T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE ALZHEİMER HASTALARINDA AÇLIK SERUM GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN VE METABOLİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ENİS HAN ZORLU

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. NESLİHAN BUKAN

ANKARA
HAZİRAN 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE ALZHEİMER HASTALARINDA AÇLIK SERUM GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN VE METABOLİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ENİS HAN ZORLU

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. NESLİHAN BUKAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2016-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **x**

GRAFİKLER LİSTESİ ..... **xi**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Normal Yaşlanma **3**

2.1.1. Bilişsel İşlevlerde Meydana Gelen Değişiklikler 3

2.1.2. Nöroendokrin Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler 3

2.1.3. Sinir Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler 6

2.1.4. Yaşlanma ve Nörolojik Hastalıklar 7

2.2. Demans **8**

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk **9**

2.3.1. Tanım 9

2.3.2. Klinik Alt Tipleri ve Etyolojisi 10

2.3.3. Alzheimer Hastalığı'na Dönüşümü 11

2.4. Alzheimer Hastalığı 11

2.4.1. Tanım.....11

2.4.2. Tarihçe 12

2.4.3. Epidemiyoloji.....12

2.4.4. Risk Faktörleri 12

2.4.5. Patofizyoloji.....13

2.4.6. Genetik Formları 14

2.4.7. Klinik Evreler.....15

2.4.8. Tanı.....17

2.4.9. Tedavi.....19

2.5. Enerji Metabolizması ve İştah Düzenlenmesi 20

2.6. LEPTİN 21

2.6.1. Keşfi ve Biyokimyasal Özellikleri 21

2.6.2. Salınımı ve Doku dağılımı.....22

2.6.3. Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler.....23

2.6.4. Leptin Reseptörleri, Etki Mekanizması ve Leptin Direnci.....24

2.6.5. Leptinin Bilişsel İşlevlerle ve Alzheimer Hastalığı İle İlişkisi.....25

2.7. GHRELİN 28

2.7.1. Keşfi 28

2.7.2. Biyokimyasal Özellikleri 28

2.7.3. Doku Dağılımı ve Salınımı 30

2.7.4. Reseptörleri ve Etki Mekanizması 31

2.7.5. Nöroendokrin Etkileri.....32

2.7.6. İştah Düzenlenmesinde ve Enerji Metabolizmasındaki Rolü 33

2.7.7. Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler 35

2.7.8. Bilişsel İşlevlerle ve Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi 37

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....40

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi.....40

3.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması 41

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....41

3.4. Kan Analizleri 41

3.4.1. Serum Leptin Düzeyinin Ölçümü 42

3.4.2. Serum Ghrelin Düzeyinin Ölçümü.....43

3.4.3. Leptin/Ghrelin Oranı 44

3.4.4. Çalışmadan Çıkartılan Numuneler 44

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi 45

4. BULGULAR.....46

4.1. Demografik ve Antropometrik Veriler.....46

4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Hormon ve Lipid Profili Sonuçlarının Karşılaştırılması 48

5. TARTIŞMA 74

6. SONUÇ 88

7. KAYNAKLAR 89

8. ÖZET 116

9. ABSTRACT 118

10. ÖZGEÇMİŞ 120

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım ve asistanlık eğitimimde büyük emeği olan, en çok tatlı dili ve hoşgörüsüyle hatırımda kalacak olan hocam Prof.Dr. Neslihan BUKAN olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmamıza katılan gönüllü hastaları bulmamızda büyük emeği geçen nörolog Prof.Dr. Yahya KARAMAN'a, analizlerde yardımını esirgemeyen Dr. Niyazi Samet YILMAZ'a, tüm asistan arkadaşlarım ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Eşim, ailem ve kızım Mihrimah Meryem, hayatımı paylaştığınız için sizlere de sonsuz teşekkürler…

Dr. Enis Han ZORLU

SİMGELER VE KISALTMALAR

aa: Amino asit

Aβ: Amiloid β

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADH: Anti diüretik hormon

AGRP: Agouti-Related Peptide

AH: Alzheimer Hastalığı

ARC: Arkuat çekirdek

ATP: Adenozin trifosfat

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CART: Kokain ve amfetamin ilişkili transkript

CRH: Kortikotropin salgılatan hormon

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EEAH: Erken Evre Alzheimer Hastalığı

ELİSA: Enzyme linked immunosorbent assay

FSH: Follikül stimüle edici hormon

GH: Growth hormon

GHRH: Growth hormon salgılatıcı hormon

GHS: Growth hormone secratagogue (Büyüme hormonu salgılatıcısı)

GHS-R: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör

GOAT: Ghrelin O açil transferaz

H^2O^2: Hidrojen peroksit

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk

HOMA: Homeostasis model assessment

HPA aksı: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aks

IGF-1: İnsülin benzeri growth faktör-1

JAK: Janus kinaz

kDa: Kilo Dalton

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

LH: Lüteinize edici hormon

LTP: Long term potentiation

MCH: Melanin konsantre edici hormon

ml: Mililitre

MMDT: Mini mental durum testi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

NFY: Nörofibriler yumak

ng: Nanogram

nm: Nanometre

NMDA: N metil D aspartat

NPY: Nöropeptid

POMC: Pro-opiomelanokortin

sAPP: Çözünmüş amiloid öncü protein

SP: Senil plak

SPSS: Statistical Package for Social Science

STAT: Signal transduction and activators of transcription

sT4: Serbest tiroksin

sT3: Serbest triiyodotironin

SSS: Santral sinir sistemi

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TRH: Tirotropin salgılatacı hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

VaD: Vasküler demans

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Very low density lipoprotein

VMN: Ventromedial nucleus

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 1: Hipotalamus üzerinden iştah düzenlenmesinde başroldeki hormonlar (160) 21

Şekil 2: Leptinin Alzheimer Hastalığı'nda hücresel düzeydeki etkileri (160) 27

Şekil 3: Ghrelin sentezi ve salınımı (110) 29

Şekil 4: Absorbansa karşı serum leptin konsantrasyon standart eğrisi 43

Şekil 5: Absorbansa karşı serum ghrelin konsantrasyon standart eğrisi.....44

Şekil 6: Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; p>0,05) 47

Şekil 7: Çalışmaya katılan bireylerin VKİ dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; p>0,05).....47

Şekil 8: Kontrol, HKB ve EEAH gruplarında serum leptin düzeyleri (ng/ml) 51

Şekil 9: Kontrol, HKB ve EEAH gruplarında serum ghrelin düzeyleri (pg/ml) ...52

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo **Sayfa**

Tablo 1: HKB için önerilen Peterson Kriterleri (44).....10

Tablo 2: NINCDS-ARDRA - Muhtemel Alzheimer hastalığı kriterleri (75).....18

Tablo 3: DSM-IV Alzheimer hastalığı tanı kriterleri (75).....18

Tablo 4: EEAH, HKB,Kontrol Grupları için Yaş, VKİ ve MMDD skoru değerleri 46

Tablo 5: Gruplar arasında hormon ve lipit profillerinin karşılaştırılması (M-Whitney U) 50

Tablo 6: Tüm parametrelerin Pearson korelasyon analizi sonuçları 65

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik **Sayfa**

Grafik: 1: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum leptin düzeyleri box-plot grafiği 55

Grafik: 2: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum ghrelin düzeyleri box-plot grafiği 55

Grafik: 3: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için Leptin/ Ghrelin oranı box-plot grafiği 56

Grafik: 4: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum prolaktin düzeyleri box-plot grafiği 57

Grafik: 5: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum büyüme hormonu düzeyleri box-plot grafiği 57

Grafik: 6: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum derbest T3 düzeyleri box-plot grafiği 58

Grafik: 7: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum TSH düzeyleri box-plot grafiği 58

Grafik: 8: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum derbest T4 düzeyleri box-plot grafiği 59

Grafik: 9: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için açlık serum glukozu düzeyleri box-plot grafiği 60

Grafik: 10: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için sereum insülin düzeyleri box-plot grafiği 60

Grafik: 11: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için HOMA-R skorları box-plot grafiği 61
Grafik: 12: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum total kolseterol düzeyleri box-plot grafiği 62
Grafik: 13: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum trigliserit düzeyleri box-plot grafiği 62
Grafik: 14: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum HDL kolseterol düzeyleri box-plot grafiği 63
Grafik: 15: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum LDL kolesterol düzeyleri box-plot grafiği 63
Grafik: 16: Leptin–Vücut Kitle İndeksi Korelasyon Grafiği.....66
Grafik: 17: Leptin - İnsülin Korelasyon Grafiği 67
Grafik: 18: Leptin - HOMA-R skoru korelasyon grafiği 68
Grafik: 19: Leptin - Total Kolesterol Korelasyon Grafiği.....69
Grafik: 20: Leptin - HDL Kolesterol Korelasyon Grafiği.....70
Grafik: 21: Leptin/Ghrelin Oranı – VKİ Korelasyon Grafiği.....71
Grafik: 22: Leptin/Ghrelin Oranı - İnsülin düzeyi Korelasyon Grafiği 72
Grafik: 23: Leptin/Ghrelin Oranı – HOMA-R Skoru Korelasyon Grafiği……...73

1. GİRİŞ

Günümüzde önemli bir biyopsikososyal sorun haline gelen Alzheimer Hastalığı (AH) yaşam koşullarının gelişmesi, insan popülasyonu içinde yaşlı bireylerin oranının artışına paralel olarak prevalansı artan yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır. (1)

Alzheimer hastalığında nöron hasarı ve nörolojik semptomların enerji dengesinin bozulduğu metabolik disfonksiyon zemininde geliştiği gösterilmiştir. Enerji dengesi ve iştah regülasyonunda yaşlanma ile birlikte bozulma olmakla beraber nörodejeneratif hastalıklarda bu bozulma kilo kaybından kaşeksiye kadar çok daha ciddi düzeylerde olabilmektedir. (2)

Hipotalamus üzerinden enerji dengesi ve iştah regülasyonunu sağlayan, karşılıklı fizyolojik denge içinde çalışan iki hormon olan ghrelin ve leptin hormonlarının aynı zamanda santral sinir sisteminde; bilişsel işlevler ve hafıza üzerinde güçlendirici etkiler, nöronal plastisite, nöronal rejenerasyon ve immün regülasyonu düzenleyici etkiler gibi önemli işlevleri saptanmıştır. (3)

Ghrelin ve leptin hormonlarının santral sinir sisteminde; nöronal insulin duyarlılığını ve direncini etkileme, prolaktin, büyüme hormonu gibi hormonlarının salınımını düzenleme gibi birçok nöroendokrin işlevleri olduğu da gösterilmiştir. (4)

Beslenme davranışının gelişen agnozi ve apraksi nedeniyle bozulduğu orta ve ileri seviye Alzheimer hastalarına kıyasla erken evre Alzheimer hastalarında tipik

bir klinik bulgu olarak iştahsızlık sebebiyle kilo kaybı olması erken evrede iştah regülasyonunda bir bozulma olduğunu düşündürmektedir. (5)

Bu çalışma ile erken evrede iştah regülasyonunda bozulma olup olmadığı ghrelin ve leptinin bazal serum seviyeleri ölçülerek belirlenecek ayrıca Alzheimer hastalığının bir öncül formu olarak hafif kognitif bozukluk (HKB) tanılı hastalarla da bu hormon seviyeleri kıyaslanarak bir bozulma varsa bunun daha da erken bir dönemde gelişip gelişmediği böylece AH için bu hormonların erken tanısal belirteç olma olasılıkları değerlendirilecektir.

Diabetes mellitus (DM), AH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gibi AH de DM gelişimi için risk faktörüdür ve bunda AH'de oluşan insulin direnci gelişiminin de en önemli nedenlerden biri olduğu bilinmektedir. (6)

Bu çalışma ile diabetes mellitus olmayan HKB ve erken evre Alzheimer hastalarında insulin direnci ölçülerek normal yaşlı bireylerle kıyaslanacak, ayrıca leptin, ghrelin başta olmak üzere diğer metabolik parametrelerle ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Yaşlanma

Yaşlanma, insan yaşamının doğal bir sürecidir. Normal veya sağlıklı yaşlanma ise, fiziksel, sosyal, bilişsel ve ruhsal iyilik halinin, bağımsız yaşayabilme yetisinin, yaşam kalitesinin korunması olarak tanımlanmaktadır. (7)

2.1.1. Bilişsel İşlevlerde Meydana Gelen Değişiklikler

Normal yaşlanma sürecinde, psikomotor yavaşlama ortaya çıkmakta, uyaranlara tepki zamanı uzamakta; görsel ve sözel bellekte zayıflama meydana gelmekte; akıl yürütme ve problem çözme becerileri azalmaktadır. (8)

Normal yaşlanmaya ilişkin yapılan çalışmalarda, bilişsel işlevlerdeki değişikliklerin bireyin günlük yaşamsal aktivitelerini bağımsız şekilde sürdürmelerini engellemeyecek düzeyde olduğu önemle belirtilmiştir. (9)

Demans sürecinde ise bilişsel bozulmanın kişinin entellektüel ve sosyal işlevselliğini, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde olması gerektiği vurgulanmaktadır. Kişinin günlük yaşam aktivitelerini yardıma ihtşyaç duymaksızın sürdürüp sürdürememesi demans ile normal yaşlanmaya bağlı bilişsel kayıpların ayrımında en önemli kriterdir. Bilişsel kayıplar bağımsız günlük yaşamı kısıtlıyorsa bu durum demans sürecine girildiğini gösterir. (9)

2.1.2. Nöroendokrin Sistemde Meydana Gelen Değişiklikler

Yaşlanmayla birlikte endokrin sistemde tüm endokrin organlar ve hormonlarla ilgili değişiklikler olabilmektedir.

2.1.2.1. Hipotalamik-Pituiter Aks

Sağlıklı yaşlanma sürecinde ACTH, TSH ve GH salınımlarında ve sirkadyen ritimlerinde değişiklikler olsa da bu durum nadiren klinik öneme ulaşır. (10)

Yaş ilerledikçe hem hipotalamustan GHRH sentezinin azalması hem de somatotrop hücrelerin GHRH yanıtının azalmasına bağlı olarak büyüme hormonu ve IGF-1 sentezi ve serum seviyeleri yaşla birlikte azalır. (11)

50 yaş sonrasında büyüme hormonu seviyeleri azalmaya başlar. 65 yaş üstü kişilerin yaklaşık yarısında büyüme hormonu eksikliği görülmektedir. (12) Yaşlılarda düşük fiziksel aktivite, obezite ve yüksek adipozite de büyüme hormonu sentezinin azalmasına katkıda bulunmaktadır. (13)

Yaşlanma ile azalma eğiliminde olan ghrelin hormonu ise büyüme hormonu sekresyonu için en güçlü uyarıcılardandır. (14)

Yaşlı bireylerde seks steroidleri ve büyüme hormonu tedavisiyle vücut kitle indeksi artışına karşın vücut yağ oranının azaldığı, böylece kas kitlesi ve sağlamlığının artarak sarkopeni üzerinde olumlu etkiler saptandığı, insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir. (11, 15)

Görüldüğü üzere GH enerji metabolizması ve iştah regülasyonuyla sıkı bir ilişki içindedir.

2.1.2.2. Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal aks

HPA aksında yaşlanmayla oluşan değişikliklerle ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar HPA aksında yaşlanmayla değişiklik olmadığını söylemektedir. (16,17) Bazal kortizol seviyelerinde artış olduğunu (18) ve bu artışın yaşlanmayla ilişkili bilişsel kayıplara yol açtığını gösteren çalışmalar

(19) yanında kortizol seviyelerinin yaşlanmayla azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (20)

2.1.2.3. Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Aks

En belirgin değişiklikler; yaşlı erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aks fonksiyonlarının azalması, adrenal bezde dehidroepiandosteron sentezinin azalması, yaşlı kadınlarda ise hipotalamo-hipofizer-gonadal aks fonksiyonunun bozulması sonucu androjen ve östrojen seviyelerinin azalmasıdır. (21)

2.1.2.4. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı

Yaşlanmayla birlikte tiroid bezinin boyutlarında hafif büyüme görülür. Serbest T3 düzeylerinin azalmasına karşılık genellikle serbest T4 düzeyleri değişmez. (22)

TSH yüksekliği özellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Subklinik hipotiroidi olguları yine postmenopozal kadınlarda, erkeklere ve genç kadınlara kıyasla, daha sık görülmektedir. (23)

Subklinik hipotiroidi bazen sadece nörolojik belirtiler verdiğinden, bu hastalarda TSH düzeyi bakılması önemlidir. (24)

2.1.2.5. Glukoz ve Enerji Metabolizması

Yaşlanmayla birlikte iştah azalmasına bağlı olarak gıda alımı azalmakta ve kilo kaybına bağlı enerji dengesinde bozulmalar olabilmektedir.

İştah uyarıcı bir hormon olan ghrelinin de yaşlanmayla birlikte azaldığı bilinmektedir. (25)

Serum leptin seviyeleri de yaşlanmayla birlikte azalma eğilimdedir. (26) Bazı çalışmalar bu azalmanın sadece kadınlarda olduğunu ileri sürmektedir. (27)

Yaşlanmayla birlikte pankreasta insülin üreten beta hücrelerinde sayısal ve fonksiyonel azalma görülür. İnsülin sensitivitesi azalır ve insulin direnci artar. Bu nedenle tip 2 diyabet yaşlanmayla prevalansı artan bir hastalıktır. (28)

2.1.3. Sinir Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler

Gelişen sağlık olanakları ve değişen dünya şartlarının yaşam şekli üzerinde oluşturduğu değişiklikler, ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlanmayla ilişkili bir dizi sorunu da beraberinde getirmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmıştır.

Yaşlanma ile birlikte beyinde ateroskleroza yatkınlık oluşur. Oksidatif hasar, vasküler endotel disfonksiyonu ve infalamatuar yanıt sonucu oluşan vasküler değişiklikler ve beyin kan akımının azalması inme riskinde artışa neden olur. Beyinde hacim azalmasına bağlı kafa içi boşluk miktarında artış, BOS miktarında artış, ventrikül ve sulkuslarda genişleme gibi yapısal değişiklikler meydana gelir. (29)

Yaşlanmayla beyindeki nöronlarda lipofuksin birikimi, gliozis ve nöronal dejenerasyon nedeniyle; nöron sayısında, sinaptik bağlantılarda, yeni nöron oluşumunda azalma ve dendrit atrofisi gelişimi görülür. (30)

Beyindeki nöronların mitoz sonrası özellikteki hücreler olması ve antioksidan enzim aktivitelerinin düşük düzeyde bulunması nedeniyle yaşlanmayla birlikte nöronlarda oksidatif strese bağlı DNA hasarında artış görülmüştür. (31)

Yaşlanma sürecinde hücre hasarı olmadan da nörotransmitter sistemlerde değişiklikler meydana gelebilir. Monoaminerjik ve dopaminerjik transmisyonda gözlenen düşüşler; depresyon ve ekstrapiramidal yan etkilere yaşlıların daha yatkın olmasına neden olur. (32)

Dikkat, uzun süreli hafıza ve planlama gibi bilişsel işlevlerde önemli rol alan dopamin reseptörlerinde azalmaya bağlı olarak özellikle dikkatte bir azalma gözlenmiştir. (33)

Neokortikal plak ve limbik nörofibriller yumak gelişimi sadece demans tablosuna özgü değildir. Normal insanlarda da 60 yaşlarından itibaren senil plak ve limbik nörofibriller yumak (NFY) oluşumları görülebilir. Ancak senil plakların nöritik plak şeklinde limbik sistemde, NFY'lerin ise neokortekste görülmesi AH için çok yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse yayılması; normal yaşlanmayı takiben HKB gelişimi ve giderek ağırlaşan demans devamlılığının patolojik göstergesidir. (29)

2.1.4. Yaşlanma ve Nörolojik Hastalıklar

Yaşlanma ile birlikte nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığında artış meydana gelmektedir. Bilişsel yaşlanma, ilerleyerek bazen hafif kognitif bozukluk bazen de demans ve Alzheimer hastalığı tablosu ile sonuçlanabilen doğal ve yaşam boyu süren bir süreçtir. Yaş, AH için en önemli risk faktörüdür ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her 5 yılda bir katlanarak artmaktadır. Parkinson hastalığı ortalama başlangıç yaşı 50-60 yaş aralığı olup prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans, multi

sistem atrofi, amiyotrofik lateral skleroz ve progresif supranükleer palsi gibi birçok nörodejeneratif hastalığın prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. (34)

2.2. Demans

Demans; öğrenme, bellek, dil, yürütücü işlevler, dikkat, yargılama, sosyal beceriler, duyusal ve motor fonksiyonlar gibi bir veya daha fazla bilişsel işlevde azalma ile karakterize bir beyin hastalığıdır Demans düşük entelektüel kapasite ya da zeka geriliğini değil; mevcut bilişsel düzeyden kötüye gidişi ifade eder. (35)

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve genel nüfus içindeki yaşlı bireylerin oranının giderek artmasına bağlı olarak yaşlılıkta görülen tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların yaygınlığında da artış görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması ile birlikte demans, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. (36)

Yaşlılarda demansın en sık nedeni AH olup tüm demans vakalarının % 60-80'ini oluşturmaktadır. (37)

Sıklık sırasına göre diğer demasn nedenleri ise; vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans, Pick hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, alkole bağlı demans, ilaçlara bağlı demans, sifiliz ve HIV gibi enfeksiyonlarla ilişkili demanslar ve Parkinson Hastalığı'dır. Bazı demans tipleri geri dönüşümlü nedenlere bağlı olabilir. Bunlar arasında metabolik anormallikler, besinsel yetersizlikler ya da depresyonun neden olduğu demans sendromu sayılabilir. (38)

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk

2.3.1. Tanım

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanımını ilk kez 1999'da Petersen yapmıştır. HKB; bireylerin yaş ve eğitim seviyelerinden beklenenin altında bir bilişsel işlev kaybına rağmen günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmediği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.(39**)**

HKB'nin, normal yaşlılık ile demans arasında bir geçiş aşaması olduğu düşünülmektedir. HKB olgularında günlük yaşam aktivetelerini engellemeyecek düzeyde de olsa; bir ya da daha fazla bilişsel işlevde anlamlı kayıp söz konusu olup henüz demans gelişmemiştir. Ancak demans gelişme riski artmıştır. Normal yaşlanma sürecinden demans sürecine geçiş döneminde kişinin günlük yaşamını anlamlı düzeyde etkilemeyecek şikâyetlerin söz konusu olduğu bu evrede bilişsel şikâyetleri olanların, olmayanlara göre bilişsel bozulma düzeylerinin daha hızlı bir seyir gösterdiği gösterilmiştir. (40)

Farklı çalışmalarda HKB'li bireylerin 5 yıl içinde yarısından fazlasının demansa dönüştüğü bildirilmiştir. (41, 42, 43)

HKB'de günlük yaşam aktiviteleri korunduğundan, hastalığın ilerleyişinin önlenebilmesi için bu bozukluğun tanımının iyi yapılması amacıyla oluşturulan Petersen Kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: HKB için önerilen Peterson Kriterleri (44)

Petersen'e göre HKB tanı kriterleri:
• Hasta tarafından dile getirilen bellek sorunları,
• Yaşa göre epizodik bellek puanının normal değerlerden en az 1,5 standart sapma daha düşük olması,
• Bellek dışında genel bilişsel işlevlerin normal olması,
• Günlük yaşam aktivitelerin korunması,
• Klinik olarak demans tanısının konamaması.

2.3.2. Klinik Alt Tipleri ve Etyolojisi

HKB tanımı; amnestik HKB, birden fazla bilişsel alanda HKB ve hafıza dışı tek alanda HKB olmak üzere üç farklı klinik tabloyu içerir. Amnestik HKB'de belirgin olarak bellek bozukluğu olup AH'ye dönüşme riski en yüksek olan tiptir. Birden fazla bilişsel alanda HKB'de; bellek, dil, dikkat, motor işlevler, görsel-algısal işlevler gibi farklı birçok bilişsel işlevlerde demans düzeyinde olmayan, hafif bilişsel kayıplar olup; normal yaşlanma süreciyle devam edebileceği gibi AH'ye veya VaD'a dönüşme riskini de taşır. Bellek dışında tek alanda HKB'de ise bellek dışında tüm bilişsel işlevler normal olup Lewy cisimcikli demans, VaD veya frontotemporal demansa dönüşme riski taşır. (44,45)

HKB etyolojisinde en sık dejeneratif nedenler suçlanmakla birlikte Apo E4 taşıyıcılığı gibi genetik faktörler, kronik depresyon, serebrovasküler hastalık, metabolik, enfeksiyöz ve travmatik nedenlerde de HKB gelişebilmektedir.(46)

2.3.3. Alzheimer Hastalığı'na Dönüşümü

AH'ye dönüşme riski en yüksek olan HKB amnestik HKB'dir. Amnestik HKB hastalarının bir yıl içinde bilişsel işlevlerindeki değişimi ile AH gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; günlük yaşam aktivitelerini gösteren testlerde tespit edilen bozulmanın AH gelişmi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (47)

Aksine; HKB hastalarında, normal yaşlanmadan kaynaklanan bilişsel işlev azalmasından öte bilişsel bozulma olmadığını söyleyen araştırmalar da bulunmaktadır. (48, 49)

Bu aşamada ortaya çıkan belirtilerin yaşlılığın doğal sonucu olarak ele alınması, AH teşhisinin genelde daha ileri evrelerde konulmasına neden olmaktadır. Halen tartışılmakla beraber baskın görüş HKB'nin AH'nin öncül aşaması olduğudur. (50)

BOS'ta ölçülen yüksek fosforile tau ve Aβ42 artışına bağlı düşük Aβ40/42 oranının HKB'nin AH'ye dönüşümünde risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. (51, 52)

2.4. Alzheimer Hastalığı

2.4.1. Tanım

Alzheimer Hastalığı (AH) beyinde atrofik değişiklikler nedeniyle bellek ve bilişsel işlevlerde günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayacak derecede bozulmaların olduğu, davranışsal ve psikolojik bozukluklar ve demansla sonuçlanan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır.

2.4.2. Tarihçe

AH, ilk kez 1907'de Alman nörolog ve psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer tarafından; bilişsel, psikolojik ve davranışsal bozuklukları olan 51 yaşındaki kadın hastada ''presenil demans'' ismiyle tanımlanmıştır. Daha sonra 1913 yılında Dr. Alzheimer'ın hocası Dr. Emil Kraepel tarafından senil demanstan klinik ve patolojik özellikleri ile ayırt edilerek Alzheimer Hastalığı adıyla tanımlanmıştır. (53)

2.4.3. Epidemiyoloji

Demansın en sıkı nedeni olan AH, tüm demans vakalarının yaklaşık %60-80'ini oluşturur. (37)

Hastalığın prevalansı yaşa bağlı değişim gösterir. Güncel bir meta analiz çalışmasında; 60-65 yaş arası AH prevalansı %1,4 olup, 90 yaş üstünde bu oranın %64'e çıktığı gösterilmiştir. (54)

65 yaşından sonra hastalık riski her beş yılda iki katına çıkmaktadır. (55)

AH sıklığı 85 yaş sonrası daha da belirgin olarak cinsiyete bağlı değişim göstermekte olup kadınlarda AH daha sık görülmektedir. (56) Türkiye'de yapılan bir çalışmada 70 yaş sonrası AH prevalansı %11 bulunmuştur. (57)

2.4.4. Risk Faktörleri

AH gelişim riskini; yaşam tarzı, genetik ve vasküler etkiler gibi faktörlerin kombinasyonu belirlemektedir. AH için en büyük risk faktörü yaşlanmadır ve ortalama yaşam süresinin uzamasıyla AH prevalansında büyük artışlar beklenmektedir. (58)

Genetik risk faktörleri ilerleyen bölümlerde açıklanmıştır. Düşük eğitim düzeyi, Down Sendromu, diyabetes mellitus (59), majör depresyon (60), kronik stres (61), düzensiz ve yanlış beslenme ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan orta yaş obezitesinin (62) artmış Alzheimer riskiyle ilişkisi kanıtlanmıştır.

AH için 'Kognitif Metabolik Sendrom' tanımlaması, obezite ve AH gelişme riski arasındaki sıkı ilişkiye işaret etmektedir. (161)

Obezite, insülin direnci, DM gelişimi, leptin direnci, metabolik disfonksiyon, metabolik sendrom ve AH gelişimi öylesine bağlantılıdır ki AH için 'Tip 3 DM' yakıştırması yapılmaktadır. (162,163)

2.4.5. Patofizyoloji

Beynin nöropatolojik incelemelerinde normal bir insanda da, 60 yaşlarından itibaren, neokortekste senil plaklar (SP) ve limbik sistemde nörofibriler yumaklar (NFY) oluşmaya başladığı gösterilmiştir. Fakat normal yaşlanmada beynin histopatolojik incelemesinde NFY'lerin limbik sistemde ve az sayıda, amiloid plakların neokortekste ve az yoğunlukta olması dışında normal bir beyin dokusu görülür. Tersine NFY'lerin neokortekste, Aβ plaklarının limbik sistemde görülmesi ise AH için yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir (29).

NFY'lerin temel yapıtaşı hiperfosforile tau proteinidir. Tau proteini 17. kromozomda kodlanan mikrotübül-ilişkili proteinler ailesinde yer alır. Tau proteinin aksine hiperfosforile tau proteini mikrotübüllere bağlanma özelliğini kaybederek çözünmemiş filamentlere polimerize olur ve zamanla nöron içinde

NFY gelişimine neden olur. NFY oluşumu hücre iskeletinin bütünlüğünü bozarak apopitoz, atrofi ve nörodejenerasyonla sonuçlanır. (63)

Alzheimer hastalığında bir diğer patognomonik bulgu ise amiloid beta (Aβ) proteini birikimi ile oluşan Aβ plaklarıdır. Amiloid prekürsör protein (APP) hücre membranına bağlı bir protein olup sekretazlar denen proteolitik enzimler ile kesilerek metabolize edilir. APP'nin α-sekretaz tarafından kesilmesi ile nörotrofik etkileri gösterilen çözünmüş amiloid öncü proteini (sAPP) oluşurken β ve γ sekretazlar tarafından parçalanmasıyla 40 veya 42 aminoasit uzunluğunda nörotoksik Aβ proteini oluşur. Plak oluşumuyla sonuçlanan Aβ birikimi; serbest radikal oluşumu, oksidatif hasar ve proinflamatuar yanıt gelişimine yol açarak nöronlarda işlev kayıpları ve apopitoz ile sonuçlanır. (64)

AH patofizyolojisiyle ilgili hipotezlerden günümüzdeki ilaç tedavilerinin de hedefi olan kolinerjik hipoteze göre hastalığın bazı belirtileri azalmış asetilkolin sentezinden kaynaklanır. (65)

Bazal ön beyinden korteks ve hippokampusa gelen kolinerjik liflerin nörodejenerasyonu AH'de kortikal kolinerjik eksiklik sonucu dikkat bozukluğu ve hippokampal kolinerjik eksiklik sonucu bellek bozukluğu ile sonuçlanır. (66) Günümüzde AH tedavisinde kullanılan kolinesteraz enzim inhibitörleri asetilkolinin sinaptik aralıkta parçalanmasını geciktirerek etki ederler. (67)

2.4.6. Genetik Formları

Erken Başlangıçlı (Ailesel) Alzheimer Hastalığı: Genellikle 65 yaş altında görülüp tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %1-5'ini oluşturur. Aβ oluşumu ve

APP metabolizmasını düzenleyen proteinleri kodlayan genlerde otozomal dominant kalıtılan mutasyonlar vardır. Bu genler APP geni, presenilin (PSEN) genleri olup γ-sekretaz aktivitesini artırarak Aβ42 miktarının artmasına neden olurlar. (68)

Geç Başlangıçlı (Sporadik) Alzheimer Hastalığı: 65 yaş sonrasında görülüp, tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık %95'ini oluşturur. Apolipoprotein E'yi kodlayan ApoE gen mutasyonları bu form için genetik risk faktörüdür. İnsanlarda üç temel ApoE allelinden (ε2, ε3 ve ε4) ε4 allelinin AH gelişimi riskini arttırdığı, ε2 allelinin ise AH'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. (68)

2.4.7. Klinik Evreler

Bellek, dikkat ve yönetici işlevler olmak üzere 3 ana başlık altında toplanan bilişsel işlevler AH'nin klinik evreleri arasında farklı düzeylerde bozulmalar gösterir.

AH'de bilişsel ve fonksiyonel kayıpların yanı sıra, depresif belirtiler gibi duygu durum bozuklukları, psikotik belirtiler, ajitasyon ve agresyon gibi davranışsal sorunlar da gözlenir. (69)

2.4.7.1. Erken Evre Alzheimer

Hastalığın erken evresinde daha çok bellek bozukluğuna bağlı belirtiler ortaya çıkar. Yakın bellek bozukluğu ön planda olup, hasta sözlerini tekrarlar, yeni öğrendiği isimleri unutur, kişisel eşyalarının yerlerini karıştırır.

Hastalığın başlangıcı sinsi olup, belirtilerin ne zaman başladığı fark edilemez. Erken evrede günlük yaşam aktivitelerini etkileyen temel sorun unutkanlık olmakla beraber, nöropsikolojik incelemeler; dikkat, isimlendirme, yargılama ve görsel-mekansal algı alanlarında da bozulma olduğunu göstermiştir. (70)

Alzheimer hastalığının erken evre bulgularının genellikle belli belirsiz olması fark edilmesini zorlaştırır ve ortaya çıkan sorunlar; yorgunluk, stres, uykusuzluğa veya normal yaşlanma sürecine bağlanır. (43)

2.4.7.2. Orta Evre Alzheimer

Orta dönem Alzheimer Hastalığı, belirtilerin belirginleştiği, hastanın çevresi tarafından da fark edilmeye başlandığı evredir. Günlük yaşam aktivitelerini ancak başkalarının yardımıyla sürdürebilirler. Erken evrede dikkati çeken kısa süreli bellek bozukluğuna ek olarak uzun süreli bellekte de bozukluklar başlar. Yer ve kişi tanıma, zaman ve mekan bilişinde bozulmalar olur. Kişisel bakımını kendi başına yapamaz hale gelir ve yemek, giyinmek ve tuvalet için yardıma ihtiyaç duymaya başlar. İdrar ve dışkı kaçırma gelişebilir. Halüsinasyon ve hezeyanlar ortaya çıkabilir. Dikkat kusurları da artmış ve tutarlı düşünce ve muhakeme yetenekleri bozulmuştur. (71,72)

2.4.7.3. İleri Evre Alzheimer

İleri evrede hasta devamlı bakıma ve yardıma muhtaçtır. Tuvalete gidemez, yakınlarını tanıyamaz, yardımsız yürüyemez, idrar ve gaita inkontinansı gelişmiş, konuşmaları kısıtlanmıştır, yemeğini kendi başına yiyemez, bazı kelimeleri rastgele kullansa da, uygun bir cümle kuramaz ve kendisini ifade edemez. (71,72)

AH'de son dönemde bilişsel işlevlerdeki bozulmaların giderek artmasına rağmen, ölüm genellikle komorbit hastalıklar ve enfeksiyonlar nedeniyle olur. AH'de ortalama yaşam beklentisi tanı konduktan sonra 5-20 yıl arasında olup ortalama 10 yıldır. (73)

2.4.8. Tanı

Alzheimer hastalığı tanısında en etkili yöntem klinik değerlendirme olup hasta yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ile belirtilerin seyrinin saptanması çok önemlidir. (74)

Klinik değerlendirme ve laboratuvar analizleri ile olası AH tanısı için günümüzde NINCDS-ARDRA kriterleri (Tablo 2) ve DSM-IV kriterleri (Tablo 3) olmak üzere iki farklı tanı seti kullanılmaktadır. Hastalığın kesin tanısı ancak beyin biyopsi örneğinde hastalığa ait patognomonik bulguların gösterilmesiyle konulabilmektedir.

AH tanısında görüntüleme yöntemleri de tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır. MRG ile hippokampus ve entorinal kortekste atrofinin görülmesi, PET ile temporal bölgede glukoz metabolizmasının azaldığının gösterilmesi ve SPECT ile serebral kan akımının azadığının gösterilmesi tanıyı destekler. (9)

AH tarama testleri içinde en sık kullanılanı Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) testi olup 30 tam puanın dağılımı; 10 puan zaman ve mekan yönelimi, 8 puan lisan, 6 puan bellek, 5 puan dikkat ve 1 puan görsel mekansal işlevler şeklindedir. Eğitim düzeyi ve zihinsel kapasite farklılıklarından etkilenmesi nedeniyle demans tanısı için duyarlılık ve özgünlüğü düşüktür. (164)

Tablo 2: NINCDS-ARDRA - Muhtemel Alzheimer hastalığı kriterleri (75)

1. Muayene ile gösterilen ve objektif testlerle dokümente edilen demans.
2. Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme.
3. Birden fazla bilişsel alanda bozukluk.
4. Bilinç bozukluğu yok.
5. Başlangıç 40 ve 90 yaşları arasında.
6. Bilişsel işlevlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik hastalıklar veya diğer beyin hastalıklarının bulunmaması.
7. Aşağıdakilerle tanının desteklenmesi: Afazi, apraksi, agnozi Günlük yaşam aktivitelerinde bir bozulma ve davranış tarzlarında değişiklik Benzer bozukluklara ilişkin aile öyküsü Uyumlu laboratuar bulguları (serebral atrofi gibi)

Tablo 3: DSM-IV Alzheimer hastalığı tanı kriterleri (75)

A) Aşağıdaki iki durumla kendini gösteren multiple kognitif bozukluklar
1) Hafıza bozukluğu
2) Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının bulunması a) Afazi b) Apraksi c) Agnosi d) Planlama, organizasyon, sıralama gibi yürütücü fonksiyonların yapılamaması
B) Hastanın bozukluğundan yakındığı bu şikayetlerin günlük hayatını etkilemesi ve fonksiyonlarda başlangıca haline göre giderek azalmanın izlenmesi
C) Kognitif fonksiyonlarda yavaş başlangıçlı ve sürekli bir kaybın olması
D) A1 ve A2 deki kognitif fonksiyon bozukluğunun aşağıdakilerden herhangi birine bağlı olarak oluşmaması
1. Hafıza ve bilinç değişikliğine neden olan diğer santral sinir sistemi hastalıklarının bulunmaması
2. Demansa neden olabilecek sistemik hastalıkların olmaması
3. İlaca bağlı durumlar
E) Semptomların yalnızca delirium sırasında çıkmaması
F) Bozukluğun daha çok diğer eksen I hastaklıklarına uymaması (major depresyon, şizofreni gibi)

2.4.9. Tedavi

Günümüzde AH'nin tedavisi prognozu yavaşlatmayı hedefleyen semptomatik tedavi seçenekleri; SSS'de azalan asetilkolin miktarını yükselten kolinesteraz inhibitörleri (KE-I) ve NMDA reseptör antagonisti memantindir. (74)

Ancak bu tedaviler küratif olmayıp hastalığın seyrini yavaşlatma amaçlı kullanılırlar. Bu ilaçların amnestik HKB hastalarının AH'ye dönüşümünü de önleyemediği için koruyucu olarak kullanılma endikasyonları da yoktur. (74)

Günümüzde AH'nin ilerlemesini durdurmak, hatta klinik iyileşme sağmaya yönelik terapötik belirteçler araştırılmaktadır. Beta amiloid ve hiperfosforile taunun oluşumunu, birikerek histopatolojik süreçlere neden olmasını engellemek ve toksik etkilerini önlemek amacıyla geliştirilen amiloid antikorları ile ilgili çalışmalara yoğunlaşılmıştır. Çalışmaların odak noktası Alzheimer hastalığının erken evrede tanınması ve yeni tedavi hedeflerine yönelik biyobelirteçler bulmaktır. (74)

AH gelişimine neden olan patolojik süreçlerin metabolik disfonksiyon zemininde geliştiğini gösteren hayvan çalışmalarından sonra insanlarda AH ile metabolizma arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da erken tanı ve etkin tedaviyi mümkün kılacak biyobelirteçleri bulma hedefindedir. Bizim çalışmamız da bu hedef doğrultusunda planlanmıştır.

2.5. Enerji Metabolizması ve İştah Düzenlenmesi

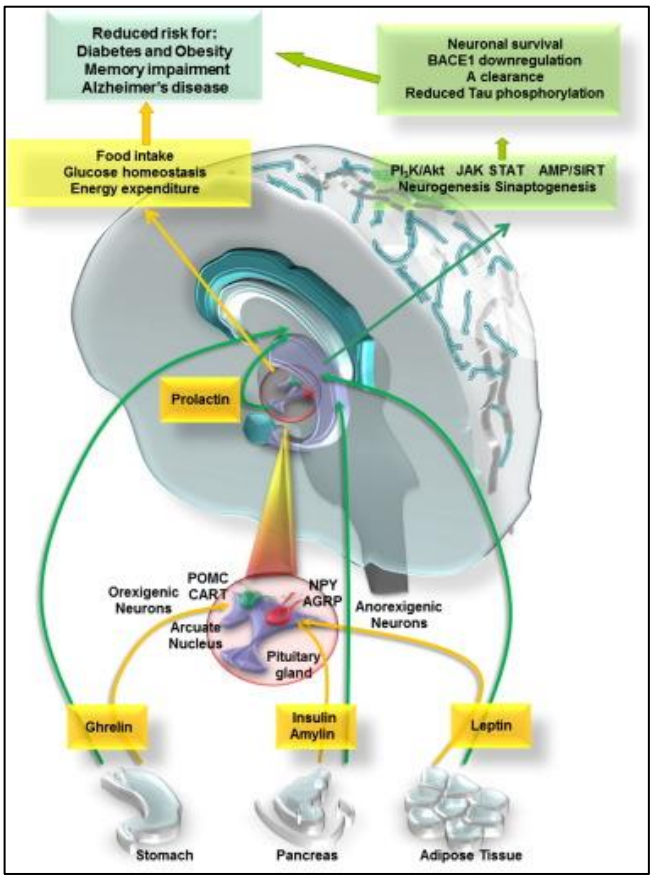
Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde birçok fizyolojik sistem, nöral ve biyokimyasal yolak birlikte çalışmaktadadır. Enerji metabolizmasının kontrolünde santral bölge hipotalamustur. Hipotalamusta; ventromedial bölgede tokluk alanı, ventrolateral bölgede ise açlık hissi oluşumunu sağlayan beslenme alanı vardır. Bu iki alanın birbiriyle bağlantılı çalışması ile vücut enerji dengesi kurulur. (77)

Enerji dengesinin hipotalamus üzerinden korunması ve sürdürülmesi birçok protein yapılı hormon tarafından sağlanır. Bu hormonlar, etkilerinin ortaya çıkış süresine göre kısa süreli ve uzun süreli düzenleyiciler olarak gruplandırılırlar. Kısa süreli düzenleyicilere iştahı uyaran ghrelin, iştahı baskılayan nesfatin ve kolesistokinin örnek gösterilebilir. Enerji dengesinin uzun süreli düzenleyicilerine ise iştahı uyaran NPY, AGRP; iştah baskılayan leptin, obestatin, insülin, POMC, CART örnek gösterilebilir. (77)

İştah düzenlenmesinde başrol oynayan hormonların homeostatik dengesinin bozulması sonucu enerji dengesinin bozulması ve metabolik disfonksiyon gelişimi; DM, obezite ve AH gibi hastalıkların gelişiminde patofizyolojik öneme sahip olup; dengenin korunması da bu hastalıkların gelişme riskinde azalma ile ilişkilidir. (Şekil 1)

Şekil 1'de iştah düzenlenmesinde en çok rol alan maddeler; ghrelin, leptin, insülin, amilin, prolaktin, NPY, AGRP, POMC ve CART gösterilmiştir.

Şekil 1: Hipotalamus üzerinden iştah düzenlenmesinde başroldeki hormonlar (160)



2.6. LEPTİN

2.6.1. Keşfi ve Biyokimyasal Özellikleri

İnsan obezitesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda kullanılan ob/ob model farelerde resesif kalıtımlı genetik obeziteye neden olan ob gen defekti 1994'te Zhang ve ark. tarafından keşfedilmiştir. (78)

Leptin; başlıca beyaz yağ dokusundaki adipositlerden salınan ve hipotalamus üzerindeki etkisi ile doygunluk hissi oluşmasını sağlayan 167 aminoasitten oluşan 16 kDa ağırlığında ob geni ürünü olan peptit yapılı hormon olarak tanımlanmıştır. (79)

Leptinin vücut yağ dokusu ile santral sinir sistemi arasındaki etkileşimi ve enerji dengesini sağlayarak obezite gelişimini önleyen bir anti-obeziter etkisi olduğu gibi; vücut ısısının düzenlenmesi, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, immün sistem, üreme sistemi, hematopoez, kemik ve beyin gelişimi gibi birçok sistemde ve fizyolojik olayda önemli rol oynadığı bilinmektedir. (81)

2.6.2. Salınımı ve Doku dağılımı

Başlıca yağ dokuda üretilen leptin, negatif geri bildirim ile yağ dokusu miktarının dengelenmesini sağlar. Serum leptin seviyesi ile yağ dokusu kitlesi doğru orantılıdır. Erkeklere oranla kadınlarda yağ kitlesinin fazla olması sebebiyle, serum leptin seviyesi kadınlarda daha yüksektir. (82)

Beyaz yağ doku dışında plasenta, mide, meme, kemik iliği, bağırsaklar, ovum ve testislerde de leptin üretilip salındığı tespit edilmiştir. (81)

Yemeklerden 2-3 saat sonra pulsatil salgılanması olan leptinin diurnal salınımı da vardır ve serum düzeyleri gün boyu değişim gösterir. En düşük serum seviyesine öğleden sonra inen leptin, akşama doğru yükselir ve gece 00:00-04:00 saatleri arasında dolaşımdaki en yüksek düzeyine ulaşır. Kanda serbest veya proteine bağlı olarak bulunan leptinin aktif formu serbest olan formu olup dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. (83)

Total nefrektomi yapılan ratlarda ve insanlarda KBY gibi durumlarda klirensinin azalması ile serum leptin seviyelerinin yükselmesi yapılacak çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının dikkate alınmasını gerektirir. (84)

2.6.3. Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Leptin seviyesinin düzenlenmesinde en belirleyici faktör vücut yağ dokusudur. Serum leptin seviyeleri ile vücut toplam yağ doku kütlesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. (85)

Yaşlanmanın VKİ'den bağımsız olarak serum leptin düzeyi düşüklüğü ve artmış leptin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir. (26)

Kadınlarda leptin seviyesinin erkeklere göre daha yüksek bulunması, kadınlarda yağ dokusunun toplam vücut ağırlığına oranının daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Östrojen ve gonadotropinlerin leptin salınımı üzerine etkileri net olmamakla birlikte androjenler leptin sekresyonunu azaltırlar.(86)

Leptin seviyeleri beslenme alışkanlıklarından da etkilenir. Yağdan zengin diyetler leptin salınımını daha fazla uyarırlar. (86)

Hiperinsülineminin kısa dönemde leptin sekresyonunu etkilemezken kronik hiperinsülinemi ya da insülin resiztansının leptin seviyelerini arttırması VKİ ve dolayısıyla yağ doku kitlesindeki artışa bağlanmıştır. (86)

Tip 2 DM ve leptin arasındaki ilişkiye dair elde edilen veriler çelişkilidir. Tip 2 DM'da insülin direncinin vücut yağ kütlesinden bağımsız olarak artmış leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. (87) Tip 2 diyabetik hastaların nondiyabetik kişilere göre leptin düzeylerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar (88, 89) yanında tip 2 DM hastalarındaki plazma leptin düzeylerinin diabetik olmayanlardan farklı olmadığı, leptin seviyesinin VKİ ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.(90,91).

Leptin ise β hücrelerinde ATP duyarlı K+ kanalı aktivasyonuyla insulin salınımı baskılayarak insülin sekresyonu üzerine negatif feedback oluşturmaktadır. (92)

Glukokortikoidler (93) ve prolaktin (94), leptin sentezini artırırken; tiroid hormonları (95), büyüme hormonu ve somatostatin (96), serbest yağ asitleri, katekolaminler ve egzersiz, leptin seviyelerini azaltıcı etki gösterirler.

2.6.4. Leptin Reseptörleri, Etki Mekanizması ve Leptin Direnci

1995'te klonlanan leptin reseptörleri hipotalamus, pankreas, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, adrenal bez, testis, over başta olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunmaktadır.(97) Leptin reseptörünün kısa form (OB-RS) ve uzun form (OB-RL) olmak üzere iki ana formu ObR a-b-c-e-f olmak üzere 5 tipi saptanmıştır. Sinyal reseptörü olan form uzun form olup (ObRb) leptin bağlandığında reseptörün hücre içi uzantısı JAK-2 tarafından fosforlanır ve STAT ile birleşerek membrandan ayrılarak nükleusa gider ve hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır. (98)

ObRa ve ObRc formları leptinin kan beyin bariyerinden geçişini sağlarken, uzun form olan ObRb ise leptinin hipotalamustaki POMC, NPY, AGRP nöronları üzerinden santral iştah düzenleyici etkilerine aracılık eder. (99)

Leptin ve leptin reseptörleri ile ilgili genetik mutasyonlar obeziteye neden olduğu gibi leptin direnci de obezite sebebidir. İnsan obezitesi üzerine yapılan çalışmalarda kullanılan resesif kalıtımlı genetik obezite gösteren ob/ob fareler ob gen mutasyonu nedeniyle leptin üretemezler. (78)

Daha sonra keşfedilen db/db obez farelerde ise plazma leptin seviyeleri yüksek olup bu fareler hiperglisemiktir ve leptine direnç gelişmiştir. (102) Bu direnç; reseptör düzeyinde, leptinin kan beyin bariyerinden taşınması sürecinde ya da reseptöre bağlanmadan sonraki aşamalardaki herhangi bir seviyede oluşabilmektedir. (103)

2.6.5. Leptinin Bilişsel İşlevlerle ve Alzheimer Hastalığı İle İlişkisi

Leptin hipotalamus üzerinden besin alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde kilit role sahiptir. Leptin reseptörleri birçok ekstrahipotalamik beyin alanlarında da tespit edildiği gibi çalışmalar leptinin santral sinir sistemi üzerinde farklı etkilere sahip pleitropik hormon olduğunu göstermiştir. (104)

Hipokampüs gibi limbik yapıların yüksek seviyelerde leptin reseptörü ekpresyonu gösterdiği ve leptinin hipokampal öğrenme ve bellekte görevli hücresel olaylarda önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Leptin reseptörlerinin aktivasyonu NMDA reseptör fonksiyonlarını artırarak LTP'yi (long term potentiation) kolaylaştırmaktadır. (105) Ayrıca leptin hipokampal morfoloji ve hipokampal sinaptik dansitede hızlı değişikliklere yol açmaktadır. (106)

70-80 yaş arası 2871 yaşlı üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada serum leptin seviyesi yüksekliğinin bilişsel kayıplarda azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (166)

Obez ve leptin sensitif db/db sıçanlarda hipokampal sinaptik plastisitede defektler saptanmıştır. (107) Bir vaka kontrol çalışmasında AH'lerin serum leptin seviyeleri VKİ'den bağımsız olarak düşük bulunmuştur. (165)

Yapılan daha birçok çalışma bozulmuş ve/veya değişmiş leptin fonksiyonları ile Alzheimer hastalığı gelişimi arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Sirküle leptin konsantrasyonları normal sıçanlarda Alzheimer hastası sıçanlara kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca Alzheimer hastası sıçanlarda leptin verilmesi ile hafıza fonksiyonları güçlenmiştir. Leptin nöral hücre serilerinde insülinle benzer şekilde tau fosforilasyonu üzerinde azaltıcı etki göstermiştir. Sağlıklı bireylerde serum leptin seviyelerinin AH gelişme riski ile korelasyon gösterip göstermediği henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. (104)

Lieb ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada bazal plazma leptin konsantrasyonları ile AH insidansı arasında bir ilişki olup olmadığı sorgulanmış, çalışma sonucunda yüksek bazal plazma leptin konsantrasyonları, düşük Alzheimer ve demans gelişim riskiyle korele bulunmuştur. Leptin konsantrayonları en düşük seviyede olan çeyrekte 12 yıl içinde %25 AH gelişim riski saptanırken, leptin seviyesi en yüksek çeyrekte bu risk %6 olarak bulunmuştur. Sirküle leptin konsantrasyonunun vücut yağ kitlesi ile korele olduğu ve obez bireylerde leptin konsantrasyonlarının yüksek olduğu ve leptin direnci geliştiği iyi bilinmektedir. Bu çalışmada obez bireylerin sayısının az olması nedeniyle obezlerde leptin ve AH arası anlamlı ilişki bulunamasa da obez olmayan bireylerde leptin AH ilişkisi kesindir. (108)

Fakat hala cevaplanmayı bekleyen iki soru var:

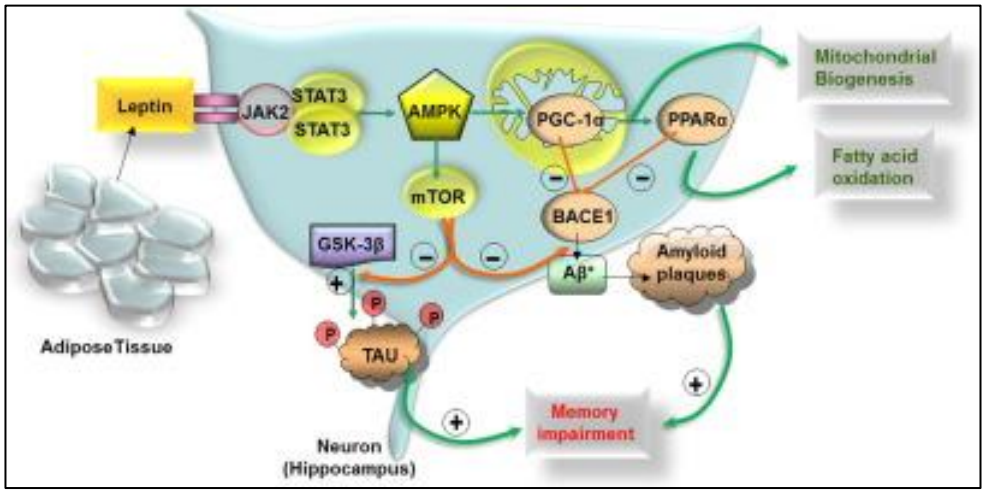
1-Yüksek leptin konsantrasyonlarında leptin hangi mekanizmalarla AH gelişim riskini azaltmaktadır?

2-Leptinin bu etkisinin hastalığın evreleri ile ilişkisi nasıldır?

AH'nin erken evresinde nöronal hücre ölümü ve plak formasyonu oluşumu sonucu sinaptik fonksiyonlarda değişme olduğu ve beta amiloidin hipokampal eksitatör sinaptik geçirgenliği ve sinaptik plastisiteye zararlı etkileri kesin bilinmektedir. Buna göre leptinin beta amiloidin sinaptik fonksiyonlar üzerindeki zararlı etkilerini azalttığı düşünülebilir; fakat bu da kanıtlanmayı beklemektedir. (104)

Birçok çalışmada TNF-alfa ve 6-hidroksidopamin gibi ajanların nöronlar üzerine toksik etkilerine karşı leptinin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.İn vitro olarak leptinin toksik beta amiloid seviyelerini azalttığı, hücrelere ApoE bağımlı beta amiolid klirensini artırdığı görülmüştür. APP'yi parçalayan bir proteaz olan B-sekretazın leptin tarafından aktivitesinin azaltılması leptinin hücre içi beta amiloid yolağını etkileyerek beta amiloid seviyelerini azalttığını düşündürmektedir. (104, 160)

Şekil 2: Leptinin Alzheimer Hastalığı'nda hücresel düzeydeki etkileri (160)



Şekil 2'de leptinin amiloid plak oluşumu ve tau hiperfosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmektedir.

2.7. GHRELİN

2.7.1. Keşfi

Bowers ve ark. (1980) in vitro deneylerde GH salınımını uyaran met-enkefalin opiyatı bir sentetik peptid analoğu bulmuşlar ve bu maddeye büyüme hormonu salgılatıcısı (Growth Hormone Secretagogue, GHS) adını vermişlerdir.

1996'da büyüme hormonu salgılatıcı reseptörünün (GHS-R) tanımlanmasıyla reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin, ilk kez 1999'da Japon araştırıcı Kojima tarafından sıçan midesinden izole edilmiş ve GHS-R'ye bağlanan endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. (109)

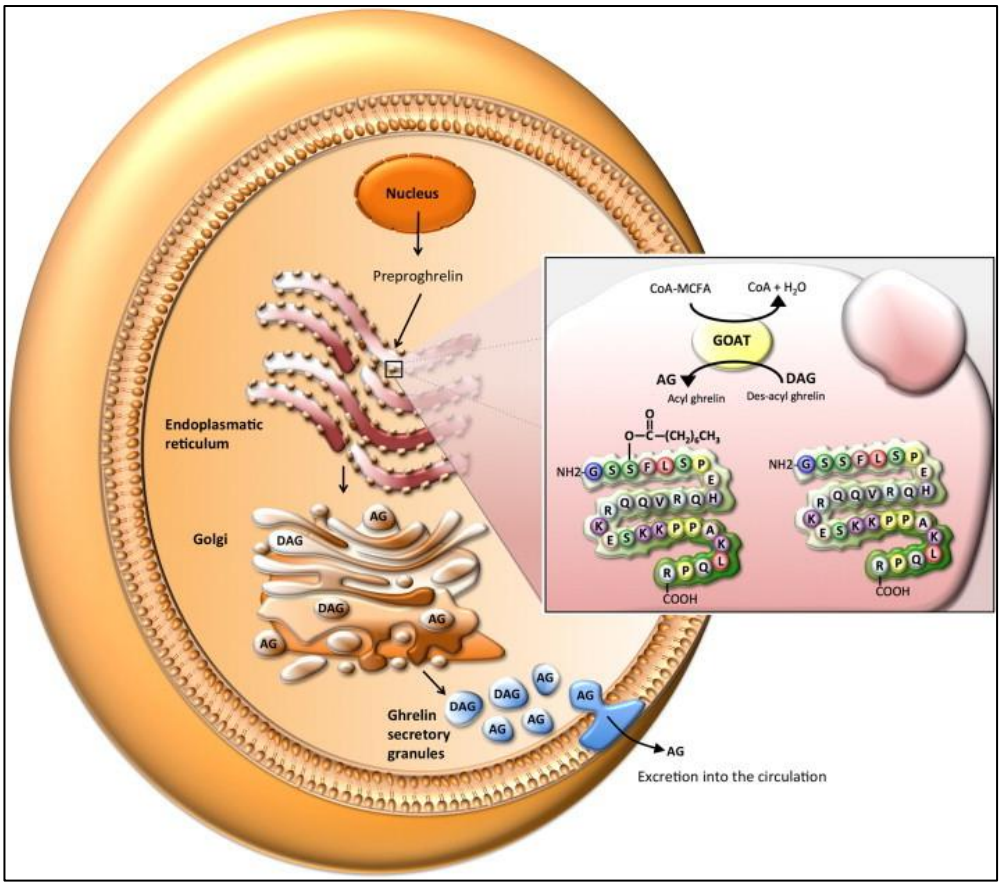
2.7.2. Biyokimyasal Özellikleri

Ghrelin, 28 amino asitten oluşan bir lipopeptiddir. İnsan ghrelini, N terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi olan oktanil grubu bağlanmıştır.(110)

İnsan ghrelininin prekürsörü 13 kDa ağırlığında 117 aa içeren pre-pro-ghrelindir olup sekrete olmadan önce sitoplazmada enzimatik parçalanmaya uğrar. Asıl ürün olarak inaktif deaçile ghrelin, ayrıca 27 aminoasitten oluşan des-gln–14 oluşur. Deaçile ghrelin N-terminal ucundaki 3. aa olan serine sekiz karbonlu bir yağ asidi olan N-oktanoik asit eklenmesiyle aktif form olan açile ghrelini oluşturur. (110)

Oktanil grubu Ghrelinin aktive olması ve reseptörünü (GHSR-1a) uyarabilir olması için gereklidir. Açillenmemiş ghrelinin sıçanlarda ve insanlarda GH salınımını uyarıcı etkisi olmadığı görülmüştür. (111)

Şekil 3: Ghrelin sentezi, aktivasyonu ve salınımı (110)



Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktifleştirilen tek peptid yapılı hormondur. Deaçile ghreline bağlanan yağ asidi molekülü, ghreline hidrofobik özellik kazandırarak ghrelinin kan-beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırır. Yapısında yağ asidi içermeyen ghrelin ise deaçile ghrelin olup dolaşımdaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır. (112)

Ghrelini açilleyerek aktive eden enzim Ghrelin-O-Açil-Transferaz (GOAT) enzimi olup (Şekil 3) mide dokusu başta olmak üzere; duodenum, kolon, pankreas, kalp, böbrek, kas dokusu,testis, timüs, adipoz doku, adrenal bez, hipofiz, hipotalamus, plasenta ve over gibi birçok dokuda üretilmektedir.(113)

Açillenmemiş ghrelin, açillenmiş forma göre dolaşımda daha uzun süre kalır. Açile ghrelin bir plazma esterazı olan paraoksanaz tarafından kolayca yıkılır ve inaktif formu olan des-octanoyl-ghreline dönüşür. Total Ghrelinin yarı ömrü 9- 27 dakika, açile Ghrelinin ise 13-31 dakikadır. (114)

Ayrıca ghrelinin açil zincirleri 10 ya da 11 karbonlu olan veya ghrelinin 28. amino asidi argininin olmadığı 27 amino asitten oluşmuş farklı formları da tespit edilmiştir. (115)

2.7.3. Doku Dağılımı ve Salınımı

Vücutta ghrelinin %65-90'ı mide fundusundaki oksintik bezlerde bulunan X/A benzeri hücrelerde sentezlenmektedir. (116)

Mideden sonra ghrelin üretiminde ikinci büyük kaynak; duodenumdan kolonlara doğru gidildikçe azalmak üzere bağırsaklardır. (117) Daha sonra sinir hücre gruplarının ghrelin salgıladığı merkezi sinir sistemidir. Ghrelin, GHRH nöronlarının yaygın olarak bulunduğu hipotalamusun Nucleus Arcuatus (ARC) bölgesinde bol miktarda bulunmuş, merkezi sinir sisteminde de tespit edilmesine karşın düzeylerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir. (118) Ayrıca; hipofiz, pankreas, plasenta, yağ dokusu, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, immün sistem ve kas gibi birçok periferik dokuda da az miktarda ghrelin üretildiği tespit edilmiştir. (119)

Nöroendokrin tümörler, tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da ghrelin salgılandığı ve bu dokularda ghrelinin otokrin/parakrin faktör olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir. (120)

Ghrelinin diurnal ve pulsatil salınıma sahiptir. Beslenme öncesi yaklaşık iki kat artarken postprandial 2 saat içinde düşük seviyelerine gelir. Gece saat 02:00-04:00 arasında pik seviyesine ulaşır. (110)

Ghrelinin salgılanması beslenme ve hormonel faktörlerce düzenlenmekte, açlıkta artan plazma ghrelin düzeyleri, yemeklerden sonra azalmaktadır. Ghrelin seviyeleri gün içerisinde öğün saatlerine göre değişiklik göstermekte, öğün öncesi artmakta, yemeği takiben ilk iki saat içinde ise düşmektedir. (121)

2.7.4. Reseptörleri ve Etki Mekanizması

Yapay GHS moleküllerinin bağlanabildikleri GHS-R ilk kez 1996 yılında tanımlanmış ve klonlanmıştır. (122) Ghrelin reseptörü, iki farklı mRNA ile kodlanan, transmembran G-protein bağlayan reseptör (GPCR) ailesine üye bir proteindir. 2 farklı ghrelin reseptör cDNA'sı izole edilmiş olup alternatif iki splicing mekanizmasıyla ghrelinin GHS-R tip 1a ve GHS-R tip 1b olmak üzere 2 farklı reseptörü üretilmektedir. (122) Ghrelin GHS-R tip 1a üzerinden etkilerini gösterir. GHS-R tip 1b ise bazı özel transmembran alanları olmadığından inaktiftir. (123)

GHS-R tip1a'ya ait mRNA en fazla ARC, VMN ve hipokampüste eksprese edilmektedir. (122) Kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, mide, ince ve kalın bağırsaklar, yağ dokusu ve immün sistem hücrelerinde ghrelin reseptör mRNA'sı üretimi gösterilmesi ghrelinin insan vücudunda yaygın ve farklı işlevlerine işaret etmektedir. (119)

2.7.5. Nöroendokrin Etkileri

İntravenöz, intraperitoneal, subkutan ve intraserebroventriküler ghrelin enjeksiyonlarının doza bağımlı olarak sıçanlarda plazma GH düzeylerini artırdığı, ACTH, kortizol ve prolaktin seviyelerini hafifçe artırırken TSH salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. (124)

İn vivo ve in vitro şartlarda GH salınımını doza bağımlı olarak uyaran ghrelin, GH salınımını inhibe eden somatostatinin salınımını ise baskılamaktadır. (125)

Ghrelinin primer hipofiz bezi hücresi kültürlerinde GH salınımını uyarması, hipofiz üzerinde doğrudan etkisi olduğunu gösterse de (109) hipotalamik bölge lezyonu olup GH eksikliği gösteren hastalara ghrelin verilmesinin GH salınımını uyaramadığının gösterilmesi (126), ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesinin GH salınımı üzerine sinerjik etki göstermesi (127), GHRH antagonistlerinin GHS bağımlı GH salınımını önlemesi (128); vagal siniri kesilen ratlarda ghrelin injeksiyonu sonrası GH salınımının dramatik biçimde düşmesi (129), ghrelinin hipofizden GH salınımını uyarıcı etkilerinin hipotalamik GHRH ve afferent vagal sinir sistemi üzerinden denetlendiğini göstermektedir.

Ghrelin uyarımları sonucu hipotalamustan salınan GHRH'nın hipofiz hücreleri üst yüzeylerindeki reseptörleri aracılığıyla etkilerini hücre içine ileterek siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerinin artırılması yolunu kullanırken, ghrelin doğrudan hipofiz üzerindeki etkileriyle GHS-R'lerine bağlanarak fosfolipaz C ve inositol trifosfat aracılığıyla intraselüler kalsiyum iyonu konsantrasyonlarının artışı ile GH salınımını uyarmaktadır. (124)

Ghrelinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak prolaktin salınımını az miktarda artırdığı da gösterilmiştir. (130)

Ghrelinin hipofiz hücre kültürlerinde direkt olarak ACTH salınımını uyarmadığının ve hipotalamik AVP ve CRH salınımını uyardığının gösterilmesi Ghrelinin hipofiz üzerinden değil HPA aksı üzerinden ACTH salınımını dolaylı yoldan uyardığını göstermektedir. (131)

Ghrelinin GH salınımının yanı sıra ACTH, kortizol ve prolaktin düzeylerini de bir miktar artırdığı, LH, FSH ve TSH düzeylerini etkilemediğini öne süren çalışmaların aksine (132) ; Ghrelinin FSH ve LH seviyelerini artırdığına yönelik çelişkili bilgiler veren çalışmalar mevcuttur. (133)

2.7.6. İştah Düzenlenmesinde ve Enerji Metabolizmasındaki Rolü

Beslenme yaşamın sürdürülmesi için gerekli temel içgüdüsel bir davranıştır. Beslenme davranışı SSS'de karmaşık mekanizmalarla kontrol edilse de temel kontrol edici merkez hipotalamustur. (78)

Ghrelinin hipofiz bezinden GH salınımını uyarmasının yanı sıra, hipotalamus ve hipofizdeki reseptörleri üzerinden enerji dengesini düzenleyen bir endokrin etkisinin bulunabileceğini düşüncesiyle yapılan çalışmalarda, ghrelinin metabolizmayı hızlandırıcı, oreksijenik (iştah artırıcı) ve adipojenik (yağ doku artırıcı) etkiye sahip bir gastrik peptid olduğu ileri sürülmüştür.(134)

Ghrelinin hem santral hem periferik etkileriyle iştah düzenlenmesini sağlar. Midede sentezlenip önce kan dolaşımına salınır. Sonra da kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusa ulaşır. Ayrıca hipotalamusta lokal olarak da sentezlenip

ARC üzerindeki NPY ve AGRP sentezleyen hücreleri uyararak iştah artışını sağlar. (110)

Periferik etkisi ise GHS-R taşıyan vagal afferent sinir uçlarını uyararak vagal sinir üzerinden nükleus solitaryus ve hipotalamusu uyarmasıyladır. (110) Hayvan deneylerinde vagus sinirinin kesilmesiyle iştahın azaldığı gösterilmiştir. (130)

Ghrelinin asıl aktivite gösterdiği yer ARC'dir. ARC'deki ghrelin içeren nöronlar leptinin etkilerinin tam aksine NPY ve AGRP salınımı yapan nöronları uyarıcı, POMC salınımı yapan nöronları ise inhibe edici efferent lifler içerir.(135)

Leptin ise aynı nöronlarda NPY ve AGRP ekspresyonunu baskılamakta, POMC ekspresyonunuda yükseltmekte ve artan POMC düzeyleride α-melanosit stimülan hormon reseptörüne bağlanarak gıda alımını baskılamaktadır. (136)

Yağ dokusu kökenli leptin, SSS ile yağ dokuları arasındaki iletişimi sağlayarak besin alımını azaltıp fazla yağ birikimini engellerken, leptinin etkilerine zıt metabolik etki gösteren ghrelinin ise besin alımını uyardığı, karbonhidrat kullanımını artırıp, yağ kullanımını azaltarak, vücut yağ kitlesini artırdığı görülmüştür. (111)

Subkutan, intraserenroventriküler ve intraperitoneal ghrelin uygulamasının farelerde beslenmeyi uyardığı, yağ kullanımını azaltarak kilo artışı yaptığı (168) leptin mRNA ekspresyonu ile leptin düzeylerini artırdığı, resistin mRNA ekspresyonunu baskıladığı, insulin direncinde ve obezitenin oluşumunda etkili olduğu bildirilen adinopektini azalttığı görülmüştür. (137)

Ghrelin, hipotalamik peptidlerin (NPY, AGRP, MCH, oreksin ve galanin), merkezden verildiklerinde iştahı uyarmaları; periferden verildiklerinde ise etkisiz

olmalarına karşın hem periferal hem de santral uygulanması iştah uyarıcı etkiye sahiptir. (138)

Ghrelinin, dolaşımdaki glukoz düzeylerini; GH salınımının, insülin direncinin ve glukoneogenezisin uyarılması yolu ile artırdığı bilinmekle beraber insülin sekresyonu üzerine etkisi tartışmalıdır. Broglio ve ark (139) Ghrelinin hem normal, hem de obez insanlarda insülin salınımını azaltarak glukoz seviyesini artırdığını bildirirlerken, Muller ve ark (140) ghrelinin insülin seviyelerini etkilemediğini; insülin direncini artırdığını öne sürmektedirler.

Lee ve ark (141) ise motiline benzer yapılı ghrelinin mide motilitesini ve mideden asit salgısını artırdığını, insulin salınımını uyararak açlığa karşı verilen insülin ve glikoz yanıtlarında etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

2.7.7. Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Açlık: Ghrelin seviyeleri gıda alımından önce ve gece boyunca en yüksek seviyeye çıkmakta ancak gıda alımından hemen sonra düşmektedir. Açlık ghrelin salınımını uyaran en önemli faktörlerdendir. (134)

Diyet: Karbonhidrat ve yağdan zengin bir öğünden sonra ghrelin düzeyleri düşerken, proteinden zengin öğünlerden sonra ghrelin düzeylerinin yükseldiği (142), diyette yağ kısıtlamasıyla ghrelin seviyelerinin yükselmesinin diyete bağlı obeziteyi karşı önleyici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. (143)

Yaş: Yaşın serum ghrelin düzeylerine etkileri konusundaki sınırlı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. İnsan ve farelerde yaş ile ghrelin düzeyleri arasında

negatif bir ilişki bulunduğunu bildiren bir çalışmaya karşın (144); vücut kitle indeksi, insülin duyarlılığı, vücut kompozisyonu, HDL, cinsiyet, insülin ve yağın vücutta dağılımı gibi faktörlerin incelendiği çoklu regresyon analizlerinde yaşın bağımsız faktör olduğunu ancak ghrelin konsantrasyonları üzerindeki etkisinin net olarak ortaya konulamadığını vurgulamışlardır. (145)

Cinsiyet: Kadınlarda ghrelin düzeylerinin daha yüksek olduğunu ancak vücut kitle indeksi arasındaki farklılıklar giderildiğinde farkın ortadan kalktığını ve bu yüksekliğin kadınlardaki yağ oranlarının fazlalığından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. (145)

Büyüme Hormonu ve Tiroid Hormonları: Büyüme hormonu eksikliği olan farelerde ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğu, hipertiroidizm durumunda ghrelin mRNA ekspresyonu ve serum seviyelerinin azaldığı, hipotiroidizm durumunda ise arttığı gösterilmiştir. (172)

İnsülin, Tip 2 Diyabet ve Obezite: Ghrelin seviyelerinin tip 2 diyabetli hastalarda ve insülin direnci varlığında düştüğü saptanmıştır. (146)

Kemirgenlerde ghrelinin oroksijenik etkileri ile ilgili çalışmalardan (138,147) hareketle artmış serum ghrelin seviyelerinin insan obezitesinde nedensel bir faktör olduğu hipotezi kurulmuştur. Ancak ilginç bir şekilde serum ghrelin seviyelerinin zayıf insanlara kıyasla obezlerde daha düşük olduğu görülmüştür. (172) Bu durum obezlerde enerji fazlasının ghrelini negatif feedback ile azalttığını düşündürmektedir ki kilo kaybıyla serum ghrelin seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Ghrelin seviyelerinin artışının kilo kaybı miktarları ile doğru orantılı

olması, ghrelinin obezite patogenezinde nedensel bir faktör olmaktan çok obezitenin ghrelin seviyelerini baskıladığını kuvvetle desteklemektedir. (148)

Leptin – Ghrelin İlişkisi

Farelerde ghrelin salgılanmasını leptin ve insulin verilmesi azaltmakta glukagon verilmesi ise artırmaktadır.(167) Bu durumda obezitede artan insülin ve leptin seviyelerinin ghrelindeki düşüşe neden olduğu hipotezi kurulabilir. Ancak; insanlarda kilo kaybı sonucu ghrelin artışının insulin ve leptin seviyelerindeki değişiklikten kaynaklanmadığı öne sürülmüştür. (149)

Başka bir hayvan çalışmasında farelerde santral leptin uygulaması sonrasında besin alımının azaldığı, ghrelin seviyelerinin arttığı; ancak artmış santral leptin seviyelerine karşın ghrelinin oreksijenik etkisini gösteremediği ve leptinin anorektik etkisini, ghrelinin hipotalamus üzerindeki etkisini inhibe ederek yaptığı, leptinin santral ve periferik etkilerindeki bu farklılığın ghrelin ile etkileşimden kaynaklandığı düşünülmüştür. (170)

Leptin ve ghrelin düzeylerinin obez bireylerde birbirleri ile ters orantılı olarak değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. (172)

2.7.8. Bilişsel İşlevlerle ve Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi

Güncel çalışmalar ghrelinin iştah düzenlenmesi ve enerji dengesinin sağlanması yanında uyku-uyanıklık döngüsü, öğrenme ve hafıza süreçleri, mitokondriyal etkileri üzerinden nöroendokrin ve nöroprotektif etkileri de olduğunu ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Başlıca Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalıkları olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda iki temel değişiklik göze çarpmaktadır:

1- Bilişsel ve motor kayıplara neden olan nöron hasarı

2- Nöron hasarıyla güçlü korelasyon gösteren metabolik değişiklikler.

Bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi için metabolik durum ile nöronlar arası ilişkinin aydınlatılması gerekmektedir.

Ghrelinin hipotalamik nöronları mitokondriyal etkileri üzerinden iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğu, apopitotik yolakları inhibe edip antiapopitotik mekanizmaları aktive ederek hipotalamusu LPS, glutamat, NMDA ve H^2O^2'nin oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir. (150,151)

Ghrelinin SSS ve hipotalamik nöronlarda hücre proliferasyonunu ve nöron rejenerasyonunu artırdığı gösterilmiştir. (152)

Ghrelinin sağlıklı insan popülasyonunda mental durum, uyku, bellek, öğrenme gibi bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. (153)

Oral yolla ghrelin reseptör agonisti verilen sıçanlarda bilişsel işlevleri değerlendiren testlerde kontrol grubuna göre olumlu yönde anlamlı farklılık görülmüştür. (154)

Nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel işlev bozukluklarının metabolik disfonksiyonla bağlantısını araştıran çalışmalar ghrelin üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Diyabetik farelerde metabolik disfonksiyon sonucu gelişen bilişsel bozulmanın ghrelin tedavisi uygulanan grupta daha az olduğu gösterilmiştir. (155)

Alzheimer hastalığı oluşturulan fare modellerinde ghrelin verilmesi ile Aβ oligomerinin oluşturduğu hipotalamus hasarının ve bilişsel işlev kaybının önlendiği görülmüş ve ghrelinin AH tedavisinde terapötik hedef olabileceği öne sürülmüştür. (156)

Alzheimer hastalarında hipokampal ghrelin sentezi ve GOAT ekspresyonunun ve GHS-R1a/GHS-R1b ekspresyon oranının azaldığı gösterilmiştir. (158)

Bir çalışmada Alzheimer hastalarıyla kontrol grubunda leptin ve ghrelin bazal düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak; AH olan erkeklerde ghrelin düzeylerinin sağlıklı erkeklerden anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın kadınlar arasında bir fark bulunamamıştır. (159)

Ghrelin ve leptin hormonlarının hem AH hem de diğer metabolik parametreler ve hormonlarla ilişkisi tartışma bölümünde daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi

Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'ne 2016–2017 tarihleri arasında başvuran yaşları 56-86 arasında değişen bireyler arasından erken evre AH grubu, Peterson kriterlerine göre HKB tanısı alanlardan HKB grubu ve belirlenen kriterleri sağlayan bireylerden kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

AH grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. NINCDS-ARDA tanı kriterlerine göre erken evre AH tanısı almış olmak
2. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak

HKB grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. Peterson tanı kriterlerine göre HKB tanısı almış olmak
2. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak

Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmek için dikkate alınan kriterler:

1. Nöroloji polikliniğine başvurup nörolojik hastalık tanısı almamış olmak
2. Çalışmaya katılmak için yapılan MMDD testinden tam puan almış olmak
3. DM, metabolik sendrom, kronik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmamak
4. Kronik ilaç kullanım öyküsü olmamak

Sözel olarak da bilgilendirilen gönüllülerin araştırmaya katılmaya razı olduklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile olurları alındı. Araştırma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.06.2016 taihli toplantıda 340 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır. Proje bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 01/2016-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. VKİ, vücut ağırlığı (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplanmıştır.

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan gönüllülerden 8-12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan venöz kan örnekleri mümkün olduğunca kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine ayrılıp analiz edilinceye dek – 80 °C derin dondurucuda saklandı.

3.4. Kan Analizleri

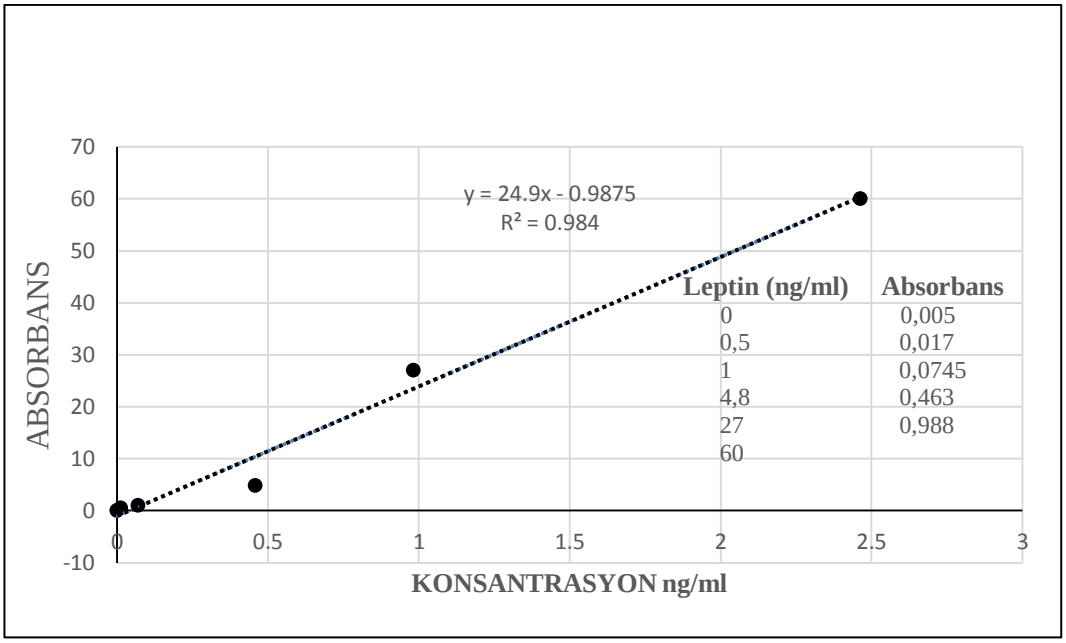
Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür. Ölçüm için BIO-TEK marka yıkayıcı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ve okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) kullanılmıştır.

Serum insülin, prolaktin, sT3, sT4 ve TSH düzeyi ölçümleri Beckman Coulter UniCel DxI 800 Immunoassay System markalı otoanalizörde, serum büyüme hormonu düzeyi ölçümü Siemens İmmulite 2000 XPi markalı otoanalizörde, diğer biyokimyasal parametrelerin serum düzeyi ölçümleri Beckman Coulter AU5800 AU analyzer markalı otoanalizörde yapılmıştır.

3.4.1. Serum Leptin Düzeyinin Ölçümü

Serum leptin düzeylerinin ölçümü DIAsource Leptin EASIA kiti (Katalog No: KAP2281) kullanılarak ‘’direkt ELISA tek basamaklı sandviç yöntemi’’ ile yapılmıştır. İnsan leptininin epitoplarına karşı yüksek özgüllük gösteren monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara standart, kontrol ve serum numuneleri eklendiğinde leptinin antikorlarıyla bağlanması sonucu antijen-antikor kompleksi oluşur. Ardından eklenen ikinci antikor olan anti-leptin-HRP ile antikor-antijen-antikor kompleksi oluşur. İnkübasyon süresi sonunda yıkama ile leptine bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılarak anti-leptin-HRP ile mavi renk reaksiyonu verecek tetrametilbenzidin içeren kromojenik solüsyon eklenir. Tüm kuyucuklarda renk reaksiyonu için aynı süre beklenilmesi gözetilerek reaksiyon bir stop solüsyonu vasıtasıyla sonlandırılır ve mavi renk sarı renge dönüşür. Oluşan sarı rengin 650 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçümleri yapılır. Kalibratörlerden elde edilen absorbans değerleri ile çizilen konsantrasyon-absorbans grafiğinden elde edilen formül kullanılarak serum numunelerinin leptin konsantrasyonları “ng/ml” olarak hesaplanmıştır.

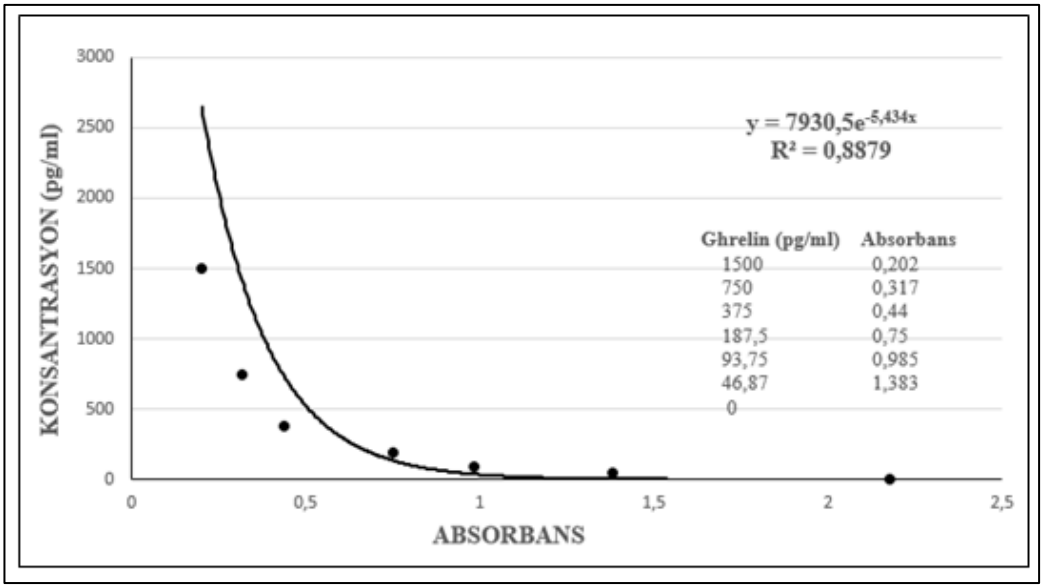
Şekil 4: Absorbansa karşı serum leptin konsantrasyon standart eğrisi



3.4.2. Serum Ghrelin Düzeyinin Ölçümü

Serum total ghrelin düzeylerinin ölçümü FineTest Human GHRL(Ghrelin) ELISA Kit (Katalog No: EH0355) kullanılarak yarışmalı ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Bu yöntemde katı faza yapışmış özgül antikorun üzerine antijen olarak ghrelin seviyeleri ölçülecek standart, kontrol ve serum numuneleri eklenir. Enzim bağlı antijen numunelerdeki antijen miktarıyla ters orantılı olacak düzeyde antikora bağlanacaktır. Yıkama ile bağlanmamış antijenler uzaklaştırılıp substrat eklenir ve oluşan mavi renk reaksiyonu bir stop solüsyonu vasıtasıyla durdurulur ve sarı renk oluşur. Oluşan sarı rengin spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda ölçümleri yapılır. Kalibratörlerden elde edilen absorbans değerleri ile çizilen konsantrasyon-absorbans grafiğinden elde edilen formül kullanılarak serum numunelerinin ghrelin konsantrasyonları “pg/ml” olarak hesaplanmıştır.

Şekil 5: Absorbansa karşı serum ghrelin konsantrasyon standart eğrisi



3.4.3. Leptin/Ghrelin Oranı

Her bir denek için ng/ml olarak ölçülen leptin değerleri pg/ml'ye çevrilerek ve pg/ml olarak ölçülen ghrelin değerlerine bölünerek leptin/ghrelin oranları hesaplandı.

3.4.4. Çalışmadan Çıkartılan Numuneler

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan; 24'ü kontrol grubu, 26'sı HKB, 30'u erken evre AH olmak üzere 80 serum numunesi toplandı. Analizler sonucunda; tiroid fonksiyon testleri referans aralık dışında olan numuneler, rutin biyokimyasal parametrelerde ortalamadan ±2 SD sapma gösteren numuneler ve katılımcıların bir gecelik açlık sonrası kan verildiğini teyit etmesine ve DM tanısı olmamasına rağmen glukoz değerleri açlıkla uyumsuz numuneler (Açlık serum glukozu >126 mg/dl) çalışmadan dışlandı. Kalan numunelerden serum leptin ve ghrelin seviyeleri uç değerdeki 2 hasta daha çalışmadan çıkarıldı.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama değer ve standart sapma değerleri verilerek gösterildi. Demografik ve antropometrik değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Gruplardaki birey sayısı 30'un altında olduğu ve parametrik test varsayımları sağlanmadığı için nonparametrik testler seçildi. Değerlendirmelerde gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskall-Wallis tek yönlü varyans analizi, grupların ikili karşılaştırılmaları için de Mann-Whitney U testi uygulandı. AH, HKB ve kontrol grupları Kruskall-Wallis Testi ile karşılaştırılmış; üç grup arasında anlamlı fark bulunan parametreler için, farkın ikili gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık sınırı $p<0.05$ anlamlı, $p\leq 0.001$ yüksek düzeyde anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Antropometrik Veriler

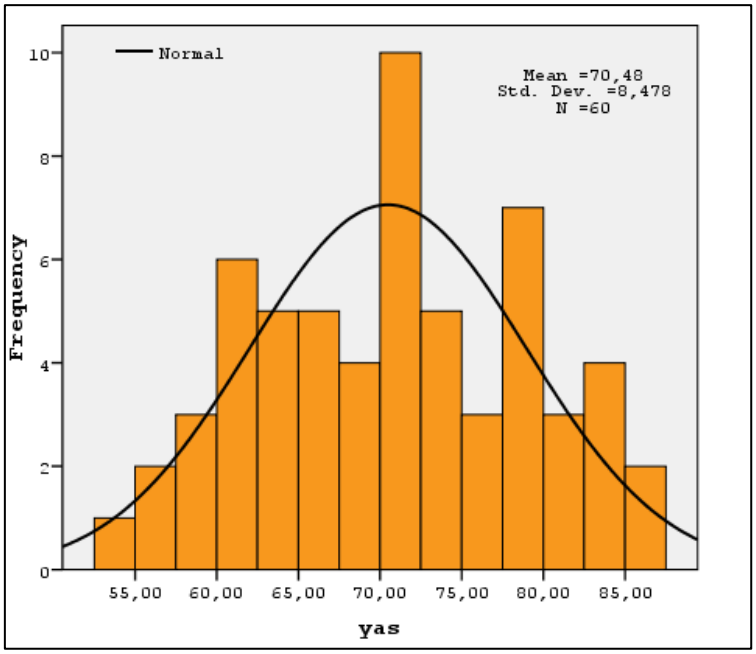
Her üç grupta 10 kadın, 10 erkek gönüllü olmak üzere kontrol grubunun yaş ortalaması 70,3 ± 7,8 (min: 59 – max: 85), VKİ ortalaması 23,1 ± 1,8 (min: 19,2 – max: 26,4); HKB grubunun yaş ortalaması 69,6 ± 8,5 (min: 53 – max: 82), VKİ ortalaması 24,2 ± 2,8 (min: 19,01 – max: 29,07); EEAH grubunun yaş ortalaması 71,3 ± 8,6 (min: 57 – max: 85), VKİ ortalaması 23,4 ± 2,3 (min: 19,07 – max: 30,86) olarak hesaplandı. Hem gruplar arasında hem de cinsiyet ve klinik gruba göre oluşturulan alt gruplar arasında; yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 4)

Tablo 4: EEAH, HKB,Kontrol Grupları için Yaş, VKİ ve MMDD skoru değerleri

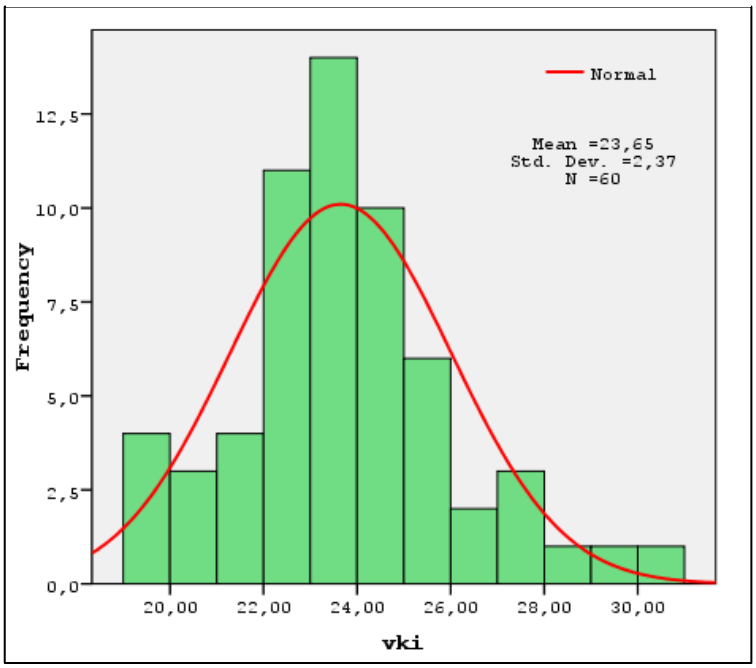
	EEAH	**HKB**	**SK**	**p**
Cinsiyet (n)	10 E 10 K	10 E 10 K	10 E 10 K	1
Yaş (ort ± SS)	71,3 ± 8,6	69,6 ± 8,5	70,3 ± 7,8	0,856
Kadın	71,6 ± 9,1	70,8 ± 9,4	73,8 ± 6,9	0,729
Erkek	71 ± 8	68,5 ± 7,3	66,9 ± 7,1	0,436
VKİ (ort ± SS)	23,4 ± 2,3	24,2 ± 2,8	23,1 ± 1,8	0,318
Kadın	23,6 ± 3,1	24,8 ± 2,4	23,1 ± 2,1	0,170
Erkek	23,3 ± 1,3	23,6 ± 3,1	23,1 ± 1,5	0,976
MMDDs (ort ± SS)	20,6 ± 2,6	23,9 ± 2,5	30 ± 0	
Kadın	20,2 ± 1,9	24,5 ± 2,2	30 ± 0	-
Erkek	21,1 ± 3,04	23,3 ± 2,7	30 ± 0	

Shapiro-Wilk testi ile yaş (p=0,211) ve VKİ (p=0,170) değerlerinin normal dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir. (Şekil 6 ve Şekil 7)

Şekil 6: Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; p>0.05)



Şekil 7: Çalışmaya katılan bireylerin VKİ dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; p>0.05)



4.2. Erken Evre Alzheimer Hasta Grubu, Hafif Kognitif Bozukluk Hasta Grubu ve Kontrol Gruplarının Hormon ve Lipid Profili Sonuçlarının Karşılaştırılması

Erken evre Alzheimer grubu, hafif kognitif bozukluk grubu ve kontrol gruplarına ait çalışılan hormonların ve lipid profili değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri ve Mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalara ait p değerleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Her parametrenin gruplar arasındaki değerleri Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiş olup sadece insulin, HOMA-R skoru, total kolesterol ve LDL arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Serum leptin seviyeleri EEAH grubunda 10.15 ± 8.03, HKB grubunda 9.64 ± 6.58, kontrol grubunda 8.71 ± 4.81 olarak tespit edilmiştir.

Serum total ghrelin seviyeleri EEAH grubunda 718.2 ± 129, HKB grubunda 723.4 ±135.5, kontrol grubunda 733.2 ± 92.9 olarak tespit edilmiştir.

Sırasıyla kontrol, HKB ve EEAH gruplarında şekil 8'de görüleceği üzere leptin değerlerinin kadınlar için artarken, erkekler için azalması ve yine şekil 9'da görüleceği üzere total ghrelin seviyelerinin kadınlar için artarken, erkekler için azalması dikkat çekicidir. Fakat bu artış ve azalışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Leptin ve ghrelin değerleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermediği gibi her grubun cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılmasından sonra da gruplar arasında serum leptin ve ghrelin değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. (Tablo 5)

Büyüme hormonu, sT3, sT4, TSH, prolaktin düzeyleri arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. İnsülin seviyelerinin ve dolayısıyla HOMA-R skorunun EEAH grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak diğer gruplar arası karşılaştırmalarda bir farklılık olmadığı görülmüştür. (Tablo 5)

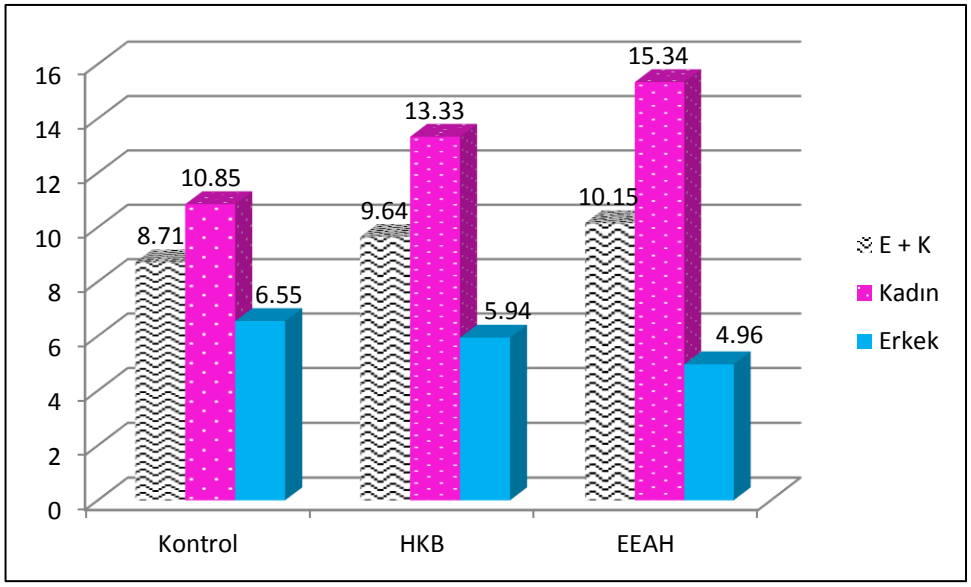
EEAH grubunun total kolesterol değerleri (204.9 ± 29.1) kontrol grubuna göre (174.6 ± 15.5) anlamlı olarak yüksek olup bu farkın LDL kolesterol yüksekliğinden (EEAH: 128.6 ± 30.2, Kontrol grubu: 102.7 ± 18.1) kaynaklandığı anlaşılmaktadır. (Tablo 5)

İlerleyen bölümlerde analiz sonuçları; bilişsel bozulmanın sırasıyla normal yaşlılık, HKB ve EEAH olmak üzere giderek arttığı bir süreci izlediği varsayılarak bu süreç üzerinden değerlendirilecektir.

Tablo 5: Gruplar arasında hormon ve lipid profillerinin karşılaştırılması (M-Whitney U)

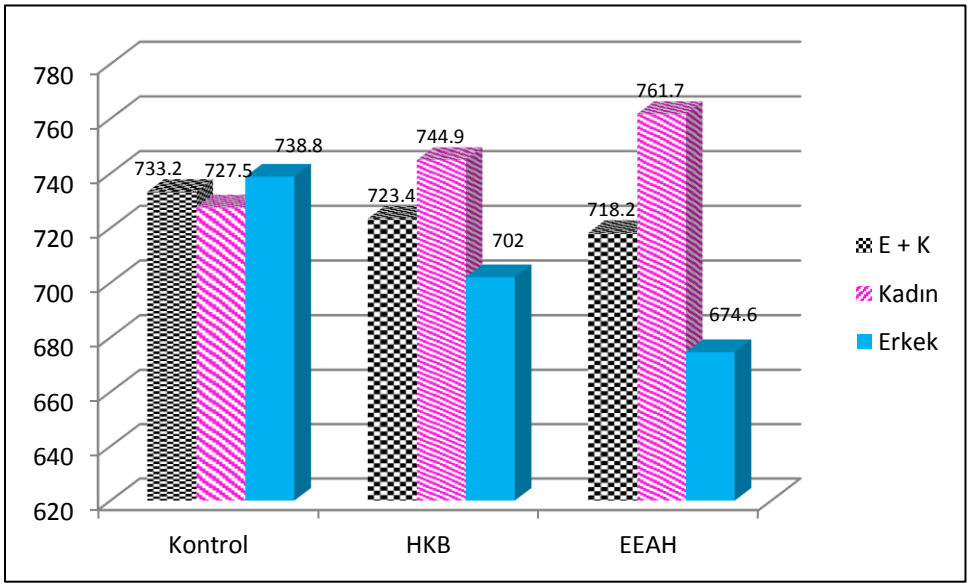
				p değeri		
	K	**HKB**	**AH**	**K-HKB**	**HKB-AH**	**K-AH**
Leptin	8,71 ± 4,81	9,64 ± 6,58	10,15 ± 8,03	0,745	0,935	0,935
Kadın	10,85 ± 5,61	13,33 ± 5,63	15,34 ± 8,33	0,326	0,762	0,226
Erkek	6,55 ± 2,33	5,94 ± 5,25	4,96 ± 2,36	0,290	0,705	0,199
Ghrelin	733,2 ± 92,9	723,4 ±135,5	718,2 ± 129	0,607	0,957	0,745
Kadın	727,5 ± 84,7	744,9 ±122,2	761,7±129,5	0,940	0,496	0,326
Erkek	738,8 ±100,2	702 ± 144,4	674,6±112,8	0,450	0,450	0,226
BH	1,16 ± 0,53	1,07 ± 0,75	1,19 ± 0,72	0,402	0,409	0,978
sT3	3,12 ± 0,46	3,01 ± 0,39	2,99 ± 0,49	0,440	0,735	0,386
sT4	1,11 ± 0,32	1,28 ± 0,44	1,09 ± 0,31	0,133	0,086	0,946
TSH	2,06 ± 1,13	1,88 ± 1,12	1,92 ± 1,28	0,507	0,745	0,579
Prolaktin	8,66 ± 1,56	8,64 ± 1,63	8,78 ± 2,17	0,946	0,978	0,978
Glukoz	86,4 ± 7	94,9 ± 14,2	91,2 ± 9,25	0,060	0,343	0,093
İnsülin	7,30 ± 1,26	8,31 ± 1,29	8,57 ± 1,45	0,053	0,425	**0,008***
Homa-R	1,56 ± 0,32	1,97 ± 0,54	1,90 ± 0,29	0,020	0,850	**0,003***
T.Kolesterol	174,6 ± 15,5	185,5 ± 17,5	204,9 ± 29,1	**0,022***	0,239	**0,014***
Trigliserit	130,9 ± 38,5	133,7 ± 42,9	139,9 ± 41,8	0,968	0,337	0,490
HDL	45,7 ± 5,3	48,5 ± 8,4	48,2 ± 8,9	0,213	0,655	0,176
LDL	102,7 ± 18,1	110,2 ± 12,1	128,6 ± 30,2	**0,047***	0,298	**0,010***
VLDL	26,1 ± 7,7	26,7 ± 8,6	27,9 ± 8,3	0,903	0,358	0,534

K: Kontrol, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, EEAH: Erken evre Alzheimer Hastalığı, BH: Büyüme Hormonu, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4, T.Kolesterol: Total Kolesterol, HOMA-R: İnsülin Direnci skoru, *: $p<0,05$



Şekil 8: Kontrol, HKB ve EEAH gruplarında serum leptin düzeyleri (ng/ml)

Serum leptin seviyeleri; yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak kontrol grubunda 8.71 ± 4.81 ng/ml, HKB grubunda 9.64 ± 6.58 ng/ml ve EEAH grubunda 10,15 ± 8,03 ng/ml olmak üzere bilişsel bozulma seyrince artış göstermiş ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Gruplar cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde bilişsel bozulma seyriyle benzer şekilde kadınlarda leptin düzeylerinin sırasıyla 10.85 ± 5.61, 13.33 ± 5.63, 15.34 ± 8.33 ng/ml olmak üzere artmasına karşın erkeklerde leptin seviyelerinin 6.55 ± 2.33, 5.94 ± 5.25, 4.96 ± 2.36 pg/ml olmak üzere azaldığı görülmektedir. Kontrol grubu, HKB ve EEAH gruplarında bilişsel bozulmanın seyriyle cinsiyetler arası leptin seviyeleri farkının giderek arttığı, kadınlardaki leptin seviyeleri artışının erkeklerdeki azalmaya baskın olarak leptin seviyelerini artırdığı da dikkati çekmektedir. (Şekil 8)



Şekil 9: Kontrol, HKB ve EEAH gruplarında serum ghrelin düzeyleri (pg/ml)

Serum ghrelin seviyeleri; yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak kontrol grubunda 733.2 ± 92.9 pg/ml, HKB grubunda 723.4 ± 135.5 pg/ml ve EEAH grubunda 718.2 ± 129 pg/ml olmak üzere bilişsel bozulma seyrince azalma göstermiş ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Gruplar cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde bilişsel bozulma seyriyle benzer şekilde erkeklerde ghrelin düzeylerinin sırasıyla 738.8 ± 100.2, 702 ± 144.4, 674.6 ± 112.8 pg/ml olmak üzere azalmasına karşın kadınlarda ghrelin seviyelerinin 727.5 ± 84.7, 744.9 ± 122.2, 761.7 ± 129.5 pg/ml olmak üzere arttığı görülmektedir. Kontrol grubu, HKB ve EEAH gruplarında bilişsel bozulmanın seyriyle cinsiyetler arası ghrelin seviyeleri farkının giderek arttığı, erkeklerdeki ghrelin seviyeleri azalışının kadınlardaki artışa baskın olarak ghrelin seviyelerini azalttığı da dikkati çekmektedir. (Şekil 9)

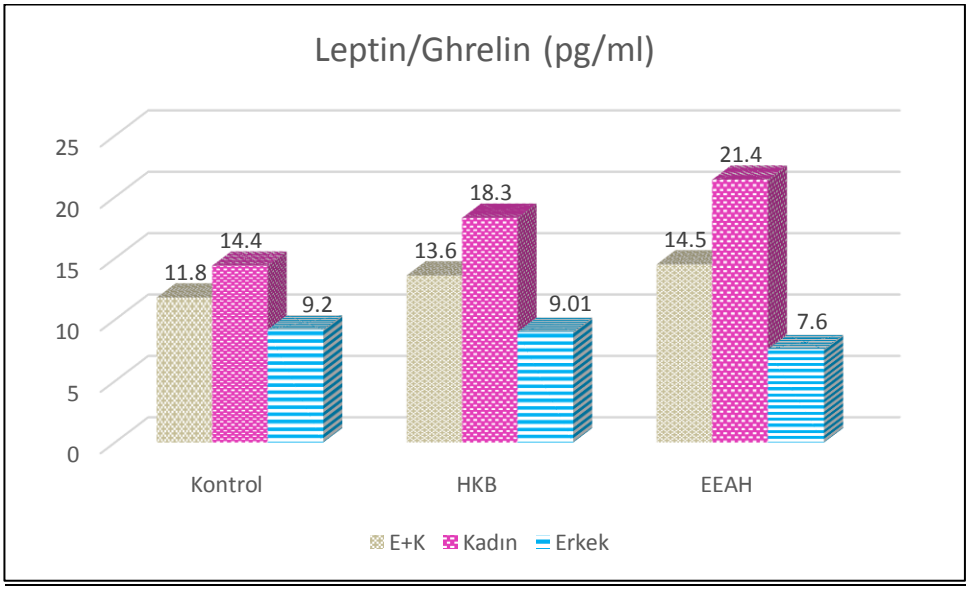
Leptin ve ghrelin seviyelerinin gruplar ve cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde bilişsel bozulma seyrince kadınlarda her iki hormonun artışına karşın erkeklerde yine her iki hormonun azalışı dikkat çelmektedir. Cinsiyetler arası farkların kontrol grubunda en az olmasına karşın EEAH grubunda en fazladır. Ancak yine de bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum üzerine her denek için ayrı ayrı leptin/ghrelin oranları hesaplanmış ve hem cinsiyetten bağımsız olarak gruplar arasında hem de cinsiyetlere göre oluşturulmuş alt gruplar arasında leptin/ghrelin oranları karşılaştırılmıştır. Leptin/ghrelin oranları; kontrol grubu için 11.8 ± 5.8, HKB grubu için 13.6 ± 9.5, EEAH grubu için 14.5 ± 12.7 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (Tablo 6)

Kadınlar için gruplara göre sırası ile 14.4 ± 6.1, 18.3 ± 7.9, 21.4 ± 14.6 olarak hesaplanan leptin/ghrelin oranlarının leptin ve ghrelin hormonlarında olduğu gibi istatiksel olarak anlamlı düzeyde olmayacak şekilde giderek arttığı görülmüştür. (Tablo 6)

Erkekler için ise gruplara göre sırası ile 9.2 ± 4.06, 9.01 ± 8.7, 7.6 ± 3.8 olarak hesaplanan leptin/ghrelin oranlarının leptin ve ghrelin hormonlarında olduğu gibi istatiksel olarak anlamlı düzeyde olmayacak şekilde giderek azaldığı görülmüştür. (Tablo 6)

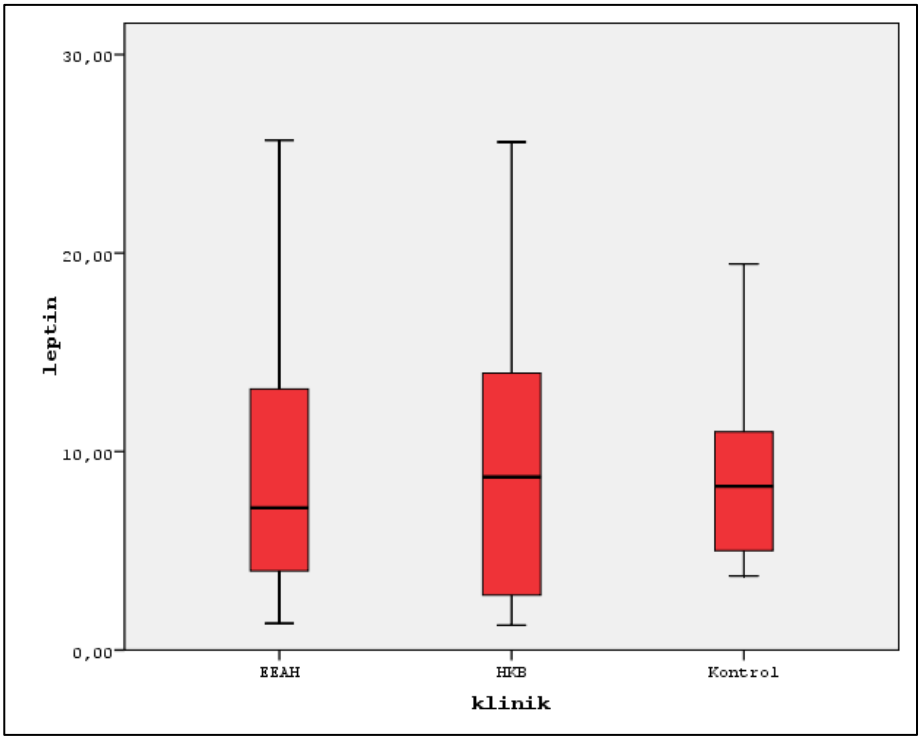
Tablo 6: Gruplara ait leptin/ghrelin oranı değerleri

				p değeri		
	K	**HKB**	**AH**	**K-HKB**	**HKB-AH**	**K-AH**
L/G oranı	11,8 ± 5,8	13,6 ± 9,5	14,5 ± 12,7	0,892	0,957	0,871
Kadın	14,4 ± 6,1	18,3± 7,9	21,4 ± 14,6	0,406	0,940	0,450
Erkek	9,2 ± 4,06	9,01 ± 8,74	7,6 ± 3,8	0,226	0,597	0,364

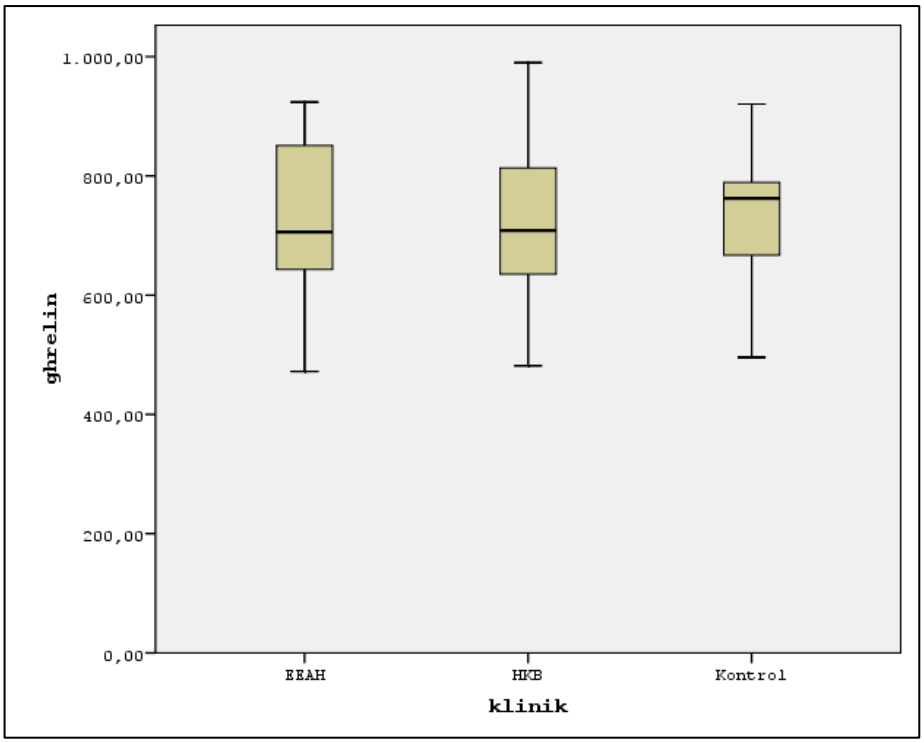


Şekil 10: Leptin/Ghrelin oranları

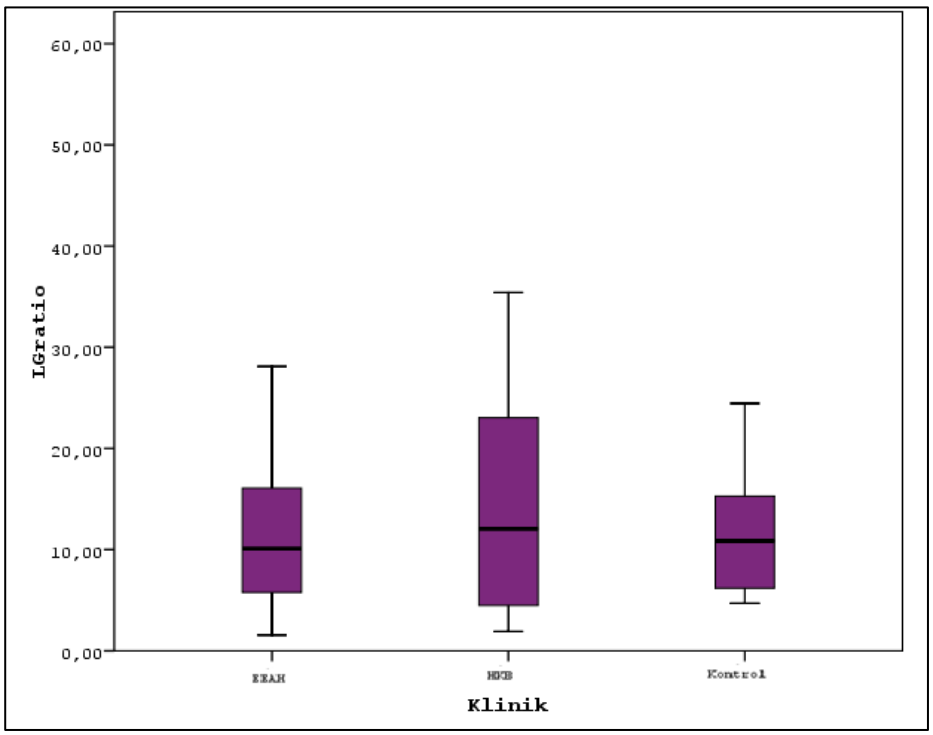
Leptin/ghrelin oranları grup ve cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde leptin değerlerininkine benzer şekilde kadınlarda artış, erkeklerde azalış ve cinsiyetten bağımsız artış vardır. (Şekil 10)



Grafik: 1: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum leptin düzeyleri box-plot grafiği

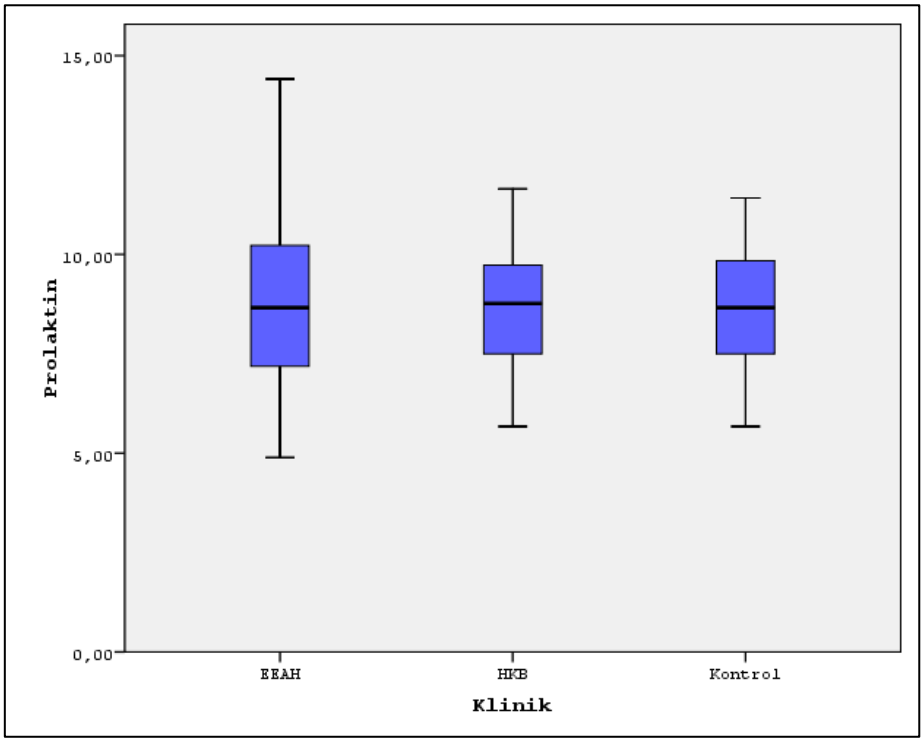


Grafik: 2: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum ghrelin düzeyleri box-plot grafiği

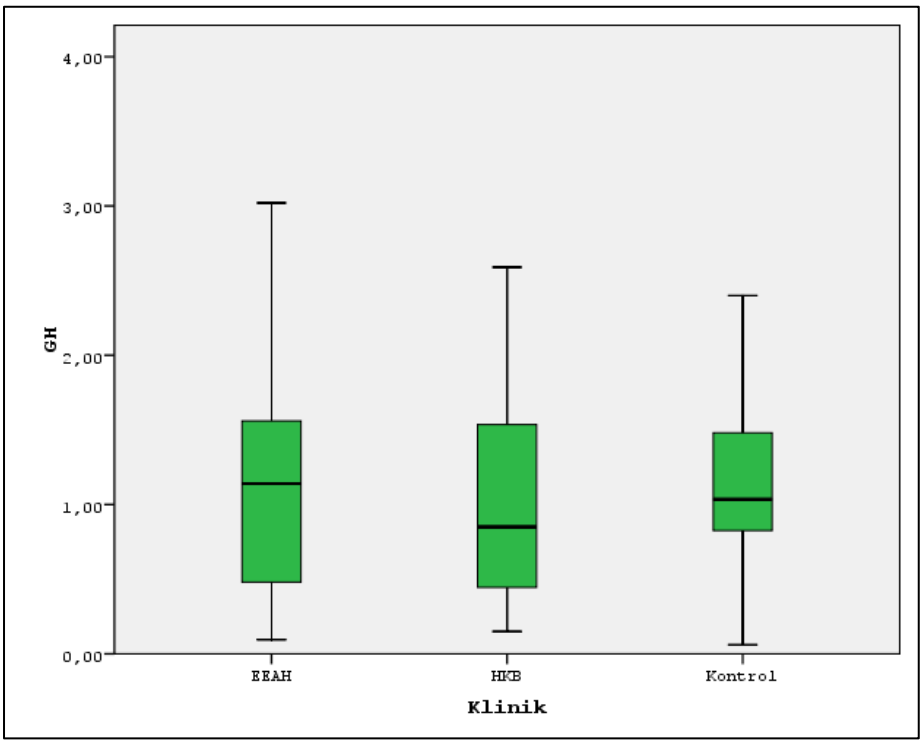


Grafik: 3: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için Leptin/ Ghrelin oranı box-plot grafiği

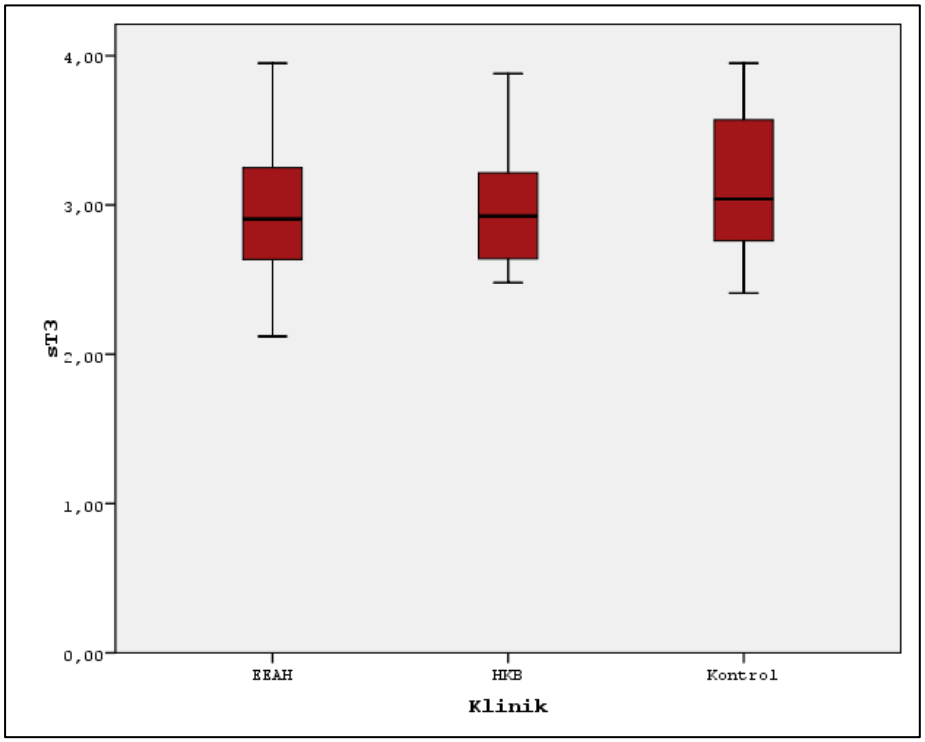
Leptin, ghrelin ve leptin/ghrelin oranı kutu grafikleri incelendiğinde gruplar arasında ortalama değerlerin birbirine yakın olduğu değerlerin dağılım aralıklarının kontrol grubunda diğer iki hasta grubuna göre daha dar olduğu görülmektedir. Ayrıca bu üç parametre için grafiklerde aşırı uç değerlerin olmadığı da görülmektedir. En yüksek ve en düşük değerler incelenirse yine kontrol grubunda hasta gruplarına göre bu değerlerin ortalamaya daha yakın olduğu anlaşılmaktadır. (Grafik 1, 2, 3)



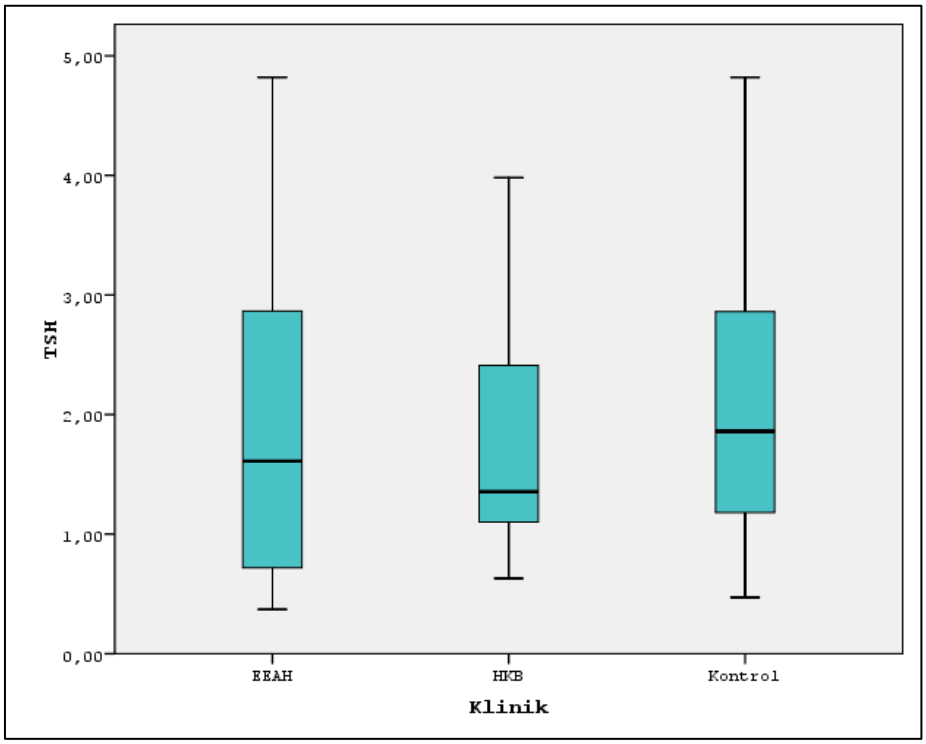
Grafik: 4: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum prolaktin düzeyleri box-plot grafiği



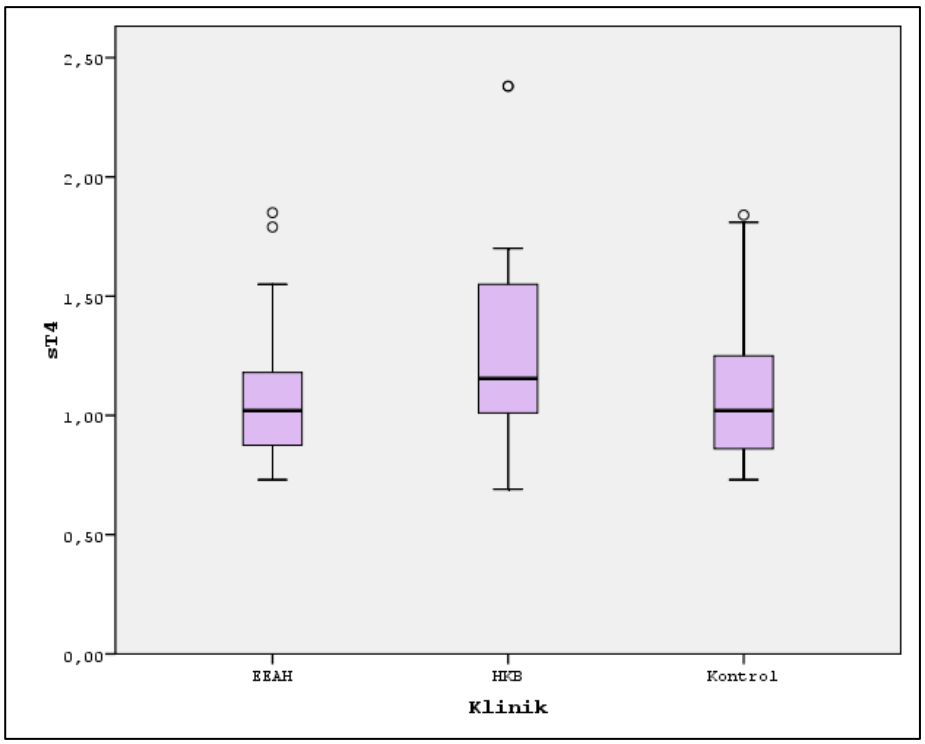
Grafik: 5: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum büyüme hormonu düzeyleri box-plot grafiği



Grafik: 7: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum derbest T3 düzeyleri box-plot grafiği



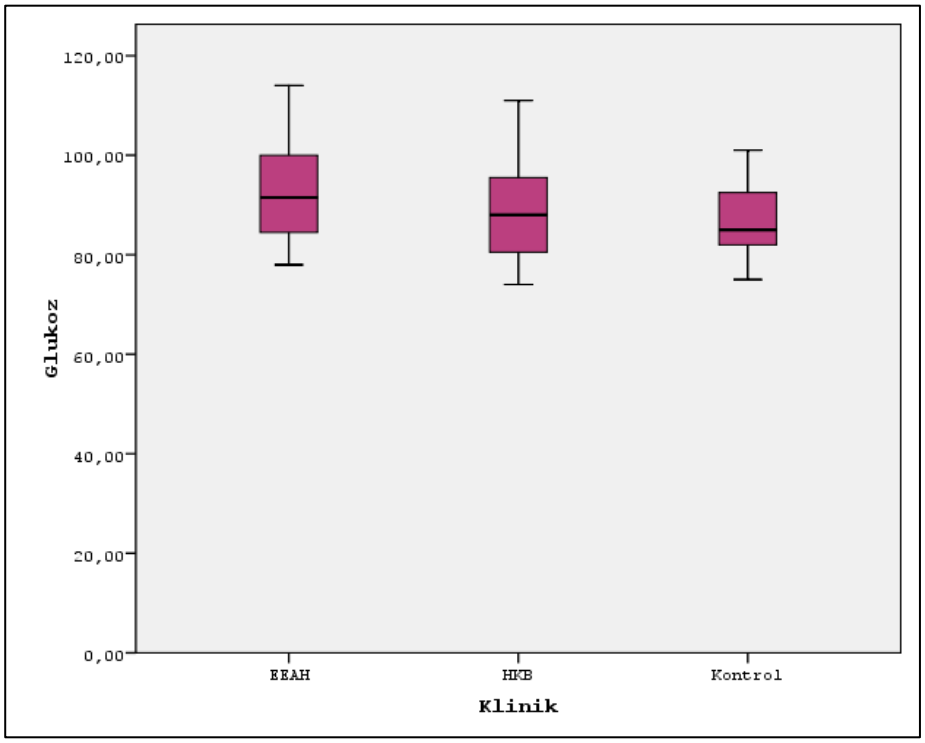
Grafik: 6: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum TSH düzeyleri box-plot grafiği



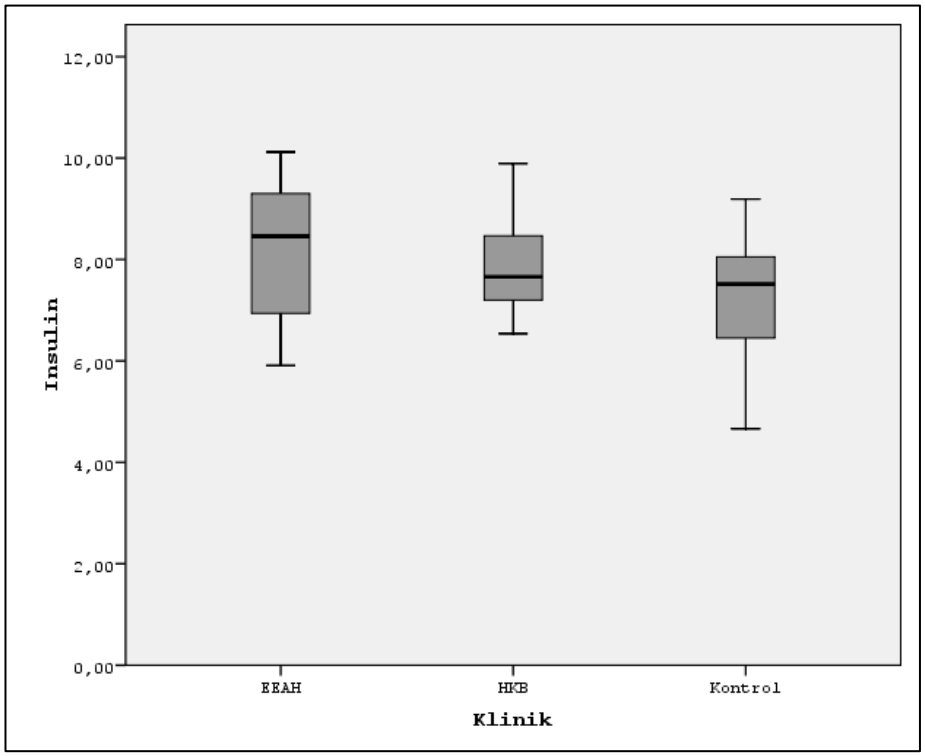
Grafik: 8: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum derbest T4 düzeyleri box-plot grafiği

Tiroid fonksiyon testleri olarak bilinen serbet T3, serbet T4 ve TSH hormonlarına ait kutu grafikleri incelendiğinde her üç hormona ait değerlerin gruplar arasında ortanca, dağılım aralığı, en yüksek ve en düşük değerler açısından önemli ölçüde farklı olmadığı görülmektedir. (Grafik 6, 7, 8)

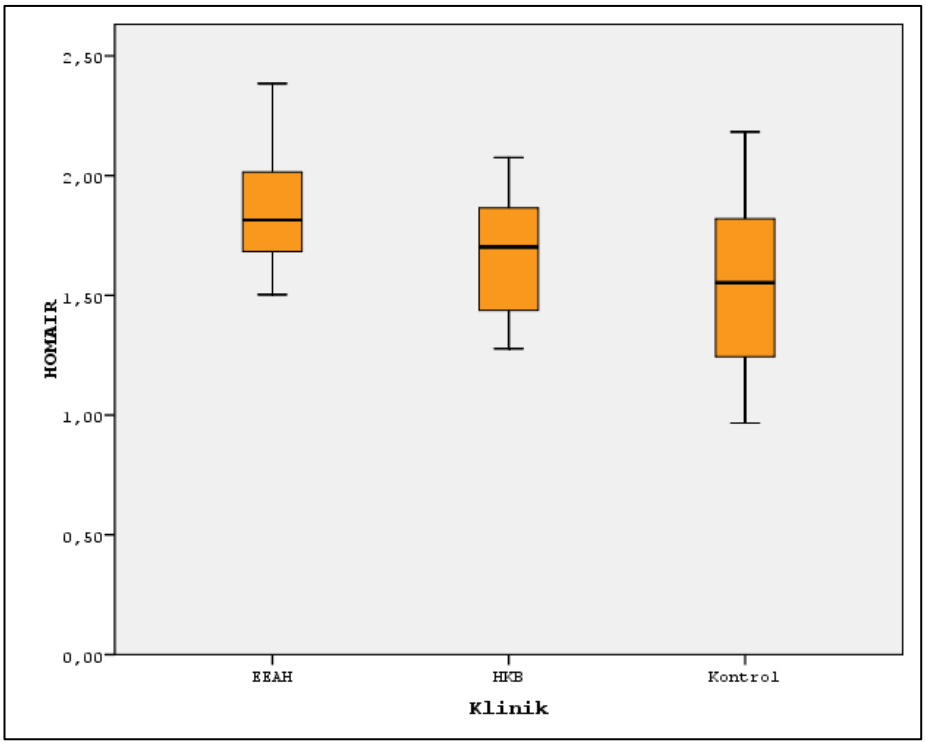
Serbest T4 değerlerinde üç grupta da aşırı olmayan uç değerler görünse de 60 denek için de bu üç hormonun serum seviyeleri referans aralık içindedir. Referans aralık içinde olmayan numuneler leptin ve ghrelin analizlerinden önce çalışmadan çıkarılmıştır.



Grafik: 9: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için açlık serum glukozu düzeyleri box-plot grafiği

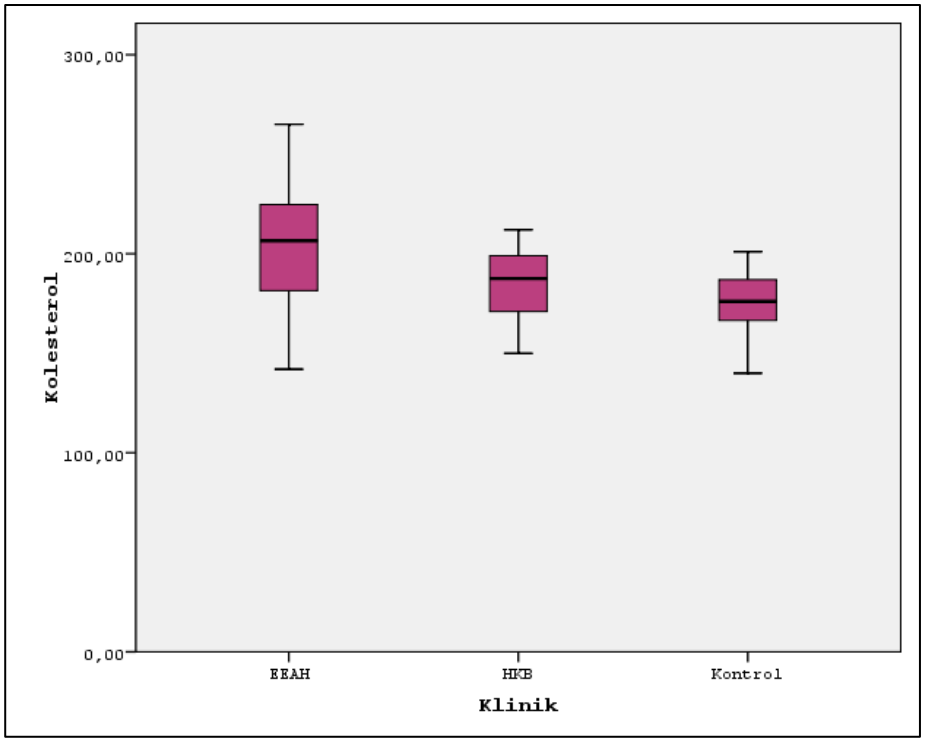


Grafik: 10: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için sereum insülin düzeyleri box-plot grafiği

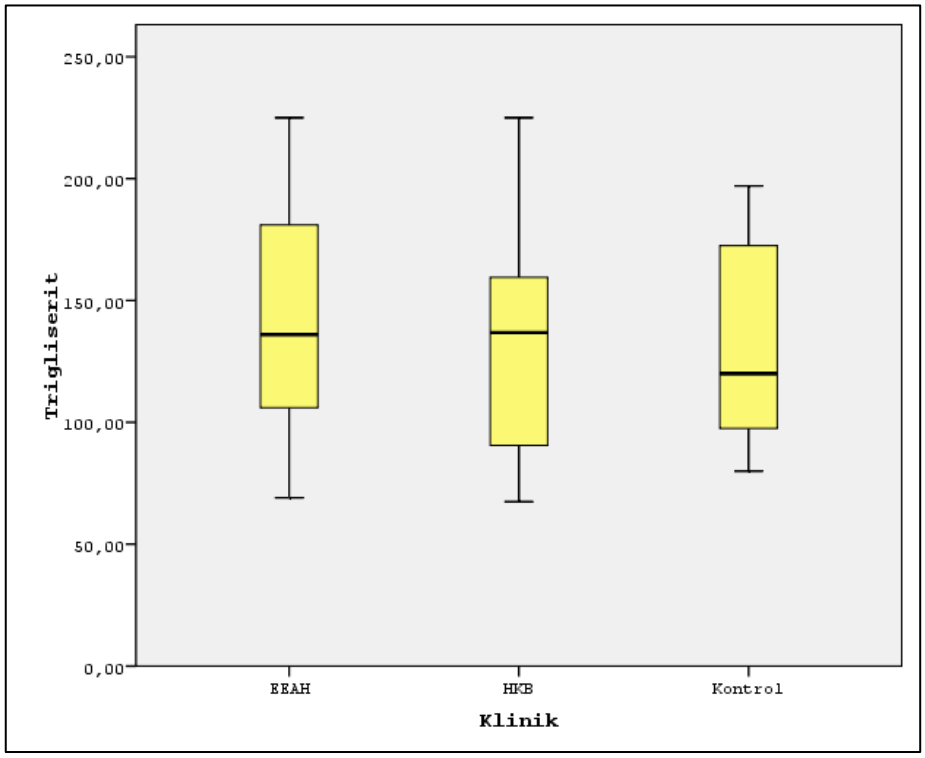


Grafik: 11: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için HOMA-R skorları box-plot grafiği

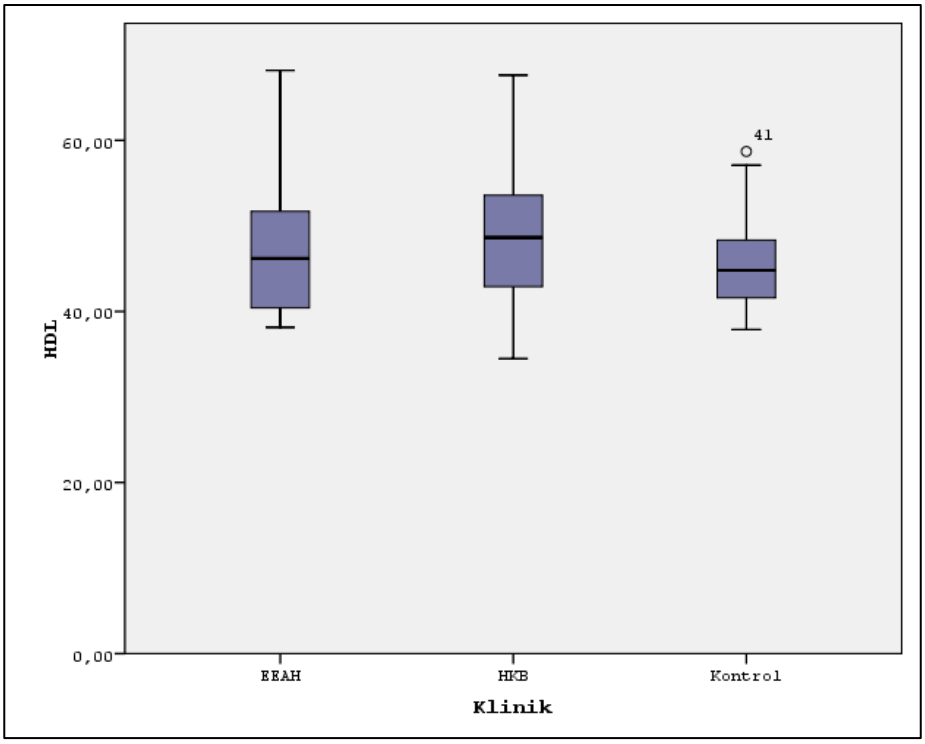
Açlık serum glukoz ve insülin değerleri ile bu iki değer üzerinden formül ile hesaplanan HOMA-R skorlarına ait kutu grafiklerini incelediğimizde her üç parametre için aşırı uç değerlerin bulunmadığı; glukoz değerlerinde gruplar arasında ortanca, dağılım aralığı, en yüksek ve en alçak düşük değerlerin benzer olduğu ancak EEAH grubunda insülin ve HOMA-R skorunun bir ölçüde yüksek olduğu fark edilebilir ki insülin ve HOMA-R skorları EEAH grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. (Tablo 5)



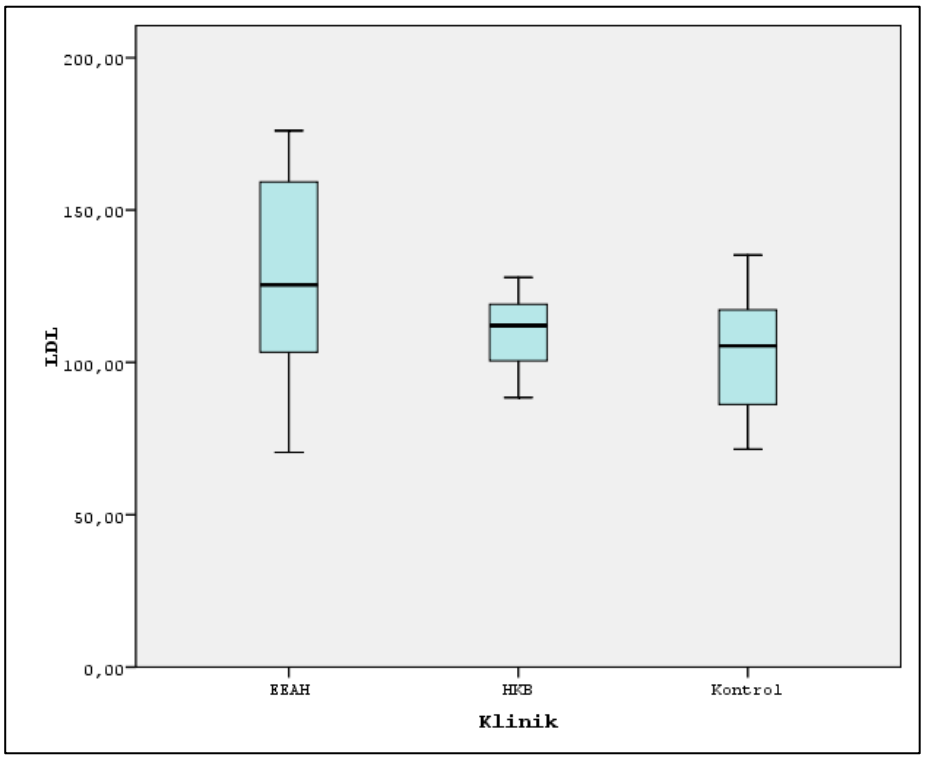
Grafik: 12: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum total kolseterol düzeyleri box-plot grafiği



Grafik: 13: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum trigliserit düzeyleri box-plot grafiği



Grafik: 14: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum HDL kolseterol düzeyleri box-plot grafiği



Grafik: 15: EEAH, HKB ve Kontrol grupları için serum LDL kolesterol düzeyleri box-plot grafiği

Lipid profiline ait kutu grafiklerini incelediğimizde LDL kolesterolün EEAH grubunda daha geniş bir aralıkta dağıldığı görülmektedir ki bu durum total kolesterol grafiğine de bir ölçüde yansımıştır. Nitekim serum LDL kolesterol seviyelerinin ve dolayısıyla total kolesterol seviyelerinin EEAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmişti. (Tablo 5)

Tablo 7'de tüm parametreler arasında Pearson korelasyon analizi sonuçları gösterilmiş, ardından tespit edilen anlamlı korelasyonlara ait korelasyon grafikleri verilmiştir. Ancak leptin/ghrelin oranının leptin ve ghrelinle, HOMA-R skorunun insülin ve glukoz ile total kolesterolün diğer kolesterollerle zaten beklenen formüle bağlı hesaplamadan kaynaklanan korelasyonları ayrıca değerlendirilmemiştir.

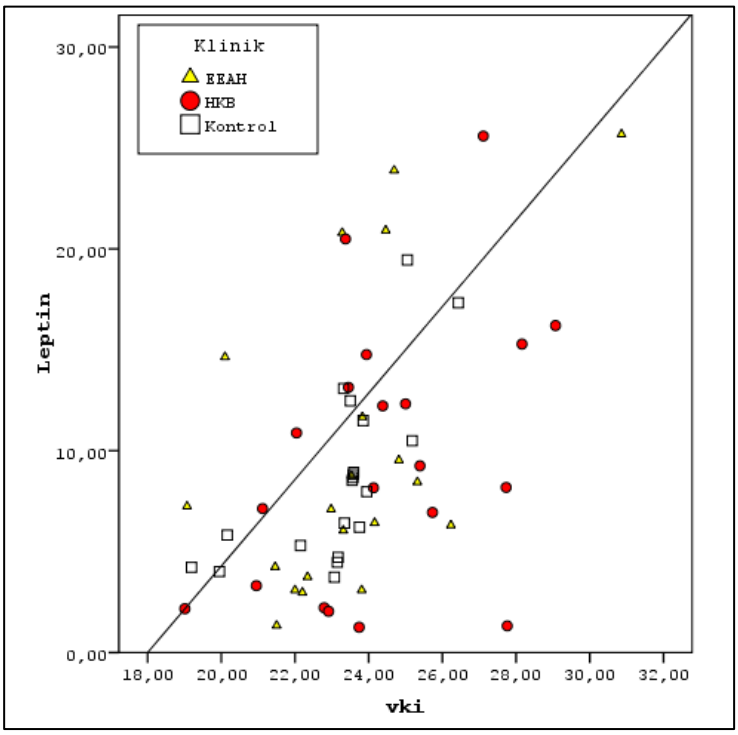
Tablo 7: Tüm parametrelerin Pearson korelasyon analizi sonuçları

Aşağıdaki tabloda n=60 olmak üzere Pearson korelasyon analizine göre r (korelasyon katsayısı) ve p (anlamlılık düzeyi) değerleri gösterilmiştir.

		YAŞ	VKİ	Ghrelin	Leptin	L/G	GH	Prolaktin	Insulin	Glukoz	HOMA-R	sT3	sT4	TSH	Kolesterol	Trigliserit	HDL	LDL	VLDL	MMDD skoru
YAŞ	r	1	0,074	0,095	0,092	0,061	-0,007	0,169	0,079	-0,076	0,039	-0,087	0,146	0,073	0,069	-0,056	-0,023	-0,072	-0,055	-0,032
	p		0,577	0,472	0,485	0,641	0,956	0,198	0,550	0,566	0,765	0,506	0,265	0,581	0,600	0,669	0,862	0,585	0,675	0,808
VKİ	r	0,074	1	-0,173	0,525**	0,576**	0,014	-0,084	0,139	-0,214	0,017	-0,005	0,003	-0,095	0,247	0,141	-0,082	0,143	0,140	-0,044
	p	0,577		0,186	0,000	0,000	0,913	0,522	0,291	0,101	0,897	0,968	0,980	0,469	0,057	0,284	0,533	0,277	0,284	0,737
Ghrelin	r	0,095	-0,173	1	-0,055	-,294**	-0,006	0,239	-0,028	-0,079	-0,042	0,090	0,092	-0,118	0,145	0,099	0,044	0,168	0,099	0,040
	p	0,472	0,186		0,678	0,023	0,963	0,066	0,833	0,548	0,749	0,493	0,485	0,368	0,268	0,450	0,738	0,200	0,453	0,761
Leptin	r	0,092	0,525**	-0,055	1	,947**	0,133	0,048	0,434**	0,204	0,422**	-0,102	-0,012	0,009	0,287**	-0,085	0,313*	0,140	-0,085	-0,098
	p	0,485	0,000	0,678		0,000	0,311	0,713	0,001	0,117	0,001	0,440	0,927	0,944	0,026	0,520	0,015	0,287	0,518	0,456
L/G oranı	r	0,061	0,576**	-,294**	,947**	1	0,167	-0,023	0,440**	0,196	0,416**	-0,134	-0,097	0,100	0,241	-0,106	0,231	0,090	-0,106	-0,135
	p	0,641	0,000	0,023	0,000		0,202	0,861	0,000	0,134	0,001	0,306	0,459	0,446	0,063	0,420	0,076	0,496	0,420	0,302
GH	r	-0,007	0,014	-0,006	0,133	0,167	1	0,197	0,155	0,003	0,095	-0,090	-0,070	0,198	0,101	0,095	0,135	-0,009	0,095	0,128
	p	0,956	0,913	0,963	0,311	0,202		0,131	0,238	0,980	0,469	0,493	0,595	0,129	0,444	0,470	0,303	0,943	0,470	0,330
Prolaktin	r	0,169	-0,084	0,239	0,048	-0,023	0,197	1	0,068	-0,006	0,053	0,037	-0,148	0,058	-0,156	0,060	0,183	-0,079	0,062	-0,006
	p	0,198	0,522	0,066	0,713	0,861	0,131		0,608	0,962	0,687	0,778	0,261	0,661	0,235	0,647	0,163	0,551	0,639	0,963
Insulin	r	0,079	0,139	-0,028	0,434**	0,440**	0,155	0,068	1	0,220	,857**	-0,241	0,048	0,052	0,177	-0,111	0,253	0,155	-0,110	-0,121
	p	0,550	0,291	0,833	0,001	0,000	0,238	0,608		0,091	0,000	0,064	0,718	0,692	0,177	0,399	0,051	0,237	0,402	0,404
Glukoz	r	-0,076	-0,214	-0,079	0,204	0,196	0,003	-0,006	0,220	1	,679**	-0,018	0,006	0,035	0,244	,275**	0,096	0,128	0,237	-0,112
	p	0,566	0,101	0,548	0,117	0,134	0,980	0,962	0,091		0,000	0,889	0,963	0,791	0,058	0,033	0,465	0,329	0,068	0,393
HOMA-R	r	0,039	0,017	-0,042	0,422**	0,416**	0,095	0,053	,857**	,679**	1	-0,195	0,052	0,042	0,249	0,042	0,237	0,173	0,042	-0,142
	p	0,765	0,897	0,749	0,001	0,001	0,469	0,687	0,000	0,000		0,135	0,691	0,750	0,056	0,752	0,068	0,187	0,749	0,751
sT3	r	-0,087	-0,005	0,090	-0,102	-0,134	-0,090	0,037	-0,241	-0,018	-0,195	1	0,001	-0,130	0,009	0,063	-0,006	0,051	0,063	0,186
	p	0,506	0,968	0,493	0,440	0,306	0,493	0,778	0,064	0,889	0,135		0,995	0,323	0,944	0,634	0,961	0,700	0,633	0,155
sT4	r	0,146	0,003	0,092	-0,012	-0,097	-0,070	-0,148	0,048	0,006	0,052	0,001	1	0,072	0,014	0,092	-0,124	0,073	0,092	-0,058
	p	0,265	0,980	0,485	0,927	0,459	0,595	0,261	0,718	0,963	0,691	0,995		0,586	0,916	0,485	0,344	0,581	0,483	0,662
TSH	r	0,073	-0,095	-0,118	0,009	0,100	0,198	0,058	0,052	0,035	0,042	-0,130	0,072	1	-0,032	-0,127	0,094	-0,079	-0,126	0,019
	p	0,581	0,469	0,368	0,944	0,446	0,129	0,661	0,692	0,791	0,750	0,323	0,586		0,811	0,334	0,473	0,546	0,337	0,886
Kolesterol	r	0,069	0,247	0,145	0,287**	0,241	0,101	-0,156	0,177	0,244	0,249	0,009	0,014	-0,032	1	0,242	,486**	,857**	0,240	-0,217
	p	0,600	0,057	0,268	0,026	0,063	0,444	0,235	0,177	0,058	0,056	0,944	0,916	0,811		0,062	0,000	0,000	0,065	0,096
Trigliserit	r	-0,056	0,141	0,099	-0,085	-0,106	0,095	0,060	-0,111	,275**	0,042	0,063	0,092	-0,127	0,242	1	-0,174	-0,029	1,000**	0,096
	p	0,669	0,284	0,450	0,520	0,420	0,470	0,647	0,399	0,033	0,752	0,634	0,485	0,334	0,062		0,183	0,826	0,000	0,466
HDL	r	-0,023	-0,082	0,044	0,313*	0,231	0,135	0,183	0,253	0,096	0,237	-0,006	-0,124	0,094	,486**	-0,174	1	0,225	-0,174	-0,184
	p	0,862	0,533	0,738	0,015	0,076	0,303	0,163	0,051	0,465	0,068	0,961	0,344	0,473	0,000	0,183		0,085	0,184	0,159
LDL	r	-0,072	0,143	0,168	0,140	0,090	-0,009	-0,079	0,155	0,128	0,173	0,051	0,073	-0,079	,857**	-0,029	0,225	1	-0,032	-0,243
	p	0,585	0,277	0,200	0,287	0,496	0,943	0,551	0,237	0,329	0,187	0,700	0,581	0,546	0,000	0,826	0,085		0,808	0,061
VLDL	r	-0,055	0,140	0,099	-0,085	-0,106	0,095	0,062	-0,110	0,237	0,042	0,063	0,092	-0,126	0,240	1,000**	-0,174	-0,032	1	0,093
	p	0,675	0,284	0,453	0,518	0,420	0,470	0,639	0,402	0,068	0,749	0,633	0,483	0,337	0,065	0,000	0,184	0,808		0,481
MMDD skoru	r	-0,032	-0,044	0,040	-0,098	-0,135	0,128	-0,006	-0,121	-0,112	-0,142	0,186	-0,058	0,019	-0,217	0,096	-0,184	-0,243	0,093	1
	p	0,808	0,737	0,761	0,456	0,302	0,330	0,963	0,404	0,393	0,751	0,155	0,662	0,886	0,096	0,466	0,159	0,061	0,481	

* : 0.05 seviyesinde anlamlı korelasyon

** : 0.01 seviyesinde yüksek anlamlı korelasyon



Grafik: 16: Leptin–Vücut Kitle İndeksi Korelasyon Grafiği

r: 0,597

p: <0,001**

Kontrol grubu:

r: 0,687

p: 0,001**

HKB grubu:

r: 0,592

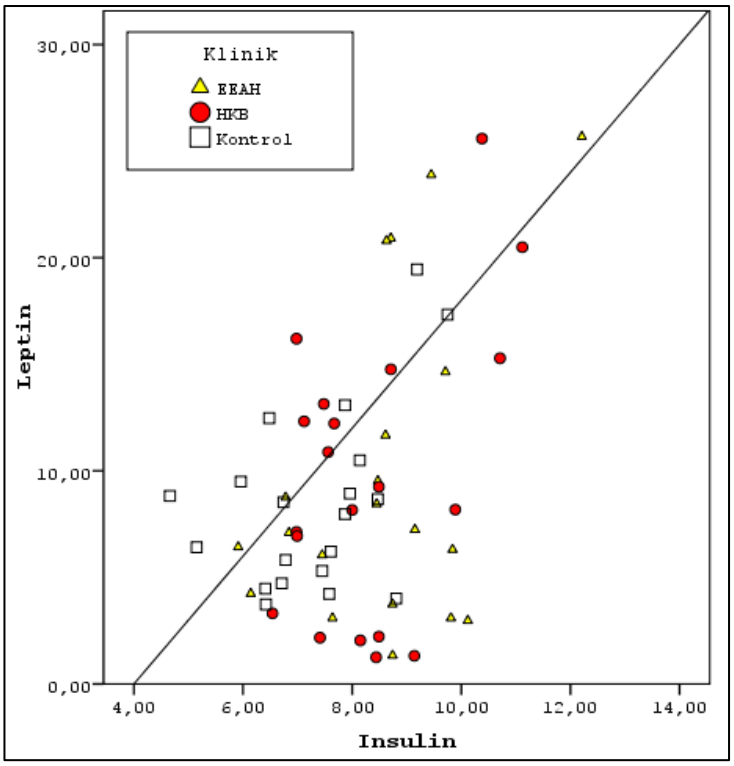
p: 0,006*

EEAH grubu:

r: 0,582

p: 0,007*

Leptin ve VKİ arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.597, p <0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.687, p = 0.001) yüksek düzeyde anlamlı; HKB (r = 0.592, p = 0.006) ve EEAH (r = 0.582, p = 0.007) gruplarında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.



Grafik: 17: Leptin - İnsülin Korelasyon Grafiği

r: 0,434

p: 0,001**

Kontrol grubu:

r: 0,450

p: 0,046*

HKB grubu:

r: 0,447

p: 0,048*

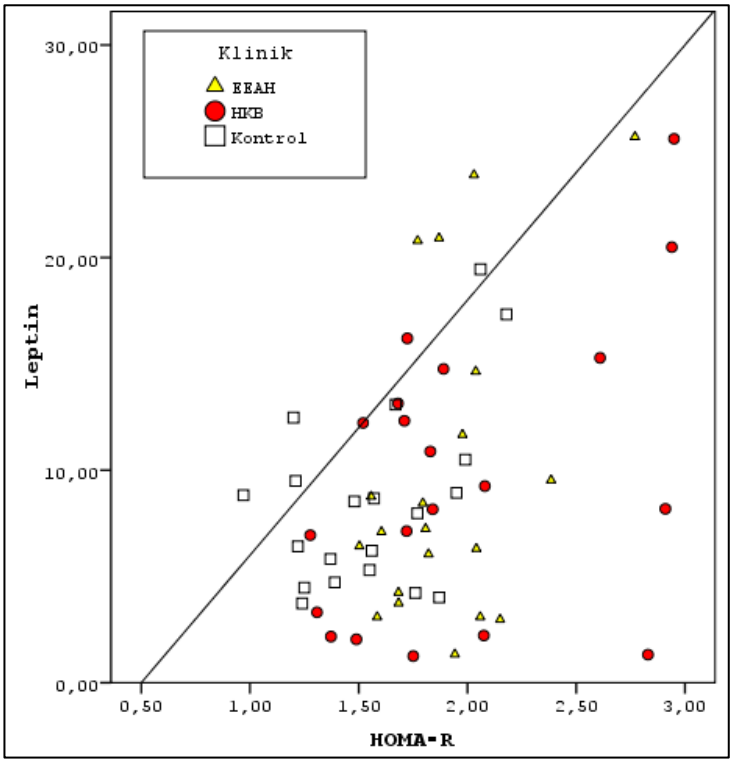
EEAH grubu:

r: 0,427

p: 0,61

Leptin ve insülin seviyeleri arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.434, p = 0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.450, p = 0.046) ve HKB grubunda (r = 0.447, p = 0.048) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

EEAH grubunda ise leptin ve insülin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (r = 0.427, p = 0.061)



Grafik: 18: Leptin - HOMA-R skoru korelasyon grafiği

r: 0,422

p: 0,001*

Kontrol grubu:

r: 0,462

p: 0,04*

HKB grubu:

r: 0,445

p: 0,049*

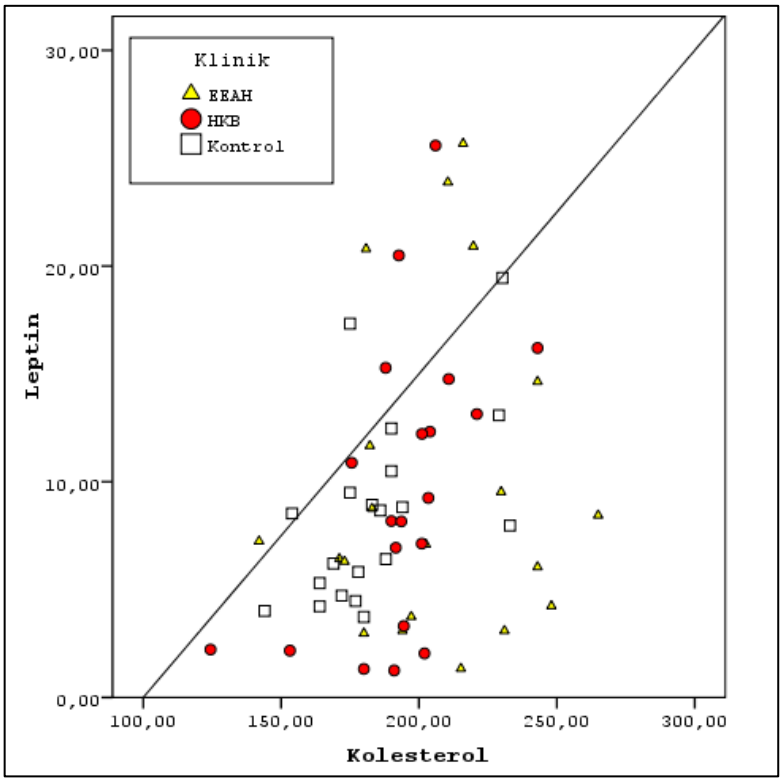
EEAH grubu:

r: 0,438

p: 0,053

Leptin ve HOMA-R skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.422, p = 0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.462, p = 0.004) ve HKB grubunda (r = 0.445, p = 0.049) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

EEAH grubunda ise leptin ve HOMA-R skoru düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (r = 0.438, p = 0.053)



r: 0,287

p: 0,026*

Kontrol grubu:

r: 0,562

p: 0,010*

HKB grubu:

r: 0,523

p: 0,018*

EEAH grubu:

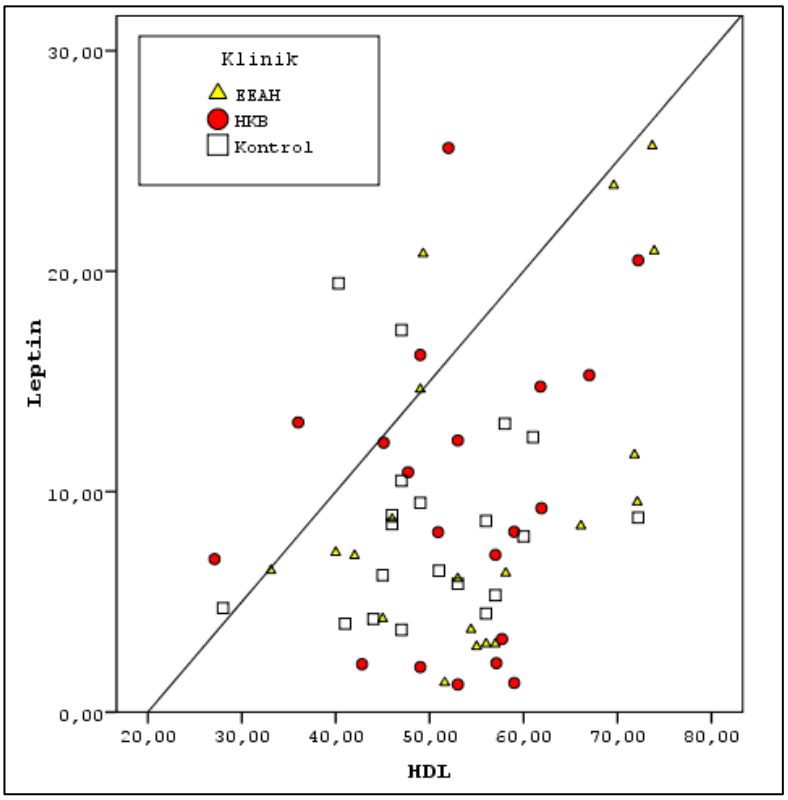
r: 0,247

p: 0,293

Grafik: 19: Leptin - Total Kolesterol Korelasyon Grafiği

Leptin ve total kolesterol arasında anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.287, p = 0.026) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.562, p = 0.010) ve HKB grubunda (r = 0.523, p = 0.018) da anlamlı pozitif korelasyon korunmuştur.

EEAH grubunda ise leptin ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (r = 0.247, p = 0.293)



r: 0,313

p: 0,015*

Kontrol grubu:

r: 0,501

p: 0,024*

HKB grubu:

r: 0,189

p: 0,426

EEAH grubu:

r: 0,077

p: 0,747

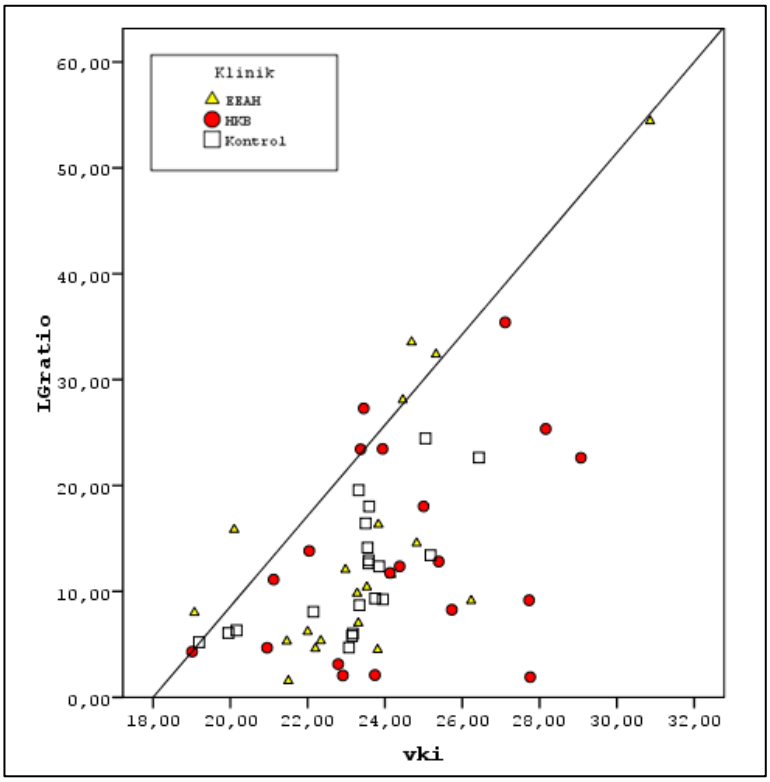
Grafik: 20: Leptin - HDL Kolesterol Korelasyon Grafiği

Leptin ve HDL kolesterol arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (r = 0.313, p = 0.015)

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.501, p = 0.024) yine anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

HKB grubunda leptin ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (r = 0.189, p = 0.426)

EEAH grubunda da leptin ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (r = 0.077, p = 0.747)



Grafik: 21: Leptin/Ghrelin Oranı – VKİ Korelasyon Grafiği

r: 0,576

p: 0,001**

Kontrol grubu:

r: 0,675

p: 0,001**

HKB grubu:

r: 0,472

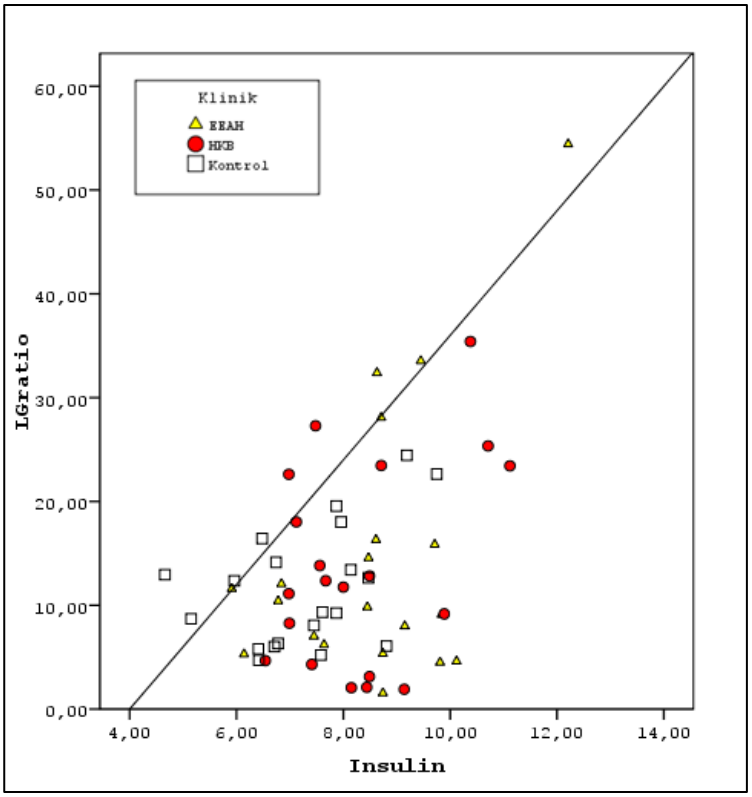
p: 0,031*

EEAH grubu:

r: 0,507

p: 0,022*

Leptin/Ghrelin oranı ve VKİ arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.576, p = 0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.675, p = 0.001) yine yüksek düzeyde anlamlı; HKB (r = 0.472, p = 0.031) ve EEAH (r = 0.507, p = 0.022) gruplarında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.



Grafik: 22: Leptin/Ghrelin Oranı - İnsülin düzeyi Korelasyon Grafiği

r: 0,440

p: 0,001**

Kontrol grubu:

r: 0,480

p: 0,032*

HKB grubu:

r: 0,533

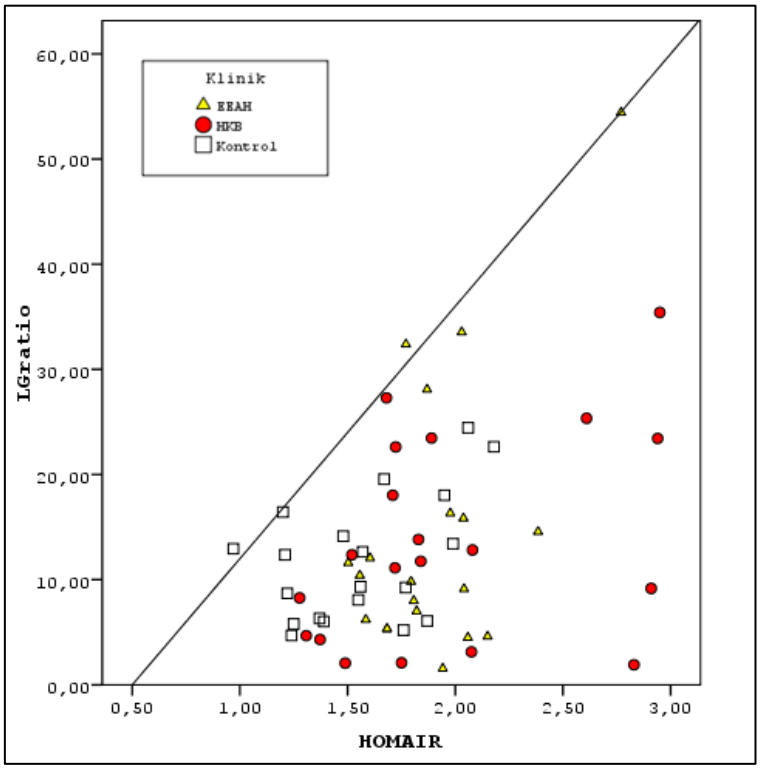
p: 0,013*

EEAH grubu:

r: 0,491

p: 0,028*

Leptin/Ghrelin oranı ve VKİ arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.440, p = 0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.480, p = 0.032), HKB grubunda (r = 0.533, p = 0.013) ve EEAH grubunda (r = 0.491, p = 0.028) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.



Grafik: 23: Leptin/Ghrelin Oranı – HOMA-R Skoru Korelasyon Grafiği

r: 0,416

p: 0,001**

Kontrol grubu:

r: 0,472

p: 0,036*

HKB grubu:

r: 0,486

p: 0,025*

EEAH grubu:

r: 0,545

p: 0,013*

Leptin/Ghrelin oranı ve HOMA-R skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.416, p = 0.001) saptanmış olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (r = 0.472, p = 0.036), HKB grubunda (r = 0.486, p = 0.025) ve EEAH grubunda (r = 0.545, p = 0.013) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde önemli bir biyopsikososyal sorun haline gelen, gelişen sağlık ve yaşam koşulları nedeniyle yaşlı popülasyonun genel popülasyon içindeki payının artışına bağlı olarak görülme sıklığı artan Alzheimer hastalığının ne yazık ki erken tanı ve etkin tedavi olanakları çok kısıtlıdır. AH tanısı kesin olarak değil mümkün ve olası AH olarak klinik kriterlere göre konmakta olup tedavisi ise prognozu yavaşlatma ve semptomatik tedaviyle sınırlıdır. Ve hastalığın patofizyolojisi de henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.

AH'de nörobiyolojik değişikliklerin klinik semptomların ortaya çıkışındann yıllar önce başladığı tespit edilmiştir. Bu nedenle AH'nin patofizyolojisini tam olarak aydınlatmaya, erken tanı ve etkin tedavi için biyobelirteç bulma yönünde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda metabolik disfonksiyonun patofizyolojik süreçte önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Metabolik disfonksiyon ile SSS arasındaki bu etkileşimden sorumlu moleküller araştırılmaktadır.

Hastalığın başlangıç evrelerinde oluşan temel hücresel düzeydeki değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik olarak tanımlanmasına ilişkin önemli çalışmalar olsa da elde edilen bilgiler yetersiz kalmaktadır. Çalışmaların odak noktası Alzheimer hastalığının erken evrede tanınması ve yeni tedavi hedeflerine yönelik biyobelirteçleri tespit etmektir.

Biz de bu çalışmamızda AH'nin erken tanısı ve yeni tedavi hedeflerine yönelik iki aday biyobelirteç olan leptin ve ghrelin hormonlarını incelemeyi amaçladık.

Alzheimer hastalığının tipik klinik bulgularından birisi hastalığın ilerleyişine paralel olarak iştah ve gıda alımının azalmasına bağlı kilo kaybı ve kaşeksi gelişmesidir. Ancak ileri evrede hastalar öz bakımlarını sağlayamayacak hale geldikleri için ileri evredeki kilo kayıplarının iştah düzenlenmesindeki bozulmayı yansıttığı söylenemez. Alzheimer hastalarında iştah azalmasına bağlı kilo kaybı bilişsel bozulma bulgularından kadınlarda en az bir dekat önce başlamakta, erkeklerde ise bir kaç yıl önce başlamakta ancak daha büyük olmaktadır. (174) Bu durum metabolik disfonksiyonun AH patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda erken evre AH ve AH öncüsü sayılan HKB hastalarında aynı yaş grubu sağlıklı bireylerle iştah düzenlenmesinde rol alan iki hormonun serum düzeylerinin farklı olup olmadığını saptamaya çalıştık. Literatür taramamızda Alzheimer hastalarında leptin ve ghrelin düzeylerini inceleyen araştırmaların çelişkili sonuçları olduğunu gördük.

Çalışmadan elde ettiğimiz bulguların analizinde önceki birçok çalışmayla da gösterilen korelasyonlardan başka en göze çarpıcı bulgu cinsiyet faktörü ile gruplar arasındaki leptin ve ghrelin düzeylerinin değişim seyridir. Gruplar arasında bu iki hormon düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Fakat gruplar arasında hem leptin hem ghrelin seviyelerinin değişimi kadınlar ile erkekler arasında ters bir seyir göstermektedir. Bu durumda cinsiyet kaynaklı farklılığın cinsiyetten bağımsız olarak gruplar arasındaki farksızlığa neden olabileceği düşünülebilir. Bu sebeple kadın ve erkekleri ayrı ayrı kendi içinde

değerlendirildiğimizde gruplar arası farklılık yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış; ancak anlamlılık sınırına daha fazla yaklaşmıştır.

Bir diğer göze çarpan nokta da her bir grup için cinsiyete göre leptin düzeyleri arasındaki fark bilişsel bozulma ilerledikçe kontrol grubundan AH grubuna doğru daha da belirginleşmektedir. Aynı durum ghrelin hormonu için de geçerlidir. Hem ghrelin hem leptin seviyeleri kadınlarda artış gösterirken, erkeklerde azalış göstermiş ve cinsiyetler arasındaki farklılık EEAH grubunda en üst düzeye çıkmıştır. Bilişsel bozulmanın bir devamlılığı olarak düşünülürse kontrol grubundan HKB'ye, HKB'den EEAH grubuna gidildikçe erkeklerde leptin seviyesi azalmasına rağmen kadınlardaki artış baskın gelmiş ve leptin seviyeleri EEAH grubunda en yüksek bulunmuştur. Tersine kadınlarda yine leptinle birlikte artan ghrelin seviyeleri erkeklerdeki azalmanın baskın gelmesiyle EEAH grubunda en düşük bulunmuştur. Orta evre ve ileri evre AH gruplarının da olduğu yeni çalışmalarda bu farklılıkların anlamlı düzeye ulaşabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca denek sayımızın daha kuvvetli parametrik istatistiksel testler için az olduğu da düşünülürse daha fazla denekle yapılacak benzer çalışmalar ile de farklı sonuçlar alınabiliceğini düşünüyoruz. Nitekim Theodoropoulou az sayıda denek ile yaptığı çalışmada çalışmamıza yakın sonuçlar elde etmiştir. (159)

Theodoropoulou ve ark. orta evre AH ve sağlıklı kontrol grubunda leptin ve ghrelin seviyelerini hem bazal hem de OGTT ile eş zamanlı incelemiş, hem bazal hem OGTT süresince elde edilen konsantrasyon eğrilerinde her iki hormonun da gruplar arasında farksız olduğunu ancak erkek hastaların bazal ghrelin düzeylerinin kontrol grubundaki erkeklere oranla anlamlı düzeyde düşük

olduğunu bulmuştur. Kadınların aksine erkek Alzheimer hastalarının hastalığın erken evrelerinde normal enerji dengesini koruyamadığı ve kilo kaybettiği bilinmektedir. (159) Ancak kilo kaybının tekrar ideal vücut ağırlığının sağlanması amacıyla koruyucu bir mekanizma olarak ghrelin seviyelerini arttırdığına dair veriler göz önüne alınırsa AH hastalarında da ghrelin seviyelerinin yüksek olması beklenirdi. Sağlıklı erkeklerde kilo kaybıyla ghrelin düzeyleri artarken erkek AH'lerde azalması AH'de ghrelin salınımını dengeleyici mekanizmalarda bir bozulma olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda anlamlı düzeye varmasa da kontrol grubuna göre EEAH grubunda leptin ve ghrelin seviyelerinin kadınlarda artıp erkeklerde azalması cinsiyet spesifik faktörlerin etkisini düşündürmektedir.

Theodoropoulou ve ark. ayrıca testesteron ve östradiol seviyelerini de analiz etmiş; ancak düşük MMDD skoruyla düşük testesteron düzeyleri arasında pozitif korelasyondan başka bir sonuç alınamamıştır. (159) Fakat cinsiyet spesifik faktörlerin leptin ve ghrelin düzeylerine etkisi sadece testesteron ve östradiol ile ölçülemez

Yüksek serum leptin düzeylerinin azalmış AH gelişim riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla, leptin seviyeleri daha yüksek olan kadınlarda AH'nin erkeklerden daha sık görülmesi çelişkili gibi görünmektedir. Bu durum cinsiyete bağlı diğer birçok faktörün etkisiyle olabileceği gibi kadınlarda leptin direnci gelişimine yatkınlık ile de ilişkili olabilir ki yeni çalışmalarla araştırılmayı beklemektedir. FSH, LH hormonları başta olmak üzere reprodüktif sistemin leptin

salınımına etkisine dair çalışmalar az sayıda olup çelişkili sonuçlar vermektedir. (100)

Çalışmamızda dikkat çeken bir farklılıkta leptin/ghrelin oranıdır. Cinsiyetler göz önüne alınmadığında gruplar arasında benzer olan leptin ve ghrelin seviyelerinin cinsiyetlere göre kontrol grubundan EEAH grubuna doğru bilişsel kayıp ilerlerdikçe arasının daha çok açılması leptin-ghrelin dengesinin giderek bozulduğunu düşündürebilir. Biz de bu düşünceden hareketle her denek için leptin/ghrelin oranını hesaplayarak gruplar ve cinsiyete göre alt gruplar arasında leptin/ghrelin oranında bir fark olup olmadığını değerlendirdik. Leptin ile VKİ, cinsiyet, insulin ve HOMA-R skorları arasında gösterilen korelasyonların leptin/ghrelin oranı ile de sağlandığını tespit ettik. Sadece leptinin total kolesterol ve HDL kolesterol ile olan pozitif korelasyonlarının leptin/ghrelin oranı ile sağlanmadığını gördük. Bu durum ghrelin ile; insulin, HOMA-R skoru, VKİ arasında anlamlı korelasyon gösterilemese de ghrelinin leptin ile ilişkisi üzerinden bu değişkenler üzerinde etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Literatür taramamızda leptin/ghrelin oranının AH'de incelendiği bir çalışma bulamadık. Leptin/ghrelin oranının non invaziv bir marker olarak enerji kısıtlaması ile kilo kaybedecek hastaların önceden belirlenmesinde kullanılabileceği bir çalışma (101) ve leptin/ghrelin oranının sadece basit bir hesaplamayla elde edilmesi göz önüne alınırsa yeni çalışmalarda bu oranın da incelenmesi yararlı olacaktır.

Alzheimer hastalığı gelişim riskini; yaşam tarzı, genetik ve vasküler etkiler gibi faktörlerin kombinasyonu belirlemektedir. Orta yaş obezitesinin de artmış

AH gelişim riskiyle ilişkisi kanıtlanmıştır; ancak bu ilişkiden sorumlu mekanizmalar açıkça belirlenememiştir. Son çalışmalar Alzheimer ve obezite ilişkisinde Leptin hormonuna işaret etmektedir. (104)

Lieb ve ark. obez ve obez olmayan bireylerde leptin düzeylerinin AH gelişim riski ile ilişkisini araştırmış ve obez olmayan bireylerde yüksek serum leptin seviyelerinin azalmış AH gelişim riskiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak obez bireylerde leptinin böyle bir koruyucu etkisinin olmaması obezlerde SSS düzeyinde gelişen leptin direnciyle açıklanmaktadır. Bu çalışmada yaşlı insanlarda leptin seviyelerinin AH'den etkilenme için iyi bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir.

Önceki çalışmalarla ve bizim çalışmamızla da uyumlu olarak Lieb plazma leptin seviyelerinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu bulmuştur. Yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalık gelişim riskleri de cinsiyete göre farklıdır. AH insidansı kadın popülasyonda anlamlı derecede yüksektir (%68). Bu durumda leptin seviyelerinin kadınlarda daha yüksek olmasına ve yüksek leptin seviyeleri azalmış AH gelişme riski ile ilişkili iken kadınlarda AH'nin insidansının daha yüksek olması çelişkili bir durum olarak gözükmektedir. Bu durum cinsiyet spesifik başka faktörlerin leptin seviyelerine etkili olduğunu düşündürmektedir ki Lieb bu çalışmasında yeni çalışmalarla cinsiyet spesifik faktörlerin varlığı ve leptin seviyelerine nasıl etkide bulunduğunun araştırılmasını önermiştir.

Lieb ve arkadaşlarının prospektif çalışmasına benzer şekilde; Holden ve ark. (166) 2871 yaşlı birey ile yaptıkları prospektif çalışmada 4 yıl içinde bilişsel gerileme ile leptin seviyelerinin ilişkisini araştırmışlar; leptin seviyesi yüksek

grupta bilişsel gerilemenin bariz şekilde daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu iki prospektif çalışma leptinin AH gelişimi için koruyucu olduğunu göstermektedir.

Teunissen ve ark. obez olmayan; 100 AH, 31 VaD, 99 bilişsel yakınması olan birey ve 65 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum leptin seviyelerini karşılaştırmışlar ve anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişler ve periferal leptin seviyelerinin AH gelişiminde rolü olmadığı sonucuna varmışlardır. (177)

Ancak serum veya plazma leptin düzeylerinde AH ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmaması AH için erken tanıda leptin hormonunun biyobelirteç olma potansiyelini azaltsa da SSS ve özellikle hipotalamus düzeyinde leptin konsantrasyonlarının nasıl etkilendiği araştırılmalıdır. Ancak böyle invazif araştırılmaların canlı insan denekler ile yapılmasının zorluğu da ortadadır.

Nitekim; Bonda ve ark. postmortem insan beyin ve hipokampüs doku incelemesi çalışmasında ileri evre AH, HKB, yaşlı ve genç kontrol grupları arasında BOS ve hipokampal dokuda leptin ve leptin reseptörü düzeylerini karşılaştırmışlardır. Yaş ve VKİ'den bağımsız olarak BOS ve hipokampal doku örneklerinde leptin düzeylerini AH grubunda, kontrol ve HKB gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aksine leptin reseptörlerinin ise AH'de anlamlı düzeyde azalması AH'de leptin direnci geliştiği, yüksek leptin düzeylerine karşılık leptin sinyalizasyonunun azaldığı sonucuna bağlanmıştır. (178)

Ancak Isidori ve ark. (26) sağlıklı yaşlı bireylerde de VKİ'den bağımsız olarak yaşlanmayla leptin seviyelerinin azaldığını ayrıca leptin direnci geliştiğini ve leptin direncinin AH'ye özgün olmadığını bildirmişlerdir ki bu durumda AH

ile leptin ilişkisinin araştırılacağı yeni çalışmalarda leptin direncinin de ölçülmesi yararlı olacaktır.

Power ve ark. (165) VKİ'den bağımsız olarak AH'de VaD grubuna göre serum leptin düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. AH ve VaD olmak üzere iki hasta grubunu VKİ'lerine göre her biri 8 hastadan oluşan ikişer alt gruba ayırarak 4 ayrı grupta bazal serum leptin düzeylerini karşılaştırmış; beklendiği üzere leptin düzeyleri VKİ<20 olan gruplarda VKİ>25 olan gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ancak; VKİ>25 olan AH ve VaD grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken, leptin düzeyleri VKİ<20 olan AH grupta VKİ<20 olan VaD grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışma şu sonuca varmıştır: İştah azalması enerji kaybına ve yağ doku yıkımına neden olur. Leptinin başlıca salınım yeri olan yağ doku miktarının azalması leptin düzeylerinin düşüşüyle ve leptinin iştah üzerindeki inhibitör etkisinin de azalması ve iştah artışı ile sonuçlanır. İştah artışı ile bu mekanizma ters şekilde işler ve enerji dengesi tekrar kurulmaya çalışılır. AH'de muhtemelen hipotalamik disfonksiyondan kaynaklanan iştah azalması yağ doku ve kilo kaybına neden olur ve bu durum leptin düşüşü ile sonuçlanır. Ancak; AH'de hipotalamik disfonksiyon nedeniyle leptinin hipotalamik feedback yolağında da bir sorun olması muhtemeldir ki; enerji dengesi sağlanamaz ve kilo kaybı daha da şiddetlenir. Bu durumda leptin düşüklüğünün AH'de iştah ve kilo kaybının nedeni değil sonucu olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmanın çok az sayıda denek üzerinde yapılması ve ayrıca sağlıklı kontrol grubunun olmayışı bir eksikliktir.

AH'de iştah düzenlenmesinde bir bozulma olmasını Theodoropoulou ve ark. AH'de azalan ghreline bağlamışken; Power ve ark. ise azalan leptine bağlamışlardır.

Fizyolojik olarak serum ghrelin ve leptin düzeyleri arasında ters ilişki saptayan (77); yine obez bireylerde serum leptin seviyelerinin artıp ghrelin seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar (172) leptin ve ghrelin seviyelerinin karşılıklı dengede olduğunu bildirmişlerdir. Aksine çalışmamızda leptin ve ghrelin seviyeleri arasında negatif veya pozitif bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak sırayla kontrol grubu, HKB grubu, EEAH grubunda leptinin artarken ghrelinin azalması bilişsel bozukluk arttıkça leptin-ghrelin dengesinin bozulmaya başladığını düşündürmektedir.

Ikezaki ve ark. obez çocuk ve erişkinlerde plazma ghrelin seviyelerinin insulin direnciyle negatif korelasyon gösterdiği fakat leptin seviyeleriyle bir korelasyonu olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda tam tersine serum ghrelin seviyeleri insulin direnci dahil herhangi bir parametre ile korelasyon göstermezken leptin seviyeleri ile insulin ve insulin direnci arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. (173)

Çalışmamızla uyumlu olarak Proto ve ark. AH'de serum ghrelin, NPY ve GH seviyelerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını ve AH erken tanısı için uygun belirteçler olamayacağını bildirmişlerdir. (182)

Çalışmamıza benzer şekilde Silha ve arkadaşlarının çalışmasında da zayıf ve şişman bireylerde serum leptin düzeylerinin insülin ve HOMA-R ile korele olduğu görülmüştür. (179) AH'nin DM gelişimi için risk faktörü olduğu

bilinmektedir. Serum leptin seviyelerinin insulin ve insulin direnci ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda leptin ve ghrelin düzeylerinden bağımsız olarak AH'de kontrol grubuna göre insulin ve insulin direncinin yüksek olduğunu saptadık. Ancak kontrol grubuna göre EEAH'de anlamlı düzeyde olmasa da artan leptin seviyelerinin tüm gruplarımızda insulin ve insulin direncini ölçen HOMA-R skoruyla korelasyon göstrdiğini saptadık.

Çalışmamızda leptin ile; insulin, HOMA-R skoru, total kolesterol ve HDL kolesterol arasındaki pozitif korelasyonun kontrol ve HKB gruplarında da büyük ölçüde korunmasına karşın EEAH grubunda leptin bu parametrelerle korelasyon göstermemiştir. Bu durumdan şu sonuçları çıkarabiliriz:

1- EEAH'de leptin insulin ilişkisinde bir bozulma olabilir. EEAH grubunda insulin ve HOMA-R değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olması ve anlamlı düzeyde olmasa da leptinin de yüksek olması nedeniyle EEAH grubunda leptin ve insülinin korele olması beklenirdi. Tam tersine leptinin insulin ve HOMA-R ile sadece EEAH grubunda korelasyon göstermemesi AH'nin erken evrelerinde insulin leptin ilişkisinde bir bozulma olabileceğini düşündürür. Leptin/ghrelin oranıyla bu korelasyonun EEAH için de sağlanması leptin, ghrelin ve insülin hormonlarının yakından ilişkisini ve AH için önemini vurgular.

2- Leptin için gösterilen insulin, HOMA-R ve VKİ korelasyonlarının leptin/ghrelin oranı ile de sağlanması ancak farklı olarak leptin/ghrelin oranı için EEAH grubunda da bu korelasyonların sağlanması EEAH grubunda ghrelin seviyelerinin insulin, HOMA-R ve VKİ değerleriyle dolaylı da olsa ilişkili olduğunu düşündürür.

3- Leptin/ghrelin oranı yeni yapılacak çalışmalarda yararlı bilgiler sağlayabilir.

Leptin ve ghrelin haricinde diğer hormon ve biyokimyasal parametre analizleri ile şunlar amaçlanmıştır:

1- Leptin ve ghrelinin metabolizma ile ilişkilerini incelemek; hasta ve kontrol grupları arasında bu yönde bir farklılık olup olmadığını tespit etmek.

2- Leptin ve ghrelin düzeylerini etkileyebileceği için çalışma sonuçlarında ve bulguları değerlendirmede yanılmalara neden olabilecek düzeyde ölçülen analitlere ait numuneleri çalışmadan dışlamak.

3- AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında bu hormonların düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı yönünde literature katkı sağlamak.

Şimdi bu analitlere ait verileri değerlendirelim.

Prolaktinin iştah düzenlenmesinde de rol aldığı bilinmekle beraber çalışmamızda gruplar arasında farklılık göstermediği gibi leptin ve ghrelin seviyeleriyle de anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Büyüme hormonu metabolizma üzerinde etkili olup glukagon benzeri etkileriyle kanda glukoz seviyelerini yükseltir ve diğer metabolizma hormonlarıyla etkileşim içindedir. Yaşlanmayla seviyelerindeki değişme farklı çalışmalarda farklılıklar göstermiştir. Ghrelin hormonunun GHS analoğu olarak in vitro şartlarda büyüme hormonu salınımını artırdığı bilinmekle beraber, in vivo olarak bu etki tartışmalıdır. Çalışmamızda yaş ve VKİ için eşleştirilmiş gruplar arasında büyüme hormonu seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamadığı gibi büyüme hormonunun korelasyon gösterdiği bir parametre de olmamıştır.

Tiroid hormonlarının ghrelin seviyelerine etkisi olduğundan (76, 80) tiroid fonksiyon testleri sonuçları referans aralıkta olmayan serum numuneleri istatistiksel analize dahil edilmeyip çalışmadan dışlanmıştır. Serum TSH, sT3, sT4 düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş, diğer değişkenlerle korelasyonları bulunmamıştır.

Önceki çalışmalarla da uyumlu olarak Lipid profili olarak serum total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerleri analiz edildiğinde LDL kolesterol ve LDL kolesterol yüksekliğinden dolayı total kolesterol EEAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca insulin ve insulin direncinin de EEAH grubunda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ancak bu parametrelerle lipid profili parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. VKİ açısından da gruplar eşleştirildiği ve VKİ ile de lipid değerleri anlamlı korelasyon göstermediği için EEAH'nin LDL kolesterol artışına neden olduğu ve bu artışın total kolesterole de yansıdığı yorumu yapılabilir. Sonuç olarak başka çalışmalarla da (180, 181) uyumlu olarak LDL kolesterol ve total kolesterolün sağlıklı kontrollere göre AH grubunda yüksek olduğunu bulduk. Kuo ve ark. AH'de LDL ve total kolesterolün yükseldiğini ve bu yükselmenin Aβ seviyeleriyle korele olduğunu (180), Lesser ve ark. AH'de LDL ve total kolesterolün yükseldiğini ve bu yükselmenin AH'nin klinik ilerleyişi ile korele olduğunu ve prognozu öngördüğünü bildirmişlerdir. (181)

Yeni yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesini önereceğimiz, çalışmamızın kısıtlı kaldığı noktaları belirteceğiz.

Total ghrelin seviyelerinde gözlemlenen değişikliklerin oktanile olmuş aktif ghrelin seviyelerindeki değişiklikleri ne oranda yansıttığı henüz bilinmemektedir. Hatta deaçile ghrelinin açile ghrelin oluşumunu inhibe ettiğine dair bir çalışma da (175) göz önüne alınırsa çalışmamızda total ghrelinin ölçülmüş olup aktif ve inaktif formlarının ölçülmemesinin sonuçlara etki edip etmeyeceği de belirsizdir.

Ayrıca çalışmamızda ghrelin ve leptinin bazal açlık seviyelerinin ölçülmüş olması AH'de bu nöropeptitlerin günlük salınım siklusu ve yemek sonrası cevabında ne gibi değişiklikler olduğu hakkında bilgi veremeyecektir.

Beslenme alışkanlıklarının da ghrelin ve leptin düzeylerini etkilemesi lipid ağırlıklı diyetin leptin düzeylerini artırırken ghrelin düzeylerini düşürdüğüne dair çalışmalar göz önüne alınırsa çalışmamıza katılan bireylerin beslenme tarzından kaynaklanabilecek farklılıkların tespit edilemeyecek olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ve yeni çalışmalarda diyet tarzının da gruplar arasında eşitlenmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızın ana hedefi ghrelin ve leptinin AH'nin klinik belirtiler vermeden önce saptanmasına yönelik tarama amaçlı biyobelirteçler olup olamayacağının tespit edilmesi ve tarama amaçlı BOS örneği alımının pratik olmaması nedeniyle serum seviyelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ancak bu hormonların serum düzeyleriyle BOS düzeyleri arasında nasıl bir ilişki olduğunun tespit edilememesi bir diğer kısıtlılıktır.

Popovic ve ark. Huntington hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında leptin ve ghrelinin hem serum düzeyleri hem de BOS düzeyleri arasında bir farklılık

olmadığını ayrıca bu nöropeptitlerin BOS düzeylerinin serum düzeylerini yansıtmadığını tespit etmişlerdir. (169)

Grouselle ve ark. koyunlarda periferik ghrelin enjeksiyonlarının BOS'a ne oranda ve hızda etki ettiğini araştırdıkları çalışmalarında BOS ghrelin düzeyinin plazma düzeylerinden çok düşük seviyelerde olduğunu belirtmişler ancak periferden verilen ghrelinin 20 dk. içinde BOS'a yansıdığını, birçok durumda plazma ghrelin değerleri değişiminin hızla BOS'a yansıdığını bildirmişlerdir. (176)

Ayrıca çalışmamızdaki AH grubundaki bireyler arasında AH için ilaç tedavisi başlanmış olanlar da mevcuttur. Ancak AH tedavisinde kullanılan ilaçların leptin ve ghrelin üzerine etkileri bilinmemektedir.

6. SONUÇ

Ghrelin ve leptinin hayvan deneylerinde bilişsel işlevlere olumlu etkileri ve nöroprotektif etkilerinin insanlarda yapılan prospektif çalışmalarla da tespit edilmesi bu hormonların nörodejeneratif hastalıklarda terapötik hedef olabileceğini göstermiştir. Ancak çalışmamız leptin ve ghrelinin AH erken tanısı için uygun biyobelirteçler olduğunu gösterememiştir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundan hafif kognitif bozukluğa ve erken evre Alzheimer Hastalığı'na doğru bilişsel bozulma seviyesinin artışına paralel olarak leptin değerlerinin artış ve ghrelin değerlerinin azalış eğiliminde olması ve her iki hormon seviyelerinin de kadınlarda artış erkeklerde azalış eğiliminde olması daha büyük örneklemde ve AH'nin diğer evrelerini de içeren çalışmalarla bu eğilimlerin anlamlı sonuçlar verebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız leptin/ghrelin oranının etkili ve faydalı veriler sağlayabileceğini de gösterdiğinden yeni yapılacak bilimsel çalışmalarda bu oranın değerlendirilmesini öneriyoruz.

Sonuç olarak; beslenmeyi düzenleyen hormonların birçok faktörden etkilenebileceği de göz önüne alınarak; belirli bir diyet altında, hastalığın tüm evrelerini içeren daha büyük hasta popülasyonunda, vücut kitle indeksi ve yaş açısından da alt gruplar oluşturularak, gün boyu postprandial da olmak üzere daha sık serum/plazma örneği alınarak, ghrelinin açile ve deaçile formlarının ve leptin direncinin de ölçüldüğü daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Alzheimer’s Association. 2015 Alzheimer’s Disease Facts and Figures. Alzheimer’s and Dementia. 2015; 11(3): 332-84.

2. Cai H, Cong WN, Ji S, Rothman S, Maudsley S, Martin B. Metabolic dysfunction in Alzheimer’s disease and related neurodegenerative disorders. Current Alzheimer Research. 2012; 9(1); 5-17.

3. Gomes S, Martins I, Fonseca AC, Oliveira CR, Resende R, Pereira CM. Protective Effect of Leptin and Ghrelin against Toxicity Induced by Amyloid-β Oligomers in a Hypothalamic cell Line. Journal of Neuroendocrinology. 2014; 26; 176–185.

4. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clinical Chemistry. 2004; 50(9); 1511–1525.

5. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Riviere D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. American Journal of Clinical Nutrition, 2000; 71(2):637–42.

6. Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease Pathogenesis: Potential Mechanisms and Implications for Treatment. Current Alzheimer Research. 2007; 4(2); 147-152.

7. Hansen-Kyle L. A Concept analysis of healthy ageing. Nursing Forum. 2005; 40(2); 45–57.

8. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular cognitive impairment. European Journal of Pharmacology. 2004; 490 (1-3); 83 – 86.

9. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Neurology. 2001; 56(9); 1143-1153.

10. Harman SM, Cooper DS, Schmader KE, Martin KA. Endocrine changes with aging. 2010, Up to Date Version 18.1

11. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. Endocrinology Review. 1993; 14(1):20-39.

12. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. Journal of American Geriatric Society. 1985; 33(11):800-7.

13. Vahl N, Jørgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996; 81:2209.

14. Kazuhiko T, Hiroyuki A, Naotetsu K, Hiroshi I, Akihiro Y, Masaki H, et al. Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000; 85 (12):4908-11.

15. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2002; 288(18):2282-92.

16. Gotthardt U, Schweiger U, Fahrenberg J, Lauer C.J, Holsboer F, Heuser I. Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1995; 268(4):865-73.

17. Born J, Ditschuneit I, Schreiber M, Dodt C, Fehm HL. Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. European Journal of Endocrinology. 1995; 132(6):705-11.

18. Ferrari E, Magri F, Dori D, Migliorati G, Nescis T, Molla G, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system increases and its diurnal amplitude flattens. Neuroendocrinology. 1985; 61:464-70.

19. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. Journal of Neuroscience. 1994; 14(5):2893-903.

20. Maes M, Calabrese J, Lee M, Meltzer H.Y. Effects of age on spontaneous cortisolaemia of normal volunteers and depressed patients. Psychoneuroendocrinology. 1994; 19(1):79-84.

21. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, Casarotti D, Paltro M, Solerte SB, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. European Journal of Endocrinology. 2001; 144(4):319-29.

22. Blum CJ, Lafont C, Ducasse M, Hoff M, Labarre I, Bayard F. Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease. Journal of Endocrinological Investigation. 1989; 12(5):307-312.

23. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. Gynecological Endocrinology. 2003; 17(1):79-85.

24. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. Neurology. 2002; 58(7):1055-61.

25. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. Journal of Endocrinology. 2002; 175(1):1–5.

26. Isidori AM, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000; 85:1954.

27. Neuhäuser-Berthold M, Herbert BM, Lührmann PM, et al. Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. European Journal of Endocrinology. 2000; 142:486.

28. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. Western Journal of Medicine. 1981; 135(6):434-440.

29. Mathis CA, Wang Y, Klunk WE. Imaging β-Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles in the Aging Human Brain. Current Pharmaceutical Design. 2004; 10(13):1469-92.

30. Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, et al. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. Cerebral Cortex. 2003; 13(12):1344-51.

31. Cardozo-Pelaez F, Song S, Parthasarathy A, Hazzi C, Naidu K,Sanchez-Ramos J. Oxidative DNA damage in the aging mouse brain. Movement Disorders. 1999; 14(6):972–80.

32. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the aging brain in mice. Nature Genetics. 2000; 25:294–7.

33. Madden DJ. Aging and visual attention. Current Directions in Psychological Science. 2007; 16(2):70-74.

34. Ahmet Onur K, Gülgün U, Anıl T, Demet ÖA. Yaşlanma ve Yaşlılıkla İlgili Nörolojik Hastalıklar. Osmangazi Tıp Dergisi, 2016;38 (Özel Sayı 1): 75-82

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

36. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology. 2007; 29(1-2):125-32.

37. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Archives of Neurology. 2003; 60(8):1119-22.

38. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. European Journal of Neurology. 2009; 16(2):168-73.

39. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild Cognitive ImpairmentClinical Characterization and Outcome. Archives of Neurology. 1999; 56(3):303-8.

40. Winblad B, Palmer K., Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment– beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. Journal of Internal Medicine. 2004; 256(3):240– 6.

41. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. The Lancet Neurology. 2003; 2(1):15–21.

42. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. Mild cognitive impairment. Lancet. 2006; 367(9518):1262-70.

43. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal Medicine. 2004; 256(3):183–94

44. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. Archives of Neurology. 2005; 62(7):1160–3.

45. Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2007; 44(1):233-41.

46. Petersen RC. Mild cognitive impairment. Continuum. Dementia. 2004; 10(1):9-28.

47. Rozzini L, Barbara VC, Marta C, Eric B, Ilenia D, Marco T. Conversion of amnestic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2007; 22(12):1217–22.

48. H.R. Griffith, K. Belue, A. Sicola, S. Krzywanski, E. Zamrini, L. Harrell. Impaired financial abilities in mild cognitive impairment. Neurology. 2003; 60(3):449-57.

49. Zhang Y, Han B, Verhaeghen P, Nilsson LG. Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. Aging. Neuropsychology and Cognition. 2007; 14(6):557-70.

50. Selekler, K. Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004; 35(4):199-206.

51. Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, Itoh N, Okamura N, et al. CSF Phosphorylated Tau Protein and Mild Cognitive Impairment: A Prospective Study. Experimental Neurology. 2000; 166(1):201–3.

52. Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L,Switalski R et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. Neurobiology of Aging. 2009; 30(5):682–90.

53. Martha H. Alzheimer's Disease and Senile Dementia. Journal of Aging Studies. 1997; 11(1):1-13.

54. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers and Dementia. 2013; 9(1):63-75

55. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega S, Medrano MJ, Roman GC, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. Journal of the neurological sciences. 2008; 264(1-2):63-72.

56. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. Neurology. 1999; 53(9):1992-7.

57. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. American Journal of Alzheimer’s Disease and Other Dementias. 2008; 23:67-76.

58. Bonda DJ, Wang X, Lee HG, Smith MA, Perry G, Zhu X. Neuronal failure in Alzheimer's disease: a view through the oxidative stress looking-glass. Neuroscience bulletin. 2014; 30(2):243-52.

59. Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey WH, 2nd. Risk factors in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. Neurology. 1992; 42(4):770-5.

60. Nihonmatsu-Kikuchi N, Hayashi Y, Yu XJ, Tatebayashi Y. Depression and Alzheimer's disease: novel postmortem brain studies reveal a possible common mechanism. Journal of Alzheimers Disease. 2013; 37(3):611-21.

61. Machado A, Herrera AJ, de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, Ayala A, et al. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. Reviews in the neurosciences. 2014; 25(6):785-804.

62. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Archives of Neurology. 2003; 60(2):194-200.

63. David AB, Julie AS, Robert SW, Julia LB, Steven EA. Neurofibrillary Tangles Mediate the Association of Amyloid Load With Clinical Alzheimer

Disease and Level of Cognitive Function. Archives of Neurology. 2004; 61(3):378-84.

64. Allan DB, Aaron MS, Rukhsana S. Amyloid β-Peptide (1–42)-Induced Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Importance in Disease Pathogenesis and Progression. Antioxidants and Redox Signaling. 2013; 19(8):823-35.

65. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 1998; 6(2-1):64-78.

66. Galimberti, D., Scarpini, E. Progress in Alzheimer’s disease. Journal of Neurology. 2012; 259(2):201-11.

67. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. Drugs Aging. 2004; 21(7):453-78.

68. Barber RC. The genetics of Alzheimer's disease. Scientifica. 2012; 2012:1-14.

69. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers and Dementia. 2011; 7(5):532-9.

70. Kawas HC. Early Alzheimer’s Disease. The New England Journal of Medicine. 2003; (349):1056-63.

71. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. Selekler K. (ed.) Modern Tıp Seminerleri: 26 Alzheimer ve Diğer Demanslar. Ankara, Güneş Kitabevi 2003.

72. Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları. Türkiye Klinikleri. Nöroloji. 2003; 1(1):1-5.

73. Crooks E.A, Geldmacher D.S. Interdisciplinary approaches to Alzheimer's disease management. Clinics in geriatric medicine. 2004; 20(1):121-39.

74. Emre, M. (2013). Demans ve Zihinsel İşlevlerin Diğer Bozuklukları, Nöroloji Temel Kitabı, İstanbul: Güneş Kitabevi; 955-962.

75. Cankurtaran ÖGDM, Arıoğul, S. DEMANS VE ALZHEİMER HASTALIĞI.

76. A Sadegholvad, M Afkhamizadeh, G Ranjbar-Omrani . Serum Ghrelin Changes in Thyroid Dysfunction. Archieves of Iran Medicine. 2007; 10(2):168 – 170.

77. Kalra S,Dube M, Pu S, Xu B, Horvath T, Kalra P.Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. Endocrine Reviews. 1999; 20(1): 68-100.

78. Zhang Y, Friedman JM, Proenca R et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994; 372(6505):425-32.

79. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science. 1995; 269(5223):543-6.

80. Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, Rungby J, Moller N, Weeke J, et al. Serum Ghrelin Levels Are Increased in Hypothyroid Patients and Become Normalized by l-Thyroxine Treatment. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008; 93 (6): 2277-80.

81. Moran O, Phillip M. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects--a review. Pediatric Diabetes. 2003; 4(2):101-9.

82. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996; 81(11): 3909– 13.

83. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. Annals of Clinical Biochemistry. 2000; 37:244-52.

84. Jensen MD, Moller N, Nair KS et al. Regional leptin kinetics in humans. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 69(1): 18-21.

85. Robaczyk M, Smiarowska M, Krzyzanowska-Swiniarska B. The ob gene product (leptin)-a new hormone of adipose tissue. Przeglad Lekarski. 1997; 54(5):348-52.

86. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE et al. The role of leptin in fertility. The European Jorunal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2003; 106(2):118-24.

87. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes. 1996; 45(7): 988-91.

88. Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S. Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. Obesity Research. 1999; 7(6):537-44.

89. Dagago-Jack S, Liu J, Askaria H, Tykodi G, Umamaheswaran I. Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. Journal of Diabetes Complications. 2000; 14(6):327-32.

90. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios E, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; 82(10):3408-13.

91. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. Endocrinology. 1996; 137(4): 1501-4.

92. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 29(1):35-40.

93. Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. Journal of Biological Chemistry. 1996; 271(10):5301-4.

94. Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. Endocrinology. 1999; 140(11):5149-53.

95. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. Endocrinology. 1997; 138(10): 4485- 8.

96. Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. Clinical Endocrinology. 1996; 45(6): 769-73.

97. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. OB-R. Cell. 1995; 83(7):1263-71.

98. Myers MG.Outstanding Scientific Achievement Award Lecture 2010: deconstructing leptin: from signals to circuits. Diabetes. 2010; 59(11):2708-14.

99. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM et al. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. FEBS Letters. 1996; 387(2):113-6.

100. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. Fertil Steril. 2002; 77(3):433-44.

101. Crujeiras AB, Díaz-Lagares A, Abete I, Goyenechea E, Amil M, Martínez JA, et al. Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment. Journal of Endocrinological Investigation. 2014; 37(2):119-26.

102. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. Diabetologia. 1973; 9(4):294-8

103. Barateiro A, Mahú I, Domingos AI. Leptin Resistance and the Neuro-Adipose Connection. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2017; 8(45).

104. Harvey J. Leptin: The Missing Link in Alzheimer Disease? Clinical Chemistry.2010; 56(5):696-7.

105. Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. Current Opinion in Pharmacology. 2007; 7(6):643–7.

106. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. Cell and Moleculae Neuroscience. 2007; 35(4):559 –72.

107. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. Neuroscience. 2002; 113(3):607–15.

108. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, Tan ZS, Au R, Harris TB. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. Journal of the American Medical Association. 2009; 302(23):2565–72.

109. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999; 402(6762):656–60.

110. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and Function. Physiological Reviews. 2005; 85(2):495-522.

111. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(12): 5992-3.

112. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. Frontiers in Neuroendocrinology. 2004; 25(1): 27-68.

113. Al Massadi O, Tschöp MH, Tong J. Ghrelin acylation and metabolic control. Peptides. 2011; 32(11):2301–8.

114. Akamizu T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. European Journal of Endocrinology. 2004; 150(4):447-55.

115. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural Divergence of Human Ghrelin. The Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(1); 64-70.

116. Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. Regulatory Peptides. 2001; 99(2-3):141–50.

117. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal M.S, Suganuma T, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. Endocrinology. 2000; 141 (11); 4255-61.

118. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis. Science. 1998; 280(5368):1378-83.

119. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002; 87(6):2988.

120. Papotti M, Cassoni P, Volante M, Deghenghi R, Muccioli G, Ghigo E. Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(10):5052-9.

121. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS.A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes. 2001; 50(8):1714-9.

122. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberator PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science. 1996; 273(5277):974-7.

123. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. Journal of Biochemistry. 2012; 151(2):119-28.

124. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. Biochemical and Biophysical Research Communucations. 2000; 275(2):477–80.

125. Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. European Journal of Endocrinology. 2002; 146(2):241-4.

126. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(7):3450–3.

127. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(9):4552–5.

128. Pandya N, DeMott-Friberg R, Bowers CY, Barkan AL, Jaffe CA. Growth hormone (GH)-releasing peptide-6 requires endogenous hypothalamic GH-releasing hormone for maximal GH stimulation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998; 83(4):1186–9.

129. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. Gastroenterology. 2002; 123(4):1120–8.

130. Rubinfeld H, Hadani M, Taylor JE, Dong JZ, Comstock J, Shen Y, et al. Novel ghrelin analogs with improved affinity for the GH secretagogue receptor stimulate GH and prolactin release from human pituitary cells. European Journal of Endocrinology. 2004; 151(6):787–95.

131. Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. Hormone and Metabolic Research. 2003; 35(8):455–59.

132. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000; 85(12):4908-11.

133. Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. Neuroscience Letters. 2004; 362(2):103-7.

134. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. Endocrinology. 2001; 142(10):4163-9.

135. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron. 2003; 37(4):649-61.

136. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2003; 6(4):361-7.

137. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. Hormone and Metabolic Research. 2002; 34(11-12):640-5.

138. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. Endocrinology. 2000; 141(11):4325–28.

139. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(10):5083-6.

140. Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. European Journal of Endocrinology. 2002; 146:203–207.

141. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: entericdi stribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. Endocrinology. 2002; 143(1):185-90.

142. Vallejo-Cremades MT, Gómez-García L, Chacatas-Cortesao M, Moreno C, Sánchez M, De Miguel E, et al. Enriched protein diet-modified ghrelin expression and secretion in rats. Regulatory Peptides. 2004; 121(1-3):113-9.

143. Weigle DS, Cummings DE. Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(4):1577-86.

144. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E,et al. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. European Journal of Endocrinology. 2001; 144(6):687-90.

145. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(12):5747-52.

146. Pöykkö S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. Diabetologia. 2003; 46(4):455-8.

147. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000; 407:908-13.

148. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes. 2001; 50(4):707-9.

149. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. Clinical Endocrinology (Oxf). 2002; 56(2):203-6.

150. Chung H, Kim E, Lee DH, Seo S, Ju S, Lee D, et al. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. Endocrinology. 2007; 148(1):148-59.

151. Yang M, Hu S, Wu B, Miao Y, Pan H, Zhu S. Ghrelin inhibits apoptosis signalregulating kinase 1 activity via upregulating heat-shock protein 70. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2007; 359(2):373-78.

152. Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, Aberg MA, Blomgren K, Zhu C, et al. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. Endocrinology. 2008; 149(5):2191-99.

153. Steiger A, Dresler M, Schüssler P, Kluge M. Ghrelin in mental health, sleep, memory. Molecular and Cellular Endocrinology. 2011; 340:88–96.

154. Atcha Z, Chen WS, Ong AB, Wong FK, Neo A, Browne ER, et al. Cognitive enhancing effects of ghrelin receptor agonists. Psychopharmacology. 2009; 206(3):415–27.

155. Ma LY, Zhang DM, Tang Y, Lu Y, Zhang Y, Gao Y, et al. Ghrelin-Attenuated Cognitive Dysfunction in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 2011; 25(4):352–63.

156. Moon M, Choi JG, Nam DW, Hong HS, Choi YJ, Oh MS, et al. Ghrelin Ameliorates Cognitive Dysfunction and Neurodegeneration in Intrahippocampal Amyloid-$\beta_{1\text{-}42}$ Oligomer-Injected Mice. Journal of Alzheimer's Disease. 2011; 23(1):147-59.

157. Spitznagel MB, Benitez A, Updegraff J, Potter V, Alexander T, Glickman E, et al. Serum ghrelin is inversely associated with cognitive function in a sample of non-demented elderly. Psychiatry and Clinical Neurosciences.2010;64:608–11.

158. Gahete MD, Rubio A, Cordoba-Chacon J, Gracia-Navarro F, Kineman RD, Avila J, et al. Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. Journal of Alzheimers Disease. 2010; 22(3):819–28.

159. Theodoropoulou A, Metallinos IC, Psyrogiannis A, Vagenakis GA, Kyriazopoulou V. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate Alzheimer's disease.The Journal of Nutrition Health and Aging. 2012; 16(5):472-7.

160. J Folch, I Patraca, N Martínez, I Pedrós, D Petrov, M Ettcheto, et al. The role of leptin in the sporadic form of Alzheimer's disease. Interactions with the adipokines amylin, ghrelin and the pituitary hormone prolactin. Life Sciences. 2015; 140:19–28.

161. V. Frisardi, V. Solfrizzi, D. Seripa, C. Capurso, A. Santamato, D. Sancarlo, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. Ageing Research Rewievs. 2010; 9(4):399–417.

162. Suzanne M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer′s disease: Mini-review. European Neuropsychopharmacology. 2014; 24(12):1954-60.

163. Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, Camarda C, Monastero R, Candore G. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes? Rejuvenation Research. 2012; 15(2):217-21.

164. Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). Psychopharmacology bulletin. 1988; 24(4):689-92.

165. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2001; 12(2):167–70.

166. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. Neurobiology of Aging. 2009; 30(9):1483-89.

167. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. Regulatory Peptides. 2004; 119(1-2):77-81.

168. M Tschöp, DL Smiley, ML Heiman. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000; 407(6806):908-13.

169. Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, et al. Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. European Journal of Endocrinology. 2004; 151(4): 451–5.

170. Bagnasco M, Karla P, Karla S. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed anf fasted rats. Endocrinology. 2002; 143(2):726-9.

171. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. European Journal of Endocrinology. 2002; 147(1):159-63.

172. Rosicka M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovska Z, Marek J, Justova V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients:the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. Physiological Research. 2003; 52(1):61-6.

173. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. Diabetes. 2002; 51(12): 3408-11.

174. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. Neurology. 2007; 69(8):739-46.

175. Kumar R, Salehi A, Rehfeld JF, Höglund P, Lindström E, Hakanson R. Proghrelin peptides: Desacyl ghrelin is a powerful inhibitor of acylated ghrelin, likely to impair physiological effects of acyl ghrelin but not of obestatin A study of pancreatic polypeptide secretion from mouse islets. Regulatory Peptides.2010; (164): 65–70.

176. Grouselle D, Chaillou E, Caraty A, Bluet-Pajot T, Zizzari P,Tillet Y, et al. Pulsatile Cerebrospinal Fluid and Plasma Ghrelin in Relation to Growth Hormone Secretion and Food Intake in the Sheep. 2008; 20(10):1138-46.

177. Teunissen CE, van der Flier WM, Scheltens P, Duits A, Wijnstok N, Nijpels G, et al. Serum leptin is not altered nor related to cognitive decline in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimers Disease. 2015; 44(3):809-13.

178. Bonda DJ, Stone JG, Torres SL, Siedlak SL, Perry G, Kryscio R, et al. Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal lept in resistance.Journal of Neurochemistry. 2014; 128(1):162-72.

179. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlatio ns with insulin resistance. European Journal of Endocrinology.2003;149(4):331-5.

180. Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, Essenburg AD, Lampert HC. Elevated Low-Density Lipoprotein in Alzheimer's Disease Correlates with Brain Aβ 1–42 Levels. 1998: 252(3): 711-15.

181. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, Likourezos A, Breuer B, Marin D, et al. Elevated Serum Total and LDL Cholesterol in Very Old Patients with Alzheimer’s Disease. 2001; 12:138–145.

182. Proto C, Romualdi D, Cento RM, Spada RS, Di Mento G, Ferri R, Lanzone A. Plasma levels of neuropeptides in Alzheimer's disease. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 213-8.

8. ÖZET

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE ERKEN EVRE ALZHEİMER HASTALARINDA AÇLIK SERUM GHRELİN VE LEPTİN SEVİYELERİNİN VE METABOLİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Günümüzde önemli bir biyopsikososyal sorun haline gelen, gelişen sağlık ve yaşam koşulları nedeniyle yaşlı popülasyonun genel popülasyon içindeki payının artışına bağlı olarak görülme sıklığı artan Alzheimer hastalığının ne yazık ki erken tanı ve etkin tedavi olanakları çok kısıtlıdır.

Hastalığın başlangıç evrelerinde oluşan temel hücresel düzeydeki değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik olarak tanımlanmasına ilişkin çalışmaların odak noktası Alzheimer Hastalığı'nın erken evrede tanınması ve yeni tedavi hedeflerine yönelik biyobelirteçleri tespit etmektir.

Bu çalışma ile de hastalığın erken evrelerinde iştah regülasyonunda bozulma olup olmadığı ghrelin ve leptinin bazal serum seviyeleri ölçülerek belirlenmesi ayrıca Alzheimer hastalığının bir öncül formu olarak hafif kognitif bozukluk tanılı hastalarla da bu hormon seviyeleri kıyaslanarak bir bozulma varsa bunun daha da erken bir dönemde gelişip gelişmediği böylece AH için bu hormonların erken tanısal biyobelirteç olma olasılıklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Polikliniği'ne 2016–2017 tarihleri arasında başvuran yaşları 53-86 arasında değişen bireyler arasından NINCDS-ARDRA kriterlerine göre erken evre AH tanılı 20 gönüllü, Peterson kriterlerine göre HKB tanılı 20 gönüllü ve belirlenen

kriterleri sağlayan 20 gönüllüden kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

Gönüllülerin bir gecelik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınıp, serumları uygun şartlarda saklanarak aynı gün analiz edilmiştir.

Analiz verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucu leptin ve ghrelin hormonlarının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği ve bu hormonların Alzheimer Hastalığı'nın erken tanısına yönelik biyobelirteçler olmadığı ancak bu karmaşık konunun daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalarla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

9. ABSTRACT

İNVESTİGATİON OF FASTİNG SERUM TOTAL GHRELİN AND LEPTİN LEVELS AND THEİR METABOLİC EFFECTS İN MİLD COGNİTİVE İMPAİRMENT AND EARLY STAGE ALZHEİMER'S DİSEASE PATİENTS

Alzheimer's disease, which is becoming an important biopsychosocial problem nowadays due to the increasing health and living conditions and increasing frequency of the elderly population due to the increase in the share of the general population, unfortunately the early diagnosis and effective treatment possibilities are very limited.

The focus of the basic cellular changes in the initial stages of the disease and the clinical identification of these changes is the identification of Alzheimer's disease at an early stage and the identification of biomarkers for new therapeutic targets.

The aim of this study was to determine whether ghrelin and leptin were deteriorated in the early stages of disease by measuring the basal serum levels of ghrelin and leptin, and also whether patients with mild cognitive impairment as a precursor form of Alzheimer's disease had a deterioration in their hormone levels to assess the likelihood of early detection of these hormones as biomarkers.

20 volunteers with early stage Alzheimer's Disease according to NINCDS-ARDRA criteria, 20 volunteers with mild cognitive impairment according to Peterson criteria and 20 volunteers control group were formed with defined criteria were selected from the subjects aged between 53-86 who applied to the

Gazi University Health Research and Implementation Center Neurology Policlinic between 2016-2017. Venous blood samples of volunteers were taken after a one-night fasting, and the sera were stored on appropriate conditions and analyzed on the same day.

The statistical evaluation of the analysis data showed that the resultant leptin and ghrelin hormones did not differ significantly between the groups and that these hormones were not biomarkers for the early detection of Alzheimer's disease, but that this complex subject had to be investigated in more comprehensive and detailed studies.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Enis Han

Soyadı: Zorlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Soma - 26.10.1988

Eğitimi: 2006-2012: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2012-2017: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

Yayınlar:

1. E. Zorlu, M.Kocabıyık, Z. Çıracı, Ö. Gülbahar, C. Demirtaş, Ş. Elbeg, N. Bukan, H. Paşaoğlu. Resmi Tatil Günlerinin Laboratuvar Analitik Performansı Üzerine Etkisi. KBUD Kongre Lab Expo Antalya. 2013; PS: 097.

2. M. Kocabıyık, Z. Çıracı, E. Zorlu, Ö. Gülbahar, C. Demirtaş, Ş. Elbeg, M. Kavutçu, H. Paşaoğlu.Aynı Laboratuvarda Bulunan Aynı Marka ve Model 3 Farklı Cihazın Performanslarının Süreç Sigma Değerleri Kullanılarak Kıyaslanması. KBUD Kongre Lab Expo Antalya. 2013; PS: 094.

3. O. Gulbahar, E. Zorlu, M. Kocabiyik, M. Cingirt, B. Sen, C. Demirtas, S. Elbeg. VERIFICATION OF PERFORMANCE FOR PRECISION AND TRUNESS FOR CARDIAC BIOMARKERS The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Wordlab Istanbul 2014; PS: 0990.

4. O. Gulbahar, M. Kocabiyik, E. Zorlu, B. Sen, M. Cingirt, C. Demirtas, S. Elbeg. COMPARISON OF ANALYTIC PERFORMANCE FOR TWO URINALYSIS SYSTEMS. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Wordlab Istanbul 2014; PS: 0984.

5. B. Şen, M. Çingirt, E. Zorlu, M. Kocabıyık, Ö. Gülbahar, C. Demirtaş, Ş. Elbeg. Aynı Laboratuvardaki İki Farklı Marka Cihazın Performanslarının Tümör Belirteçlerinde Süreç Sigma Değerleri Kullanılarak Kıyaslanması. . KBUD Kongre Lab Expo İzmir. 2014; PS: 001.