

**KLİNİK ARAŞTIRMA****ALZHEİMER DEMANSINDA DAMARSAL RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ: KLİNİK DENEYİMİMİZ****EVALUATION OF VASCULAR RISK FACTORS IN ALZHEIMER'S DEMENTIA: CLINICAL EXPERIENCE****Bedile İrem TİFTİKÇİOĞLU  
Nilgün TUNCAY  
Meltem KORUCUK  
Yaşar ZORLU****ÖZET**

**Amaç:** Alzheimer Hastalığı (AH), hafıza ve bilişsel yetilerin ilerleyici ve geri-dönüşsüz kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır ve ileri yaşta demansın en önemli nedenidir. Son yıllarda vasküler risk faktörlerinin de AH patogenezinde önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizdeki Alzheimer hastalarında damarsal risk faktörlerinin sıklığının ve hastalıkla ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Geriye dönük dosya taraması yöntemi ile AH olan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik özellikleri ve vasküler risk faktörü bilgileri ile serum açlık lipid düzeyleri taranmış ve hastalık şiddetinin bir izlem göstergesi olan Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMT) ile olan ilişki incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 111 hastanın gerek demografik özellikleri gerekse de vasküler risk faktörleri ile MMT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Plazma açlık lipid düzeyleri ile MMT arasındaki korelasyona bakıldığında ise, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile MMT arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, HDL kolesterolün artışı ile MMT skorunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ( $t:-2.38$ ,  $95\%CI: -0.19; -0.02$ ,  $p: 0.019$ ) izlenmiştir.

**Sonuç:** Bu bulgular HDL kolesterolün AH klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermesi bakımından değerlidir ve HDL kolesterolün AH patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir. Alzheimer hastalığının erken tanısı ve risk altındaki bireylerin tanınması için hastalığın risk faktörlerinin ve patogenezinin daha net bir şekilde aydınlatılması gereklidir. Bu nedenle daha geniş hasta grupları üzerinde bu konuda planlanacak ileriye dönük klinik çalışmalara gerek vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Alzheimer hastalığı, Demans, Vasküler risk faktörleri, Kolesterol, LDL, HDL, Lipid profili

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

(Uz. Dr. Y. Zorlu Klinik Şefi, Uz. Dr. B. İ. Tiftikcioğlu, Dr. N. Tuncay, Dr. M. Korucuk)

**Yazışma:** Uz. Dr. B. İ. Tiftikcioğlu

## SUMMARY

**Aim:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by a progressive and irreversible deterioration of memory and cognitive functions and is the leading cause of senile dementia. Recently, there is increasing evidence suggesting a role for vascular risk factors in disease pathogenesis. The aim of this study is to investigate the frequency of vascular risk factors and their correlation with the disease severity in the patients with Alzheimer's disease in our clinic.

**Material and Method:** Information of demographic features such as age, gender, education and vascular risk factors with fasting plasma total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides were gathered from the patient registry retrospectively. The correlation between these features and Mini Mental State Examination (MMSE) score, indicating the disease severity, were evaluated.

**Findings:** A total of 111 patients with Alzheimer's disease, registered in Dementia Unit in Tepecik Research and Training Hospital were included in the study. No correlation between demographic features, vascular risk factors and the severity of disease were found ( $p>0.05$ ). HDL cholesterol was found to be negatively correlated with MMSE score ( $t:-2.38$ , 95%CI: -0.19; -0.02,  $p: 0.019$ ), but total cholesterol, LDL and triglycerides were not correlated with the disease severity.

**Conclusion:** Our study implies the role of HDL cholesterol in AD pathogenesis in concordance with the previous studies. It is crucial to clarify the disease pathogenesis and risk factors of AD in order to identify the under risk individuals and early diagnose the disease. Thus, further clinical prospective studies with larger patient groups are needed.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Dementia, Vascular risk factors, Cholesterol, LDL, HDL, lipid profile

## GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), bellek ve bilişsel yetilerin ilerleyici ve geri-dönüşsüz kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır ve ileri yaştaki demansın önde gelen nedenidir (1;2). Tüm dünyada 35 milyondan fazla bireyin bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir. Genel nüfusun yaş ortalamasının yükselmesiyle birlikte hastalık prevalansının her 20 yılda bir ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (2). Hastalık gelişiminde genetik, vasküler ve psikososyal risk faktörleri suçlanmıştır. Henüz kesin çaresi bilinmeyen bu hastalıkta erken tanı, elde olan tedavi seçeneklerinin kullanılması ve risk faktörlerinin kontrolü ile bilişsel yetilerin ve yaşam kalitesinin daha uzun süre korunması mümkün olabilmektedir.

Alzheimer hastalığında patolojik değişiklikler arasında, ventriküllerde genişleme ile birlikte beyin hacminde azalma, kortikal nöronal atrofi, ekstrasellüler amiloid plaklar, hücre içinde nörofibriller yumaklar ve bunların yanısıra, aterosklerotik değişiklikler, mikro infarktlar, mikrovasküler değişiklikler, yaygın beyaz cevher hasarının da olduğu bildirilmektedir(3). Ayrıca, Tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, sigara içme ve alkol kullanımı gibi faktörlerin de hastalığın gelişiminde rolü olduğu ileri sürülmektedir(4). Bütün bu faktörler AH etiolojisinde vasküler risk faktörlerinin ve endotel disfonksiyonunun rolü olabileceğini göstermektedir(5-7).

Bu geriye dönük çalışmada AH olan hastaların dosya kayıtlarından vasküler risk faktörleri bilgileri taranmış

ve hastalık şiddetinin bir takip göstergesi olan Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMT) (8) ile olan ilişkisi incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Bu çalışmaya 2006-2012 tarihleri arasında TCSB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Demans Polikliniğinde izlenen, düzenli takibi olan, 60 yaşın üstünde, klinik olarak Alzheimer Demansı tanısı konulmuş, 111 hasta alınmıştır. Alzheimer Hastalığı tanısı Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV-TR)(9) ve National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (10) kriterlerine göre konulmuştur. Hastaların demografik özellikleri ve vasküler risk faktörü verileri geriye dönük dosya taraması yöntemi ile incelenmiştir. Hastaların serum lipid düzeyleri (total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid) 12 saatlik açlık sonrası alınan örneklerde çalışılmıştır.

### İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların demografik verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Kategorik değerkenler sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sayısal değerkenler ortalama±SD olarak, normal dağılmayan sayısal değerkenler ise ortanca (enaz-ençok) olarak belirtilmiştir. Kategorik değerken-

ler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMT) puanının sayısal değişkenlerle ilişkisinin saptanması için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri, kategorik değişkenlerle ilişkisinin saptanması için ANOVA testi kullanılmıştır. Değişkenlerin MMT puanı üzerindeki bağımsız etkisinin belirlenmesi için lineer regresyon analizi kullanılmıştır. *P* değerinin 0.05 ve altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Değerlendirmeye alışma kriterlerini karşılayan toplam 111 hasta alındı. Hastaların demografik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. Yaş ortalaması 78,9  $\pm$ 5.7; şikayetlerin başlama yaşı ortalama 74,3  $\pm$ 5.5 yıl idi. Hastaların %47,7’si kadın, %52,3’ü erkekti. Hastaların %37.82’i hiç eğitim almamış, %13,5’i okuryazar, %31,5’i ilkokul mezunu idi. Hastaların %12,6’sı ortaokul ve lise mezunu iken, sadece %4,5’i üniversite bitirmişti.

**Tablo 1.** Alzheimer Demansı olan hastaların demografik verileri.

Parametre	OS	Yüzde %
<i>Toplam hasta sayısı</i>	111	
<i>Yaş, ortalama (yıl, <math>\pm</math> SD)</i>	78,9 $\pm$ 5,7	
<i>Yaş Dağılımı</i>		
60-74	26	23,4
75-84	69	62,2
>85	16	14,4
<i>Yakınma Başlama Yaşı, ortalama (yıl, <math>\pm</math> SD)</i>	74,3 $\pm$ 5,5	
<i>Yakınma Başlama Yaşı Dağılımı</i>		
60-74	54	48,6
75-84	55	49,5
>85	2	1,8
<i>Cinsiyet</i>		
Kadın	53	47,7
Erkek	58	52,3
<i>Öğrenim Durumu</i>		
Okur-yazar değil	42	37,8
Okur-yazar	15	13,5
İlkokul mezunu	35	31,5
Ortaokul-Lise mezunu	14	12,6
Üniversite mezunu	5	4,5
<i>Mimimental Test Skoru, ort <math>\pm</math> SS</i>	17,8 $\pm$ 5,6	
<i>Damarsal Risk Faktörleri</i>		
Sigara	26	23,4
Alkol	8	7,2
DM	28	25,2
HT	60	54,1
Koroner Arter Hastalığı	33	29,7
İnme	19	17,1
<i>Lipid Profili (ort.<math>\pm</math>SD)</i>		
Kolesterol	214,3 $\pm$ 42,1	
LDL	133,0 $\pm$ 36,8	
HDL	49,13 $\pm$ 11,8	
Trigliserid (ortanca (enaz-ençok))	132,0 (45-449)	
<i>Statin Kullanımı</i>	10	9

Damarsal risk faktörlerinin analizinde hastaların %23,4'ü sigara, %7,2'si alkol kullanıyordu. Tüm hastaların %25,2'sinde Tip 2 DM, %54,1'inde HT, %29,72'sinde koroner arter hastalığı mevcuttu. On dokuz hasta (%17,1) bir serebrovasküler olay geçirmişti. Serum açlık lipid profiline bakıldığında total kolesterol düzeyi ortalama  $214,3 \pm 42,1$  mg/dl, LDL düzeyi ortalama  $133,0 \pm 36,8$  mg/dl, HDL düzeyi ortalama  $49,13 \pm 11,8$  mg/dl bulundu. Trigliserid düzeyi ise  $132$  (45-449) mg/dl idi. Tablo 2'de serum lipidlerinin dağılımı özetlenmiştir. Hastaların %64 'ünün (n=71) serum kolesterol düzeyi 200mg/dl'den yüksek saptandı. Hastaların %23,4 'ünde LDL değeri  $\geq 160$  mg/dl idi. Yirmi sekiz hastada (%25,2) HDL  $40$  mg/dl'nin altında, 25 hastada da (%22,5) trigliserid düzeyi  $200$  mg/dl'nin üstünde bulundu.

**Tablo 2.** Hastaların lipid düzeyleri

Lipid Profili	OS	(%)
<i>Kolesterol</i>		
$\leq 180$ mg/dl	25	(22.5)
180-200mg/dl	15	(13.5)
$\geq 200$ mg/dl	71	(64)
<i>LDL</i>		
$\leq 100$ mg/dl	21	(18.9)
100-130 mg/dl	31	(27.9)
130-160 mg/dl	33	(29.7)
$\geq 160$ mg/dl	26	(23.4)
<i>HDL</i>		
$< 40$ mg/dl	28	(25.2)
$\geq 40$ mg/dl	83	(74.8)
<i>Trigliserid</i>		
$\leq 200$ mg/dl	86	(77.5)
200-400 mg/dl	23	(20.7)
$\geq 400$ mg/dl	2	(1.8)

MMT puanı ortalama  $17,8 \pm 5,6$  idi. Demografik özellikler ve vasküler risk faktörlerinin MMT puanı ile ilişkisinin incelenmesi için hastanın yaşı, şikayetin başladığı yaş, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerlerinin MMT puanı ile ilişkisine bakıldı. Bu ölçütlerden hiçbirinin MMT ile anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı görüldü. Eğitim düzeyi ve vasküler risk faktörleri (sigara, alkol kullanımı, DM, hipertansiyon, KAH) ile statin kullanımının da MMT ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Bu parametrelerle yapılan lineer regresyon analizinde ise HDL kolesterol değerinin MMT skoru ile ters ilişkili olduğu (t:-2.38, 95%CI: -0.19; -0.02, p: 0.019) saptandı. Diğer ölçütlerin MMT puanı üzerinde bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

## TARTIŞMA

Günümüzdeki tedavilerden en fazla yarar görmesi beklenen hasta grubu henüz nöronal hasarın az olduğu erken evrede saptanabilmiş Alzheimer hastalarıdır. Bu nedenle hastalık üzerinde etkili görünen risk faktörlerinin belirlenmesi risk altındaki bireylerin saptanması açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda araştırmacılar, bunama gelişiminde damarsal risk faktörlerinin önemi üzerinde daha fazla durmaktadırlar. Hafif bilişsel yetersizlik insidansının vasküler risk faktörlerinden anlamlı ölçüde etkilendiği ve bunama hızını da arttırdığı ileri sürülmüştür (11).

Serum lipid değerlerinin etkisi konusunda farklı bulgular bildirilmiştir. Düşük serum HDL kolesterol ile apolipoprotein A1 düzeylerinin AH da klinik bulguların şiddeti ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (12). 1998'de 444 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, yüksek serum total kolesterol düzeyinin AH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (13). Farklı araştırmacılar tarafından Alzheimer hastalığı olan yaşlılarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (14;15). HDL kolesterolün etkisi üzerine ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (12; 16-19). AH'da patolojik değişikliklerin incelendiği 218 hastalık bir seride HDL kolesteroldeki artışın neokorteks ve hipokampal histopatolojik değişikliklerin (nörofibriler yumaklar) artışı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır(16). Diğer yandan, AH olan yaşlılarda serum lipid düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediğine değinen çalışmalar da bulunmaktadır (20;21).

Çalışmamızda AH ile sigara ve alkol kullanımı, DM, HT, koroner arter hastalığı, inme varlığı gibi damarsal risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak lipid profili ile bunama şiddeti incelendiğinde HDL kolesterolün artışı ile MMT skorunun azaldığı, diğer bir deyişle, hastalık şiddetinin arttığı izlenmiştir. Bu bulgu literatürdeki bir takım çalışmalar ile de uyumlu olarak HDL kolesterolün AH patogenezinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (16;19). Bahsedilen bu çalışmalarda HDL kolesterolün yaşam süresinin uzaması ile ilişkili olduğu ve bu nedenle artmış HDL kolesterolün beyindeki nörofibriler yumaklardaki artışla ilişkili bulunduğu düşünülmüşse de, aynı hastalarda senil plaklar ile HDL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemediğinden HDL kolesterol ile AH patolojisindeki ilişkinin

sadece yaşlanma s¼reci ile açıklanamayacağı ileri sür¼lm¼řtür. Beyinde HDL kolesterol metabolizmasının amiloid birikim s¼recinde patoloji açısından farklı bir rol¼ olabileceği iddia edilmiştir. Bir diğer gör¼ře göre ise, merkezi sinir sisteminde (MSS) kolesterol¼n beyinden uzaklaştırılması sırasında HDL'nin anahtar rol oynadığına vurgu yapılarak, lesitin:kolesterol açıltransferazın kataliz¼r olarak görev yaptığı bu s¼reci ç¼z¼nebilir amiloid-β'nın mod¼le ettiği belirtilmiştir. AH'da bu evrede meydana gelen bir bozulmanın neticesi olarak beyin dokusunda HDL y¼ksekliğinin izlendiği iddia edilmiştir. Bu nedenle de HDL'nin AH gelişiminin bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği ileri sür¼lm¼řtür (22).

Hasta sayısının az olması ve araştırmanın kesitsel planda yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Bu bulgular bir dereceye kadar ileri yaştaki yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıkları ile açıklanabilir. şöyle ki, hastaların birçoğunda ilerleyen yaş ile birlikte "daha sağlıklı", doymuş yağ oranı d¼ř¼k yiyecekler ile beyaz et ve sebze ağırlıklı beslenme eğilimi gelişmektedir. Halbuki AH gelişiminde damarsal risk fakt¼rlerinin yakınmaların ortaya çıkmasından uzun yıllar önce histopatolojik değişikliklere yol açarak hastalık üzerinde etkili olduğu ileri sür¼lmekte. Dolayısı ile ileri yaştaki serum lipid değerlerinin hastalığın patogenezinin katkısı sınırlı olacaktır. Ayrıca bu çalışma kesitsel bir veri analizi yaptığından, lipid profilinin hastalığın seyri üzerine olan etkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, Alzheimer hastalığının erken tanısı ve risk altındaki bireylerin tanınması için hastalığın risk fakt¼rlerinin ve patogenezinin daha net bir şekilde aydınlatılması gereklidir. Bu nedenle bu konuda daha geniş hasta grupları üzerinde planlanacak ileriye dön¼k klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7(9):812-26.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1143-53.
3. Chui HC, Zheng L, Reed BR, Vinters HV, Mack WJ. Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or for concomitant vascular pathology that increases the likelihood of dementia? An evidence-based review. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4(1):1.
4. Knopman DS, Penman AD, Catellier DJ, Coker LH, Shibata DK, Sharrett AR et al. Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study. *Neurology* 2011; 76(22):1879-85.
5. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res Rev* 2002; 1(1):61-77.
6. Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z et al. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease? *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(10):1613-7.
7. Yavuz BB, Dede DS, Yavuz B, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z et al. Potential biomarkers for vascular damage in Alzheimer's disease: thrombomodulin and von Willebrand factor. *J Nutr Health Aging* 2010; 14(6):439-41.
8. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(7):812.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington, D.C: The Association; 2000.
10. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7):939-44.
11. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63(10):1882-91.
12. Merched A, Xia Y, Visvikis S, Serot JM, Siest G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1):27-30.
13. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17(1):14-20.
14. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, Likourezos A, Breuer B, Martin D et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(2):138-45.
15. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, Cosentino S, Brickman AM, Glymour MM et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66(3):343-8.
16. Launer LJ, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology* 2001; 57(8):1447-52.
17. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010; 67(12):1491-97.
18. Wolf H, Hensel A, Arendt T, Kivipelto M, Winblad B, Gertz HJ. Serum lipids and hippocampal volume: the link to Alzheimer's disease? *Ann Neurol* 2004; 56(5):745-8.
19. Fagan AM, Younkin LH, Morris JC, Fryer JD, Cole TG, Younkin SG et al. Differences in the Abeta40/Abeta42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 2000; 48(2):201-10.
20. Adunsky A, Chesnin V, Davidson M, Gerber Y, Alexander K, Haratz D. A cross-sectional study of lipids and ApoC levels in Alzheimer's patients with and without cardiovascular disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(11):757-61.

21. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? Arch Gerontol Geriatr 2005; 41(1):31-9.
22. Koudinov, A.R. and Koudinova, N.V., Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration, FASEB J 2001; 15: 1858–60.

**İLETİŐİM**

Uz. Dr. Bedile İrem Tiftikcioglu  
Nöroloji Kliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir  
Tel: 0 232-469 69 69 (2203-2204)  
Cep:0532-4533541  
e-posta: irem.tiftikcioglu@gmail.com