



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

**ALZHEİMER HASTALIĞI PATOGENEZİNDE ARSENİK
VE SELENYUMUN ROLÜNÜN SAÇ VE TIRNAK
ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak KÜTÜK

KAYSERİ-2016



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

**ALZHEİMER HASTALIĞI PATOGENEZİNDE ARSENİK
VE SELENYUMUN ROLÜNÜN SAÇ VE TIRNAK
ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak KÜTÜK

**Danışman
Prof. Dr. Emel KÖSEOĞLU**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2016-6514 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI.....	7
2.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.2.1. Genetik faktörler	10
2.2.2. Patogenez ve Patofizyoloji	11
2.2.2.1. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar	11
2.2.2.2. Alzheimer ve ilişkili genetik bulgular.....	12
2.2.2.3. Kolinergik kayıp	13
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	14
2.4. AYIRICI TANI	14
2.5. TANISAL TESTLER.....	17
2.6. TARAMA TESTLERİ	18
2.7. ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA KLİNİK EVRELEME	18
2.8. PROGNOZ VE KOMPLİKASYON.....	19
2.9. TEDAVİ.....	19
2.9.1. Alzheimer Hastalığı'na yönelik tedaviler	20
2.10. ALZHEİMER HASTALIĞI İLE ARSENİK - SELENYUM İLİŞKİSİ.....	21
2.10.1. Arsenik Hakkında Genel Bilgiler	21
2.10.2. Selenyum Hakkında Genel Bilgiler	26
3. MATERYAL METOD	29
3.1. İSTATİSTİK	33

4. BULGULAR	35
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	35
4.2. ARSENİK VE SELENYUM DÜZEYLERİ	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	54
KAYNAKLAR	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	72

KISALTMALAR

AAMI	: Age Associated Memory Impairment
AAN	: American Academy of Neurology
Ach	: Asetilkolin
AH	: Alzheimer Hastalığı
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AP	: Amiloid plak
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid prekürsör protein
Ar	: Argon
As	: Arsenik
As₂O₃	: Arsenik trioksit
AS3MT	: Arsenik (III) metiltransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
Aβ	: Amiloid beta
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
Be	: Berilyum
Bi	: Bizmut
BMI	: Vücut-kitle indexi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C°	: Santigrad
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte bulunan serebral otozomaldominant arteriopati)
Cd	: Kadmiyum
Co	: Kobalt
Cr	: Krom

CRM	: Certified Reference Material
Cu	: Bakır
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOHaD	: Developmental Origins of Health and Disease (hastalıkların gelişimsel orijini)
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition
EEG	: Elektroensefalografi
Er	: Erbiyum
Fe	: Demir
FTD-ALS	: Frontotemporal demans- Amyotrofik lateral skleroz
GBÖ	: Global bozulma ölçeği
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyonperoksidaz
GSSG	: Glutatyon disülfid
GSTO1	: Glutatyon S-transferaz omega-1
Hg	: Civa
HIV	: Human immunodeficiency virus
HKB	: Hafif kognitif bozukluk
HNO₃	: Nitrik oksit
ICP-MS	: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
IL	: Interlökin
iAs	: İnorganik form arsenik
JNK3	: c-Jun N-terminal kinaz 3
KDS	: Klinik demans skalası
LCD	: Lewy Cisimcikli Demans
LDL	: Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)

Li	: Lityum
MAP	:Microtubuler associated protein
MAPK	: Mitogen-activated protein kinases
MCP-1	:Monocyte chemotactic protein-1
Mg	: Magnezyum
µg/g	: mikrogram/gram
µg/L	: mikrogram/litre
Min	: Minute
MMDT	: Mini Mental Durum Testi
Mn	: Mangan
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBH	: Normal basınçlı hidrocefali
NFY	: Nörofibriler yumak
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OD	: Otozomal dominant
Pb	: Kurşun
PET	: Positron Emission Tomography
ppb	: Parts per billion
PS	: Presenilin
Rb	: Rubidyum
Rh	: Rodyum
RNA	: Ribonükleik asit
ROC	: Receiver Operating Characteristic
rps	:Revolutions per second

Sc	: Skandiyum
Se	: Selenyum
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SVH	: Serobrovasküler hastalık
T	: Temperature
Ta	: Arriving time (ulaşım süresi)
TAUM	: Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
Tl	: Talyum
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
Y	: Yitrium
Zn	: Çinko

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Demans için DSM-IV kriterleri.....	5
Tablo 2.	Demans hastalıklarının sınıflandırılması.....	6
Tablo 3.	Kortikal ve subkortikal demansların karakteristik bulguları.....	7
Tablo 4.	Alzheimer tipi demansı için tanı kriterleri (DSM-IV).....	9
Tablo 5.	Muhtemel Alzheimer demansı kriterleri (NINCDS-ADRDA).....	9
Tablo 6.	Alzheimer Hastalığı olası risk faktörleri	11
Tablo 7.	Alzheimer Hastalığı nöropatolojisi	14
Tablo 8.	Petersen HKB kriterleri	15
Tablo 9.	Alzheimer Hastalığı klinik evreleri	19
Tablo 10.	Alzheimer Hastalığı gelişiminde arseniğin biyolojik yollarda olası etkileri.....	26
Tablo 11.	Çözünürleştirme işleminde kullanılan metod parametreleri	32
Tablo 12.	As ve Se'nin ölçülen değerlerinin CRM (Certified Reference Material) ile doğrulanması (µg/g)	32
Tablo 13.	ICP-MS cihazı için ölçüm parametreleri.....	33
Tablo 14.	Hasta ve kontrol grubu demografik verileri	36
Tablo 15.	Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri karşılaştırması.....	37
Tablo 16.	Farklı klinik evre hasta grupları ile kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeylerinin karşılaştırması.....	37
Tablo 17.	Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	38
Tablo 18.	Hasta grubunda saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyinin ilişki şeması	39
Tablo 19.	Farklı klinik evre hasta gruplarının saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	39
Tablo 20.	Tüm katılımcılarda saç ve tırnakta ölçülen As ile Se düzeylerinin ROC eğrisiyle değerlendirilmesi	40
Tablo 21.	Saç ve tırnakta ölçülen As düzeylerinin istatistiksel tanı ölçütleriyle değerlendirilmesi.....	41

ALZHEİMER HASTALIĞI PATOGENEZİNDE ARSENİK VE SELENYUMUN ROLÜNÜN SAÇ VE TIRNAK ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, farklı klinik evrelerdeki Alzheimer hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde arsenik (As) ile selenyum (Se) düzeyleri incelenerek Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve yöntem: On dört hafif, 18 orta, 8 ağır düzeyde olmak üzere toplam 40 Alzheimer hastası ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu, demans tanısı dışlanmış 40 sağlıklı kontrol vakası çalışmaya alındı. Çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, yaşadıkları çevre ve vücut-kitle indexleri (BMI) açısından anlamlı bir fark yoktu. Çalışmaya katılanların saç ve tırnaklarındaki As ve Se düzeyleri İndüktif Eşlemeli Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS) cihazı ile ölçüldü. Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarındaki As ve Se düzeylerinin sağlıklı kontrol vakalarına göre değişiklik gösterip göstermediği ve As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelendi. Bunun yanında hastalığın evrelerine göre As ile Se düzeylerinin değişimi ve birbirleriyle ilişkisi değerlendirildi. Hasta ile kontrol grubu arasında ve farklı klinik evrelerdeki hasta grupları arasında As ve Se düzeylerinin farklılığı, verilerin özelliklerine göre tek yönlü-ANOVA, Mann-Withney-U ve Kruskal-Wallis varyans analizi testleri kullanılarak değerlendirildi. Çalışma gruplarının saç ve tırnaklarında ölçülen As ile Se düzeylerinin birbiriyle ilişkileri Spearman korelasyon testi ile incelendi. Saç ve tırnakta ölçülen As ile Se düzeylerinin hastaları kontrollerden ne doğrulukta ayırt edebildiği Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisiyle analiz edildi. Ayrıca Youden indexi ile As'nin hastalık açısından belirleyici olduğu eşik (cut-off) değerler belirlenerek, bunların AH açısından spesifitesi, sensitivitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmada hem saç, hem de tırnakta ölçülen As ve Se düzeylerinin hasta grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Farklı klinik evredeki hasta grupları değerlendirildiğinde; saçta ölçülen As ve Se düzeylerinin hafif ve ağır evrelerde, orta evreye kıyasla anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.005$). Tırnak örneklerinde ise ağır evre hasta grubunda ölçülen As ve Se düzeyleri, diğer

evrelere göre anlamlı yüksek izlendi ($p<0.005$). Kontrol grubunda As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; hasta grubunun hem saç ($p=0.01$), hem de tırnak ($p<0.001$) örneklerinde As ile Se düzeyleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu tespit edildi. Bu ilişki evrelere göre değerlendirildiğinde ise, sadece orta evredeki hastaların saçlarında ölçülen As ile Se düzeyleri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.04$). Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnaklarında As ve Se düzeyleri ile çalışmaya katılanların yaşı, hastalık süresi veya vücut-kitle indexi (BMI) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. ROC analizi ile değerlendirildiğinde; saç As, saç Se, tırnak As ve tırnak Se ölçümlerinin eğri altında kalan alanlarının (AUC) hepsinin anlamlı düzeyde (>0.90) ve ayırt ediciliklerinin benzer şekilde yüksek olduğu saptandı. Saç ve tırnaktaki As düzeylerinin AH için diagnostik olan eşik değerleri saçta $1.45 \mu\text{g/g}$, tırnakta ise $1.18 \mu\text{g/g}$ olarak tespit edildi.

Sonuç: Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında As ile Se düzeylerinin anlamlı artış göstermesi, AH patogeneğinde bu elementlerin rolünün olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca As ve Se düzeylerinin ağır evre hastalarda daha yüksek izlenmesi hastalığın progresyonunda rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Hasta grubunun hem saç, hem de tırnaklarında As ile Se arasında gözlenen fakat kontrol grubunda görülmeyen pozitif ilişki, bu iki elementin AH sürecinde ilişkili olduklarını, koordine şekilde etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Bunun yanında vücutta toksik etki gösterdiği ve birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinen As'nin AH açısından belirlenen eşik değerleri, As maruziyetinin önlenmesi açısından çevresel tedbirlerin alınmasında ve ileride hastalığın gelişimini önlemede katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, arsenik, selenyum, saç ve tırnak örnekleri, klinik evre, patogene

**THE EVALUATION OF ROLES OF ARSENIC AND SELENIUM
IN ALZHEIMER DISEASE PATHOGENESIS USING
HAIR AND NAIL SAMPLES**

ABSTRACT

Objective: In this study, it is aimed to determine the relationships of arsenic (As) and selenium (Se) by examining their levels in hair and nail samples of Alzheimer Disease (AD) patients and healthy control subjects.

Materials and methods: Forty AD patients, consisting 14, 18 and 8 patients within disease stages of mild, moderate and severe respectively, and age-sex matched 40 healthy control subjects were involved into the study. There were not any difference between the study groups in regards to age, sex, education level, living environment and body mass index (BMI). As and Se levels in all participants were measured by using Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy (ICP-MS) device. The differences between the levels of As and Se in hair and nail samples of AD patients and healthy control subjects and, any significant relationship between As and Se levels were investigated statistically. The differences between As and Se levels of the patients and the control group and among the patient subgroups with different clinical stages were examined by using one way ANOVA, Mann-Withney U test or Kruskal-Wallis variance analysis tests in accordance to the properties of the obtained data. The relationships between As and Se levels in the study groups were evaluated by Spearman correlation analysis test. The precisity of hair and nail levels of As and Se in differentiating the patients from the healthy subjects was analysed with Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Additionally, by using Youden index; most probable causative levels of As in hair and nail, in other words, cut off levels were indicated and their specificity, sensitivity, positive and negative predictive levels were calculated in relation to AD.

Results: In the study, it was observed that the levels of both hair and nail As and Se levels in the patient group increased with respect to the healthy control group ($p < 0.001$). In the evaluation of patient subgroups with different clinical stages of the disease, it was found that hair As and Se levels in mild and severe stages were significantly higher than those in moderate stage ($p < 0.005$), while nail As and Se levels in severe stage were higher than those in other stages ($p < 0.005$). A positive relation between As and Se levels in both hair ($p = 0.01$) and nail samples ($p < 0.001$) was found in the patient group,

while no such a relation was present in the healthy control group. When the relations between As and Se were investigated in the patient subgroups, a significant relationship ($p=0.04$) was detected only in the moderate stage of the disease. No significant relationship of As and Se levels to age, disease duration or BMI was detected in the study groups. In ROC evaluation, it was found that area under the curve for hair As or Se amounts in hair or nail samples were all at significant level (>0.90) and their differential significance were similarly high. The cut off levels of As for the diagnosis of AD were calculated as $1.45 \mu\text{g/gr}$ for hair and $1.18 \mu\text{g/gr}$ for nail samples.

Conclusion: The increasement of As and Se levels in hair and nail samples of AD patients supports the idea that these elements take role in the pathogenesis of the disease. Additionally, the observance of more higher As and Se levels makes us to think that these elements may be important in the progression the disease. The presence of a positive relation between As and Se levels in both hair and nail samples of the patients and; the absence of a similar relation in the control group show us that these elements affect AD process in some relationed and coordinated ways. Moreover, as As is toxic to the body and a causative factor in many diseases, the calculation of cut off values of As in relation to AD diagnosis would be important for taking environmental precaution measurements and preventing the progression of AD.

Key words: Alzheimer Disease, arsenic, selenium, clinical stage, pathogenesis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Latince’de kişinin aklını yitirmesi anlamına gelen demans sözcüğü, zihin anlamına gelen mens kelimesinden türemiştir. Halk arasında *bunama* olarak bilinen, latince kullanımıyla demens, ‘var olan zihnin sonradan yok olması’ anlamı taşır (1). Demansta bilinç bozukluğundan ziyade bilişsellikte bozulmanın gözlendiği ilerleyici bir yıkım söz konusudur. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nda (DSM-IV) demans; bilinç seviyesinde bozulma olmaksızın, bellek yıkımını da içeren birçok bilişsel bozukluğun bulunması şeklinde tanımlanmıştır (2). Demansta etkilenen bilişsel işlevler öğrenme, bellek, zekâ, dil, algı, dikkat, yönelim, problem çözme, yargılama ve sosyal yeteneklerdir. Ayrıca kişilik de etkilenmektedir. Dejeneratif demansta kognisyon ve işlevsellikte ilerleyici bir kayıp vardır. En sık görülen demans tipi Alzheimer Hastalığı (AH) olup tüm demans nedenleri arasında %50-70 sıklıkta görülmektedir (3). Dünyada on beş milyondan fazla insanı etkilemektedir ve her beş yılda bir sıklığı iki katına çıkmaktadır (4). Ortalama yaşam süresinin uzaması ile artan yaşlı nüfusu, AH’nin görülme sıklığını artıran en önemli nedenlerden biridir. AH’de beyinde nörofibriler yumaklarda hiperfosforile tau ve senil plaklarda amiloid β ($A\beta$) peptid olmak üzere bölgesel olarak biriken karakteristik anormal protein agregatları ile progresif beyin atrofi gözlenmektedir (5).

AH’de etyopatogenez hala belirsizliğini korumaktadır. AH etyolojisinde çevresel, genetik, biyolojik birçok faktör suçlanmış olup, amiloid birikimi (6, 7), vasküler hasar (8-11), inflamatuvar mekanizmalar (12-14), hastalıkların gelişimsel-fetal orijini (DOHaD) (15-20) ve serbest radikal (oksidatif stress) oluşumunun (21-30) bu sürece

katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Beyindeki bu patolojik değışiklikler sonucu amiloid plak birikimi, nörofibriler yumakların gelişimi, nöronal hücre kaybı ve kolinerjik sistemin etkilediği nöroanatomik disfonksiyon, AH kliniğine neden olmaktadır. Ayrıca oksidatif strese artış, mitokondrial ve hücreşel enerji üretiminde defekt, kronik inflamatuvar mekanizmalar gibi prosesler nörodejeneratif sürece katkıda bulunmaktadır.

Arsenik (As), ‘zehirlerin kralı’ olarak bilinen, çevremizde oldukça fazla bulunan, AH ile ilişkili biyolojik yolların her biri ile bağlantılı olabileceği düşünölen bir maddedir (31). As kayalardan yer altı sularına salınan metaloid bir bileşiktir. Bunun yanında As yiyecek, su, hava ve sigarada bulunan, ayrıca pestisit ve herbisit amaçlı da kullanılan bir maddedir (32, 33). As’nin metabolizması, detoksifikasyonu ve vücuttan uzaklaştırılması çeşitli redüksiyon ve metilasyon reaksiyonlarıyla sağlanmaktadır. As ve metabolitlerinin; serbest radikal oluşturarak protein, yağ asidi, DNA ve RNA’ya hasar vererek oksidatif strese ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (34). As maruziyetinin; kemirgenlerin beyinlerinde hem antioksidan olarak görev yapan enzimlerin düzeylerini, hem de ATP sentazı azalttığı, bunun yanında lipid peroksidasyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (35-39). Ayrıca As’nin apoptoziste ve inflamasyonda görev alan enzimleri aktive ederek, ratlarda kortikal nöron hasarına ve hücre ölümüne neden olduğu saptanmıştır (40). Hayvan modellerinde As maruziyetinin, öğrenme yeteneğini ve hafızayı azalttığı gösterilmiştir (41-46). Farelere gebeliği sırasında As verilmesi yavru farelerin nörodavranışsal gelişimini yavaşlatmıştır (47). İçme suyu veya hava kaynaklı As’ye kronik maruziyetin; Tayvan, Çin, Bangladeş, Amerika, Meksika, Tayland ve Hindistan’daki çocuklarda entelektüel kapasite, zeka ve hafızada gerileme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (48). As’nin ratların (41) ve insanların (49) beyinlerinde biriktiği gösterilmiştir. As’ye bağlı beyin hasarının kümülatif yapısı Alzheimer’ın neden ileri yaşıta ortaya çıktığını ve progresif olduğunu açıklayabilir.

Selenyum (Se) ise bazı selenoproteinlerde bulunan selenosistein için gerekli esansiyel bir maddedir. Bu selenoproteinler, glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz gibi antioksidasyon ve detoksifikasyonda önemli rol oynayan enzimleri içermektedir. Se, As’nin metilasyonunu artırarak ve vücutta ‘As/Se/GSH kompleksi’ formunda, fazla As’nin safra yollarına atılımında rol oynayarak; As’nin metabolizmasında ve vücuttan atılmasında önemli bir rol üstlenmektedir (50). Bu yüzden AH gelişimi ile As ve Se

düzeyleri arasında bir ilişkiden bahsetmek doğru olacaktır. Fakat As ve Se'nin AH gelişimindeki rolü henüz net bir şekilde ortaya konamamıştır.

Bu çalışmada Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında As ve Se düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak herhangi bir farklılık olup olmadığı ve bu düzeylerin hastalığın evresine (hafif, orta, ağır) göre ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan hastalarda As ile Se düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı da değerlendirilecektir. Vücuda alındığında toksik etki gösterdiği bilinen As'nin Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında hangi değerlerde belirleyici olabileceği veya hastalığa neden olabileceği de ortaya konmaya çalışılacaktır. Böylelikle AH etyopatogenezinde rolü net olarak ortaya konamamış olan bu elementlerin hastalıkla ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına, tanının erken dönemde konarak, erken tedavi planı oluşturulmasına katkı sağlamak amaçlanmaktadır. Ayrıca anlamlı değişiklikler saptanması durumunda As ile Se'ye yönelik yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesinin ve bu yönde çalışmalar yapılmasının önü açılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İlk kez Celsus tarafından M.S. birinci yüzyılda demans terimi kullanılmıştır. Yirminci yüzyıl başlarına kadar bir akıl hastalığı tanımının karşılığı olarak kullanılmıştır. Demans, 1906'da Alzheimer ve 1908'de Pick'in otopsi raporları sonrasında organik bir beyin hastalığı tanımını almıştır. Dilimizde popüler kullanımıyla *bunama* şeklinde açıklanan demans kelimesi, latince zihin anlamına gelen mens kelimesinden türemiştir ve zihnin yitirilmesi anlamına gelir.

Demansların erken fark edilmesi, tanısı ve tedavisi için 2001 yılında 'Practice Parameters Subcommittee of the American Academy of Neurology' (AAN) adında özet halinde kanıta dayalı tıp kılavuzları yayınlanmıştır (51, 52). Bu kılavuzlarda demans tanısı için Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) (53) (Tablo 1), Alzheimer demansı için ise National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (54) tanı kriterlerinin kullanımı önerilmektedir.

Tablo 1. Demans için DSM-IV kriterleri

■ Bellek bozukluğunu ve aşağıdakilerden en az birini içeren birden fazla bilişsel bozukluğun gelişimi -Afazi -Apraksi -Agnozi -Yürütücü fonksiyonlarda bozulma
■ Kognitif bozukluklar aşağıdaki kriterleri karşılamalı -Mesleki veya sosyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olacak ağırlıkta olmalı -Önceki fonksiyon düzeyinden azalma olmalı
■ Kognitif bozukluklar yalnızca deliryum sırasında gelişirse demans tanısı konamaz. Bununla beraber, deliryum olmadığı zamanlarda demans durumu varsa; hem demans, hem de deliryum tanısı konabilir.
■ Demans etyolojik olarak genel dahili durumlarla, madde bağımlılığı ile (toksine maruz kalmayı da içerir) veya bu faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olabilir.

Özet olarak belirtmek gerekirse, bu kriterler afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulmaya neden olan diğer bilişsel alanlardan en az birinin yıkımı ile birlikte bellek yıkımını da gerektirir. En önemlisi bu yıkım hastanın mesleki veya sosyal yaşantısını etkilemeye yetecek kadar şiddetli ve zaman içinde progresif bir seyir göstermelidir. Buradan da anlaşılacağı gibi demansın ana özellikleri, günlük yaşam aktivitesini etkileyecek düzeyde birden fazla kognitif alanı etkileyen kazanılmış, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir kayıptır. DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı koyabilmek için kişide bellek bozukluğu olması gerekir, fakat bazı demans formlarında bellek bozukluğun erken dönemde gözlenmeyip hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıktığı akılda tutulmalıdır.

Demansa birçok farklı sınıflamalar olmakla birlikte ilk olarak, primer ve sekonder demans ayrımı yapılarak sonrasında alt gruplar bu iki ana başlığa göre düzenlenmektedir (Tablo 2).

Bu gruplara bakıldığında;

1- Primer dejeneratif demanslar; demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahip olup Alzheimer tipi demans başta olmak üzere demansa neden olan merkezi sinir

sisteminin nörodejeneratif hastalıklarını içerir. Yaşla ilişkili olan primer nörodejeneratif demansların, 85 yaş üzeri kişilerde prevalansı % 47 olarak tahmin edilmektedir (55).

2- Sekonder Demanslar; Altta yatan sistemik, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığı olan ve bu hastalığın seyri sırasında kliniğe demans bulgularının da eşlik etmesi durumudur. Sekonder demanslar kendi içinde temel alınan özelliğe göre (semptomatolojik, etyolojik, nöropatolojik benzerliğe göre) alt gruplara ayrılarak sınıflamalar yapılmaktadır.

Tablo 2. Demans hastalıklarının sınıflandırılması

1-Primer (Dejeneratif)	2-Sekonder
Alzheimer Hastalığı	Vasküler demans
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
Fronto-temporal demans	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL
Semantik demans	Normal basınçlı hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson hastalığı demansı	B12 vitamin eksikliği
Kortiko-bazal dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif supranükleer paralizi	Kronik karaciğer hastalığı
Huntington hastalığı	Organik çözücülere maruz kalma
Multi-sistem atrofiler	İlaçlar
Wilson hastalığı	İnfeksiyonlar
Nöroakantositoz	Herpes simpleks ensefaliti
Prion hastalıkları	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob hastalığı	Kronik menenjitler
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	HIV-demans kompleksi
Fatal familyal insomnia	Whipple hastalığı
Çeşitli pediatrik demanslar	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematoma
Gaucher hastalığı	Otoimmun-inflamatuvar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
Diğer ender demanslar	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukozan cisimcik hastalığı	Granümatöz anjitis
Arjirofilik tahıl hastalığı	Primer sinir sistemi vaskülit

Tarihsel olarak bakıldığında, demanslar ‘**kortikal ve subkortikal demanslar**’ olmak üzere anatomik geçerlilikten ziyade pratikte yarar sağlayan ikinci bir sınıflamaya tabii tutulmuştur. Kortikal-subkortikal demans kavramının, kortikal ve subkortikal patolojiler arasındaki kesin ayrımı yaptığı kabul edilmekle birlikte, patolojik değişiklikler

genellikle her iki alanda da bulunabilmektedir. Klinik olarak da net bir ayrım her zaman yapılamamakta, bazı hastalıklarda (örn: Lewy cisimcikli demans) demans ile deliryumun bir arada olduğu durumlarda her iki patern de gözlenebilmektedir. Ayrıca bazı durumlarda demans üzerine deliryum tablosu eklenmesi de ayrıca tanıda zorluklara neden olmaktadır. Kortikal ve subkortikal demansların karakteristik bulguları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Kortikal ve subkortikal demansların karakteristik bulguları

BULGULAR	SUBKORTİKAL DEMANSLAR	KORTİKAL DEMANSLAR
<i>Primer fonksiyonel lezyon</i>	Bilgi işleyişinde bozulma	Alana özgü bozukluklar (afazi, apraksi, agnozi)
<i>Bilişsel hız</i>	Yavaş	Normal
<i>Bellek kusuru</i>	Bulup getirme (geri çağırma ipucu veya tanıma ile sağlanabilir)	Kayıtlama/depolama (tanıma belleği zayıf)
<i>Nöropsikiyatrik semptomlar</i>	Apati, depresyon	Depresyon daha az
<i>Motor anormallikler</i>	Dizartri, ekstrapiramidal	Nadir, “gegenhalten”
<i>Patoloji</i>	Talamus ve striatumda belirgin değişiklikler	Kortikal assosiasyon alanlarında belirgin değişiklik
<i>Demans örneği</i>	Progresif supranükleer palsi	Alzheimer Hastalığı

2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI

İlk kez 1907 yılında Alman bir psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer, senil plaklar ve nörofibriler yumaklarla karakterize ilerleyici kognitif yıkımı, konuşma ve davranış değişikliği olan 51 yaşındaki bir kadın hastayı rapor etmiştir. AH’ye yirminci yüzyılın ilk yarısına kadar presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Sonraki yıllarda Blessed ve arkadaşları, 1968 yılında yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patolojisi arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir (56).

AH’de yeni bilgileri öğrenmede zorluğun gözleendiği, kısa dönem hafıza kaybı bulunmaktadır. Hastalığın hafif ve orta evrelerinde uzak geçmişteki iyi öğrenilmiş

materyallerin geri çağırılması nispeten korunmuş gibi gözükürken, yeni bilgiler hafızaya yeterli bir şekilde alınamaz. Yapılan incelemelerde, uzaktaki olayların geri çağırımında da olayların tarih ve zamansal akışı sırasında çoğu zaman aksama olmaktadır. İleri evrelerde ise iyi öğrenilmiş bilgi ve becerilerin geri çağırılmasında bile ağır kayıplar mevcuttur.

Bunun yanında AH'de dil bozuklukları da gözlenir. Hastaların spontan konuşma sırasında kelime bulmada zorluk yaşaması dikkat çeker. Hastaların zamanla kelime dağarcığı azalmaya başlar ve anlatacağı şeyleri dolaylı olarak anlatmaya çalışır duruma gelir. Kelime bulma güçlüğü nedeniyle konuşmaları kesintiye uğrayabilir.

Fiziksel güç ve koordinasyonda herhangi bir bozukluk olmamasına rağmen öğrenilmiş anlamlı hareketleri ve becerileri gerçekleştirme yeteneğinin azalması anlamına gelen apraksi, neredeyse tüm Alzheimer'lılarda hastalığın özellikle ileri dönemlerinde sıkça gözlenir. Bununla birlikte apraksiye ek olarak spasyal agnozi, prosopagnozi ve vizüel obje agnozisi gibi vizüel fonksiyonlarda bozulma da çoğu ileri evre Alzheimer hastalarında gözlenen diğer klinik bulgulardır. Bazı yürütücü fonksiyonlarda (planlama, organize etme, sıraya koyma ve soyutlama gibi) özellikle ileri evrelerde bozulmalar gözlenir. Ayrıca hastalar genellikle ya hastalığının farkında değildir ya da hastalığını kabul etmek istemez. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde psikoz ve ajitasyon gibi davranışsal problemler de ortaya çıkar. Daha sonra görsel içerikli halüsinasyonlar ve kendinin aldatıldığı, zarar verileceği düşüncesi gibi paranoid özellikli delüzyonlar kliniğe eklenir.

Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı histopatolojik olarak konmakla birlikte, Alzheimer tipi demans için tanı kriterleri (DSM-IV) (Tablo 4) ve muhtemel Alzheimer demansı kriterleri (NINCDS-ADRDA) (Tablo 5)'de belirtildiği gibidir.

Tablo 4. Alzheimer tipi demansiçin tanı kriterleri (DSM-IV)

A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:
1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması) 2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri: a. Afazi (dil bozukluğu) b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma) c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük) d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)
B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.
C. Progresif seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici bilişsel yıkım özelliklerindedir.
D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:
1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü) 2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu) 3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar
E. Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.
F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

Tablo 5. Muhtemel Alzheimer demansı kriterleri (NINCDS-ADRDA)

1. Muayene ile gösterilen ve objektif testlerle dokümente edilen demans.
2. İki veya daha fazla kognitif alanda bozukluk.
3. Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme.
4. Bilinç bozukluğu yok.
5. Başlangıç 40 ve 90 yaşları arasında.
6. Kognisyonda ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik hastalıklar veya diğer beyin hastalıklarının bulunmaması.
7. Aşağıdakilerle tanının desteklenmesi a. Afazi, apraksi, agnozi (özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma) b. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış tarzlarında değişiklik c. Benzer bozukluklara ilişkin aile öyküsü d. Uyumlu laboratuvar bulguları (serebral atrofi gibi) e. Kesin tanı: Muhtemel AH klinik kriterleri ve histopatolojik kanıt

2.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Genetik faktörler

Dünya genelinde özellikle yaşlı popülasyonda yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan AH'nin etyopatogenezi hala aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir (57). Bir, 14 ve 21. kromozom ile ilişkili erken başlangıçlı ailesel otozomal dominant (OD) AH tanımlanmıştır. Birinci derece yakınlarında AH hikayesi olan fakat OD aile hikayesi olmayan bireylerde yaşlıtlarına göre AH görülme sıklığı iki-dört kat artmaktadır. İki veya daha fazla sayıda birinci derece akrabasında demans öyküsü olan kişilerde ise AH gelişme riski normale göre 40 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir (58). Geç başlangıçlı familyal ve sporadik AH için 19. kromozomda lokalize olan APOE-e4 alleli artmış risk teşkil etmektedir. Ayrıca Down sendromlu (21. Kromozom fazlalığı olan) hastaların hemen hepsinde ileri yaşlarda AH'nin nöropatolojik değişiklikleri görülmektedir. Bu hastaların çoğunda demans bulguları klinik olarak da eşlik eder. Ailede down sendromu öyküsü olması da AH gelişimi açısından risk faktörüdür (59). Yapılan çalışmalar AH'nin multifaktöryel bir hastalık olduğunu, etyopatogeneizde rol alabilecek birçok etkenin olduğunu göstermektedir. Bu etkenler aynı zamanda hastalığın gelişme riskini de artırmaktadır. Tablo 6'daki faktörler kognitif yıkımda artışa en fazla katkıda bulunan faktörlerdir (60).

60 yaş öncesinde başlayan (erken başlangıçlı AH) hastaların % 50'sinden fazlasında aile öyküsünün olduğu rapor edilmiş olup, bu vakaların hemen hepsinde OD kalıtım paterni saptanmıştır (61). Aile öyküsü, yaş ve kadın cinsiyet dışında kesinleşmiş risk faktörü bulunmamaktadır. 'Oregon Brain Aging' çalışmasında yaşlanmayla beyinde kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı belirtilmiştir. Bu çalışmada yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim düzeyi, APOE4 alleli varlığının bilişsel kapasite üzerinde etkili risk faktörleri oldukları tespit edilmiştir (62).

Tablo 6. Alzheimer Hastalığı olası risk faktörleri

1. İleri yaş	13. Hipertansiyon
2. Aile hikayesi	14. Homosistein
3. Apolipoprotein E4 alleli	15. Diyabet
4. Down sendromu	16. Vitamin B12 eksikliği
5. Düşük eğitim seviyesi	17. Dislipidemiler
6. Sık kafa travması	18. Hipotiroidizm
7. Kadın cinsiyet	19. Enfeksiyonlar
8. Nörotoksinler, sigara, alkol	20. Serum demir yüksekliği
9. Serebrovasküler hastalık	21. Ferritin yüksekliği
10. Östrojen kullanımı koruyucu	22. C-reaktif protein yüksekliği
11. NSAİİ koruyucu olabilir	23. Folat eksikliği
12. Miyokard infarktüsü	24. Menapoz

2.2.2. Patogenez ve Patofizyoloji

2.2.2.1. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar

AH patogenezinde; 42 aminoasitli amiloid- β ($A\beta$) peptidinden oluşan ekstraselüler plaklar ve hiperfosforile tau proteinlerinin oluşturduğu intraselüler nörofibriler yumaklar (NFY) iki önemli faktör olarak rol oynamaktadır. Temel patolojik bulgular olan amiloid plaklar (AP) ve NFY'nin yanı sıra intraserebral ve intravasküler amiloid protein depozitleri (amiloid anjiopati), hirano cisimcikleri ve granulovakuoler dejenerasyon da gözlenen diğer patolojik değişikliklerdir.

Amiloid plakların çapları 15 μ ila 100 μ arasında değişmekte olup korteks, amigdala ve hipokampus gibi limbik nukleuslar boyunca dağılım gösterirler. Kognitif yıkımın şiddetiyle AP, NFY ve sinaptik kaybın miktarı yakın ilişki göstermektedir. Oluşan plakların primer komponenti β amiloid proteinidir. $A\beta$, amiloid prekürsör protein (APP) olarak bilinen ve 21. kromozomda kodlanan daha büyük bir proteinden köken almaktadır. Prekürsör protein, sekretaz enzimleri tarafından proteolize olur. Bu enzimler; alfa-sekretaz, beta-sekretaz ve gama-sekretaz olarak bilinmektedir (63, 64). APP iki yolla metabolize edilmektedir. Amiloidojenik olmayan ilk yolda APP, transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki bölgeden alfa-sekretaz enzimi tarafından kesilir. Bu kesim sonrasında oluşan uzun, çözünebilir α -APP_s fragmanı, ekstrasellüler aralığa salınır. Amiloidojenik olan ikinci yolda ise APP, iki aşamalı enzimatik reaksiyonlara maruz kalır. APP, ilk olarak beta-sekretaz enzimi tarafından kesilerek 99 aminoasit rezidülü c-terminal parça oluşur. Bu parça gama-sekretaz enzimi

ile reaksiyona girerek A β 'yi oluşturur. Oluşan A β peptidinin uzunluğunu gama-sekretaz enzimi belirlemektedir. Gama-sekretaz ile proteoliz gerçekleşince A β 40 ve A β 42 adında iki peptid meydana gelir. Bunlardan özünürlüğü az olan, amiloid depozitlerinde ve hastalığın patogenezinde esas suçlanan form A β 42 dir. Amiloid-beta peptid monomeri diğerleriyle bağlanarak oligomerler oluşturur ve hastalığın tüm formlarında amiloid birikimi gerçekleşir.

Yaşla birlikte bir miktar amiloid depoziti meydana gelebilir. Pek çok yazar daha sonra bu plağa karşı gelişen reaksiyonun AH'ye spesifik tetikleyici bir olay olduğunu savunmaktadır. AH patogenezinine yönelik bu modelde makrofajlar, solubl beta-amiloide karşı reaksiyon gösterirler ve gelişen bu inflamatuvar kaskad ise nöronal ölümle sonuçlanır (Tablo 7).

NFY'ler, nöronların içinde bulunan fibriler intrasitoplazmik yapılardır. Çift helikal yapıda olması NFY'nin AH'deki ayırd edici özelliğidir. Demansı olmayan yaşlı bireylerin beyinlerinde de az miktarda nörofibriler yumak bulunabilir. Nörofibriler yumakların belirlenen protein komponentleri; mikrotübüler komponentler, tau (microtubular associated protein-MAP) ve ubiquitin'dir. Hiperfosforile tau proteini esas komponenti oluşturmaktadır. Ubiquitin'in ise proteolitik süreçte görev alan sinyal peptid olduğu düşünölmektedir. Tau proteinin anormal fosforilizasyonu NFY patogenezinine katkıda bulunur. NFY, AH'ye spesifik olmamakla birlikte ilk olarak hipokampal yapılarda ortaya çıkar, sonrasında tüm serebral kortekste görölebilir. Bunun yanında bazı fronto-temporal demans çeşitlerinde, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, progresif supranökleer palsi gibi pek çok diğer dejeneratif hastalıklarda da tau protein patolojisi bulunmaktadır.

2.2.2.2. Alzheimer ve ilişkili genetik bulgular

Amiloid prekürsör protein (APP) ve presenilin (PS) genlerinde mutasyonların varlığının saptanması ile hastalığın patofizyolojisi anlaşılmaya başlanmıştır. En sık 21. kromozomda genetik anomali saptanmış olup, bu mutasyon APP oluşumunu etkilemektedir. 14. ve 1. kromozomlardaki mutasyonlar ise diğer sık görölen mutasyonlar olup, sırasıyla PS-1 ve PS-2 oluşumunu etkilerler (65). PS-1 mutasyonu olanlarda beyinde A β 42 miktarı en fazlayken, PS-2 mutasyonu olanlarda daha az, sporadik olgularda ise en az saptanmıştır. 60 yaş altında demans başlaması, erken başlangıçlı olarak kabul edilir. PS-1 mutasyonu olan ailelerde erken başlangıçlı demans

gelişme eğilimi artar. PS-2 mutasyonlularda ise 40-75 yaş gibi daha geniş bir başlangıç yaş aralığı vardır (66, 67). Ayrıca erken başlangıçlı AH'de APP gen mutasyonu daha fazla görülmektedir (68). Son zamanlarda PS-1 geninin otozomal dominant AH ile ilişkili olan gama-sekretazı kodlayan gen olduğu düşünülmektedir (69). Bunun yanında 19. kromozomda kodlanan, üç izoformu ($\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$) olan 299 aminoasitli bir protein olan apolipoprotein E (APOE), yatkınlığa neden olan risk faktörüdür. APOE' nin $\epsilon 4$ alleli aterosklerozun yüksek riskine ek olarak total kolesterol ve LDL'nin yüksek plazma konsantrasyonlarıyla ilgilirken, $\epsilon 2$ formu düşük plazma kolesterolüyle ilişkilidir. $\epsilon 4$ alleli varlığı hem sporadik, hem de geç başlangıçlı AH için majör bir risk faktörüdür. AH riskini artırdığı uluslararası olarak kabul görmüş olan tek genetik gösterge APOE- $\epsilon 4$ 'dür (70). Hastalık gelişim riski tek $\epsilon 4$ alleli taşıyanlarda 2-4 kat, iki $\epsilon 4$ alleli taşıyan kişilerde ise ortalama 12 kat artmaktadır (71). Demans başlangıç yaşı, gen-doz bağımlı olarak $\epsilon 4$ genotipi miktarına göre, allel başına 7-9 yıl önceye gelir (72). Bu sebeple erken başlangıçlı AH'nin sık görüldüğü ailelerde aile bireylerine genetik danışmanlık verilmelidir.

2.2.2.3. Kolinerjik kayıp

Serebral korteks ve hipokampusta asetilkolin (ACh) sentezi için gerekli biyosentetik enzim olan kolin asetiltransferaz aktivitesinde %50-90 azalma, biyokimyasal olarak demans patogenezinde gözlenen en belirgin değişikliktir (73). ACh düzeyi ile bellek ve dikkat arasında sıkı bir ilişki vardır. AH'de presinaptik nikotinik reseptörlerde ve muskarinik tip 1 kolinerjik reseptörlerde azalma gözlenmektedir (74). Dopamin, norepinefrin, serotonin gibi diğer nörotransmitter düzeyleri de değişmektedir ve bu değişikliklerin AH'deki yürütücü işlev bozuklukları gibi kognitif olmayan birçok semptomun gelişme nedeni olabileceği düşünülmektedir (75).

AH'de hipokampus ve temporal korteksin derin tabakalarında daha belirgin olmak üzere yaygın kortikal bir kayıp söz konusudur. Bilişsel yıkımın en önemli sebebi nöron ve sinaps kaybıdır (76).

Tablo 7. Alzheimer Hastalığı nöropatolojisi

Nörofibriler yumaklar (NFY)
Amiloid plaklar (AP)
Nöron kaybı
Dendritik ve aksonal değişiklikler
Sinaps kaybı
Gliozis - inflamasyon
Kolinerjik innervasyonun kaybı
Diğer nörotransmitter kayıpları

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

AH görülme sıklığının ilerleyen yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Bir yıl içinde gelişen yeni vaka sayısı; 75 yaş altında %1-4, 75-84 yaş arasında %19, 85 yaş üstünde ise %47 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı 65 yaşından sonra her beş yılda bir ikiye katlanır. Kadınların yaşam sürelerinin erkeklerden fazla olması ve demansa karşı koruyucu olduğu düşünülen östrojen hormonu seviyesinin menapozla birlikte düşmesi nedeniyle AH görülme oranı kadınlarda daha fazladır (77).

2.4. AYIRICI TANI

AH'de demans semptomları sinsi başlangıçlı olup klinik olarak fark edilmesinden yıllar önce başlar. Hafif kognitif bozukluk (HKB), son zamanlarda ortaya çıkan bir kavram olup yaşla birlikte olan hafıza bozukluğundan 'Age Associated Memory Impairment' (AAMI) daha ciddi derecede, tespit edilebilir bellek kayıpları olan, ancak demans tanısı koyacak kadar fonksiyonel kaybı olmayan vakaları tanımlamaktadır. HKB'si olan kişilerin yılda %10-15 kadarı AH'ye dönüşmektedir. Petersen HKB tanı kriterleri 1994 yılında ortaya konmuş olup hafif kognitif bozukluk tanısında halen kullanılmaktadır (Tablo 8) (78, 79).

Tablo 8. Petersen HKB kriterleri

Hastanın bellek kaybının subjektif olması
Semptomların hasta yakını tarafından doğrulanması
Günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel defisit olmaması
Yaş ve eğitim durumuna göre bellek bozukluğunun saptanması
DSM-IV'e göre demansın olmaması

Hafif kognitif bozukluğun tedavisindeki asıl amaç, semptomları iyileştirmek ve ilerlemeyi yavaşlatmak olup tam anlamıyla kanıtlanmış bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır (80).

Fonksiyonel kaybın nedeni araştırılırken, demansiyel olmayan durumlar (deliryum ve depresyon gibi) dışlanmalıdır. Depresyon, AH gelişimine zemin hazırlayabilir ya da AH ile birlikte bulunabilir. Depresyon öyküsü artmış demans riskiyle ilişkilidir (81).

Deliryumda ise en sık dikkat bozukluğu veya dikkatin işleyişinde dalgalanmalar gözlenir. Deliryum akut veya subakut, dalgalı seyir gösteren ve geri dönüşümlü olan bir durumken; demans kronik, ilerleyici, geri dönüşümsüzdür. Fakat bazı durumlarda bu ayrımları kesin olarak yapmak oldukça güçtür. Çünkü her iki klinik birbiri içine geçerek tabloyu karmaşık bir hale getirebilir. Bunun yanında demans hastalarında deliryuma eğilim artar.

İlerleyen yaşlarda kognitif kayba katkıda bulunabilecek ilaç ve madde kötüye kullanımı ile alkol kullanımı gibi durumlar her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Birçoğu tedavi edilebilir olan, klinik olarak AH ile karışabilecek demans nedenlerinin (B12 vitamin eksikliği, hipotiroidizm, nörosifiliz, AIDS ve stroke gibi) ayırıcı tanıları yapılmalıdır.

Frontotemporal Demans'ın (FTD) da bazı Alzheimer demansı hastalarının davranış değişiklikleri gibi frontal-tip semptomlar sergilemesi nedeniyle ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. FTD'li hastalarda dil bozukluğu, disinhibisyon, impulsivite ve apatiyi içerecek özellikte anormal sosyal ve toplumsal davranışlar görülür.

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), özellikle psikoz ve parkinsonian motor bulgular ile birlikte demansiyel semptomları da olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gereken bir hastalıktır. LCD'de erken dönemde çoğu görsel içerikli olan halüsinasyonlar sık görülür.

Vasküler demans yaşlı bireylerde görülen demansın %10-30'undan sorumlu olup, demans ile serebrovasküler olayın varlığı ve bu ikisi arasında bir birlikteliğin bulunması ile tanınabilir. Serebrovasküler patolojilerin birkaç tipi vasküler demans ile sonuçlanabilir. Çoğul serebral emboliler, özellikle kortekste multifokal infarktlara yol açarak vasküler demans gelişimine neden olabilir. Uzun süreli hipertansiyon; arteriyollerde fibrinoid nekroza neden olarak bazal ganglionlarda, talamus ve derin beyaz cevherde laküner infarktların gelişmesine, periventriküler ve derin beyaz cevherde iskemik demiyelinizasyona (Binswanger hastalığı) yol açar. Kortikal infarktlar korteksin üstlendiği işlevlerin kaybı ile (afazi, apraksi, agnozi gibi) sonuçlanırken; subkortikal infarktlar subkortikal demans sendromuna yol açmaktadır (Tablo 3). Vasküler demansın subkortikal formunda, piramidal tutulumun yanında parkinsonizm gibi ekstrapiramidal tutulum da sıklıkla görülür. Stratejik infarktlar; çoğul kognitif işlev bozukluğuna yol açan, kritik yerleşim gösteren küçük infarktlardır. Angular girus sendromu, stratejik infarkt tipi demansların en sık görülen örneğidir. Aleksi, agrafi, anomi, akalkuli, sağ-sol ayrımında bozulma, parmak agnozisi, ideomotor apraksi ve sözel bellek bozukluğu ile karakterizedir. Vasküler demansta nöropsikiyatrik bozukluklar da sık görülür. Depresyon ve psikoz hastaların yaklaşık yarısında gözlenir. Vasküler demansta apati ve irritabilite de sık izlenen bulgular arasında olduğundan, AH ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulması gerekmektedir (82).

Geç dönem Creutzfeldt-Jacob hastalığı da AH ile karışabilmektedir. AH'den çok daha hızlı progresyon gösteren ve birkaç yıl içinde hastanın ölümüne neden olan prion hastalığında, erken dönemde myoklonusların görülmesi de ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Normal basınçlı hidrosefali (NBH), 1965 yılında ilk olarak Hakim ve Adams'ın tanımladığı spesifik bir sendromdur. Normal BOS basıncına, ventriküllerde genişlemenin eşlik ettiği beraberinde demans, yürüme bozukluğu ve idrar inkontinansı da içeren klinik triad ile ortaya çıkar. Klinik bulguların BOS boşaltılması ile birlikte gerilediği bildirilmiştir (83).

2.5. TANISAL TESTLER

Demans şüphesi olan hastaları değerlendirirken dikkatli bir fiziksel ve nörolojik muayene ile kognitif ve kognitif olmayan semptomların yanında hafıza, dil ve vizuospanyal kayıpları belirlemek için mental durum testlerinin uygulanması esastır. Bellek problemleri ve spesifik kognitif değişiklikleri olan bir bireyde AH tanısına yaklaşım NINCDS-ADRDA kriterlerinde belirtilmektedir (Tablo 4) (54). Klinik paternin tanımlanması tanıda esas önemli olan noktadır (84). Laboratuvar testleri ile total biyokimya, özellikle tiroid fonksiyonlarını içeren hormon testleri, vitamin B12 düzeyinin değerlendirilmesi ve psikometrik testler ile kognitif fonksiyonların incelenmesi ayırıcı tanı açısından oldukça gereklidir. Ayrıca olası demans gelişebilecek bireyleri tanımlamada presemptomatik nöropsikolojik testler yardımcı olabilir (85). Demans kliniği oluşturabilecek yapısal lezyonları dışlama amacıyla (serebral infarkt, neoplazm, ekstraserebral sıvı kolleksiyonu ve hidrocefali gibi), Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)'de Alzheimer hastalarında tipik olarak yaygın bilateral hipoperfüzyon bulguları görülür. Elektroensefalografi (EEG) erken evrelerde normal olabilir ancak zamanla jeneralize yavaşlamaya doğru bir eğilim gözlenir. Günümüzde glukoz kullanımı, kan akımı ve yeni yöntemlerle amiloid birikimi esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan Positron Emission Tomography (PET), AH'de erken tanı ve diğer demans tipleriyle ayrımının yapılmasında sıkça kullanılmaya başlanan bir yöntemdir.

BOS incelemesinde AH'de A β 42 düşük, tau ise yüksektir. Bu bulgunun tanisal sensitivitesi %60-90, spesifitesi %70-96'dır. Fakat diğer taupatilerde de benzer sonuçlar görülebilir. Günümüzde bu yöntem, AH tanısında antemortem en duyarlı test olarak kabul edilir. A β hem serumda, hem de BOS'da bakılabilirken tau düzeyi serumda değerlendirilememektedir (86).

AH'de kesin tanı ya otopsi ile ya da demans öyküsünün yanında biyopsi ile beynin spesifik bölgelerinde plak ve yumak sayılarının belli düzeyde olmasıyla konulur. Biyopsi sonucunun negatif gelmesi, AH'yi dışlamadığı gibi hastalıktaki tedavi planını da değiştirmemektedir. Bu nedenle tanı için genel olarak, biyopsi tavsiye edilmez (74).

2.6. TARAMA TESTLERİ

Demans yönünden hiçbir yakınması olmayan kişilere tarama yapılmasının yararı tartışmalıdır. Fakat ileri yaş grubunda, hafıza ile ilgili yakınmaları başlayan hastaların, kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu amaçla Mini Mental Durum Testi (MMDT), saat çizme testi, üç nesne hatırlama testi kullanılmaktadır. MMDT; erken geri çağırma, geç geri çağırma, konsantrasyon, hesap yapabilme, dil ve visuospsyal yetilerin değerlendirilip 30 puan üzerinden skorlandığı bir testtir. Testin puanlarının yaşa ve eğitim durumuna göre standardizasyonu yapılırsa sensitivitesi %82, spesifitesi ise %99'a çıkar (87).

2.7. ALZHEİMER HASTALIĞI'NDA KLİNİK EVRELEME

AH'de yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi bulunmaktadır: Global Bozulma Ölçeği (GBÖ) ve Klinik Demans Skalası (KDS).

GBÖ, AH'ye özgü olması nedeniyle Alzheimer dışı demanslarda kullanılamaz. GBÖ evreleri, 1 ila 7 arasında değerlendirilir. GBÖ-1; herhangi bir yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelmektedir. GBÖ-2; Age Associated Memory Impairment (AAMI), GBÖ-3 ise hafif kognitif bozukluğa karşılık gelir. GBÖ 4, 5, 6, 7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evrelerini temsil eder.

KDS'de bellek yine merkezi bir önem teşkil etmekle birlikte, çok eksenli yapısıyla diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. KDS skorları 0, 0.5, 1, 2, 3 olarak sıralanır. KDS 0, AAMI'yı da içine alacak şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. KDS 0.5, hafif kognitif bozukluğa karşılık gelir ve 'kuşkulu demans' evresi olarak adlandırılır. KDS 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evreleri belirtir (Tablo 9).

Tablo 9. Alzheimer Hastalığı klinik evreleri

1. Erken evre
• İlerleyici günlük hayatı etkileyen unutkanlık • Kelime bulmada güçlük, afazi • Kişilik değişikliği • Hesaplama zorlukları • Eşyaları kaybetme, yerini karıştırma, uygunsuz yerlere koyma • Soruların veya cümlelerin tekrarlanması • Hafif oryantasyon bozukluğu
2. Orta evre
• Unutkanlıkta artış • Afazide artış, uygunsuz kelimeler kullanma • Temel günlük yaşam aktivitelerinde, öz bakımda bozulma • Kişilik değişikliği • Akrabaları, arkadaşları hatırlayamama • İletişim kurmakta zorluklar • Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar; ajitasyon, anlamsız gezinme, hallusinasyon gibi
3. İleri evre
• Beslenmede bağımlılık • Üriner ve fekal inkontinans • Mobilite problemleri, yatağa bağımlılık • Konuşamama

2.8. PROGNOZ VE KOMPLİKASYON

Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanılı hastaların ortalama yaşam süreleri sekiz yıldır. Fakat bu süre 15 yıla kadar uzayabilmektedir (88).

İleri evre Alzheimer hastalarının çoğu immobilizasyona bağlı dekübit ülserleri, akciğer ve idrar yolu enfeksiyonları, aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

2.9. TEDAVİ

AH tedavisinde bazı temel noktalardan bahsetmek mümkündür. Bunlar; kolinesteraz inhibitörleri, nöroprotektif yöntemler, farmakolojik olmayan yöntemler, psikofarmakolojik ajanlar, genel sağlığı korumaya yönelik aktiviteler ile klinisyen, hasta yakınları veya bakıcılar arasındaki işbirliğidir.

AH'nin patogenezi ve patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konulamamış olmasından, bugün için yeterli ve tam önleyici bir tedavi bulunmamaktadır (89). Alzheimer Hastalığı'nda tedavi; kognitif kapasiteyi korumaya ve güçlendirmeye, hastalık seyri

sırasında gelişen psikiyatrik rahatsızlıklara, hasta ve bakıcı eğitimine, yaşam kalitesinin korunmasına ve arttırılmasına yönelik yapılmaktadır. İlk muayeneden itibaren hekim; hastalığın prognozunun 2-10 yıl olabileceğini, tedavilerin yetersiz kalabileceğini fakat belirgin faydasının olacağını hasta ve hasta sahipleri ile paylaşmalıdır. Hastanın takibi, bakımı ve rehabilitasyonunda güçlüklerin görülebileceği açık bir şekilde konuşulmalı ve bilgilendirilmelidir (90).

AH'nin küratif bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Temel sorun, kolinerjik sistemde azalma ve glutamat toksisitesindeki artış sonucu nöron kayıplarının gelişmesidir. Kolinerjik etkinliğin arttırılması (kolinesteraz inhibitörleri) ve glutamat toksisitesinin azaltılması (memantine) hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ile hastanın yaşam kalitesinde düzelmeye sağlarken, nöron kaybını geri getirmez (78, 91).

Uygun beslenme stratejilerinin geliştirilmesi, fiziksel ve mental aktivitenin devamının sağlanması, hastanın diğer sistemik hastalıklarının tedavisinin düzenlenmesi, merkezi sinir sistemini olumsuz etkileyen ilaçlardan kaçınılması, geri dönüşlü demans nedenlerinin tedavisi, ayrıca infeksiyon, kardiyovasküler hastalık, subdural hematom, ağrı, epilepsi, uyku bozukluğu gibi araya giren hastalıkların tedavisinin düzenlenmesi AH'nin tedavisinde önemli yer tutar (92).

Bazı yayınlarda yüksek homosistein düzeylerinin Alzheimer demansı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (78). Sülfür içeren homosisteinin DNA zincir kırıkları oluşturarak nörotoksik etki yaptığı düşünülmektedir. Yapılan birçok kesitsel ve vaka-kontrol çalışmalarında yüksek kan homosistein düzeyleri ile düşük B12 vitamini ve folat seviyelerinin demans ile ilişkisi rapor edilmiştir (93). B12 vitamini, B6 vitamini ve folik asit kullanımının; homosistein düzeyini düşürerek AH'de etkili olabileceği görüşü ortaya atılmıştır.

2.9.1. Alzheimer Hastalığı'na yönelik tedaviler

Günümüzde Alzheimer Hastalığı'na yönelik kullanılan tedavi seçenekleri şunlardır:

- A.** Kolinerjik etkili ilaçlar: Asetilkolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin, galantamin, tacrine)
- B.** Glutamat toksisitesini azaltan ilaçlar: Memantine
- C.** Metabolik ve vasküler etkili ilaçlar

1. Antioksidanlar (vitamin E ve C, ginkgo biloba ekstreleri, ginseng ekstreleri, pentoksifilin, idebenon, selenyum...)
2. Nootropikler (pirasetam, oxaricetam, aniracetam, etiracetam, pramiracetam)

D. Büyüme faktörleri: Sinir hücresi büyüme faktörü

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

F. Olası ilaçlar: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), östrojen, statinler

G. Davranışsal semptomlara yönelik ilaçlar: Nöroleptikler, antipsikotikler (risperidone, olanzapin, ketiapin, klozapin), benzodiazepinler (diazepam, oxazepam, klonozepam, lorazepam), antikonvulzanlar (karbamazepine, valproik asit), antidepresanlar (serotonin geri alım inhibitörleri-sertralin, sitalopram ve trisiklik antidepresanlar)

2.10. ALZHEİMER HASTALIĞI İLE ARSENİK - SELENYUM İLİŞKİSİ

Beyinde amiloid plak birikimi, nörofibriler patolojilerin gelişimi, nöronal hücre kaybı ve kolinerjik sistemin etkilendiği nöroanatomik disfonksiyon; Alzheimer Hastalığı olan kişilerde gözlenen patofizyolojik değişikliklerdir. Bunun yanında oksidatif stresteki artış, mitokondrial ve hücrel enerji üretimindeki defekt, kronik inflamatuvar mekanizmalar gibi prosesler nörodejeneratif sürece katkıda bulunur. Bu prosesler hastalık süresi boyunca beyin birçok bölümünü etkiler ve çeşitli fonksiyon alanlarında zihinsel performansın artan bir şekilde bozulmasına yol açar. İlerleyici kognitif yıkıma neden olan bu süreçte As ve Se gibi bazı elementlerin potansiyel risk faktörü olabilecekleri öne sürülmüştür.

2.10.1. Arsenik Hakkında Genel Bilgiler

Arsenik (As) ‘zehirlerin kralı’ olarak bilinen, çevremizde oldukça fazla bulunan, Alzheimer gelişimine neden olan biyolojik yolların her biri ile ilişkili olabilecek bir maddedir (31). As kayalardan yer altı sularına salınan metaloid bir bileşiktir. As’nin çevrede antropojenik (insanların neden olduğu) olarak bulunması, başlıca pestisit ve herbisit şeklinde kullanımına bağlıdır (32). Ayrıca As; yiyecek, su, hava ve sigarada da bulunmaktadır (33). İçme suyundaki As, insan maruziyetinin ana nedenidir. Amerika’da

1942-2006 yılları arasında çevre koruma merkezlerince içme sularındaki kabul edilebilir maximum As düzeyi 50 µg/L olarak belirlenmiştir. Bu düzeylerde As'nin kanser riskini 100 kat artırdığının gösterilmesi üzerine 2006 yılından itibaren bu düzey 10 µg/L'ye çekildi. Fakat hala bazı kırsal kesimlerde ve arıtmaların tam yapılamadığı yerlerde yüksek As düzeyli sular kullanılmakta ve içilmektedir (94). Ayrıca yiyeceklerde bulunan As de maruziyetin başlıca sebeplerindendir. Amerika'da yiyeceklerle tahmini As alımı infantlarda 2 µg dan, 60-65 yaşlarında 92 µg dozlarına kadar çıkmakta olup bunların %17-24'ü inorganik formudur. As'nin inorganik formu, organik formuna göre çok daha toksiktir (95). Bazı balık türleri, tavuk ve pirinç gibi gıdalar inorganik As içermekte olup diyet yoluyla maruziyette önemli rol oynamaktadır (96, 97). Bunun yanında endüstriyel çalışanlar başta olmak üzere ilgili çevrede yaşayanlar bakır, kurşun, ahşap işleyen ve kömür kullanılan fabrikalardan havaya salınan As ve bileşiklerine maruz kalmaktadır.

Arseniğin biyotransformasyonu ve Alzheimer gelişimi üzerine etkisi

Arsenik çevrede temel olarak arsenit ve arsenat şeklinde inorganik formda bulunmaktadır. Bu formları hava, su, yiyecekler dahil çevrede yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Vücutta ise As, redüksiyon ve metilasyon reaksiyonlarına uğramaktadır. Redüksiyon; GSH veya diğer tiollerin varlığında redüktazlarla ile sağlanmaktadır. Metilasyon ise S-adenozil metiyonin varlığında metiltransferazla sağlanmaktadır (98, 99). Redüksiyon ve metilasyonun asıl etkisi detoksifikasyonu sağlamaktır. Metiyonin ve GSH, As toksisitesine karşı koruyucu rol oynamaktadır. As'nin yapılan çalışmalarda ratların beyinde GSH'ı azaltma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (100). Fazla protein, metiyonin, sistein alımı total üriner As atılımını %10'dan %15'e yükseltmektedir. Malnütrisyon, protein alım azlığı ve β-karoten eksikliği gibi durumlarda As toksisitesinin artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (101, 102).

Plazma GSH seviyesi ve GSH/GSSG oranı, Alzheimer demansında ve hafif kognitif bozuklukta özellikle erkeklerde düşmektedir (103, 104). Daha önce ortaya konan AH ile malnutrisyon/düşük sosyoekonomik düzey arasında var olduğu bildirilen ilişki As maruziyeti ile açıklanabilir (18). Ayrıca GSTO1 geni polimorfizminin AH başlama yaşında değişikliğe neden olduğu öne sürülmüştür (105, 106). GSTO1'in As biyotransformasyonu ve detoksifikasyonunda görev alması da Alzheimer'ın patogeneğinde As maruziyetinin potansiyel rolünü desteklemektedir.

Tavşanlarda günlük 0.2 mg/kg arsenik trioksit'e (As_2O_3) 30 gün maruziyet sonrasında As ve metabolitlerinin böbrek, kalp, akciğer, dalak ve saçta ölçülebilecek düzeye ulaştığı gözlenmiştir (107). Bu da As'nin vücutta zaman içinde birikerek toksik etki gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca As'nin ratların (41) ve insanların (49) beyinlerinde de biriktiği gösterilmiştir. Bazı viral enfeksiyonlar beyinde As birikimini artırmaktadır (108). Molin ve arkadaşları Koksaki B3 virüsü olan farelere ve sağlıklı farelere As_2O_3 verdiklerinde, enfekte farelerin beyinlerinde As birikiminin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (108). As'ye uzun süreli maruziyetin; karotid aterosklerozu (109) ve vücutta deri lezyonları (110) gelişimi ile de ilgisinin olduğu gösterilmiştir.

As maruziyeti ile AH gelişiminin bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (111). As'ye bağlı gelişen beyin hasarının kümülatif özellikte olması, AH'nin ileri yaşta ortaya çıkması ile uyumludur. Aşağıda anlatıldığı gibi, As beyinde birçok biyolojik yolak üzerinden etki ederek AH gelişimine katkıda bulunabilir.

a) Amiloid birikimi; Amiloid- β 'nin çok fazla yapımı, hiperfosforile tau proteinlerinin beyinde plak ve nörofibriler yumak formasyonunu oluşturması, bunun da Alzheimer'ın patogeneğinde temel rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda As alımının tau proteini hiperfosforilasyonuna (112), amiloid prekürsör protein geninin overtranskripsiyonuna (113), nöronal nekroza ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (114-116). Özellikle amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar beyinde major biriken proteinlerdir. As'ye maruziyetle ratların nöron ve sinaps sayılarında azalma, nükleus ve organellerinde ise dejenerasyon geliştiği gösterilmiştir (44). Ayrıca içme suyuyla As'ye maruziyet sonrası ratların hipokampuslarında NMDA reseptör geni ekspresyonunda azalma olduğu belirtilmiştir (42). Bu bulgular As maruziyetinin Alzheimer'ın nöropatolojisinde önemli bir presipite edici faktör olabileceğini düşündürmektedir.

b) Vasküler hasar; Alzheimer gelişiminde vasküler hasara bağlı nöronal bozulma ve serebral perfüzyonda azalma olduğu öne sürülmektedir (8). Literatürde Alzheimer ile vasküler hastalıkların ilişkisi gösterilmiş olup ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, obezite, sigara vs.. gibi risk faktörleri ile ilişkisi ortaya konmuştur (9). Özellikle aterosklerozun, kontrollere kıyasla Alzheimer hastalarında daha yüksek derecede olduğu gözlenmiştir (117). Serebral iskemide, amiloid prekürsör protein yapımı artmakta olup amiloidin beyinden temizlenmesi yavaşlamaktadır (117). Kronik As maruziyetinin; miyokard infarktusu, hipertansiyon, diyabet ve aterosklerozu artırarak

kardiyovasküler nedenlere bağı mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir (118). Ratlara As verilerek etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, insülin sentezi ve salınımının azaldığı gözlenmiştir (119). İnsanlarda ise Bangladeş (120), Çin ve Tayvan'da (121) yapılan çalışmalarda yüksek As düzeylerinin tip 2 diyabet gelişme riskini anlamlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca gebelik döneminde kadınlarda kan As düzeyi arttıkça glukoz intoleransı gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir (122).

Vücutta As düzeyinin artması serebrovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabete neden olduğu için; As, AH ile kardiyovasküler patolojiler arasındaki ilişkide rol oynuyor olabilir. Ayrıca As sigaranın içerisinde bulunan en tehlikeli maddelerden biridir (123). Sigara serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese ve dolaşım problemlerine neden olmaktadır (124). Bu açıdan sigaranın AH gelişimindeki rolünü açıklamada da As yardımcı olabilir.

c) İnflamatuvar mekanizma; AH'de amiloid birikimi sırasında mikrogliya ve astroglıadan oluşan inflamasyon belirtileri mevcuttur (12). Alzheimer hastalarının beyinlerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8; MCP-1 gibi sitokinlerin arttığı bildirilmektedir (13). Bu bulgular inflamasyon ile nöronal fonksiyon kaybı ve amiloid birikimi arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar antiinflamatuvar ilaçların AH riskini azaltabileceğini öngörmektedir (14).

As'ye fazla maruziyet olduğunda inflamatuvar markerların TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, diğer sitokinlerin ve kemokinlerin kemirgen karaciğerinde ve insan kanında yükseldiği gözlenmiştir (125, 126). Bunun yanında oldukça düşük konsantrasyonlarda bile (0.001 – 0.01 μ M) As'nin insan hücrelerinde TNF- α ve IL-6 sitokinlerini artırdığı bildirilmektedir (127). P38 mitogen activated protein kinaz (p38 MAPK), apoptozisten ve inflamatuvar sinyal oluşumundan sorumlu enzimdir. Bu enzimin aktivasyonu nörofibriler yumak ve nöral plak gelişimi ile ilgilidir. C jun n-terminal kinaz 3 (JNK3) enzimi ise tau fosforilasyonuna ve sonunda nörofibriler yumak formasyonu oluşumuna yol açar. As'nin, p38 MAPK ve JNK3 enzimlerini aktive ederek ratların kortikal nöronlarında apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (40). Bu bulgular As'nin AH'deki inflamatuvar mekanizma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

d) Gelişimsel ve fetal orijin; Çocukluktaki azalmış mental aktivite, ileri dönemlerde demans gelişimi ile ilişkilidir. Erken dönemdeki azalmış konuşma ve dil becerisi, ileri dönemlerde kognitif bozukluk gelişimine neden olur. Bunlar nörofibriler yumak

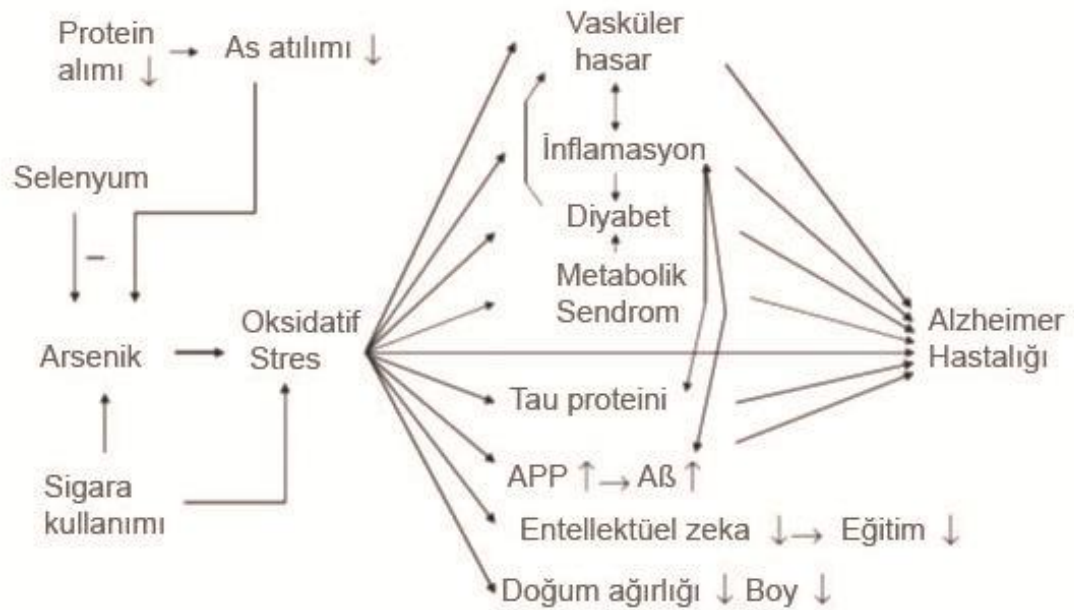
oluşumuna, serebral atrofi gelişimine, düşük beyin ağırlığına ve Alzheimer gelişme riskinde artışa neden olmaktadır (19). Bu durum Alzheimer'da Developmental Origins of Health and Disease/hastalıkların gelişimsel orijinin (DOHaD) ve ileri yaş hastalıkların gelişiminde 'fetal orijinin' etkisini desteklemektedir (15-20). İleri yaşlarda AH'nin gelişiminde birçok risk faktörü ortaya konulmuş olup fetal ve gelişimsel orijin, yaşam boyu maruziyet anlamına gelmektedir. Bu açıdan bakıldığında As'nin AH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Hayvan modellerinde As maruziyetinin öğrenme yeteneğini ve hafızayı azalttığı gösterilmiştir (41-46). Farelere gebelik sırasında As verilmesinin yavru farelerin nörodavranışsal gelişimini yavaşlatması 'fetal orijin' ile uyumlu bir bulgudur (47). İçme suyu veya hava kaynaklı As'ye kronik maruziyet; Tayvan ile Çin (128-130), Bangladeş (131), Amerika (132), Meksika (133), Tayland ve Hindistan'daki (134, 135) çocuklarda entellektüel zeka ve hafızada gerileme ile ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağı As maruziyetinin, düşük eğitim ve sosyoekonomik düzey ile AH arasındaki bağlantıyı açıklayabileceği düşünülmektedir (136). Ayrıca yapılan hayvan çalışmaları; As verilen ratların vücut ağırlığının anlamlı bir şekilde azaldığını göstermiştir (41). İnsanlarda ise içme suyunda göreceli olarak düşük As düzeylerine bile maruz kalan annelerin yenidoğan bebeklerinde anlamlı olarak düşük doğum ağırlığı izlenmiştir (137). Düşük doğum ağırlığı ile Alzheimer arasındaki ilişki de As maruziyeti ile açıklanabilmektedir (18). Gong ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı bir çalışmada içme suyundaki As maruziyeti ile kognitif bozulma arasındaki potansiyel ilişki araştırılmıştır (138). Texas kırsalında yaşayan 39-94 yaş aralığındaki 299 erişkinde yapılmış olan bu çalışmada, içme suyuyla As maruziyeti 10 µg/L üzerinde olan grupta; As maruziyeti 10 µg/L'nin altında olan grup kıyaslanmıştır. As düzeyi 10 µg/L'nin üzerinde olan grupta global kognisyonda anlamlı azalma tespit edilmiştir. As maruziyet düzeyi yüksek olan grup daha genç (As maruziyeti yüksek olan grup 58.5±11.7 yaşında; düşük olan grup 66.3±12.4 yaşında) olmasına rağmen eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular As maruziyetinin, gelişimsel ve fetal orijine uygun bir şekilde hayat boyu kognitif fonksiyonları etkilediğini göstermektedir.

e) Oksidatif stres oluşumu; As ve metabolitlerinin toksik etki göstermesinin temelinde serbest radikal oluşturmalarının yattığı ve oluşan serbest radikallerin protein, yağ asidi, DNA ve RNA'yı hasara uğratarak oksidatif stres ve hücre ölümüne neden olduğu

bilinmektedir (34). As maruziyeti kemirgenlerin beyinlerinde okside DNA'yı ve protein karbonil rezidülerini artırarak antioksidan kapasitesini azaltır. As; ratların korteks, striatum ve hipokampusunda protein tiollerini ve ATP sentazı azaltır. Ayrıca lipid peroksidasyonunu artırır ve antioksidan olarak görev yapan enzimlerin beyindeki düzeylerini azaltır (35-39). İçme suyuyla As'ye maruziyetin (insanda 5-20 µg/L, farede 10-50 µg/L) DNA ve proteinde ikincil inflamatuvar yanıt oluşturmada oksidatif hasara yol açtığı gösterilmiştir (139). Tablo 10'da görüldüğü gibi As'nin yol açtığı oksidatif stresin çeşitli patolojik yollarla etkileme potansiyeli ile etyolojik bir faktör olabileceği düşünülmektedir (138).

Tablo 10. Alzheimer Hastalığı gelişiminde arseniğin biyolojik yollarla olası etkileri



2.10.2. Selenyum Hakkında Genel Bilgiler

Selenyum (Se), bazı selenoproteinlerde bulunan selenosistein için esansiyel bir maddedir. Selenoproteinler, glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz gibi antioksidasyon ve detoksifikasyonda önemli rol oynayan enzimleri içermektedir. Bu enzimler reaktif oksijen radikallerine bağlı hücre hasarından korunmayı sağlar (140). Biyolojik yaşlanmanın, otoimmün ve inflamatuvar süreçleri içeren serbest radikal reaksiyonlarıyla bağlantılı olduğu hipotezi öne sürülmüştür (141). Ayrıca düşük Se düzeyi ile astım, kardiyovasküler hastalıklar, üremeye ilgili hastalıklar, yenidoğan

hastalıkları ve kanser gibi hastalıkların artışı arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (142).

İnsanlar için esansiyel olduğu 1973 yılından beri bilinen Se'nin vücutta gereksinimi diyetle karşılanmaktadır. Günümüzde referanslara göre sağlıklı erişkinlerin diyetle alması gereken günlük Se miktarı 55 µg olarak belirtilmiştir (143). Temel olarak Se ihtiyacı hayvansal proteinlerle, tahıllı gıdalarla ve deniz ürünlerinin tüketimiyle karşılanır. Çok az miktarlarda meyve, sebze ve içme suyunda da bulunur. Yiyeceklerle alınan Se bileşikleri organik formu da inorganik formu da içerebilir. Selenat, bitki ve hayvan dokularında bulunan başlıca inorganik Se bileşiğidir. Selenometiyonin ise hububat, baklagiller ve soya fasulyesinde bulunan majör organik Se bileşiğidir. Selenit (Se takviyesi amaçlı kullanılan), selenat ve selenometiyonin gibi tüm Se bileşikleri vücutta selenosisteine dönüştürülerek proteinlerin yapısına katılmaları sağlanır (144).

Birçok hayvan türünde Se eksikliğinin görüldüğü değer açıkça ortaya konabilmişken, insanlarda Çin'de yapılan, 10 µg Se/gün'den az alınması durumunda eksikliğin görülebileceğini belirten çalışma ile sınırlıdır (145). Buna karşın Se aşırı alınırsa hem hayvanlarda, hem de insanlarda toksik etki gösterebilir. Se bileşiklerinin özellikle inorganik formu zararlıdır. Bu toksisite, tıpkı As'de olduğu gibi vücuda alınan Se'nin kimyasal formuna ve miktarına bağlı olarak değişmektedir (146). Ayrıca As ve Se bileşiklerinin birlikte sinerjik etkiyle de zarar verebileceği düşünülmektedir (147, 148). Se'nin toksik etkisi redoks tepkimeleri sırasında oksidatif stres oluşturabilmesinden kaynaklanmaktadır. Se'nin detoksifikasyonu da arseniğe benzer şekilde metilasyonla sağlanmaktadır (149). Se'nin arsenik dışında ayrıca kurşun, kadmiyum, civa, bakır ve demir gibi eser elementlerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir (150, 151).

Arsenik ile selenyum arasındaki metabolik ilişki

Se özellikle As'nin toksisitesini azaltmada çok önemli bir role sahiptir. Vücutta fazla As; arsenik, selenyum, GSH (As/Se/GSH) kompleksi formunda safra yollarına atılır (152). Bunun yanında Se, As'nin metilasyonunu da artırmaktadır (50). Se eksikliğinde diyetle alınan selenyum desteği, As'nin vücuttan atılımını artırarak serum As düzeyinin düşmesine katkıda bulunur (153). Buna paralel olarak As'nin; Se eksikliği olan

bölgelerde sıkça hastalık gelişimine neden olduğu gözlenmiştir (154). Tırnakta, As toksisitesine etki edemeyecek kadar düşük Se düzeyi ile yaşlılarda kognitif düzeyde azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (155, 156). Ayrıca As toksisitesi olan kişilerde Se'nin gastrointestinal sistemden atılımının arttığı gözlenmiştir (149). Bu nedenle As ile Se arasında, birbirlerinin vücuttaki düzeylerini karşılıklı azaltma şeklinde etkileşim olduğu düşünülmektedir (157). Fakat As ve Se'nin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi veya AH etyopatogenezindeki rolü ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. AH'de As maruziyetinin ve bunun Se ile etkileşiminin direk gösterildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yürütülmüştür. Aralık 2014 - Nisan 2016 tarihleri arasında başlıca unutkanlık yakınması ile polikliniğimize başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 40 Alzheimer demansı olan hasta ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu, demans tanısı dışlanmış 40 sağlıklı kontrol vakası alınarak yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

A. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 65 yaş ve üzerinde olması
2. Klinik olarak Alzheimer tipi demansı olması
3. Psikiyatrik, nörolojik ve diğer dahili oksidatif stresin yol açtığı hastalığının olmaması
4. Arsenik ve selenyum düzeyini etkileyecek bilinen toksik veya metabolik diğer başka hastalığının olmaması
5. İlaç ve madde aşırı kullanım öyküsü olmaması

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

1. 65 yaşın altında olması
2. Alzheimer tipi demans hastalığının olmaması

3. Psikiyatrik, nörolojik ve diğer dahili oksidatif stresin yol açtığı hastalığının olması
4. Arsenik ve selenyum düzeyini etkileyecek bilinen toksik veya metabolik diğer başka hastalığının olması
5. İlaç ve madde aşırı kullanım öyküsünün olması

B. Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 65 yaş ve üzerinde olması
2. Demans hastalığının olmaması
3. Psikiyatrik, nörolojik ve diğer dahili oksidatif stresin yol açtığı hastalığının olmaması
4. Arsenik ve selenyum düzeyini etkileyecek bilinen toksik veya metabolik diğer başka hastalığının olmaması
5. İlaç ve madde aşırı kullanım öyküsünün olmaması

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri

1. 65 yaşın altında olması
2. Demans hastalığının olması
3. Psikiyatrik, nörolojik, ve diğer dahili oksidatif stresin yol açtığı hastalığının olması
4. Arsenik ve selenyum düzeyini etkileyecek bilinen toksik veya metabolik diğer başka hastalığının olması
5. İlaç ve madde aşırı kullanım öyküsünün olması

Çalışmaya katılan tüm bireylere genel fizik muayene ve nörolojik muayene ile bilişsel düzeyi belirlemek amacıyla Mini Mental Durum Testi (MMDT) yapıldı. Demans tanısı DSM-IV, Alzheimer Hastalığı tanısı ise NINCDS-ADRDA (National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) uluslararası tanı kriterlerine göre konuldu. Muhtemel Alzheimer demansı olan hastalar klinik evreleme skalasına göre ve MMDT skoruna göre hafif (20-25 puan), orta (10-19 puan), ağır (0-9 puan) olmak üzere 3 farklı klinik

evrede değerlendirildi. Buna göre çalışmaya 14 hafif, 18 orta, 8 ağır evre Alzheimer hastası dahil edildi. Vasküler demansı olanları ayırmak amacıyla hastalara Hachinski iskemi testi uygulandı. İskemik skoru 6 ve üzeri olan kişiler vasküler demans nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan tüm kişilerde vasküler risk faktörleri, toksik ve metabolik bir hastalığının olup olmadığı özel olarak sorgulandı. Ayrıca hepsinin vücut-kitle indeksi belirlendi. Eğitim durumları, yaşadıkları yerler, aile öyküsü olup olmadığı da kaydedildi.

Çalışmaya katılan her bireyin saç ve tırnak örnekleri; kendisine ait paslanmaz tırnak makasıyla el tırnaklarından ve saç makasıyla occipital bölgedeki saçlarından kesim yapılarak alındı. Alınan numuneler ağzı kapalı poşetlerde ışıktan korunacak şekilde çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Saç ve tırnak örneklerindeki As ve Se düzeyleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama (TAUM) Merkezi'nde İndüktif Eşlemeli Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) cihazı ile çalışıldı.

Numunelerin hazırlanışı ve analizi;

Numuneler sırasıyla yıkama ve çözünürleştirme basamaklarından geçirilerek analize uygun hale getirildi. Saç örnekleri sırasıyla aseton-su-aseton ile yıkandıktan sonra etüvde kurutuldu. Tırnak örnekleri ise sırasıyla 25 ml olacak şekilde 1% Triton X-100'e daldırıldı. 20 dk ultrasonik banyoda bekletildi. Deiyonize suyla yıkanan tırnak örnekleri, ardından 60 °C'de gece boyunca kurutuldu. Daha sonra saç ve tırnak örnekleri Berghof Speedwave marka mikrodalga cihazı kullanılarak asid solüsyonları içinde çözünürleştirildi. Bu işlemlerde uygun olan saç ve tırnak metodları kullanıldı. Çözünürleştirme işlemi sırasında mikrodalga cihazının sıcaklık ve basınç dayanıklı teflon hücrelerine örneklerden belirli miktarlarda alınarak yerleştirildi. Daha sonra üzerlerine %65'lik HNO₃ (nitrik oksit) çözeltisinden 5 ml kadar ilave edilerek dikkatli bir şekilde çalkalandı. Örnekler köpüklenmelerin ve olası gaz çıkışlarının önlenmesi amacıyla en az 20 dk ağızları açık bir şekilde bekletildikten sonra kapakları kapatılarak mikrodalga çözünürleştirici cihazına yerleştirilip uygun sıcaklık ve basınç programı altında çözünürleştirme işlemi yapıldı (Tablo 11).

Bu işlem bittikten sonra hücrelerdeki çözeltiler 10 ml’lik balon jöjelere alınarak üzerleri saf su ile 10 ml’ye tamamlanarak numuneler ölçüme hazır hale getirildi.

Tablo 11. Çözünürleştirme işleminde kullanılan metod parametreleri

Adım	1	2
T (°C)	160	190
Güç (%)	80	90
Ta (min.)	5	1
Zaman (min.)	5	10

Ta: ulaşım süresi

Çözünmüş örnekler Agilent marka 7500a model ICP MS cihazında analiz edildi. Saç ve tırnak örneklerinde As ve Se düzeylerinin hassasiyeti, analizin doğruluğu ve kalite-kontrolü sertifikalı referans materyal (CRM SRM-NCS ZC 81002b, Beijing, Çin) ile sağlandı (Tablo 12).

Tablo 12. As ve Se’nin ölçülen değerlerinin CRM (Certified Reference Material) ile doğrulanması (µg/g)

Elementler	Ölçülen değer	Sertifikalı değer
Arsenik	As=0.22 ± 0.03	As=0.198 ± 0.023
Selenyum	Se=0.62 ± 0.04	Se=0.59 ± 0.04

Cihazın ölçüm parametrelerini kontrol etmek için cihazdan *tune* çözeltisi geçirilerek performans ayarı yapıldı. Bu çözeltide Yttrium (Y), Lityum (Li), Kobalt (Co), Talyum (Tl), Erbiyum (Er) elementleri mevcut olup bu elementlerin sayım değerleri ayar esnasında kontrol edildi. Bu işlem ile cihaz analize hazır hale getirildi. Ölçüm öncesi analizi yapılacak olan elementleri içeren standart çözeltiler artan derişimlerde hazırlandı (0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb). Tune ayarı yapıldıktan sonra bu standartlar, analize hazır durumdaki cihaza tanıtıldı. Analiz esnasında ise kalibrasyon doğrusunda oluşan sapmaları düzeltmek için periyodik tabloyu temsil eden Berilyum (Be), Skandiyum (Sc), Rodyum (Rh), Bizmut (Bi) elementlerini içeren iç standart cihaza verildi. Daha

sonra numuneler metoda belirtildiği şekilde (As ve Se düzeyleri ölçümü amaçlı) ICP-MS cihazında okundu (Tablo 13). Sonuçlar µg/g cinsinden elde edildi.

Tablo 13. ICP-MS cihazı için ölçüm parametreleri

Nebulizatör	0.11 rps
Püskürtücü bölme sıcaklığı	2°C
RF jeneratörü	1220 W
Ar akış hızı (L/min)	15 L/min
Yedek gaz akış hızı (L/min)	0.9 L/min
Nebulizatör gaz akış hızı (L/min)	1.11 L/min
Numune kullanım hızı (µL/min)	0.3 rps
Kopyalama sayısı	3
Entegrasyon zamanı (s)	3s
İç standartlar	⁹ Be, ⁴⁵ Sc, ¹⁰³ Rh, ²⁰⁸ Bi (200 ppb)

3.1. İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanıldı. Anlamlılık limit değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Nitel veriler n (%) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırmalarda çapraz tablolar kullanılarak ki-kare (χ^2) testi yapıldı. Parametrik nicel (ölçülebilen) veriler, ortalama $\pm$ standart deviasyon (Ort $\pm$ SD) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu shapiro wilk testi, q-q plot ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilere tek yönlü-Anova testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen verilere non-parametrik testler uygulandı. Tüm hasta ve kontrollerin As ile Se düzeyleri kıyaslamaları Mann-Withney-U testi uygulanarak gerçekleştirildi. Hastaların klinik evrelerine göre As ve Se düzeylerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak incelendi.

Parametrik dağılım göstermemesi nedeniyle hasta grubunun saç ve tırnaklarında As ve Se düzeylerinin birbiriyle ilişkileri Spearman korelasyon katsayısı hesaplanarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler farklı klinik evredeki hasta gruplarında da yapıldı. Ayrıca As ve Se düzeylerinin yaş, hastalık süresi ve vücut-kitle indexi (BMI) ile ilişkisi de Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

Saç ve tırnakta ölçülen As ile Se düzeylerinin Alzheimer demansı açısından hangi değerlerde belirleyici olduğu, hastaların kontrollerden ayırt edip edemediği ve kabaca ne düzeyde ayırt ettiği Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisiyle analiz edildi.

Ardından Youden indeksi ile daha ayrıntılı olarak yapılan istatistiksel analiz ile As düzeyinin hastalık açısından diagnostik olduğu eşik (cut-off) değerkler belirlendi ve bu değerklerin tanı açısından spesifitesi, sensitivitesi, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerkleri hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Kırk Alzheimer hastası, 40 kontrol vakası olmak üzere toplam 80 kişi üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada MMDT puanları kontrol grubunda ortalama 28.8 ± 1.0 ; 14 kişilik hafif evre hasta grubunda ortalama 21.2 ± 1.4 ; 18 kişilik orta evre hasta grubunda ortalama 14.3 ± 1.8 ; 8 kişilik ağır evre hasta grubunda ise ortalama 6.5 ± 2.6 olarak bulundu.

Demografik veri olarak, hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut-kitle indexi (BMI), yaşadığı çevre, eğitim durumu, hastalık süresi ile aile hikayesi değerlendirildi. Çalışmaya dahil olan 40 Alzheimer hastasının ortalama hastalık süresi Ort $\pm$ SD: 4.10 ± 1.93 yıldır. Ayrıca 16 hastada aile hikayesi pozitif tespit edildi. Kontrol grubu ve hasta grubunun diğer demografik bulguları aşağıda tablo halinde gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu demografik verileri

	Hasta grubu n=40	Kontrol grubu n=40
Yaş (yıl) (Ort±SD)	75.8 ± 5.8	71.2 ± 5.2
Cinsiyet (K/E) (n/n)	23/17	16/24
Eğitim durumu n (%)		
Yok	12 (30)	14 (35)
İlkokul	25 (62.5)	25 (62.5)
Orta ve Lise	3 (7.5)	1 (2.5)
Üniversite	0 (0)	0 (0)
Yaşadığı Çevre (kır/kent) (n/n)	13/27	17/23
Vücut-kitle indexi (BMI) n (%)		
19 altı zayıf	1 (2.5)	1 (2.5)
19-24 normal	17 (42.5)	15 (37.5)
25-29 kilolu	17 (42.5)	18 (45)
30-39 obez	5 (12.5)	6 (15)

Altmış beş yaş ve üstü bireylerin dahil edildiği çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması, kontrol grubuna göre hafif yüksek gözlenirken, istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi. Hasta grubunda kadın, kontrol grubunda erkek oranı daha fazla olmasına rağmen, her iki grupta cinsiyet dağılımları açısından da anlamlı fark yoktu. Eğitim durumu, yaşadıkları çevre ve vücut-kitle indexleri (BMI) açısından da hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan 40 Alzheimer hastası, vasküler risk faktörleri açısından sorgulandığında 4 hastada (%10) diyabet, 19 hastada (%47.5) hipertansiyon, 3 hastada (%7.5) hiperlipidemi, 5 hastada (%12.5) koroner arter hastalığı bulunduğu öğrenildi. Hiçbir hastada karotis stenozu veya SVH öyküsü yoktu. Kontrol grubunun vasküler risk faktörü açısından sorgulamasında sadece bir hastada koroner kalp hastalığı olduğu, diğer bireylerde herhangi bir risk faktörü olmadığı öğrenildi.

4.2. ARSENİK VE SELENYUM DÜZEYLERİ

Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde, As ve Se düzeylerinin karşılaştırması sonrası her iki çalışma grubunda bu elementlerin birbiriyle ilişkisi değerlendirildi. Ayrıca farklı klinik evrelere, hastalığın derecesine göre As ile Se düzeylerinin değişimi ve aralarında korelasyon olup olmadığına da bakıldı. Bunların

yaş, vücut-kitle indexi (BMI) ve hastalık süresi ile ilişkileri değerlendirilerek istatistiksel analizleri ve değerlendirmeleri yapıldı.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri karşılaştırması

Element düzeyleri (µg/g)	Hasta grubu n=40 Median (min-max)	Kontrol grubu n=40 Median (min-max)	p
Saç arsenik	1.68 (1.03-4.20)	1.03 (0.05-1.40)	<0.001*
Saç selenyum	3.01 (0.34-7.02)	0.73 (0.06-2.95)	<0.001*
Tırnak arsenik	1.49 (0.47-4.80)	0.63 (0.03-1.21)	<0.001*
Tırnak selenyum	1.55 (0.37-4.61)	0.51 (0.02-1.09)	<0.001*

Saç ve tırnak örneklerinde As ve Se düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 15’de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan bireylerde, hasta grubunun saç örneklerinde hem As, hem de Se düzeyleri; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Ayrıca hasta grubunun tırnaklarında ölçülen As ve Se düzeylerinin de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 16. Farklı klinik evre hasta grupları ile kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeylerinin karşılaştırması

Element düzeyleri (µg/g)	Kontrol grubu n=40 Median (min-max)	Hafif Evre hasta grubu n=14 Median (min-max)	Orta Evre hasta grubu n=18 Median (min-max)	Ağır Evre hasta grubu n=8 Median (min-max)	p
Saç arsenik	1.03 (0.05-1.40) ^{abc}	2.13 (1.21-3.87) ^b	1.45 (1.03-1.97) ^{ac}	2.19 (1.14-4.20) ^b	<0.001*
Saç selenyum	0.73 (0.06-2.95) ^{abc}	3.32 (2.21-7.02) ^b	1.40 (0.34-3.28) ^{ac}	3.77 (2.21-4.94) ^b	<0.001*
Tırnak arsenik	0.63 (0.03-1.21) ^{abc}	1.44 (0.47-1.89) ^c	1.39 (0.50-1.87) ^c	3.70 (2.10-4.80) ^{ab}	<0.001*
Tırnak selenyum	0.51 (0.02-1.09) ^{abc}	1.60 (0.76-2.37)	1.34 (0.37-1.88) ^c	3.04 (2.14-4.61) ^b	<0.001*

a: Hafif Evre’den farklı; b: Orta Evre’den farklı; c: Ağır Evre’den farklı

Saç örneklerinde kontrol grubu ile farklı klinik evredeki hasta grupları kıyaslandığında; saçta hem As, hem de Se düzeylerinin hafif, orta ve ağır evre hasta gruplarının hepsinde

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Klinik evrelere göre saç As ve Se düzeyleri değerlendirildiğinde; hafif ve ağır evre hasta grubunun saç As ve Se düzeyleri, orta evre ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (hafif-orta evre için $p=0.012$, ağır-orta evre için $p=0.035$). Hafif ile ağır evre hasta grupları arasında bu bağlamda anlamlı bir fark yoktu (Tablo 16).

Tırnak örneklerinde kontrol grubu ile farklı klinik evredeki hasta grupları kıyaslandığında; tırnakta hem As, hem de Se düzeylerinin hafif, orta ve ağır evre hasta gruplarının hepsinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p<0.001$). Klinik evrelere göre tırnak As ve Se düzeyleri değerlendirildiğinde; tırnak As düzeyi ağır evre hasta grubunda, hafif ve orta evrelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (hafif-ağır evre için $p=0.028$, orta-ağır evre için $p=0.019$). Hafif ile orta evre hasta grupları arasında bu bağlamda anlamlı bir fark yoktu. Tırnak Se düzeyi de ağır evre hasta grubunda, hafif ve orta evreye kıyasla daha yüksek izlenmiş olup orta evreyle arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$) (Tablo 16).

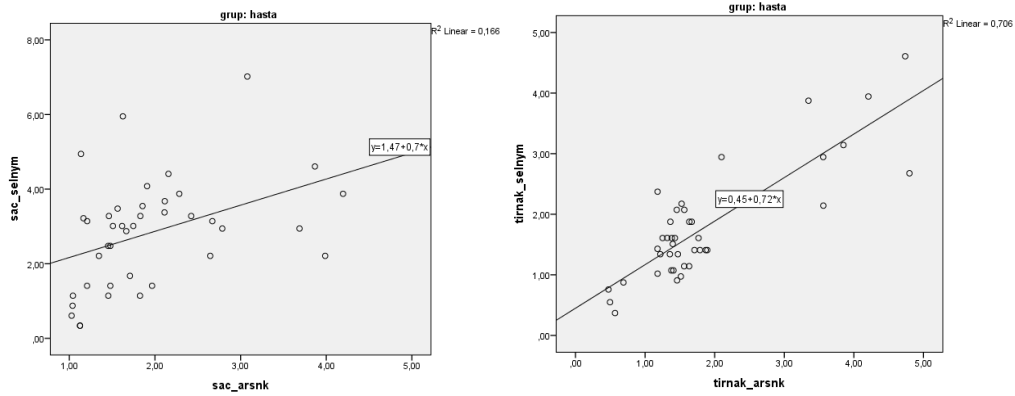
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		r	p
Hasta	Saçta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.50	0.01*
	Tırnakta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.64	<0.001*
Kontrol	Saçta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.20	0.20
	Tırnakta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.15	0.34

r: Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda saçta veya tırnakta As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; hasta grubunun saç örneklerinde As ile Se düzeyleri arasında pozitif ilişkinin olduğu tespit edildi ($p=0.01$). Ayrıca hasta grubunda tırnakta ölçülen As ve Se düzeyleri arasında da yüksek düzeyde pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 17) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyinin ilişki şeması



Tablo 19. Farklı klinik evre hasta gruplarının saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

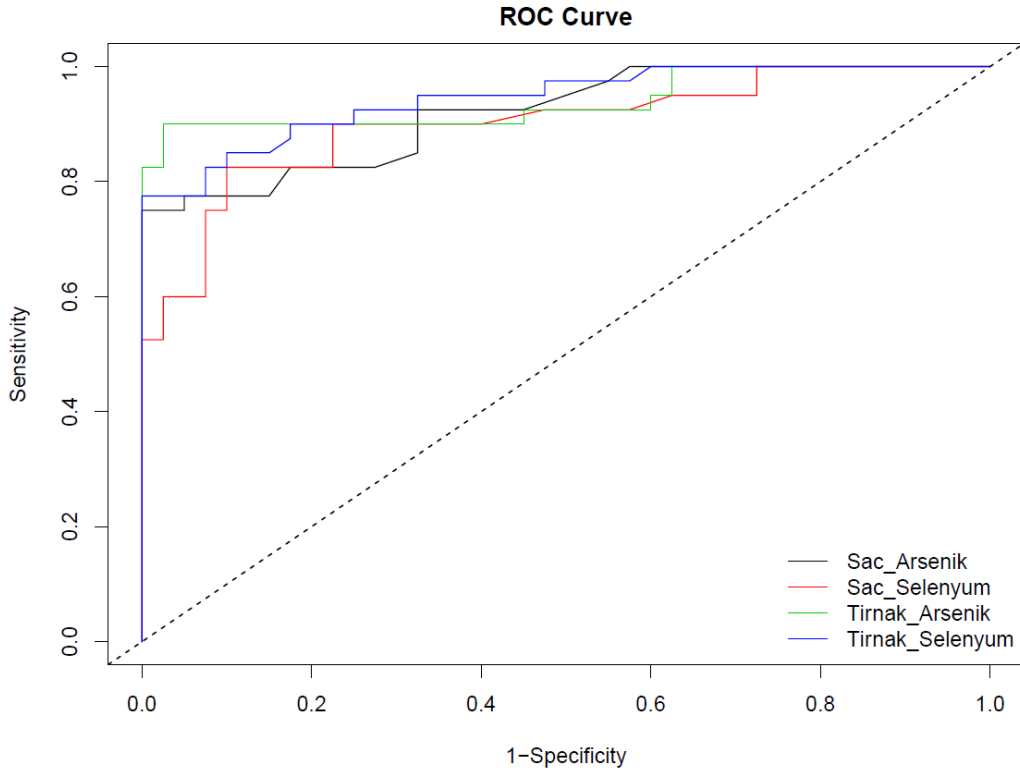
		r	p
Hafif evre	Saçta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.09	0.73
	Tırnakta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.20	0.49
Orta evre	Saçta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.48	0.04*
	Tırnakta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.38	0.11
Ağır evre	Saçta; <i>As & Se ilişkisi</i>	-0.49	0.21
	Tırnakta; <i>As & Se ilişkisi</i>	0.16	0.69

Farklı klinik evredeki hasta gruplarında As ve Se düzeylerinin ilişkisi değerlendirildiğinde; orta evre hasta grubunun saç örneklerinde As ile Se düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu saptandı ($p=0.04$). Ağır evre hasta grubunda saçta ölçülen As ve Se düzeyleri arasında gözlenen negatif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.21$). Ayrıca diğer evrelerde saç veya tırnak örneklerinde, As ile Se düzeyleri arasında gözlenen pozitif ilişki de anlamlı düzeyde değildi (Tablo 19).

Hasta ve kontrol grubunda, hem saçta, hem de tırnakta As ve Se düzeyi ile hastaların yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca hasta grubunda, hastalık süresi veya vücut-kitle indexi (BMI) ile As ve Se düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).

Saç ve tırnakta ölçülen As ve Se'nin Alzheimer demansı açısından hangi değerlerde belirleyici olduğu, hastaların kontrollerden ne doğrulukta ayırt edilebildiği Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi yöntemiyle analiz edildi.

Tablo 20. Tüm katılımcılarda saç ve tırnakta ölçülen As ile Se düzeylerinin ROC eğrisiyle değerlendirilmesi



Saç ve tırnakta As ile Se düzeyleri ROC eğrisiyle karşılaştırıldığında eğri altında kalan alanın (AUC) saç As, saç Se, tırnak As ve tırnak Se için değerleri; sırasıyla 0.91 (0.86-0.97), 0.90 (0.83-0.96), 0.94 (0.88-0.99), 0.94 (0.89-0.99) olarak tespit edilmiştir (Tablo 20). AH açısından oldukça yüksek ayırt etme gücüne sahip olduğu görülen (1.00'a yaklaştıkça tanı değerinin anlamlılığı artmaktadır) bu dört ölçüm yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık veya birbirine üstünlük saptanmamıştır ($p>0.05$).

AH'de rolü olduğu düşünülen As'nin saç ve tırnakta, hastalık için diagnostik olan eşik değerleri belirlenerek, bunların Alzheimer demansı açısından spesifitesi, sensitivitesi, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı (Tablo 21).

Tablo 21. Sa ve tırnakta llen As düzeylerinin istatistiksel tanı ölçütleriyle değerlendirilmesi

	Eşik Değeri	Sensitivite (SEN) (%)	Spesifite (SPE) (%)	Pozitif Prediktif Değer (PPV) (%)	Negatif Prediktif Değer (NPV) (%)
Sa arsenik	≥ 1.45	75 (58.8-87.3)	100 (91.2-100)	100 (88.6-100)	80 (65.6-100)
Tırnak arsenik	≥ 1.18	90 (76.3-97.2)	97.5 (86.8-99.9)	97.3 (85.9-99.3)	90.7 (77.8-99.7)

Sa ve tırnaktaki As düzeyleri ROC analizi ile değerlendirildiğinde eşik değerlerin saçta 1.45 $\mu\text{g/g}$; tırnakta ise 1.18 $\mu\text{g/g}$ olduğu tespit edildi. Tanı lt değerleri açısından bakıldığında saçta As düzeyi ölçümünün spesifitesinin daha yüksek (%100), tırnakta As lmnn ise sensitivitesinin daha yüksek (%90) olduğu saptandı. Sa As düzeyi ölçümünün pozitif prediktif değerinin daha yüksek (%100), tırnak As düzeyi ölçümünün ise negatif prediktif değerinin daha yüksek (%90.7) olduğu tespit edildi (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

AH'nin etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülen As ve Se'nin saç ve tırnak örneklerini kullanarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada; hasta grubunun hem saç, hem de tırnaklarında As ve Se düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığını gözlemledik. Alzheimer hastalarında saptanan bu değişikliklerin hastalığın evresine göre değişiklik gösterip göstermediğini incelediğimizde, saç örneklerinde hafif ve ağır evre hasta grubunun As ve Se düzeylerini orta evreye göre; tırnak örneklerinde ise ağır evre hasta grubunun As ve Se düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca sağlıklı kontrollerin saç ve tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yokken; hasta grubunun hem saç, hem de tırnak örneklerinde As ile Se düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda As ve Se düzeylerinin ölçümünde saç ve tırnak dokuları örnek olarak kullanılmıştır. Kan, idrar, serum gibi vücut sıvıları eser elementlerin vücutta o andaki düzeylerini gösterirken; saç ile tırnak örnekleri elementlerin total vücut miktarlarını ve yıllar içindeki maruziyetini daha iyi yansıtmaktadır. Bu sebeple son dönemlerde bu keratinize ölü dokuların, insan vücudunda eser elementlerin düzeyini belirlemede sıkça kullanılmaya başlandığı görülmektedir (158, 159). Saç ve tırnağın yapısında bulunan keratindeki yüksek düzeyde sistin ve foliküler melaninin iyonik bağlarla katyon bağlayıcı özelliğinden dolayı eser elementler bu dokulara affinite gösterir. As ve Se dahil tüm eser elementlerin, diğer vücut sıvılarına göre bu dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (158). Bu nedenle saç ve tırnak

örneklerindeki eser element düzeyleri dokuların büyüme süreci boyunca uzun süreli birikimini yani depoyu göstermede yardımcı olur. Ayrıca saç ve tırnak örnekleri non-invazif, ucuz, toplanması ve saklanması kolay olması nedeniyle diğer yöntemlere göre avantaj sağlamaktadır. Numuneler oda ısısında, ışıktan koruyucu plastik ambalajlarda kolaylıkla saklanabilmekte olup saklama esnasında element düzeylerinde değişiklik gözlenmez (160). Bu bilgiler ışığında As ve Se düzeylerinin, saç ve tırnak örneklerinde değerlendirilmesinin daha sağlıklı olacağı kanaati ile çalışmamızı bu doku örnekleri üzerinde gerçekleştirdik.

AH özellikle ileri yaşta gözlenen, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan progresif, nörodejeneratif bir patoloji olup etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda AH ile eser elementlerin ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuş ve özellikle As maruziyetinin Alzheimer gelişiminde direk veya indirek rolünün olabileceği düşünülmüştür (138). Rai ve arkadaşları (161) tarafından As verilen ratlarda prenatal ve postnatal beyinsel gelişim sırasında reaktif oksijen radikalleri yoluyla nörotoksisite olduğu, glial hücre sayısında ve nöronal fonksiyonlarda azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Namgung ve arkadaşları (40) da As'nin, ratların kortikal nöronlarında apoptozisi artırdığını ve bu etkiyi apoptozisi indükleyen JNK3 ve p38 MAPK'yi aktive ederek gerçekleştirdiğini bulmuşlardır. Yine Luo ve arkadaşlarının (42) As'nin ratlarda spasyal hafıza üzerine ve hipokampuslarında NMDA reseptör gen ekspresyonu üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, üç ay boyunca ratlara farklı As konsantrasyonlarına sahip içme suları verilmişler ve yüksek düzey As'ye maruz kalan ratların hipokampuslarında NMDA reseptör geni ekspresyonunun azaldığını gözlemişlerdir. Ayrıca ratların nöronlarında ve endotelial hücrelerinde patolojik değişiklikler tespit etmişlerdir. Giasson ve arkadaşları (112) ise hamsterların ovarial hücrelerine in vitro olarak inorganik arsenik (iAs) verdiklerinde tau hiperfosforilasyonu geliştiğini göstermiştir. Bu durum As'nin nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde, tau proteinlerinin yapısının bozulmasına yol açan kaskadlarda görev alabileceğini ortaya koymaktadır. Bunun yanında Sanchez-Pena ve arkadaşları (162), farelere dokuz gün boyunca 2.5, 5, 10 mg/kg/gün dozlarında oral sodyum arsenit vererek beyinlerinde serebral korteks, hipokampus, striatum, mezensefalon, talamus, serebellum, hipotalamus, pons, medulla oblongata ve hipofizde As'nin etkisini araştırdıkları çalışmada; farelerin iAs düzeyleri, ayrıca iAs metabolizmasında görevli arsenik (III)

metiltransferaz (AS3MT)'ın beynin tüm bölgelerinde hipofizde daha fazla olmak üzere doz-bağımlı olarak biriktiğini tespit etmişlerdir. Bu durumun hücrel hasar gelişimine ve apoptozisin indüklenmesine neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Hayvan deneyleriyle yapılan tüm bu çalışmalar As'nin AH gelişimindeki patolojik yollarda rolü olduğunu destekler nitelikte olup bizim çalışmamızla uyumlu gözükmektedir.

As'nin akut etkisinden ziyade, AH gelişiminde uzun dönem maruziyetinin rol oynadığı düşünen Gerr ve arkadaşları (163), 1925 – 1985 yılları arasında As içeriği olan pestisidlerin paketlenmesinde görevli kişilerde nörodavranışsal ve kognitif problemlerin arttığını gözlemişlerdir. Yine Tsai ve arkadaşları (48) bunu destekler bir şekilde, adolesanlarda uzun dönemde gelişen dikkat dağınıklığı ve bellek bozukluğunun, içme sularındaki As düzeyinin artışı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca FRONTIER projesi kapsamında O'Bryant ve arkadaşlarının (164) 40-96 yaş arasındaki yetişkinlerde yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada, uzun süre batı Texas bölgesinde yaşayan ve standartlara uygun yeraltı kaynak suyu içen kişilerde, As'ye yüksek olmayan dozlarda uzun süre maruz kalmanın; görsel ve uzaysal değerlendirme becerisi, dil, yürütücü fonksiyonlar dahil birçok kognitif testte bozulmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bu açıdan çevresel faktörlerle özellikle içme suları ve yiyeceklerle As'ye uzun süre maruziyetin, ileri yaşlarda AH gelişiminde potansiyel risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.

Alzheimer hastalarının serumlarında eser element düzeylerinin belirlenmesi amacıyla Park ve arkadaşları (165) tarafından yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalarının serumlarında As, Pb, Cd ve Hg düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve ICP-MS yöntemiyle ölçülen bu elementlerin hiçbirinde Alzheimer hasta grubu ile kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna paralel olarak, Baum ve arkadaşları (166) Alzheimer hastalarının serum eser element düzeylerini ICP-MS yöntemiyle ölçtüklerinde, Park ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde, kontrollerle karşılaştırdıklarında serum As düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını gözlemişlerdir. Bununla birlikte çalışmada serum As düzeyi ile MMDT skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ve As'nin zamanla beyinde amiloid plaklarda ve diğer dokularda birikmesi nedeniyle kandaki düzeyinin azalabileceği yorumu yapılmıştır. Bu sebeple AH'nin derecesi arttıkça, serum As düzeyinin de gittikçe düşebileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında As

düzeyleri yüksek izlenmiş olup, bu durum As'nin affinitesi olan dokularda birikimi nedeniyle kandaki seviyesinde azalmaya neden olabilir. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Baum ve arkadaşlarının öne sürdüğü düşünce ile örtüşmektedir. Ayrıca bu çalışmada serum As düzeyi ile MMDT skorunun, As'nin çok daha az toksik olan organik formunu içeren deniz ürünlerinin tüketiminin fazla olmasına bağlı olarak pozitif korelasyon göstermiş olabileceği belirtilmiştir. Biz ise bu durumun eser elementlerin vücutta bazı dokulara affinitesinin fazla olması ve kan, idrar gibi vücut sıvılarına affinitesinin yüksek olmamasından kaynaklandığı kanaatindeyiz. Başka bir açıdan bakıldığında eser elementlerin kandaki seviyesi akut dönemi daha çok yansıtmakta ve değişkenlik gösterebilmektedir. Kan ve idrar, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde özellikle katkısı olduğu düşünülen As'nin uzun dönem maruziyetini ve dokulardaki birikimini göstermede yetersiz kalmaktadır.

Wright ve arkadaşları (132), 11-13 yaş aralığındaki 32 çocuğun saçlarında As, Mn, Cd düzeylerini ICP-MS yöntemiyle ölçerek kognitif durumlarını, IQ zeka testi ve nöropsikolojik testlerle değerlendirdiklerinde; sözel öğrenme, hafıza ve zeka testleri düşük olanların saçlarında As ve Mn düzeylerini anlamlı yüksek saptamışlardır. Biz de MMDT skorları düşük olan kişilerin saçlarında As düzeyini, sağlıklılara göre yüksek saptadık. Wright ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular bu açıdan bizim çalışmamızla uyumludur. Vance ve arkadaşları (167) tarafından yapılan Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında eser element düzeylerinin enstrümental nötron aktivasyon yöntemi ile ölçüldüğü bir çalışmada ise, kontrollere kıyasla Alzheimer hastalarının saç ve tırnak As düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Vance ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular bizimkinden farklı olup, çalışmada bu durumun eser elementlerin diyetle alımı ve çevresel maruziyetle düzeylerinin değişkenlik göstermesine bağlı olabileceği ifade edilmiştir.

Literatürde As düzeyi ile AH arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda bazı farklı bulgular olmasına rağmen, genel düşünce vücutta As düzeyinin artmasının, beyinde tau fosforilasyonunda ve oksidatif strese artışa neden olduğu yönündedir. Oluşan hücrel hasara ve apoptozise bağlı zamanla kognitif yıkımla sonuçlanan patolojik bir süreç gelişmektedir. Özellikle su, yiyecek ve sigara gibi bazı çevresel maruziyetlerle vücuda alınan As'nin azaltılmasına yönelik koruyucu önlemler kognitif yıkımın önlenmesinde potansiyel fayda sağlayabilir. Bu amaçla çalışmamızda, yaptığımız istatistiksel analizler

ile As'nin saç ve tırnakta, hastalıkla ilişkisini göstermede belirleyici olan eşik değerlerini hesaplayarak; bunların Alzheimer demansı açısından spesifitesi, sensitivitesi, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerini belirledik. Saç ve tırnakta ölçülen As'nin eşik değerlerinin saçta 1.45 µg/g; tırnakta ise 1.18 µg/g olduğunu tespit ettik. Tanı ölçüt değerleri açısından bakıldığında saçta As düzeyi ölçümünün spesifitesinin daha yüksek (%100), tırnakta As ölçümünün ise sensitivitesinin daha yüksek (%90) olduğunu saptadık. Saç As düzeyi ölçümünün pozitif prediktif değerinin daha yüksek (%100), tırnak As düzeyi ölçümünün ise negatif prediktif değerinin daha yüksek (%90.7) olduğunu tespit ettik. As düzeyi ile AH ilişkisine yönelik belirlenen bu eşik değerler; saç ve tırnakta As düzeyi ölçülerek yüksek spesifite ve sensitiviteyle AH epidemiyolojik çalışmalarına yön vermede, risk faktörlerini belirlemede, tanının erken dönemde düşünülmesinde ve böylece erken tedavi imkanının sağlanmasında önemli katkı sağlayabilir.

Se'nin insan vücudundaki işlevi, özellikle As başta olmak üzere diğer eser elementlerle ilişkisi, ayrıca bazı hastalıkların gelişiminde ve tedavisindeki rolü yıllarca araştırılmış ve hala ilgi çeken bir konudur. Se, antioksidasyon ve detoksifikasyonda görevli glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz gibi enzimlerin yapısında bulunan esansiyel bir elementtir (140). Arseniğin yanında kurşun, kadmiyum, civa, bakır ve demir gibi eser elementlerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (151). Se, As'nin metilasyonunu artırarak vücuttan uzaklaştırılmasına katkıda bulunur. Benzer şekilde Se toksisitesi durumunda As, Se'nin safra yollarıyla atılımını artırmaktadır (149). Vücutta Se eksikliği ile astım, kardiyovasküler hastalıklar, üremeye ilgili hastalıklar, yenidoğan hastalıkları ve kanser gibi hastalıkların arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (142).

Se'nin, AH gibi nörodejeneratif olaylardaki rolüyle ilgili net bir görüş birliği yoktur. Biz çalışmamızda Alzheimer hastalarının saç ve tırnak örneklerinde Se düzeylerini kontrollere göre yüksek saptadık. Basun ve arkadaşlarının (168) bu konuda yaptığı bir çalışmada, Alzheimer hastalarında plazma Se düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Zhao ve arkadaşları (169) da Parkinson hastalarında plazma Se düzeylerini kontrollere göre yüksek saptamışlardır. Se düzeyindeki yükselmenin, Parkinson gibi dejeneratif hastalıkların gelişiminde potansiyel risk faktörü olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu iki çalışmadaki bulgular bizim çalışmamızla uyumlu olup, Se

eksikliğinin yanı sıra fazlalığının da nörotoksik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Başka bir açıdan bakıldığında ise antioksidan etkinliğin artırılması ve oksidatif strese karşı kompensatuar bir mekanizma olarak plazmada Se düzeyi artmış olabilir. Ayrıca Ceballos ve arkadaşlarının (170) yaptığı bir çalışmada, Alzheimer hastalarında plazma Se düzeyi ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesi, yaş uyumlu kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Fakat özellikle Alzheimer hastalarında yaş arttıkça plazma Se ve GSH-Px düzeyinin azalma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir. Bu durum Alzheimer hastalarında yaş ilerledikçe Se'nin oksidatif strese karşı koruyucu etkinliğini dengelemek amacıyla kandaki düzeyinin azalarak, dokulardaki dağılımının arttığını düşündürebilir. Literatürde bizim çalışmalarımızla zıt yönde bulguların belirtildiği araştırmalar da mevcuttur. Rikkert ve arkadaşları (171) hafif kognitif kognitif bozukluğu olan kişilerin serumlarında Se düzeylerini kontrollere göre düşük tespit etmiştir. Benzer şekilde Vural ve arkadaşlarının (172) yapmış olduğu bir çalışmada da Alzheimer hastalarının serumlarında Se düzeyi, kontrollere kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır. Bu durumun Se eksikliğinde antioksidan enzim fonksiyonlarında azalma nedeniyle beyinde serbest oksijen radikallerinin birikimi yoluyla nöron hasarına neden olarak kognitif fonksiyonlarda bozulmaya katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Meseguer ve arkadaşları (173) Alzheimer hastalarının serum ve beyin omurilik sıvısında Se düzeylerini ölçerek kontrol grubuyla kıyasladıkları çalışmada, her iki vücut sıvısında da Se düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Yine benzer şekilde Gerhardsson ve arkadaşları (174) da Alzheimer hastalarının plazma ve BOS örneklerinde Se düzeylerinin kontrollere göre anlamlı değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir.

Saç ve tırnak örneklerinde yapılan araştırmaları gözden geçirdiğimizde; Cardoso ve arkadaşları (156) Alzheimer hastalarının plazma ve tırnak Se düzeylerini kontrollere göre düşük tespit etmişlerdir. Bu durumun Alzheimer hastalarının yiyeceklerle organik Se alımının sağlıklı kişilere göre daha az olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Kendirci ve arkadaşları (175) tarafından yapılan Alzheimer hastalarının saç ve tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin ICP-MS yöntemiyle ölçülerek sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı başka bir çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak Alzheimer hastalarının tırnak Se düzeyi kontrollere göre düşük saptanmıştır. Buna karşın saç Se düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı değişiklik

gözlenmemiştir. Koç ve arkadaşları (176) ise saç ve serum örneklerinde Se, Cu, Zn, Mg, Mn ve Fe düzeylerini incelediklerinde Alzheimer hastalarının saç Se ve Zn düzeyleri kontrol vakalarına göre düşük saptamışlardır. Bu çalışmaların sonuçları bizim araştırmamız ile uyumlu değildir. Serum Se düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Bu durum çevresel faktörlere, diyetle alınan Se miktarına veya As düzeylerindeki değişikliğe bağlı olabilir. Araştırdığımız kadarıyla, literatürde Alzheimer hastalarının saç ve tırnak örneklerinde As ve Se düzeylerini karşılaştırmalı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde beyin dokusu örneği kullanılarak yapılan çalışmaları gözden geçirdiğimizde; Wenstrup ve arkadaşları (177) otopsi yapılan on Alzheimer hastasının temporal loplarda hücre içi bölgelerde (beyin dokusu, nükleus, mitokondri ve mikrozomda) eser element düzeylerini enstrümental nötron aktivasyon yöntemi ile ölçerek kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, Se düzeylerinin incelenen beyin dokusunda, nükleusta, mitokondride değişiklik göstermediğini, mikrozomda ise azalmış olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca Hg/Se ve Zn/Se oranı Alzheimer hastalarında artmış olarak bulunmuştur. Bunun sebebinin, beyinde arttığı tespit edilen bazı elementlerin özellikle Hg'nin, Se ile etkileşime girmesinden kaynaklandığı vurgulanmıştır. Böylece Hg, Se'nin metabolizmasını artırarak hedef dokularda hücre içi düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. Ishrat ve arkadaşları (178) yaptığı hayvan deneylerinde, Alzheimer demansı modeli oluşturulan ratlara 0.1 mg/kg Se verdiklerinde kognitif fonksiyonlarda düzelme rapor etmişlerdir. Ayrıca biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmelerde hipokampus ve serebral kortekste azalan glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerde Se verildikten sonra artış olduğunu bildirmişlerdir. Buradan anlaşılan, vücutta toksik düzeylere ulaşmadığı sürece antioksidan enzimler için kofaktör olan Se'nin, AH'de artan oksidatif strese karşı protektif etki göstermekte olduğudur. Ehmann ve arkadaşları (179) postmortem histolojik olarak Alzheimer tanısı almış hastaların beyin dokusunda gri ve beyaz cevherde eser element düzeylerini enstrümental nötron aktivasyon yöntemiyle ölçerek yaş uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, Se düzeylerinde anlamlı değişiklik izlemediklerini belirtmişlerdir. Panayi ve arkadaşları (180) da Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının frontal, parietal ve temporal kortekslerinde eser element düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında, Se düzeyinde her iki grup arasında fark

olmadığını belirtmişlerdir. Fakat beyinde Se düzeyini parietal lobta, temporal loba kıyasla belirgin oranda artmış olarak bulmuşlardır. Ayrıca Alzheimer hastalarının beyinlerinde Se ile Zn arasında negatif, Se ile Fe ve Rb arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Bu durum Se'nin beyin farklı bölgelerinde farklı seviyelerde bulunabileceğini, ayrıca birçok eser elementle etkileşerek düzeylerinde değişkenlik görülebileceğini ortaya koymaktadır. Thompson ve arkadaşları (181) bölgesel beyin dokusunda eser element düzeylerine baktıkları çalışmada, Meynert nükleusunda Se düzeylerinin Alzheimer hasta grubunda, kontrollere göre belirgin oranda arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Cornett ve arkadaşları (182) Alzheimer hastalarının postmortem beyin dokularında belirli bölgelerde eser element düzeylerini ölçtükleri bir çalışmada, Se düzeyinin amigdalada yüksek olduğu, diğer bölgelerde ise anlamlı değişiklik göstermediğini belirtmişlerdir. Araştırdığımız üzere, literatürde Alzheimer hastalarının beyin dokularında As ve Se düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Genel olarak literatür bulguları değerlendirildiğinde kognitif disfonksiyonun artmış veya azalmış Se düzeylerinin ikisiyle de birliktelik gösterebildiği anlaşılmaktadır. Ayrıca As'ye maruziyet, Se'nin homeostazisinde bozulmaya neden olabilir. Vücutta toksik etki gösterdiği bilinen ve bazı hastalıklarla ilişkili olan As'nin aksine Se esansiyel bir madde olup, deniz ürünleri gibi diyetle vücuda organik Se alımında koruyucu etki gösterirken; Se içeren şampuanlar ve bazı kişisel bakım ürünlerindeki inorganik Se'nin fazla alınması ile toksik etki gösterebilir. Se'nin AH gelişimine etkisi ve dokularda diğer elementlerle etkileşiminin açıkça gösterilmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların klinik evrelerine göre As ve Se düzeylerini değerlendirdiğimizde; saç As ve Se düzeylerinin hafif ve ağır evrelerde, orta evreye kıyasla anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Tırnak örneklerinde ise ağır evre hasta grubunda As ve Se düzeyleri, diğer evrelere göre anlamlı yüksekti. Fakat hasta ve kontrol grubunun saç ve tırnaklarında As ve Se düzeyleri ile çalışmaya katılanların yaşı, hastalık süresi veya vücut-kitle indexi (BMI) arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik. Baum ve arkadaşları (166) Alzheimer hastalarında serum As düzeyi düştükçe, MMDT skorlarının da düştüğünü ve bu düşüşün As'nin beyinde amiloid plaklarda ve keratinden zengin dokularda birikimi nedeniyle olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna karşın

Meseguer ve arkadaşları (173) Alzheimer hastalarının serum ve BOS örneklerindeki Se düzeylerinin, MMDT skoru ve hastalık derecesi ile herhangi bir korelasyon göstermediğini bildirmiştir. Cardozo ve arkadaşları (183) ise hafif kognitif bozukluğu olan kişilerle Alzheimer hastalarının serum Se düzeylerini kıyasladıklarında, Alzheimer hastalarında Se düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Gao ve arkadaşları (155) Çin’de yaptıkları bir çalışmada, su ve yiyeceklerdeki Se düzeyleri ile kırsal bölgede yaşayan 65 yaş ve üstü sağlıklı kişilerin serum ve tırnak örneklerinde Se düzeyini ölçerek, kognitif durumlarıyla karşılaştırmışlardır. Serum Se düzeyi ile tırnak Se düzeyi pozitif korelasyon gösterdiğini ve bizim çalışmamıza zıt olarak, tırnak Se düzeyi arttıkça kognitif bozulmanın azaldığını bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmada, buna benzer başka araştırma olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadığı fakat çevresel faktörlerle alımı artan Se’nin, hücrelerde protektif etki göstermiş olabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızın Alzheimer hastalarında yapılmış olması nedeniyle farklı sonuçlar ortaya çıkmış olabilir.

Vance ve arkadaşları (184) ise üç yıl boyunca Alzheimer hastalarını takip ederek altı ay aralıklarla tırnak örneklerinde eser element düzeylerini ölçtüklerinde; As ve Se düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Yakın zamanda Kendirci ve arkadaşları (175), çalışmasında farklı klinik evrelerdeki Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında Se düzeyleri açısından anlamlı değişiklik olmadığını fakat hastalık süresi arttıkça, tırnak Se düzeylerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Panayi ve arkadaşları (180) ise Alzheimer hastalarının beyin dokusunda eser element düzeylerini incelediklerinde, Se’nin yaşla beraber arttığını fakat hastalık süresiyle veya derecesiyle düzeyinin değişmediğini öne sürmüşlerdir. Literatürdeki bilgiler genellenecek olursa AH’nin evresi ile As ve Se düzeylerinin ilişkisi henüz net değildir. Bazı çalışmalarda hastalık evresine göre As ve Se düzeylerinde artma, bazılarında azalma olduğu, bazılarında ise anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur. Biz ise çalışmamızda, özellikle ağır evre hastaların As ve Se düzeylerini diğer evrelere göre yüksek bulduk. Bu da As ve Se’nin hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda hafif evre hastaların saç As ve Se düzeylerinin orta evreye göre anlamlı yüksek olması, bu elementlerin hastalığın başlangıç döneminde de etkisinin olabileceğini göstermektedir.

As ile Se'nin metabolik ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuştur. Se'nin, As metilasyonunu artırarak, vücuttan uzaklaştırılmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (50). Aynı zamanda Se'nin redoks tepkimelerinde kofaktör olarak görev alması nedeniyle As'ye bağlı gelişen oksidatif hasarı azalttığı düşünülmektedir (149). Bu nedenle As ile Se arasındaki metabolik ilişkinin aydınlatılması AH gelişimine neden olan hücrel yıkımın önlenmesine yardımcı olabilir. Çalışmamızda kontrol vakalarının saç ve tırnaklarında As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; hasta grubunun hem saç, hem de tırnaklarında As ile Se arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit ettik. Bu ilişkiyi evrelere göre değerlendirdiğimizde, sadece orta evredeki hastaların saç As ile Se düzeyleri arasındaki pozitif ilişki anlamlıydı. Literatürde Alzheimer hastalarında As ile Se düzeylerinin korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte Wang ve arkadaşlarının (185) fareler üzerinde yaptığı bir deneyde, As verilen farelerin beyinlerinde Se, Cu, Fe, Zn, Cr düzeyleri ICP-MS yöntemiyle ölçülmüş; kontrollere göre farelerin serebrum ve serebellumunda As düzeyi anlamlı yüksek izlenirken, Se düzeyi anlamlı düşük tespit edilmiştir. Bu çalışmada As ile Se düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Biz çalışmamızda Alzheimer hastalarında ölçülen As ile Se düzeyleri arasında pozitif ilişkinin olduğunu belirledik. Bu durum hastalık gelişenlerde As ile Se'nin antagonist etkileşimden ziyade, birbirinin toksik etkilerini ve vücuttaki düzeylerini arttırıcı etkileşim gösterdiğini düşündürmektedir. Eğer bu ilişki yeni çalışmalarla desteklenirse, ileride As ve Se düzeylerini azaltıcı tedavi stratejileri ile AH'deki hücrel yıkım ve progresif seyir engellenebilir.

Literatürdeki bilgiler genellenecek olursa yapılan çalışmalarda vurgulanan nokta; Se gibi toksik olmayan, vücutta fonksiyonel olan eser elementlerin düzeylerinin artması veya azalmasından ziyade, homeostazislerindeki bozulmanın AH ile ilişkili olduğu ve muhtemelen patogeneze rol oynadığıdır (186). Çünkü eser elementler insan vücudunda az miktarda bulunan fakat esansiyel olan maddelerdir. Birçok enzimin yapısında kofaktör olarak görev almalarının yanında birçok hücrel fonksiyon için de gereklidirler. Bu elementler vücutta eksik veya fazla olduğunda, hücrel hasarlanmalara yol açarak birçok hastalığın gelişmesine neden olurlar. Eksikliklerinde normal hücrel işleyişin bozulmasına ve antioksidan enzimlerin fonksiyonlarını yerine getirememesine neden olurken; fazlalıklarında ise toksik etki göstererek, oksidatif hasarı

teşvik ederler (186). As toksik bir element olduğundan vücutta bulunması hastalıklara neden olmaktadır. Nitekim biz de yaptığımız çalışmada Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında hem As, hem de Se düzeylerini kontrollere göre anlamlı artmış olarak saptadık. As düzeyinin hasta grubunda yüksek bulunması; As'nin yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak amiloid, gelişimsel, inflamatuvar ve serbest radikal oluşumu gibi birçok mekanizmayla AH patogeneğinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bu açıdan bakıldığında vücuda As alımının ve çevresel maruziyetin azaltılması, AH'nin önlenmesinde veya geciktirilmesinde potansiyel fayda sağlayabilir. Çalışmamızda ilginç olan, As'nin nörotoksik etkisini önleyen, protektif etki gösterdiği düşünülen Se'nin de hasta grubunda düzeylerinin yüksek olmasıdır. Bu konuda Se düzeyi ile ilgili literatürde birbiriyle çelişen bulguların olması, Se'nin hücresel işlevlerinin ve dokularda bulunması gereken optimal düzeyinin net ortaya konamadığını gösterir. Bizim çalışmamız da dahil literatürdeki çalışmalarda AH ile bağlantılı eser elementlerin düzeylerinde farklılıkların gözlenmesi, çalışmaların yapıldığı çevresel faktörlere bağlı olabilir. Bununla birlikte hastaların saç ve tırnaklarında As ve Se düzeylerinin anlamlı değişiklik göstermesi, AH'de bu elementlerin rolünün olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca As ve Se düzeylerinin ağır evre hastalarda daha yüksek izlenmesi, hastalığın progresyonunda rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda hasta grubunun hem saç, hem de tırnaklarında As ile Se arasında pozitif ilişkinin olması dikkat çekicidir. Fakat bu ilişki sağlıklı kontrol grubunda gözlenmemiştir. Bu durum As ve Se arasındaki metabolik ilişkinin AH gelişimiyle birlikte başka faktörlerin de etkisiyle değişime uğradığını düşündürmektedir. Belki de normal kişilerde antagonist etkileşim gösteren bu elementlerin, Alzheimer hastalarında additif olarak toksik etki göstermesi söz konusu olabilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda, As ve Se düzeylerini optimum seviyede tutmaya yönelik tedavi stratejilerinin potansiyel faydası olabileceği kanaatindeyiz. Elementlerin düzeylerini beyin dokusunda ölçebilseydik daha etkin bir değerlendirme olabilirdi. Yine de çalışmamız bu elementlerin genel vücut düzeylerini iyi bir şekilde yansıtabilen örneklerle yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızın kesitsel nitelikte olması en önemli limitasyonlarından biridir. Farklı evrelerdeki hastaların farklı bireylerden oluşması, evreler ile ilgili değerlendirmelerin etkinliğini azaltmaktadır. Bunun yanında

farklı evrelerdeki hasta sayısının az olması ve hastaların hastalık sürelerinin kısa olması da çalışmamızın limitasyonları arasında belirtilebilir.

AH patogenezi çok bilinmeyenli bir denkleme benzemektedir. Bu hastalığın etyolojisinde genetik, biyolojik ve çevresel birçok faktörün etkisinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle As toksik bir madde olması nedeniyle, çevresel faktör olarak etyopatogeneizde sorumlu olabilir. Ayrıca Se, As ile metabolik ilişkide bulunan bir eser element olarak AH gelişiminde rol oynuyor olabilir. Bu nedenle özellikle inorganik As ve Se'ye çevresel maruziyeti önlemek, endüstrileşmenin hızla arttığı günümüz toplumunda metal ilişkili hastalıkların gelişimini önlemeye yardımcı olabilir. Bu elementlerin hastalığa yol açan düzeylerine karşı korunma yöntemleri geliştirilebilir. Ayrıca bu elementlerin AH patogenezindeki en önemli rolü oksidatif stres üzerinden olduğu için antioksidanların kullanımı artırılabilir. As ve Se ile AH ilişkisinin geçerliliği gösterilirse, ileride kan-beyin bariyerini geçen metal bağlayıcı ajanlar klinik pratiğe girebilir. Böylece yeni geliştirilecek koruyucu ve tedavi edici stratejilerle Alzheimer'da ciddi bir sorun haline gelen sağlık giderleri ve bakım masraflarında azalma sağlanabilir. Aksi takdirde fazlaşan yaşlı popülasyonla birlikte görülme sıklığı yükselen AH'nin insidansı artmaya devam edecek gibi görünmektedir. Bu nedenle As ve Se gibi eser elementlerin AH patogenezindeki rolünü açık şekilde ortaya koyacak prospektif, daha büyük hasta gruplarını içeren ve longitudinal nitelikli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Alzheimer hastalarının hem saç, hem de tırnak örneklerinde As ve Se düzeyleri kontrol vakalarına göre yüksek olarak bulunmuştur.
2. Klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde; saç As ve Se düzeylerinin hafif ve ağır evrelerde, orta evreye kıyasla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tırnak örneklerinde ise ağır evre hasta grubunun As ve Se düzeyleri, diğer evrelere göre yüksek olarak bulunmuştur.
3. As ve Se düzeylerinin hastalık evresine göre yapılan değerlendirmelerde; ağır evre hastalarda daha yüksek izlenmesi, hastalığın progresyonunda rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.
4. Hem hasta, hem de kontrol grubunun saç ve tırnaklarında ölçülen As ve Se düzeyleri ile çalışmaya katılanların yaşı, hastalık süresi veya vücut-kitle indexi (BMI) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
5. Kontrol vakalarının saç ve tırnaklarında As ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; hasta grubunun hem saç, hem de tırnaklarında As ile Se düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Benzer ilişki kontrol vakalarında tespit edilmemiştir. Bu sonuç; As ile Se'nin, Alzheimer hastalarında ilişkili ve koordine bir şekilde etki gösterdiklerini düşündürmektedir.
6. Vücuda alındığında toksik etki gösteren, Alzheimer demansı ile de ilişkisi olabileceği düşünülen As'nin; saç ve tırnakta hastalık açısından diagnostik olduğu eşik değerler tespit edilmiş olup, bunların Alzheimer demansı açısından tanı ölçüt değerleri

belirlenmiştir. Böylelikle çevresel tedbirler alınarak As maruziyetinin en aza indirilmesi hedeflenecek, belki de ileride hastalığın gelişimini önlemede fayda sağlanacaktır.

7. Çeşitli limitasyonlarla birlikte, Alzheimer hastalarında As ve Se düzeylerinin artmış olarak bulunması, bu elementlerin AH ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Buna rağmen As ve Se'nin AH gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif, daha geniş katılımcı ile yapılan longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Eker E. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1:3-16.
2. Sadock K. Klinik Psikiyatri, El Kitabı. (2. Baskı ed). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1999.
3. Shobab LA, Hsiung G-YR, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology 2005; 4:841-852.
4. Akdemir A, Cangöz B, Örsel S, et al. Hafif Kognif Bozukluğu Olan Hastalarla Alzheimer Tipi Demans Hastalarının Örtük Bellek Performansı Açısından Karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Derg. 2007; 18:118-128.
5. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia 2007; 3:186-191.
6. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297:353-356.
7. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, et al. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. Acta neuropathologica 2009; 118:53-69.
8. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia How to move forward? Neurology 2009; 72:368-374.
9. Stampfer M. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. Journal of internal medicine 2006; 260:211-223.
10. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. Archives of neurology 2009; 66:343-348.
11. Bates KA, Sohrabi HR, Rodrigues M, et al. Association of cardiovascular factors and Alzheimer's disease plasma amyloid- β protein in subjective memory complainers. Journal of Alzheimer's Disease 2009; 17:305-318.
12. Praticò D, Trojanowski JQ. Inflammatory hypotheses: novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? Neurobiology of aging 2000; 21:441-445.
13. Maccioni RB, Rojo LE, Fernandez JA, et al. The role of neuroimmunomodulation in Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences 2009; 1153:240-246.

14. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *Journal of Alzheimer's Disease* 2006; 9:271-276.
15. Breteler MM. Early life circumstances and late life Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2001; 12:378-379.
16. Miller DB, O'Callaghan JP. Do early-life insults contribute to the late-life development of Parkinson and Alzheimer diseases? *Metabolism* 2008; 57:S44-S49.
17. Gillman MW, Barker D, Bier D, et al. Meeting report on the 3rd international congress on developmental origins of health and disease (DOHaD). *Pediatric research* 2007; 61:625-629.
18. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2006; 20:63-72.
19. Whalley L, Starr J, Athawes R, et al. Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 2000; 55:1455-1459.
20. Riley KP, Snowdon DA, Desrosiers MF, et al. Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurobiology of aging* 2005; 26:341-347.
21. Pratico D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1147:70-78.
22. Reddy PH. Amyloid precursor protein- mediated free radicals and oxidative damage: Implications for the development and progression of Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* 2006; 96:1-13.
23. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, et al. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2006; 65:631-641.
24. Smith C, Carney JM, Starke-Reed P, et al. Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1991; 88:10540-10543.

25. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, et al. Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human molecular genetics* 2006; 15:1437-1449.
26. Terni B, Boada J, Portero-Otin M, et al. Mitochondrial ATP- Synthase in the Entorhinal Cortex Is a Target of Oxidative Stress at Stages I/II of Alzheimer's Disease Pathology. *Brain pathology* 2010; 20:222-233.
27. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic acids research* 2007; 35:7497-7504.
28. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Annals of neurology* 1994; 36:747-751.
29. Wang J, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in mild cognitive impairment. *Journal of neurochemistry* 2006; 96:825-832.
30. Wang J, Xiong S, Xie C, et al. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* 2005; 93:953-962.
31. Vahidnia A, Van der Voet G, De Wolff F. Arsenic neurotoxicity—a review. *Human & experimental toxicology* 2007; 26:823-832.
32. Garelick H, Jones H, Dybowska A, et al. Arsenic pollution sources, in *Reviews of Environmental Contamination Toxicol.* 2008; 17-60.
33. American conference of governmental industrial hygienists (ACGIH): Documentation of the arsenic, elemental and inorganic compounds (except arsine) TLV, in *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices* Cincinnati, Ohio, ACGIH Worldwide. 2003.
34. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry* 2005; 12:1161-1208.
35. Piao F, Ma N, Hiraku Y, et al. Oxidative DNA damage in relation to neurotoxicity in the brain of mice exposed to arsenic at environmentally relevant levels. *Journal of occupational health* 2005; 47:445-449.

36. Mishra D, Flora S. Differential oxidative stress and DNA damage in rat brain regions and blood following chronic arsenic exposure. *Toxicology and industrial health* 2008; 24:247-256.
37. Rios R, Zarazúa S, Santoyo M, et al. Decreased nitric oxide markers and morphological changes in the brain of arsenic-exposed rats. *Toxicology* 2009; 261:68-75.
38. Samuel S, Kathirvel R, Jayavelu T, et al. Protein oxidative damage in arsenic induced rat brain: influence of DL- α -lipoic acid. *Toxicology letters* 2005; 155:27-34.
39. Flora SJ, Bhadauria S, Pant SC, et al. Arsenic induced blood and brain oxidative stress and its response to some thiol chelators in rats. *Life sciences* 2005; 77:2324-2337.
40. Namgung U, Xia Z. Arsenic induces apoptosis in rat cerebellar neurons via activation of JNK3 and p38 MAP kinases. *Toxicology and applied pharmacology* 2001; 174:130-138.
41. Xi S, Sun W, Wang F, et al. Transplacental and early life exposure to inorganic arsenic affected development and behavior in offspring rats. *Archives of toxicology* 2009; 83:549-556.
42. Luo J-h, Qiu Z-q, Shu W-q, et al. Effects of arsenic exposure from drinking water on spatial memory, ultra-structures and NMDAR gene expression of hippocampus in rats. *Toxicology letters* 2009; 184:121-125.
43. Chattopadhyay S, Bhaumik S, Chaudhury AN, et al. Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells in vivo and in tissue culture. *Toxicology letters* 2002; 128:73-84.
44. Zhang C, Ling B, Liu J, et al. [Effect of fluoride-arsenic exposure on the neurobehavioral development of rats offspring]. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research* 1999; 28:337-338.
45. Nagaraja T, Desiraju T. Effects on operant learning and brain acetylcholine esterase activity in rats following chronic inorganic arsenic intake. *Human & experimental toxicology* 1994; 13:353-356.
46. Rodríguez V, Carrizales L, Jimenez-Capdeville M, et al. The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain research bulletin* 2001; 55:301-308.

47. Ma L, Zhang C, Liu W. Effects of arsenic on the offspring development in mice. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive medicine] 1994; 28:20-23.
48. Tsai S-Y, Chou H-Y, The H-W, et al. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 2003; 24:747-753.
49. Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, et al. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning—a case report. *Clinical chemistry* 1999; 45:301-306.
50. Hsueh Y-M, Ko Y-F, Huang Y-K, et al. Determinants of inorganic arsenic methylation capability among residents of the Lanyang Basin, Taiwan: arsenic and selenium exposure and alcohol consumption. *Toxicology letters* 2003; 137:49-63.
51. Doody R, Stevens J, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review) report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1154-1166.
52. Petersen R, Stevens J, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
53. Francis A,H P. First IV M. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition. Washington DC: American Psychiatric Association 1994; 133-156.
54. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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; 34:939-939.
55. Hebert L, Scherr P, Bienial J, et al. Alzheimer's disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60:1119.
56. Roth M, Tomlinson B, Blessed G. The relationship between quantitative measures of dementia and of degenerative changes in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1967; 60:254.
57. Mutluer M, Güney F, İlhan S. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2013.

58. Hofman A, Schulte W, Tanja T, et al. History of dementia and Parkinson's disease in 1st- degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39:1589-1589.
59. Mocer VM, Kukull W, Emanuel I, et al. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54:415-415.
60. Yavuz BB, Yavuz B, Cankurtaran M, et al. Atrial Fibrilasyonun Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji (TAPE) Dergisi* 2007; 5:226-230.
61. Clare L. Awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of methods and evidence. *British Journal of Clinical Psychology* 2004; 43:177-196.
62. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Kayseri: Lebib Yalkın Matbaası 2002; 151-159.
63. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology* 2007; 8:101-112.
64. Zetterberg H, Hammarström P. Power tools for Alzheimer's disease—an electrochemical preamp for A β . *Journal of neurochemistry* 2012; 122:231-232.
65. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings J, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
66. Tsuboi Y, Josephs KA, Cookson N, et al. APOE E4 is a determinant for Alzheimer type pathology in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2003; 60:240-245.
67. Janssen J, Beck J, Campbell T, et al. Early onset familial Alzheimer's disease Mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003; 60:235-239.
68. Matthews B, Siemers ER, Mozley PD. Imaging-based measures of disease progression in clinical trials of disease-modifying drugs for Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry* 2003; 11:146-159.
69. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, et al. Transition-state analogue inhibitors of γ -secretase bind directly to presenilin-1. *Nature cell biology* 2000; 2:428-434.

70. Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 1999; 10:199-209.
71. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-923.
72. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA, et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease A case- control study. *Neurology* 1995; 45:1092-1096.
73. Merrit's Neurology, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
74. Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease, CRC Press, 2006.
75. Blass J. Pathophysiology of Alzheimer's Syndrome. *Neurology* 1993; 4:25-26.
76. Terry RD. Neuropathological changes in Alzheimer disease. *Progress in brain research* 1994; 101:383-390.
77. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology* 1993; 43:250.
78. Wood A, J C. Alzheimer's Disease. *NEJM* 2004; 351:56-67.
79. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2001; 58:1985-1992.
80. Geldmacher DS. Differential diagnosis of dementia syndromes. *Clinics in geriatric medicine* 2004; 20:27-43.
81. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of neurology* 2003; 60:753-759.
82. Cummings JL. Nöropsikiyatri ve Davranış Nörolojisi, Çizgi tıp, 2003.
83. Hakim S, Adams R. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the neurological sciences* 1965; 2:307-327.
84. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *Jama* 1997; 278:1363-1371.

85. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: a 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology* 1995; 52:485-490.
86. Buerger K, Frisoni G, Uspenskaya O, et al. Validation of Alzheimer's disease CSF and plasma biological markers: the multicentre reliability study of the pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (E-ADNI). *Experimental gerontology* 2009; 44:579-585.
87. Yavuz B, Arıoğlu S. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi, *Cep Tıp Geriatri serisi Nöropsikiyatri*, 2005.
88. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995; 43:1248-1255.
89. Cankurtaran M, Arıoğlu S. Alzheimer Hastalığı ve Demans Tedavisinde Yenilikler. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi* 2002; 9:128-136.
90. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nursing Clinics of North America* 2004; 39:545-559.
91. Jones RW. The dementias. *Clinical medicine (London, England)* 2003; 3:404.
92. Pinkston EM, Linsk NL, Young RN. Home-based behavioral family treatment of the impaired elderly. *Behavior Therapy* 1988; 19:331-344.
93. Koseoglu E. The Relations Between the Vitamins and Alzheimer Dementia, in *Alzheimer's disease pathogenesis*. Edited by Monte S DLIntech, 2011.
94. Smith AH, Lopipero PA, Bates MN, et al. Arsenic epidemiology and drinking water standards. *Science* 2002; 296:2145-2146.
95. Tao SS-H, Michael Bolger P. Dietary arsenic intakes in the United States: FDA total diet study, September 1991-December 1996. *Food Additives & Contaminants* 1999; 16:465-472.
96. Burger J, Gochfeld M. Heavy metals in commercial fish in New Jersey. *Environmental Research* 2005; 99:403-412.
97. Meliker JR, Franzblau A, Slotnick MJ, et al. Major contributors to inorganic arsenic intake in southeastern Michigan. *International journal of hygiene and environmental health* 2006; 209:399-411.
98. Aposhian HV, Zakharyan RA, Avram MD, et al. A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the

- detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicology and applied pharmacology* 2004; 198:327-335.
99. Chang WC, Chen S-H, Wu H-L, et al. Cytoprotective effect of reduced glutathione in arsenical-induced endothelial cell injury. *Toxicology* 1991; 69:101-110.
 100. Huang H, Huang C, Wu D, et al. Glutathione as a cellular defence against arsenite toxicity in cultured Chinese hamster ovary cells. *Toxicology* 1993; 79:195-204.
 101. Hsueh Y-M, Cheng G, Wu M, et al. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *British journal of cancer* 1995; 71:109-114.
 102. Hsueh Y-M, Chiou H-Y, Huang Y-L, et al. Serum beta-carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1997; 6:589-596.
 103. Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, et al. Peripheral levels of glutathione and protein oxidation as markers in the development of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. *Free radical research* 2008; 42:162-170.
 104. Liu H, Harrell LE, Shenvi S, et al. Gender differences in glutathione metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research* 2005; 79:861-867.
 105. Li Y-J, Oliveira SA, Xu P, et al. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease. *Human molecular genetics* 2003; 12:3259-3267.
 106. Kölsch H, Linnebank M, Lütjohann D, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 and AD, vascular dementia, and stroke. *Neurology* 2004; 63:2255-2260.
 107. Lin C-J, Wu M-H, Hsueh Y-M, et al. Tissue distribution of arsenic species in rabbits after single and multiple parenteral administration of arsenic trioxide: tissue accumulation and the reversibility after washout are tissue-selective. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2005; 55:170-178.
 108. Molin Y, Frisk P, Ilbäck N-G. Arsenic trioxide affects the trace element balance in tissues in infected and healthy mice differently. *Anticancer research* 2009; 29:83-90.

109. Wang C-H, Jeng J-S, Yip P-K, et al. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1804-1809.
110. Fatmi Z, Azam I, Ahmed F, et al. Health burden of skin lesions at low arsenic exposure through groundwater in Pakistan. Is river the source? *Environmental Research* 2009; 109:575-581.
111. Gharibzadeh S, Hoseini SS. Arsenic exposure may be a risk factor for Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2008; 20:501-501.
112. Giasson BI, Sampathu DM, Wilson CA, et al. The environmental toxin arsenite induces tau hyperphosphorylation. *Biochemistry* 2002; 41:15376-15387.
113. Dewji NN, Do C, Bayney RM. Transcriptional activation of Alzheimer's β -amyloid precursor protein gene by stress. *Molecular brain research* 1995; 33:245-253.
114. Bashir S, Sharma Y, Irshad M, et al. Arsenic-Induced Cell Death in Liver and Brain of Experimental Rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2006; 98:38-43.
115. Ma DC, Sun YH, Chang KZ, et al. Selective induction of apoptosis of NB4 cells from G2+ M phase by sodium arsenite at lower doses. *European journal of haematology* 1998; 61:27-35.
116. Wang TS, Kuo CF, Jan KY, et al. Arsenite induces apoptosis in Chinese hamster ovary cells by generation of reactive oxygen species. *Journal of cellular physiology* 1996; 169:256-268.
117. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta neuropathologica* 2007; 113:13-21.
118. Srivastava S, Chen Y, Barchowsky A. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicological sciences* 2009; 107:312-323.
119. Díaz-Villaseñor A, Burns AL, Hiriart M, et al. Arsenic-induced alteration in the expression of genes related to type 2 diabetes mellitus. *Toxicology and applied pharmacology* 2007; 225:123-133.
120. Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, et al. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *American Journal of epidemiology* 1998; 148:198-203.

121. Tseng C-H, Tai T-Y, Chong C-K, et al. Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:847-851.
122. Ettinger AS, Zota AR, Amarasiriwardena CJ, et al. Maternal arsenic exposure and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Environmental health perspectives* 2009; 117:1059-1064.
123. Satterlee HS. The problem of arsenic in American cigarette tobacco. *New England Journal of Medicine* 1956; 254:1149-1154.
124. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009; 6:445-462.
125. Wu J, Liu J, Waalkes MP, et al. High dietary fat exacerbates arsenic-induced liver fibrosis in mice. *Experimental Biology and Medicine* 2008; 233:377-384.
126. Yang C, Wu J, Zhang R, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents transformation of human cells by arsenite (As) and suppresses growth of As-transformed cells. *Toxicology* 2005; 213:81-96.
127. Vega L, Styblo M, Patterson R, et al. Differential effects of trivalent and pentavalent arsenicals on cell proliferation and cytokine secretion in normal human epidermal keratinocytes. *Toxicology and applied pharmacology* 2001; 172:225-232.
128. Kang J, Jin Y, Cheng Y, et al. Effects of arsenic in drinking water on children's intelligence. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research* 2007; 36:347-349.
129. Wang S-X, Wang Z-H, Cheng X-T, et al. Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environmental health perspectives* 2007; 643-647.
130. Dong J, Su S-Y. The association between arsenic and children's intelligence: a meta-analysis. *Biological trace element research* 2009; 129:88-93.

131. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihaaz, Bangladesh. *Environmental health perspectives* 2004; 112:1329-1333.
132. Wright RO, Amarasiriwardena C, Woolf AD, et al. Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology* 2006; 27:210-216.
133. Calderon J, Navarro M, Jimenez-Capdeville M, et al. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environmental Research* 2001; 85:69-76.
134. von Ehrenstein OS, Poddar S, Yuan Y, et al. Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiology* 2007; 18:44-51.
135. Mazumder DG. Effect of drinking arsenic contaminated water in children. *Indian pediatrics* 2007; 44:925-927.
136. Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, et al. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70:1732-1739.
137. Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, et al. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology* 2003; 14:593-602.
138. Gong G, O'Bryant SE. The arsenic exposure hypothesis for Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2010; 24:311-316.
139. Lantz RC, Hays AM. Role of oxidative stress in arsenic-induced toxicity. *Drug metabolism reviews* 2006; 38:791-804.
140. Chen J, Berry MJ. Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases. *Journal of neurochemistry* 2003; 86:1-12.
141. Florence T. The role of free radicals in disease. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology* 1995; 23:3-7.
142. Flatt A, Pearce N, Thomson CD, et al. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax* 1990; 45:95-99.
143. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes, in. Washington, DC, National Academy Press, 2000.
144. Whanger P. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *Journal of the American College of Nutrition* 2002; 21:223-232.

145. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, et al. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *The American journal of clinical nutrition* 2005; 81:829-834.
146. Csanaky I, Gregus Z. Effect of selenite on the disposition of arsenate and arsenite in rats. *Toxicology* 2003; 186:33-50.
147. Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *The Journal of nutrition* 2000; 130:2903-2909.
148. Gailer J, George GN, Pickering IJ, et al. A metabolic link between arsenite and selenite: the seleno-bis (S-glutathionyl) arsinium ion. *Journal of the American Chemical Society* 2000; 122:4637-4639.
149. Levander OA. Metabolic interrelationships between arsenic and selenium. *Environmental Health Perspectives* 1977; 19:159-164.
150. El-Begearmi M, Ganther H, Sunde M. Dietary interaction between methylmercury, selenium, arsenic, and sulfur amino acids in Japanese quail. *Poultry science* 1982; 61:272-279.
151. Howell G, Hill C. Biological interaction of selenium with other trace elements in chicks. *Environmental health perspectives* 1978; 25:147-150.
152. Gailer J. Chronic toxicity of As III in mammals: the role of (GS)₂AsSe⁻. *Biochimie* 2009; 91:1268-1272.
153. Huang Z, Pei Q, Sun G, et al. Low selenium status affects arsenic metabolites in an arsenic exposed population with skin lesions. *Clinica Chimica Acta* 2008; 387:139-144.
154. Spallholz JE, Boylan LM, Rhaman M. Environmental hypothesis: is poor dietary selenium intake an underlying factor for arsenicosis and cancer in Bangladesh and West Bengal, India? *Science of the total environment* 2004; 323:21-32.
155. Gao S, Jin Y, Hall KS, et al. Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *American journal of epidemiology* 2007; 165:955-965.
156. Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *British journal of nutrition* 2010; 103:803-806.
157. Zeng H, Uthus EO, Combs GF. Mechanistic aspects of the interaction between selenium and arsenic. *Journal of inorganic biochemistry* 2005; 99:1269-1274.

158. Senofonte O, Violante N, Caroli S. Assessment of reference values for elements in human hair of urban schoolboys. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2000; 14:6-13.
159. Klevay L, Christopherson D, Shuler T. Hair as a biopsy material: trace element data on one man over two decades. *European journal of clinical nutrition* 2004; 58:1359-1364.
160. Slotnick MJ, Nriagu JO. Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: a review. *Environmental research* 2006; 102:125-139.
161. Rai A, Maurya SK, Khare P, et al. Characterization of developmental neurotoxicity of As, Cd and Pb mixture: synergistic action of metal mixture in glial and neuronal functions. *Toxicological Sciences* 2010; 118:586-601.
162. Sánchez-Peña LC, Petrosyan P, Morales M, et al. Arsenic species, AS3MT amount, and AS3MT gen expression in different brain regions of mouse exposed to arsenite. *Environmental research* 2010; 110:428-434.
163. Gerr F, Letz R, Green R. Relationships between quantitative measures and neurologist's clinical rating of tremor and standing steadiness in two epidemiological studies. *Neurotoxicology* 2000; 21:753-760.
164. O'Bryant SE, Edwards M, Menon CV, et al. Long-term low-level arsenic exposure is associated with poorer neuropsychological functioning: a Project FRONTIER study. *International journal of environmental research and public health* 2011; 8:861-874.
165. Park J-H, Lee D-W, Park KS, et al. Serum trace metal levels in Alzheimer's disease and normal control groups. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2014; 29:76-83.
166. Baum L, Chan IHS, Cheung SK-K, et al. Serum zinc is decreased in Alzheimer's disease and serum arsenic correlates positively with cognitive ability. *Biometals* 2010; 23:173-179.
167. Vance D, Ehmann W, Markesbery W. Trace element imbalances in hair and nails of Alzheimer's disease patients. *Neurotoxicology* 1987; 9:197-208.
168. Basun H, Forssell L, Wetterberg L, et al. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section* 1990; 3:231-258.

169. Zhao H-W, Lin J, Wang X-B, et al. Assessing plasma levels of selenium, copper, iron and zinc in patients of Parkinson's disease. *PloS one* 2013; 8:e83060.
170. Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, et al. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type-place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radical Biology and Medicine* 1996; 20:579-587.
171. Rikkert O, Marcel G, Verhey FR, et al. Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 41:261-271.
172. Vural H, Demirin H, Kara Y, et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2010; 24:169-173.
173. Meseguer I, Molina J, Jimenez-Jimenez F, et al. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission* 1999; 106:309-315.
174. Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, et al. Metal concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 25:508-515.
175. Kendirci M. Alzheimer hastalarının saç ve tırnaklarında eser element düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Kayseri 2013.
176. Koc ER, İlhan A, Aytürk Z, et al. A comparison of hair and serum trace elements in patients with Alzheimer disease and healthy participants. *Turkish journal of medical sciences* 2015; 45:1034-1039.
177. Wenstrup D, Ehman WD, Markesbery WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. *Brain research* 1990; 533:125-131.
178. Ishrat T, Parveen K, Khan MM, et al. Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain research* 2009; 1281:117-127.
179. Ehmann W, Markesbery W, Alauddin M, et al. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1985; 7:195-206.

180. Part P. Differences in trace element concentrations between Alzheimer and “normal” human brain tissue using instrumental neutron activation analysis (INAA). *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2001; 249:437-441.
181. Thompson C, Markesbery W, Ehmann W, et al. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1987; 9:1-7.
182. Cornett C, Markesbery W, Ehmann W. Imbalances of Trace Elements Related to Oxidative Damage in Alzheimer's Disease Brain. *Neurotoxicology* 1998; 19:339-346.
183. Cardoso BR, Bandeira VS, Jacob-Filho W, et al. Selenium status in elderly: relation to cognitive decline. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2014; 28:422-426.
184. Vance D, Ehmann W, Markesbery W. A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients, in *Nuclear Analytical Methods in the Life Sciences* Springer, 1990; 461-470.
185. Wang X, Zhang J, Zhao L, et al. Effect of subchronic exposure to arsenic on levels of essential trace elements in mice brain and its gender difference. *Biometals* 2013; 26:123-131.
186. Bowen H. *Trace Elements in Biochemistry*, Acad. Press, New York 1966.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Burak KÜTÜK'e ait "Alzheimer Hastalığı Patogenezinde Arsenik ve Selenyumun Rolünün Saç ve Tırnak Örneklerinde Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 09./12./2016

Başkan

Prof. Dr. Meral MİRZA

Nöroloji A.D. Başkanı

Dip. No: 073 Tescil No: 26182

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye

Prof. Dr. Emel KÖSEOĞLU

Nöroloji AD.

Dip. Tes. No: 66701 Dip. No: 93092009

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye

Prof. Dr. Yahya KARAMAN

T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi

NÖROLOJİ

Diploma No : 124

Dip. Tescil No : 28363

İmza