51**(1 Suppl 1): p. S2-17; discussion S65-7.

61. Organization., U.N. *World population ageing: 1950-2050. New York: U. N. P. o. Ageing, United Nations; 2001. www.un.org/esa/population/ publications/worldageing19502050/.*

62. Gurvit, H., et al., *The prevalence of dementia in an urban Turkish population.* Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2008. **23**(1): p. 67-76.

63. Van, D. CM., et al., *Risk factors forAlzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborativere-analysis of case-control studies. International Journal of Epidemiology 1991; 20:S4-S12.*

64. Amaducci, L., et al., *Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 1992; 139v.*

65. CH, K., *Epidemiology of Alzheimer's Disease. in: Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19.1997 Boston. MA:1997.American Academy of Neurology Press. USA. 1997: 23-38.*

66. Mavioğlu H, E.Z., *Alzheimer hastalığını önlemek mümkün mü? Işık AT, editör. Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: SomKitap; 2012. p.651-88.*

67. Xu, W.L., et al., *Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study.* Diabetologia, 2009. **52**(6): p. 1031-9.

68. Williams, J.W., et al., *Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline.* Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2010(193): p. 1-727.

69. *NICE clinical guideline has been amended to incorporate the updated NICE technology appraisal of drugs for Alzheimer's disease, published in March 2011.*

70. Refolo, L.M., et al., *Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model.* Neurobiol Dis, 2000. **7**(4): p. 321-31.

71. Anstey, K.J., et al., *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies.* Am J Epidemiol, 2007. **166**(4): p. 367-78.

72. Qiu, C., et al., *The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project.* Arch Neurol, 2001. **58**(12): p. 2034-9.

73. Wilson, R.S., et al., *Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease.* Neuroepidemiology, 2005. **25**(1): p. 8-14.

74. Rovio, S., et al., *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease.* Lancet Neurol, 2005. **4**(11): p. 705-11.

75. Larson, E.B., et al., *Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older.* Ann Intern Med, 2006. **144**(2): p. 73-81.

76. Fratiglioni, L., S. Paillard-Borg, and B. Winblad, *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia.* Lancet Neurol, 2004. **3**(6): p. 343-53.

77. Plassman, B.L., et al., *Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias.* Neurology, 2000. **55**(8): p. 1158-66.

78. Anttila, T., et al., *Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study.* Bmj, 2004. **329**(7465): p. 539.

79. Stampfer, M.J., et al., *Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women.* N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 245-53.

80. Qiu, C., et al., *Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease.* Epidemiology, 2004. **15**(6): p. 687-94.

81. Ownby, R.L., et al., *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis.* Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(5): p. 530-8.

82. Saczynski, J.S., et al., *Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study.* Neurology, 2010. **75**(1): p. 35-41.

83. Allard, J., et al., *Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance.* Int J Geriatr Psychiatry, 2003. **18**(10): p. 874-8.

84. Rubio-Perez, J.M. and J.M. Morillas-Ruiz, *A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines.* ScientificWorldJournal, 2012. p. 756357.

85. Isobe, C., T. Abe, and Y. Terayama, *Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the CSF of patients with Alzheimer's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process.* J Neurol, 2010. **257**(3): p. 399-404.

86. Filipcik, P., et al., *The role of oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease.* Bratisl Lek Listy, 2006. **107**(9-10): p. 384-94.

87. Nishida, Y., et al., *Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse.* Biochem Biophys Res Commun, 2006. **350**(3): p. 530-6.

88. Dysken, M.W., et al., *Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial.* Jama, 2014. **311**(1): p. 33-44.

89. Swaminathan, A. and G.A. Jicha, *Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia.* Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 282.

90. Bowman, G.L., *Ascorbic acid, cognitive function, and Alzheimer's disease: a current review and future direction.* Biofactors, 2012. **38**(2): p. 114-22.

91. Seshadri, S., et al., *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.* N Engl J Med, 2002. **346**(7): p. 476-83.

92. Akbaraly, T.N., et al., *Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly.* Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 52-8.

93. Jicha, G.A. and W.R. Markesbery, *Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease.* Clin Interv Aging, 2010. **5**: p. 45-61.

94. Fotuhi, M., P. Mohassel, and K. Yaffe, *Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association.* Nat Clin Pract Neurol, 2009. **5**(3): p. 140-52.

95. Araujo, C.C. and L.L. Leon, *Biological activities of Curcuma longa L.* Mem Inst Oswaldo Cruz, 2001. **96**(5): p. 723-8.

96. A.T. Isik, et al., *Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model.* Age (Dordr), 2009. **31**(1): p. 39-49.

97. Kumar, A., A. Prakash, and S. Dogra, *Protective effect of curcumin (Curcuma longa) against D-galactose-induced senescence in mice.* J Asian Nat Prod Res, 2011. **13**(1): p. 42-55.

98. Luo, Y., et al., *Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(19): p. 12197-202.

99. Bayer-Carter, J.L., et al., *Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnestic mild cognitive impairment.* Arch Neurol, 2011. **68**(6): p. 743-52.

100. Scarmeas, N., et al., *Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease.* Ann Neurol, 2006. **59**(6): p. 912-21.

101. Scarmeas, N., et al., *Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation.* Arch Neurol, 2006. **63**(12): p. 1709-17.

102. Scarmeas, N., et al., *Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease.* Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 257-68.

103. Luchsinger, J.A., et al., *Caloric intake and the risk of Alzheimer disease.* Arch Neurol, 2002. **59**(8): p. 1258-63.

104. Lim, G.P., et al., *Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease.* J Neurosci, 2000. **20**(15): p. 5709-14.

105. Weggen, S., et al., *A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity.* Nature, 2001. **414**(6860): p. 212-6.

106. Seshadri, S., et al., *Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease.* Arch Neurol, 2001. **58**(3): p. 435-40.

107. Schneider, L.S., P.S. Insel, and M.W. Weiner, *Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.* Arch Neurol, 2011. **68**(1): p. 58-66.

108. Solomon, A., et al., *Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia.* J Intern Med, 2014. **275**(3): p. 229-50.

109. M., A., *Alzheimer tipi demans hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik ve anksiyete. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği; 2006.*

110. K., S., *Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi hafif kognitif bozukluk; Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:199–206.*

111. Mutluer M, G.F., İlhan S., *Devinime ilişkin kortikal potansiyellerin hafif bilişsel bozukluk ve orta evre Alzheimer hastalığını değerlendirmede nöropsikolojik testler ile korelasyonu. Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 9-14.*

112. Eker, E., *Alzheimer hastalığı. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008;62:85-110.*

113. Ross, S.J., et al., *Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **61**(4): p. 388-95.

114. Jack CR Jr, A.M., Knopman DS 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;7:257-62.*

115. Jack, C.R., Jr., 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): p. 257-62.

116. DSM-V, *American Psychiatric Association (APA). 5th Edition.*

117. Gürvit., H., *Hakan Gürvit. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm.* 2010.

118. Öztürk GB, K.M., *Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik Gelişim Dergisi 2009;22:36-45.*

119. Jones, R.W., *The dementias.* Clin Med (Lond), 2003. **3**(5): p. 404-8.

120. Cummings, J.L., *Alzheimer's disease.* N Engl J Med, 2004. **351**(1): p. 56-67.

121. Hachinski, V., *Preventable senility: a call for action against the vascular dementias.Lancet 1992;340:645-648.*

122. Braak, H., et al., *Pathology of Alzheimer's disease. Calne DB (Ed):Neurodegenerative Diseases. Saunders. Philadelphia.1994: 585-613.*

123. Adams, C., *Alzheimer's Disease Research; A game of connect the dots. Gerontology 1997; 43:8-19.*

124. Golomb, J., et al., *Clinician's manual onmild cognitive impairment. London: Science Press Ltd.2001.*

125. Silvestrelli, G., et al., *Treatment of Alzheimer's disease: From Pharmacology to a better understanding of disease pathophsiology. Mechanisms of Aging and Devolopment. 127(2):148-157.2006.*

126. Skoog, I., *Risk factors for dementia after stroke. Fifth Annual Advances in stroke symposium. Proceedings Highlights. Bermuda. 27-28.* 2000.

127. Zhou, D., et al., *Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. J Neurol. 251:421-427.* 2004.

128. Leys, D., et al., *Poststroke dementia.Lancet Neurol. 4:752-759.* 1992.

129. Sacco, RL., et al., *Predictors of onset and occurrence of dementia after hospitalized cerebral infarctions in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Neurology 1994; 44:626-634.*

130. Kokmen, E., et al., *Dementia after ischemic stroke: a population based study in Rochester. Minnesota (1960-1984).Neurology 1996;46:154-159.*

131. Desmond, DW., et al., *Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. Neurology 2000; 54:1124-1131.*

132. Barba, R., et al., *Poststroke dementia: clinical features and risk factors. Stroke 2000; 31:1494-1501.*

133. Tatemichi, TK., et al., *Confusion and memory loss from capsular genu infarction: A thalamocortical disconnection syndrome? Neurology 1992; 42:1966-1979.*

134. Censori, B., et al, *Dementia after first stroke. Stroke 1996;27:1205-1210.*

135. Pohjasvaara,T. et al., *Dementia three months after stroke: Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. Stroke 1997;28:785-792.*

136. Leys, D., et al., *White matter changes and poststroke dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 1998;9 (suppl 1):25-29.*

137. Chui, H., *Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. Clin Cornerstone 2001;3:40-51.*

138. Petersen, RC., et al., *Mild cognitive impairment. Continuum. Dementia 2004; 10:9-28.*

139. Verhey, FRJ., et al., *Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. Neuroepidemiologym 1996; 15:166-172.*

140. Hijdra, A., *Vascular dementia. Neurology In Clinical Pratice. The Neurological Disorders. Cilt 2. WG Bradley (Ed). Butterworth-Heinemann. s.1425-1432.* 1991.

141. Hebert, R., et al., *Epidemiology of vascular dementia. Neuroepidemiology.14:240-257.* 1995.

142. Van Duijn, C. M., et al., *Risk factors forAlzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborativere-analysis of case-control studies. International Journal of Epidemiology 1991; 20:S4-S12.*

143. Vermeer, SE., et al., *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003;348:1215–22.*

144. Hong, J.Y., et al., *Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 139.

145. Chui, HC., et al., *Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). Neurology 1992; 42:473-480.*

146. Roman, GC., et al., *Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.*

147. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA WorkGroup under the auspices of Department of Health and Human Services TaskForce on Alzheimer's Disease. Neurology.; 34(7): 939–44.* 1984.

148. Birliği, A.P., *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara.* 1994.

149. Roman, GC., et al., *Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43:250-260.*

150. Ferri, CP., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366: 2112-7.*

151. Hakim S, A.R., *The special clinical problem of symptomatichydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure.Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965; 2: 307-27.*

152. Yeldandi A.V., P.Y.D., Liao M., Kao F.T., Rao M.S., Reddy J.K., Le Beau M.M., *Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. Cytogenet Cell Genet 1992; 61:121–122.*

153. Terkeltaub, R., *Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia.* Arthritis Res Ther, 2009. **11**(4): p. 236.

154. Emmerson, B.T., *The management of gout.* N Engl J Med, 1996. **334**(7): p. 445-51.

155. Roch-Ramel F., G.B., *Renal transport of urate in humans . News Physiol Sci 1999; 14 : 80-84.*

156. Ishikawa, T., W. Aw, and K. Kaneko, *Metabolic Interactions of Purine Derivatives with Human ABC Transporter ABCG2: Genetic Testing to Assess Gout Risk.* Pharmaceuticals (Basel), 2013. **6**(11): p. 1347-60.

157. Becker, B.F., *Towards the physiological function of uric acid.* Free Radic Biol Med, 1993. **14**(6): p. 615-31.

158. So, A. and B. Thorens, *Uric acid transport and disease.* J Clin Invest, 2010. **120**(6): p. 1791-9.

159. N.B. Aladag, *Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbüminüri ve Serum Ürik Asit Seviyeleri Arasındaki İlişki, 2008, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul*. 2008.

160. Roch-Ramel, F. and B. Guisan, *Renal Transport of Urate in Humans.* News Physiol Sci, 1999. **14**: p. 80-84.

161. Feig, D.I., D.H. Kang, and R.J. Johnson, *Uric acid and cardiovascular risk.* N Engl J Med, 2008. **359**(17): p. 1811-21.

162. Sautin, Y.Y. and R.J. Johnson, *Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox.* Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2008. **27**(6): p. 608-19.

163. Jin, M., et al., *Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases.* Front Biosci (Landmark Ed), 2012. **17**: p. 656-69.

164. Sanchez-Lozada, L.G., et al., *Hemodynamics of hyperuricemia.* Semin Nephrol, 2005. **25**(1): p. 19-24.

165. Wallace, K.L., et al., *Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population.* J Rheumatol, 2004. **31**(8): p. 1582-7.

166. *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.NHANES-III 1988–94 reference manuals and reports Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 1996.*

167. Shoji, A., H. Yamanaka, and N. Kamatani, *A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy.* Arthritis Rheum, 2004. **51**(3): p. 321-5.

168. De Giorgi, A., et al., *Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple".* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(4): p. 640-6.

169. Adams, F., et al., *The genuine works of Hippocrates. New York, NY:Wood, 1886.*

170. Trifiro, G., et al., *Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study.* Ann Rheum Dis, 2013. **72**(5): p. 694-700.

171. Sari, I., et al., *Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey.* Rheumatol Int, 2009. **29**(8): p. 869-74.

172. Braunwald E, F.A., Kasper D, Hauser S, Longo Dan L, Jameson Larry J *Harrison's Principles of Internal Medicine,19th edition.* 2015.

173. Campion, E.W., R.J. Glynn, and L.O. DeLabry, *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study.* Am J Med, 1987. **82**(3): p. 421-6.

174. Feig, D.I., et al., *Uric acid and hypertension.* Curr Hypertens Rep, 2006. **8**(2): p. 111-5.

175. Choi, H.K. and G. Curhan, *Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease.* Circulation, 2007. **116**(8): p. 894-900.

176. Kim, S.Y., et al., *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(7): p. 885-92.

177. Newman, E.J., et al., *Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes.* Diabetes Metab Res Rev, 2006. **22**(1): p. 79-82.

178. Yao, J.K., et al., *Homeostatic imbalance of purine catabolism in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia.* PLoS One, 2010. **5**(3): p. e9508.

179. Yao, J.K. and M.S. Keshavan, *Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view.* Antioxid Redox Signal, 2011. **15**(7): p. 2011-35.

180. Bergamini, C., et al., *Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure.* Eur J Heart Fail, 2009. **11**(5): p. 444-52.

181. Lund, D.D., et al., *Protective effect of extracellular superoxide dismutase on endothelial function during aging.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009. **296**(6): p. H1920-5.

182. Freedman, D.S., et al., *Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study.* Am J Epidemiol, 1995. **141**(7): p. 637-44.

183. Tomiyama, H., et al., *Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function.* Am J Hypertens, 2011. **24**(7): p. 770-4.

184. Ho, W.J., et al., *Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia.* Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(10): p. 1929-34.

185. Fang, P., et al., *A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders.* Brain Disord Ther, 2013. **2**(2): p. 109.

186. Kim, T.S., et al., *Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease.* Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(4): p. 344-8.

187. Davis, J.W., et al., *Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease.* Am J Epidemiol, 1996. **144**(5): p. 480-4.

188. Knapp, C.M., et al., *Serum uric acid levels in optic neuritis.* Mult Scler, 2004. **10**(3): p. 278-80.

189. Hooper, D.C., et al., *Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis.* Faseb j, 2000. **14**(5): p. 691-8.

190. Christen, Y., *Oxidative stress and Alzheimer disease.* Am J Clin Nutr, 2000. **71**(2): p. 621s-629s.

191. Rinaldi, P., et al., *Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease.* Neurobiology of Aging, 2003. **24**(7): p. 915-919.

192. Euser, S.M., et al., *Serum uric acid and cognitive function and dementia.* Brain, 2009. **132**(Pt 2): p. 377-82.

193. Fang, J. and M.H. Alderman, *Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey.* Jama, 2000. **283**(18): p. 2404-10.

194. Bos, M.J., et al., *Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study.* Stroke, 2006. **37**(6): p. 1503-7.

195. Ruggiero, C., et al., *Uric acid and dementia in community-dwelling older persons.* Dement Geriatr Cogn Disord, 2009. **27**(4): p. 382-9.

196. Hozawa, A., et al., *Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study.* Atherosclerosis, 2006. **187**(2): p. 401-7.

197. Mazza, A., et al., *Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The CArdiovascular STudy in the ELderly.* Eur J Epidemiol, 2001. **17**(12): p. 1097-104.

198. Weir, C.J., et al., *Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke.* Stroke, 2003. **34**(8): p. 1951-6.

199. Short, R.A., R.J. Johnson, and K.R. Tuttle, *Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients.* Am J Nephrol, 2005. **25**(1): p. 36-44.

200. Hayden, M.R. and S.C. Tyagi, *Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle.* Nutr Metab (Lond), 2004. **1**(1): p. 10.

201. Bavaresco, C.S., et al., *Inhibition of Na+, K+-ATPase activity in rat striatum by the metabolites accumulated in Lesch-Nyhan disease.* Int J Dev Neurosci, 2004. **22**(1): p. 11-7.

202. Schretlen, D.J., et al., *Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults.* Neuropsychology, 2007. **21**(1): p. 136-40.

203. Irizarry, M.C., et al., *Plasma urate and progression of mild cognitive impairment.* Neurodegener Dis, 2009. **6**(1-2): p. 23-8.

204. NHANES-III., *Prevention., C.F.D.C.A., Centers For Disease Control And Prevention.NHANES-III 1988–94 reference manuals and reports (on CD-ROM) Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 1996.*

205. Johnson, R.J., et al., *Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?* Hypertension, 2003. **41**(6): p. 1183-90.

206. Niskanen, L.K., et al., *Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study.* Arch Intern Med, 2004. **164**(14): p. 1546-51.

207. Miller, N.J., et al., *A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates.* Clin Sci (Lond), 1993. **84**(4): p. 407-12.

208. Breteler, M.M., *Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective.* Neurobiol Aging, 2000. **21**(2): p. 153-60.

209. Zhu, X., et al., *Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis.* Lancet Neurol, 2004. **3**(4): p. 219-26.

210. Al-khateeb, E., et al., *Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians.* J Alzheimers Dis, 2015. **44**(3): p. 859-65.

211. Rinaldi, P., et al., *Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 2003. **24**(7): p. 915-9.

7.EKLER

Ek-1: Etik Kurul Karar Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2718-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Geriatrik Olgularda Serum Ürik Asit Düzeyi ile Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK Geriatri B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

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