

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı etyopatogenezinde etkili olduğu ileri sürülen birçok faktör vardır: Genetik, beta-amiloid nörotoksitesisi, endojen toksinler, glutamat nörotoksitesisi, inflamasyon, eser elementlere bağlı nörotoksitesite, serbest radikallerin aracılık ettiği nörotoksitesite bunlardan bazılarıdır.¹ Önerilen mekanizmaların birçoğunda, son dönemlerde artık Alzheimer hastalığı ile ilgili araştırmalarda ilgi odağı haline gelen "oksidatif stres" teorisi merkezi bir rol oynamaktadır.^{2,3,4}

Serbest radikaller ve bunlara karşı vücudun en önemli savunma sistemi olan antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan oksidatif stres, sonuç olarak bozulmuş nöronal metabolizma ve apoptoza yol açar.

Normal koşullarda hücreler serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur. Bu savunma sistemleri biyokimyasal özelliklerine göre iki grupta sınıflandırılabilir:

- 1) Enzimatik antioksidanlar: Süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi
- 2) Enzimatik olmayan antioksidanlar: Vitamin C, vitamin A, vitamin E, melatonin, albumin, seruloplazmin, haptoglobulin, ferritin, ubikinon gibi.

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler:

- 1) Serbest radikal oluşumunun önlenmesi (tetikleyici reaktif oksijen türevlerini uzaklaştırarak, oksijeni uzaklaştırarak ya da konsantrasyonunu azaltarak, katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak)
- 2) Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi (Reaktif oksijen türevlerinin tutulması veya enzimler aracılığıyla daha az reaktif başka bir moleküle çevrilmesi, vitaminler aracılığıyla reaktif oksijen türevlerine bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olma, oksidatif hasara uğramış moleküllerin onarımı veya uzaklaştırılması⁶).

Vitamin C, çok güçlü bir indirgeyici ajandır. Suda çözünür bir vitamin ve dolayısıyla sitoplazma/plazma yerleşimli bir antioksidan olmasına karşın lipid peroksidasyonunu başlatan radikalleri temizleyerek hücre membranını oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca antiproteazların oksidan maddelerle inaktive olmasını engeller. Tokoferoksil radikalinin tokoferole indirgenmesini sağlar, yani vitamin E'yi rejenere eder.⁷ Fizyolojik koşullarda ve yüksek konsantrasyonlarda antioksidan özellik gösterirken, çok düşük konsantrasyonlarda prooksidan özellik gösterebilir.⁸

Çok güçlü bir antioksidan olan Vitamin E ise hücre zarında, mitokondri ve mikrozoimler gibi membrandan zengin hücre kısımlarında serbest radikal oluşturan enzimlere yakın bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal hasarından koruyan başlıca savunma elemanıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Peroksidasyon zincirini kırarak ilk savunma hattını oluşturur. Serbest radikali ortadan kaldırırken kendisi de göreceli olarak kararlı ve normal koşullarda inaktif olan tokoferoksil radikaline dönüşür. Oluşan bu inaktif E vitamini formu C vitamini ya da glutatyon tarafından indirgenerek tekrar aktif hale getirilir.

Vitamin A, karotenoid türevidir. En önemli vitamin A öncüsü karotenoid beta-karotendir. Beta-karoten son derece güçlü bir tekli O₂ temizleyicidir. Ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle reaksiyon vererek, flavinler ve porfirinler gibi üçlü uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama gibi mekanizmalarla oksidatif hasara karşı koruyucu işlev yapar. Lipidde çözünür özellikte olup zincir kırıcı bir antioksidan olarak etki gösterir.⁹ Karotenoidlerin diğer antioksidanlarla da etkileşimi vardır. Örneğin, karotenoidler Vitamin E radikalini (tokoferoksil) ortadan kaldırırken vitamin C de karotenoid radikalini uzaklaştırır.

AH kliniğinin başlangıcından yıllar önce başlayan patolojik süreç göz önüne alındığında, hastalık semptomatik hale gelmeden önce hastalığı saptayabilecek, hastalık açısından yüksek risk taşıyan

kişileri ayırt edecek ya da hastalığa mümkün olan en erken aşamada tanı koymayı sağlayacak "marker"lar büyük önem taşımaktadır.

AH ile ilgili çalışmalar çoğunlukla postmortem beyin dokusu veya yaşayan bireylerde beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri üzerinden yürütülmüştür. Non-invaziv çalışmalar, periferik incelemeler (serum vs.) göreceli olarak sınırlıdır. Son yıllarda diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi AH'nin de olası periferik göstergelerine ilişkin araştırmalar yoğunlaşmıştır.^{4,5}

Buradan yola çıkarak bu çalışmada, klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı konmuş bireyler ve kognitif açıdan sağlıklı kontrol bireylerde:

- Hastalığın patogenezinde önemli rolü olan oksidatif stresle ilişkili olduğu düşünülen ve antioksidan işlevleri olan vitamin A, C ve E'nin serum düzeylerinin saptanması
- Söz konusu parametrelerin hastalık için bir tanısal belirleyici özelliği taşıyıp taşımadıkları ya da klinik tanıyı destekleyecek ipuçları verip vermedikleri, hasta ve sağlıklı bireylerin ayırımındaki duyarlılık dereceleri ve tedavi yaklaşımındaki olası rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Denekler

Çalışmanın hasta grubu Ağustos 2003-Şubat 2005 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar Enstitüsü ve Alzheimer hastalığı ve ilişkili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tanı kriterlerine göre muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu da hastalarla yaş ve cins uyumlu, herhangi bir kognitif bozukluğu olmayan hastalardan seçildi. Hasta ve kontrol grubunun her ikisi için de, regüle olmayan diyabet, ileri evre kardiyak yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sistemik inflamatuvar hastalık, malignite

gibi durumlar çalışma dışı bırakma kriteri olarak saptandı. Ayrıca hem hasta hem de kontrol grubunda sigara içme öyküsü çalışma dışı bırakma kriteriydi. Yine son 6 ay içinde herhangi bir vitamin ya da mineral içerikli ilaç kullanım öyküsü olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Yöntem

Çalışmaya alınan tüm deneklere veya yakınlarına çalışmayla ilgili bilgi verilip onayları alındıktan sonra hem hastalara hem de kontrol grubunu oluşturan bireylere standardize minimal test uygulandı. Ayrıca hasta grubu için Global Kötüleşme Ölçeği'ne -Global Detoriation Scale- (GDS) göre klinik evreleme yapıldı. Hastaların ve kontrol grubundaki deneklerin beslenme durumlarının belirlenmesi ve gruplar arasındaki uyumun sağlanması için Türkiye'de temel besin maddelerinin (ekmek, kırmızı et, peynir, yumurta gibi) tüketimine ilişkin yayınlanmış verilere¹⁰ dayanarak 14 besin grubunun tüketim sıklığını belirlemeye yönelik anket uygulandı. Katılımcılar (hastalar için hasta yakınları), her besin veya besin grubu için tüketim sıklığını sunulan seçeneklere göre (ayda bir kez ya da daha az, ayda 2-3 kez, haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez, haftada 5-6 kez, her gün ya da daha fazlası) bildirdiler. Klinik değerlendirmeleri tamamlanan deneklerden bir gecelik açlık periyodundan sonra venöz kan örneği alındı.

Vitamin A, C ve E Ölçümü

Serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20°C'de (ışıktan korunarak) saklandı. Vitamin A ve E düzeyi ölçümü hazır kit kullanılarak yapıldı (Chromosystems, GmbH Germany). Analizler High Pure Liquid Chromatografi cihazı (HPLC) ile yapıldı (HP 1100).

Vitamin A ve E için HPLC koşulları:

Enjeksiyon volümü: 50 mikrolitre

Akış hızı: 1,5 ml/dk

Oda sıcaklığı: 25°C

Dalga boyu: Vitamin A için 325 nm, Vitamin E için 295 nm

Vitamin C için HPLC koşulları:

Enjeksiyon volümü: 20 mikrolitre

Akış hızı: 1,3 ml/dk

Oda sıcaklığı: 25°C

İstatistik Yöntem

Değişkenlerin normale uygunluğu test edilerek normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Spearman korelasyon testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Kesikli değişkenler ise ki-kare testi ile analiz edildi. Plazma vitamin A, vitamin C ve vitamin E düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişki iki yönlü lojistik regresyon modeli ile belirlendi. Vitamin A, vitamin C ve vitamin E ile GDS ve hastalık süresiyle ve birbirleriyle olan ilişkileri Pearson korelasyon katsayısı ile belirlendi. MMSE grupları arasında bu değişkenler bakımından gözlenen farklılıkların anlamlılığının testinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Anlamlı düzeyde farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferroni testinden yararlanıldı. $p < 0,05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS (ver. 10,05) istatistik paket programı kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 98 hasta (65 kadın, 33 erkek) ve kognitif açıdan normal 76 kontrol birey (45 kadın, 31 erkek) çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

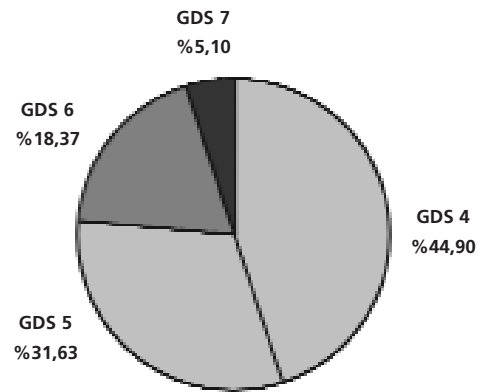
Değişken	Hasta grubu (n=98)	Kontrol grubu (n=76)	p
Yaş*	72,1±6,7	70,3± 5,7	0,069
Cins (K/E)	65/33	45/31	0,334
Eğitim süresi*	5,38±4,8	5,67±4,9	0,694
Hastalık süresi*	4,21±2,04	-	-

*Ortalama±SS

Hasta ve kontrol bireyler arasında 14 temel besin maddesinin tüketim sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalar MMSE puanlarına göre üç gruba ayrıldı: MMSE puanı 0-9 olan 24 hasta (%24,5), MMSE puanı 10-19 olan 28 hasta (%28,6), MMSE puanı 20-25 olan 44 hasta (%44,9) vardı. Kontrol bireylerinin MMSE puanları 26 ile 30 arasında değişiyordu.

Hasta bireylerin ayrıca Global Kötüleşme Ölçeği’ne (GDS) göre klinik evrelemesi yapıldı. Buna göre 44 hasta (%44,9) GDS evre 4, 31 hasta (%31,6) evre 5, 18 hasta (%18,4) evre 6, 5 hasta (%5,1) evre 7 olarak değerlendirildi (Şekil 1).



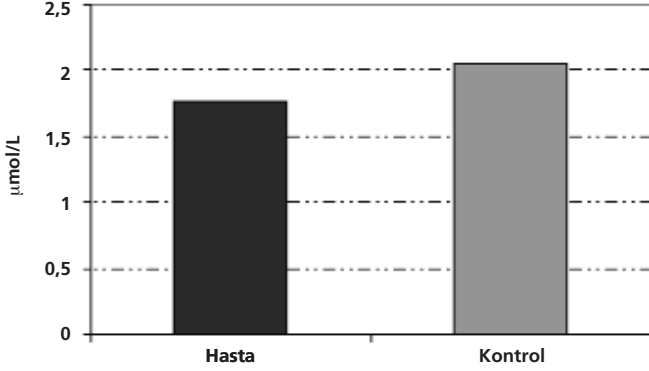
Şekil 1. Hastaların GDS evrelemesine göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubunda serum düzeyleri bakılan parametrelerin ortalama ve standart sapma, minimum/maximum değerleriyle p değerleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Serum vitamin A, C ve E düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

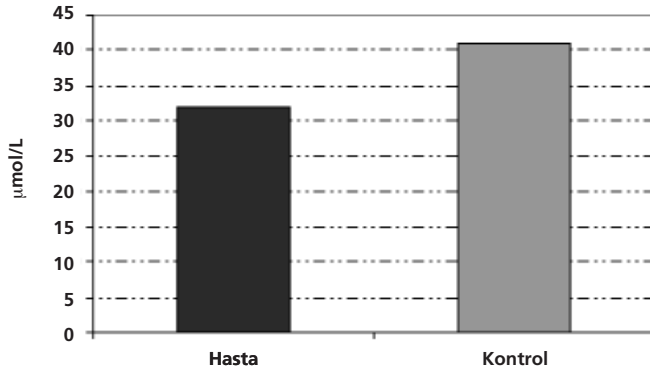
	Hasta grubu Ortalama±SS (min-max)	Kontrol grubu Ortalama±SS (min-max)	p
Vitamin A	1,77±0,73 (0,42-3,57)	2,07±0,65 (0,30-3,32)	0,005
Vitamin C	31,9±20,2 (3,3-94,7)	41,6±17,5 (13,2-89,0)	0,001
Vitamin E	28,9±11,8 (10,5 -61,2)	28,0±10,2 (9,3 -50,0)	0,587

Serum vitamin A düzeyleri hasta grubunda kontrol bireylere göre azalmıştı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$) (Şekil 2).



Şekil 2. Hasta ve kontrol bireylerin serum vitamin A düzeyleri

Yine hasta grubunda serum vitamin C düzeyleri kontrol bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,001$). Vitamin C düzeylerinin karşılaştırması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hasta ve kontrol bireylerin serum vitamin C düzeyleri

Serum vitamin E düzeyleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,587$).

Antioksidan vitamin düzeyleri açısından cinsiyete göre istatistiksel bir fark bulunmadı.

Değişkenlerle hastalık arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Araştırılan parametrelerin hastalığa olan etkisi

Değişken	p	OR	%95 GA (alt sınır-üst sınır)
Vitamin A	0,027	0,49	0,26-0,92
Vitamin C	0,03	0,98	0,96-0,99
Vitamin E	0,316	-	-

Serum vitamin A düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ve vitamin A değerlerinin her 1µmol/L artışının hastalık riskini 0,49 kat azalttığı görüldü ($p=0,027$, $OR=0,49$ ve %95 CI: 0,26-0,92).

Serum vitamin C düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ve vitamin C değerlerinin her 1µmol/L artışının hastalık riskini 0,98 kat azalttığı gözlemlendi ($p=0,03$, $OR=0,98$ ve %95 CI: 0,96-0,99).

Serum vitamin E düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. ($p=0,316$).

MMSE puanları 20-25 arasında olan hastaların vitamin A düzeyi ortalaması MMSE puanları 26-30 arasında olan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0,05$), diğer farklar anlamlı bulunmadı.

MMSE puanları 20-25 arasında olan hastaların vitamin C düzeyi ortalaması MMSE puanları 26-30 arasında olan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0,05$), diğer farklar anlamlı bulunmadı.

Tablo 4. MMSE skorlarına göre hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı

	MMSE (0-9) n=24	MMSE (10-19) n=28	MMSE (20-25) n=44	MMSE (26-30) n=76
Yaş	72,2±7,5	73,3±6,6	71,2±6,5	70,3±5,7
Vitamin A	1,88±0,75	1,75±0,86	1,72±0,63	2,07±0,65
Vitamin C	31,2±23,5	32,5±18,6	31,8±19,7	41,6±17,5
Vitamin E	33,6±10,9	26,3±12,3	28,1±11,5	28,0±10,2
Eğitim süresi	4,13±5,31	4,61±5,02	6,50±4,29	5,67±4,9
Hastalık süresi	5,88±1,96	4,32±1,88	3,28±1,58	-

Değişkenlerle hastalık arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırılan parametrelerin hastalığa olan etkisi

Değişken	p	OR	%95 GA (alt sınır-üst sınır)
Vitamin A	0,027	0,49	0,26-0,92
Vitamin C	0,03	0,98	0,96-0,99
Vitamin E	0,316	-	-

Serum vitamin A düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ve vitamin A değerlerinin her 1µmol/L artışının hastalık riskini 0,49 kat azalttığı görüldü (p=0,027, OR=0,49 ve %95 CI: 0,26-0,92).

Serum vitamin C düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ve vitamin C değerlerinin her 1µmol/L artışının hastalık riskini 0,98 kat azalttığı gözlemlendi (p=0,03, OR=0,98 ve %95 CI: 0,96-0,99).

Serum vitamin E düzeyi ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi (p=0,316).

TARTIŞMA

Oksidatif stresin sonucu olarak antioksidan vitaminlerin düzeyinde meydana gelen değişiklikler ya tek başına ya da diğer oksidatif stres göstergeleri (MDA gibi) veya antioksidan kapasite göstergeleri ile birlikte değerlendirilebilir. Antioksidan vitaminler arasında özellikle vitamin C ve E ön plana çıkmaktadır.

Vitamin E, bir lipid çözünen (membran) antioksidandır. AH'de lipid metabolizmasının değiştiğini gösteren birçok çalışma vardır. Jeandel ve arkadaşları, normal kontrollerle karşılaştırıldığında AH olan bireylerde serum vitamin E konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir.¹¹ Bu bulgu izleyen çalışmalarla da doğrulanmıştır.¹²⁻¹⁴ Foy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AH, VaD ve Parkinson hastalığı olan bireylerde, plazmada tüm antioksidan vitaminler ve total antioksidan kapasite ölçülmüş ve her iki demans grubunda antioksidan vitaminlerin düzeyi

kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azalmış bulunurken, Parkinson hastalığı olanlarda antioksidan düzeylerinde azalma bulunmamıştır.¹⁵ Daha yakın tarihli bir çalışmada, hafif kognitif bozukluk ve AH olan bireyler ile sağlıklı kontroller, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar açısından karşılaştırılmış ve AH grubuna benzer şekilde hafif kognitif bozukluğu olan bireylerde de kontrollerle karşılaştırıldığında plazma antioksidan düzeylerinde azalma saptanmıştır.¹⁶ Araştırmacılar, HKB'nin AH'nin prodromal evresini temsil ettiği göz önüne alındığında, oksidatif hasarın AH'nin en erken patofizyolojik olaylarından biri olduğunu ve bu evrede antioksidanların artmış alımının AH'ye dönüşümü önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Görüldüğü gibi yayınlanmış çalışmaların birçoğunda antioksidan vitaminlerin periferik düzeylerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda, kontrollere göre serum vitamin A ve vitamin C düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak saptadık. Serum vitamin E düzeyleri açısından ise hasta ve kontroller arasında farklılık saptamadık. Sonuçlar daha yakından incelendiğinde serum vitamin A değerlerinin her 1µmol/L artışının hastalık riskini 0,49 kat azalttığı, serum vitamin C değerlerinin her 1µmol/L artışının da hastalık riskini 0,98 kat azalttığı görülmektedir. Vitamin A ve C değerlerinin hastaların kognitif test skorları ile ilişkisi incelendiğinde ilginç bir şekilde kontrollerle en büyük farkın (her iki vitamin için de) MMSE skoru 20-25 arasında olan ve görece daha erken evre hastaların bulunduğu kategoride olduğu görülmektedir. Buradan yola çıkarak, oksidatif sürecin hastalığın görece daha erken evrelerinde etkin olabileceği gibi bir yargıya varılabilirse de, GDS'ye göre yapılan hastalık evrelemesinde böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durumda, serum antioksidan vitamin düzeylerinin hastanın kognitif test performansını etkileme olasılığı akla gelmektedir.

Diğer çalışmalarda da olduğu gibi, bizim çalışmamızın sonuçları da genel olarak oksidatif sürecin bir sonucu olarak antioksidan vitamin

düzeylerinde (vitamin E dışında) azalmayı yansıtmaktadır. Ancak şurası unutulmamalıdır ki, söz konusu vitaminlerin her biri, bağımsız olarak antioksidan işlevleriyle tanımlansa da, birbirleriyle ve diğer oksidan/antioksidan mekanizmalarla karmaşık ilişkileri olabilir. Vitamin E düzeylerini hasta ve kontroller arasında farksız bulmamızın bir nedeni, diğer antioksidan vitaminlerle biyolojik ve biyokimyasal etkileşimleri olabilir. Bunun dışında, vitamin E metabolizmasını etkileyen genetik faktörler de söz konusu olabilir. Diğer yandan, periferik kanda normal düzeyde bulunan vitamin E oksidatif sürecin devam ettiği beyinde azalmış düzeylerde olabilir. Bir diğer nokta da, vitamin E'nin lipoproteinlerle olan yakın ilişkisidir. Gerçekten de, vitamin E lipoproteinlerle taşındığı için kan lipid profili ile ilgili değişiklikler, normal vitamin E düzeylerine karşın, vitamin E eksikliği ile ilgili klinik ve histopatolojik bulguları ortaya çıkarıyor olabilir.

Yürütülen çalışmalarla gerek oksidatif hasarın hastalık patogenezindeki rolünün gösterilmesi, gerekse doku örnekleri veya periferik vücut sıvılarında antioksidan vitamin düzeylerinin azaldığının bulunması, AH tedavisinde antioksidan vitaminlerin kullanımını gündeme getirmiştir. Gerek kognitif bozukluğu olmayan normal yaşlılarda, gerekse demanslı hastalarda diyetle ya da diyete ek olarak antioksidan vitamin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır.

Perrig ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, yaş ortalaması 75 olan 442 birey, 22 yıl boyunca izlenerek vitamin A, C ve E düzeyleri ile bellek performansı arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak, yeterli vitamin düzeyleri ile bellek işlevlerinin korunması arasında yakın bir korelasyon saptanmıştır.¹⁷ Antioksidanlardan zengin bir diyet ya da antioksidan takviyesinin AH'nin önlenmesinde kullanılabileceği fikri akla yatkın durmaktadır. Sano ve arkadaşları, AH olan bireylere 2000 IU/gün dozunda E vitamini verilmesinin hastalığın progresyonunu yavaşlattığını göstermiştir.¹⁸ Morris ve arkadaşları, yaş ortalaması 74 olan 2889 yaşlı bireyi besin tüketim özelliklerini bir anketle

kaydederek ortalama 3,2 yıl boyunca izlemişler ve aynı zamanda kognitif işlevlerini de nöropsikolojik testlerle ölçmüşlerdir. Çalışmaya katılan tüm bireyler için kognitif performans yılda ortalama 5 standart ünite gerilemiştir. Besinlerle ya da takviye olarak E vitamini alımı daha yüksek olan bireylerin daha az E vitamini alanlara göre kognitif kayıp oranlarında azalma olduğu saptanmıştır.¹⁹ Yine aynı çalışmacılar, başlangıçta AH olmayan 65 yaş üstü 815 bireyde, besinlerle vitamin A, C ve E alımı ile ileriye dönük AH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ortalama 3,9 yıl izlenen ve ApoE tiplmesi de yapılan bireylerden 131 kişide AH gelişmiştir. Sonuçta, sadece ApoEε4 alleli taşımayan bireylerde, besinlerle yüksek miktarda E vitamini alanlarda düşük miktarda alanlara göre AH riskinde azalma saptanmıştır. Yine vitamin A ve C alımı ile AH riski arasında bir ilişki saptanmamıştır.²⁰

Öte yandan Masaki ve arkadaşları tarafından 3000'in üzerinde yaşlı ile yapılan bir çalışmada, vitamin C ve E'nin her ikisinin de ilaçlarla ek olarak alınması, daha iyi kognitif fonksiyonla ilişkili bulunmuşken ve vasküler demans için daha düşük bir risk ile birlikte, AH için böyle bir risk azalması saptanmamıştır.²¹ Daha yakın tarihli bir çalışmada, günde en az 400 IU vitamin E ve günde en az 500 mg vitamin C'yi birlikte alanlarda AH sıklığının daha az görüldüğü, vitamin E veya C'yi birlikte değil de tek başına alanlarda ya da kombine kullanmasına karşın daha düşük dozlarda kullananlarda aynı etkinin görülmediği saptanmıştır.²²

Demansın önlenmesi, progresyonunun yavaşlatılması veya durdurulması ya da tedavisinde antioksidan vitaminlerin kullanımına ilişkin epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, görüldüğü gibi çelişkili sonuçlar vermektedir. Bunun nedenleri, çalışmaların metodolojisiyle ilgili farklılıklar (çalışma popülasyonunun demografik özelliklerindeki farklılıklar, izlem süresi, hastaların diyetle ilgili alışkanlıklarının saptanmaması ya da diyet özelliklerinin saptanmasında kullanılan farklı yöntemler gibi) olabilir. Antioksidan vitaminlerin AH riskini azaltma ya da klinik düzelleme sağlamada

olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalarda genellikle vitamin C ve E'nin birlikte alındığı dikkat çekmektedir. Ayrıca, yine olumlu etkilerin görüldüğü çalışmalarda, antioksidan vitaminlerin, diyetle yüksek miktarlarda ya da takviye olarak yüksek dozlarda alındığı görülmektedir. Bütün bunların yanında, diyetle ya da diyete ek olarak antioksidan vitamin alımının AH'de önleyici, progresyonu yavaşlatıcı ya da tedavi edici herhangi bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da artmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

AH için günümüzde etkili bir tedavi şekli henüz bulunmuş değildir. Bunun nedenleri arasında hastalığın patogenezinin hala tam olarak anlaşılammış olması, özellikle önleyici ve geciktirici tedavi yöntemlerinin etkili olabileceği prelinik dönemde tanı konulabilmesine yardımcı olacak tanısal belirteçlerin kesin olarak ortaya konulamamış olması sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda antioksidan vitaminlerden vitamin A ve C'nin serum düzeylerinin hasta grubunda kontrol bireylere göre azaldığını, vitamin E'nin serum düzeyinin ise değişmediğini saptadık ve beyinde var olan oksidatif sürecin periferik kandaki antioksidan vitamin düzeylerinde de değişiklikler yaratabileceğini gösterdik.

Hastalığın patogenezinde rolü olan oksidatif stresin presemptomatik dönemde de var olduğunu biliyoruz. Bu oksidatif sürecin, vücut antioksidan savunma sistemlerinde değişikliklere yol açabildiği gerçeği de göz önüne alındığında, özellikle nöronal dejenerasyonun büyük boyutlara ulaşmadığı hastalığın erken evrelerinde ve hatta klinik olarak demansı olmayan, ama hastalık açısından risk altında olduğu düşünülen bireylerde diyet düzenlemeleri ile ya da diyete ek olarak antioksidan vitamin verilmesi bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

1. Markesbery WR, Ehmann WD (Çev. Başar Bilgiç). Alzheimer Hastalığında oksidatif gerilim. İçinde: Terry RD, Katzman R, Bick KL,

- Sisodia SS (Çev. ed Gürvit İH). Alzheimer Hastalığı. Yelkovan Yayıncılık. 2001;401-414.
2. Markesbery WR, Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 1999;9:133-146.
 3. Smith MA, Nunomura A, Lee H ve ark. Chronological primacy of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging.* 2005;26:579-580.
 4. Repetto MG, Reides CG, Evelson P ve ark. Peripheral markers of oxidative stress in probable Alzheimer patients. *European J. Clinical Invest.* 1999;29:643-649.
 5. Arai H, Terajima M, Miura M ve ark. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1995;38:649-652.
 6. McGutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* 1995, 41/12, 1819-1828.
 7. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1992;30:7-20.
 8. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB Journal.* 1995;9:526-533.
 9. Halliwell B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984;23:1396-1397.
 10. Pekcan G, Karaağaoğlu N. State of nutrition in Turkey. *Nutr. Health.* 2000;14:41-52.
 11. Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F ve ark. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology.* 1989;35:275-282.
 12. Zaman Z, Roche S, Fielden P ve ark. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age and Aging.* 1992;21:91-94.
 13. Jimenez-Jimenez FJ, de Bustos F, Molina JA ve ark. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J Neural Trans.* 1997;104:703-710.
 14. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J ve ark. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int. J. Ger. Psych.* 1998;13:840-845.
 15. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD ve ark. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Q. J. Med.* 1999;92:39-45.
 16. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A ve ark. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003;24:915-919.
 17. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB ve ark. Relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am. Geriatric Soc.* 1997;45:718-724.
 18. Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1216-1222.
 19. Morris MC, Evans D, Bienias J ve ark. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch. Neurol.* 2002;59:1125-1132.
 20. Morris MC, Evans D, Bienias J ve ark. Dietary intake of antioxidant nutrients and risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA.* 2002;287:3230-3237.
 21. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G ve ark. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.* 2000;54:1265-1272.
 22. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS ve ark. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. The Cache County Study. *Arch. Neurol.* 2004;61:82-88