



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**ALZHEİMER DEMANSLI HASTALARDA SERUM VE İDRAR
HAFİF ZİNCİR DÜZEYİNİN KLİNİK EVRE VE KOGNİTİF
TESTLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ertuğrul Toka

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2025



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**ALZHEİMER DEMANSLI HASTALARDA SERUM VE İDRAR
HAFİF ZİNCİR DÜZEYİNİN KLİNİK EVRE VE KOGNİTİF
TESTLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ertuğrul Toka

Tez Danışmanı: Uz. Dr. İbrahim Acır

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL- 2025**

I. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, çok değerli bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları olan, her daim desteğini gördüğüm, asistanı olmaktan onur duyduğum kıymetli Hocam Prof. Dr. Vildan YAYLA'ya,

Her zaman yanımda olan; akademik bilgi birikimiyle yeni bir vizyon, farklı bir bakış açısı katan, bu tezi beraber yapmaktan büyük bir memnuniyet duyduğum tez danışmanım, abim Uzm. Dr. İbrahim ACIR'a, hekimliği ile hepimize örnek olan; sevgisini, bilgi birikimi ve becerilerini bizlere yansıtan pek kıymetli Prof. Dr. Hülya Ertaşoğlu TOYDEMİR'e, severek icra ettiği hekimliği, çalışma azmiyle bizleri heyecanlandıran ve cesaretlendiren sevgili Uzm. Dr. Hacı Ali ERDOĞAN'a, tezimde büyük katkıları olan, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Özlem GELİŞİN'e ve kıymetli bilgi birikimlerini ve tecrübelerini bana aktaran, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum uzman ağabey ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım, hep iyi anılarla hatırlayacağım sevgili asistan hekim arkadaşlarıma, birlikte başladığımız bu serüvende ilk günden beri pek çok zorluğu beraber göğüslediğimiz, dertleştığımız, iş paylaşımı, bilgi ve beceri aktarımıyla geçen zamanı kolaylaştıran, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eş kıdemim Mert GÖBEL'e, BEAH Nörolojiyi değerli kılan ekibimizin parçası olan , birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Evlatları olmaktan onur ve mutluluk duyduğum, birey olmamda ve bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi, üzerimde sonsuz emekleri olan sevgili annem Nuran TOKA'ya, sevgili babam Recep TOKA'ya, yeri geldiğinde arkadaşım, yeri geldiğinde büyüğüm olarak yol göstericim sevgili ağabeyim Hakan TOKA'ya,

Hayatıma girdiği günden beri her an beni destekleyen, anlayışı, sabrı, fedakarlığı ile her zaman yanımda olan, bir ömürden daha fazlasını paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Habibe TOKA'ya ve aramıza yeni katılan, yuvamıza evlat neşesini yaşatan, canparemiz Emir Talha TOKA'ya...

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ertuğrul TOKA

İstanbul, 2025

II. İÇİNDEKİLER

I.	TEŞEKKÜR.....	i
II.	İÇİNDEKİLER.....	ii
III.	ÖZET	iv
IV.	ABSTRACT.....	vi
V.	SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
VI.	TABLO LİSTESİ	ix
1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	3
	2.1. DEMANS	3
	2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI.....	4
	2.2.1. Tarihçe.....	4
	2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
	2.2.3. Klinik Özellikler	5
	2.2.4. Risk Faktörleri	6
	2.2.5. Genetik	6
	2.2.6. Patoloji	7
	2.2.7. Laboratuvar.....	8
	2.2.8. Radyoloji	9
	2.2.9. Tanı	10
	2.2.10. Tedavi.....	11
	2.3. KOGNİTİF TESTLER.....	13
	2.4. KAPPA VE LAMBDA HAFİF ZİNCİRLERİ	13
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
	3.1 HASTA SEÇİMİ	15
	3.2. HASTA DEĞERLENDİRME	16
	3.2.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT)	16
	3.2.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA).....	16
	3.2.3. Kappa ve Lambda Hafif Zincir Düzeyleri	17
	3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	17
	3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	17

4.	BULGULAR.....	18
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇLAR.....	41
7.	KAYNAKLAR	43
8.	EKLER	52
	Ek 1 Onam Formu	52
	Ek 2 Hasta Takip Formu	54
	Ek 3 Standardize Mini Mental Test (SMMT).....	55
	Ek 4 Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)	56
	Ek 5 Etik Kurul Onayı	57
9.	ÖZGEÇMİŞ	59

III. ÖZET

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH) 65 yaş üzerinde, sessiz başlangıçlı, bellek bozukluğuyla seyreden, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) engelleyerek işlevselliği bozabilen klinik tablodur. AH'nin erken tanısı uygun dönemde tedavinin başlanmasına, bilişsel kaybın önlenmesine katkı sağlamaktadır. Biyobelirteçlerin, tanı sürecini hızlandırdığı ve hastaya daha kısa sürede tedavi başlandığı gözlenmiştir. Kappa ve lambda hafif zincirleri, nöroinflamasyonla seyreden hastalıkların takibinde önem kazanmaktadır. Kappa/lambda hafif zincirlerinin AH tanı ve takibindeki yerinin belirlenmesi, kognitif testlerle korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya AH tanılı 30 kadın, 20 erkek hasta ve bilişsel yakınması olmayan 31 kadın, 19 erkek gönüllüden oluşan kontrol grubuyla beraber toplam 100 denek dahil edildi. Hasta kayıt formuna hastaların yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanımı, aile öyküsü, hastalık süresi bilgileri kaydedildi. Hastalara, SMMT ve MoCA testi aynı gerontolog tarafından uygulandı. Test sırasında alınan kan örneklerinden serum kappa/lambda hafif zincir, serbest kappa/lambda hafif zincir, idrar kappa/lambda hafif zincir düzeyleri ölçüldü. Hafif zincir düzeyleriyle kognitif testler arasındaki ilişki araştırıldı. İki yönlü p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması $72,6 \pm 7,56$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $71,5 \pm 7,11$ yıl olarak idi. Hasta grubunda erkek ve kadın oranları sırasıyla %40 ve %60 iken kontrol grubunda %38 ve %62 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında kappa/lambda hafif zincir düzeyleri arasında fark görülmedi. Serum kappa hafif zincir düzeyi ile SMMT puanı arasında ve serbest lambda hafif zincir düzeyiyle MoCA puanı arasında negatif korelasyon ($p=0,01$, $p=0,02$), serbest kappa/lambda oranı ile MoCA puanı arasında pozitif korelasyon ($p=0,02$) saptandı. Kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farklılığının, AH ile ilişkili olmadığı saptandı. Yaş arttıkça serbest lambda hafif zincir ve idrar lambda hafif zincir düzeylerinin artış göstererek pozitif korele olduğu ($p=0,01$, $p=0,01$), serbest kappa/lambda hafif zincir düzeyi oranının azalarak negatif korele ($p<0,001$) olduğu izlendi. Serbest lambda hafif zincir düzeyi, donepezil+memantin kombinasyonu alan grupta sadece donepezil alan gruba göre yüksek saptandı ($p=0,029$).

Sonuç: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinde fark görölmedi. Serum kappa hafif zincir, serum lambda hafif zincir ve serbest lambda hafif zincir SMMT puanı ile, serbest lambda hafif zincir MoCA puanı ile negatif korele ve serbest kappa/lambda oranı MoCA puanı ile pozitif korele saptandı. Daha kapsamlı çalışmalar neticesinde hafif zincir düzeylerinin, AH tanısı ve klinik seyir takibinde destekleyici laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceği inancındayız.



IV. ABSTRACT

Objective: Alzheimer's disease (AD) is a clinical picture with silent onset, memory impairment and impairment of functioning by preventing activities of daily living (ADL) over the age of 65. Early diagnosis of AD contributes to the initiation of treatment in the appropriate period and prevention of cognitive loss. It has been observed that biomarkers accelerate the diagnostic process and treatment is initiated in a shorter period of time. Kappa and lambda light chains gain importance in the follow-up of diseases characterized by neuroinflammation. We aimed to determine the role of kappa/lambda light chains in the diagnosis and follow-up of AD and to investigate their correlation with cognitive tests.

Materials and Methods: A total of 100 patients including 30 female and 20 male patients with FH and a control group consisting of 31 female and 19 male volunteers without cognitive complaints were included in the study. Age, gender, medication use, family history and duration of the disease were recorded on the patient registration form. SMMT and MoCA test were performed by the same gerontologist. Serum kappa/lambda light chain, free kappa/lambda light chain and urine kappa/lambda light chain levels were measured from blood samples taken during the test. The relationship between light chain levels and cognitive tests was investigated. Two-way p values <0.05 were considered statistically significant.

Results: The mean age of the patient group was 72.6 ± 7.56 years and the mean age of the control group was 71.5 ± 7.11 years. The proportions of males and females were 40% and 60% in the patient group and 38% and 62% in the control group, respectively. There was no difference in kappa/lambda light chain levels between the patient and control groups. There was a negative correlation between serum kappa light chain level and SMMT score and between free lambda light chain level and MoCA score ($p=0.01$, $p=0.02$), and a positive correlation between free kappa/lambda ratio and MoCA score ($p=0.02$). It was concluded that differences in kappa and lambda light chain levels between genders were not associated with AD. Free lambda light chain and urinary lambda light chain levels were positively correlated with increasing age ($p=0.01$, $p=0.01$), while the ratio of free kappa/lambda light chain levels was negatively correlated with decreasing age ($p<0.001$). Free lambda light chain level was found to be higher in the group receiving donepezil+memantine combination compared to the group receiving donepezil alone ($p=0.029$).

Conclusion: In our study, no difference was observed in kappa and lambda light chain levels between the patient and control groups. Serum kappa light chain, serum lambda light chain and free lambda light chain were negatively correlated with SMMT score, free lambda light chain was negatively correlated with MoCA score and free kappa/lambda ratio was positively correlated with MoCA score. As a result of more comprehensive studies, we believe that light chain levels can be used as a supportive laboratory finding in the diagnosis and clinical course follow-up of AD.



V. KISALTMALAR

Aβ:	Amiloid-Beta
AH:	Alzheimer Hastalığı
AH-AS:	Aseptomatik Alzheimer Hastalığı
AH-K:	Klinik Alzheimer Hastalığı
AH-P:	Patolojik Alzheimer Hastalığı
APA:	Amerikan Psikiyatri Birliği
Apo E:	Apolipoprotein E
APP:	Amiloid Prekürsör Protein
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG:	Elektroensefalografi
FDG-PET:	Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
fMR:	Fonksiyonel Magnetik Rezonans
GBAH:	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GYA:	Günlük Yaşam Aktivitesi
SMMT:	Standardize Mini Mental Test
HKB:	Hafif Kognitif Bozukluk
IWG:	International Working Group
KLC:	Kappa Hafif Zincir
LLC:	Lambda Hafif Zincir
SKB:	Subjektif Kognitif Bozukluk
MoCA:	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MR:	Manyetik Rezonans
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
MTA:	Mediyal Temporal Lob Atrofisi
NIA-AA:	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NFY:	Nörofibriler Yumaklar
NP:	Nöritik Plaklar
SPECT:	Single Photon Emission Computerized Tomography
VaD:	Vasküler demans

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AT(N) sınıflamasına göre AH evrelemesi.....	9
Tablo 2: AH tanısı bulunan hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri	18
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunda kognitif testlerin karşılaştırılması	19
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarında serum ve idrar kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinin karşılaştırılması	20
Tablo 5: Kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinin SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonu	21
Tablo 6: Hasta grubunda hafif zincir düzeylerinin ve kognitif testlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 7: Kontrol grubunda hafif zincir düzeylerinin ve kognitif testlerin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	23
Tablo 8: Hasta grubunda yaş ile kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinin kognitif testlerle korelasyonu	24
Tablo 9: Kontrol grubunda yaş ile kappa ve lambda hafif zincir düzeylerinin kognitif testlerle korelasyonu	24
Tablo 10: AH hastalık süresinin kappa ve lambda hafif zincir düzeyleri ve kognitif testlerle ilişkisi.....	25
Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 12: Lökosit, lenfosit, IgG düzeyleriyle SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonu...	27
Tablo 13: Hasta ve kontrol grupları arasında IgG ve CD19-CD20 düzeylerinin karşılaştırılması.....	28

Tablo 14: Kappa ve lambda hafif zincir düzeyleriyle CD19 ve CD20 düzeylerinin korelasyonu	29
Tablo 15: CD19-CD20 düzeylerinin SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonu	30
Tablo 16: Donepezil ve donepezil+ memantin kombinasyonu alan gruplarda kappa/lambda hafif zincir düzeylerinin karşılaştırılması	30
Tablo 17: Donepezil ve donepezil+ memantin kombine kullanan hastalarda kognitif testlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 18: 1.derece akrabalarında AH öyküsü olan ve olmayan hastalarda kappa/lambda hafif zincir düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 19: 2. derece akrabalarında AH öyküsü olan ve olmayan hastalarda kappa/lambda hafif zincir düzeylerinin karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tipik Alzheimer hastalığı (AH) 65 yaş üzeri hastalarda, sessiz başlangıçlı, yavaş progresif seyirli olup subjektif bellek yakınmalarıyla başlamaktadır. Zamanla objektif olarak da saptanabilen izole ilerleyici bellek bozukluğuna dönüşmektedir. Diğer kognitif fonksiyonların bozukluklarının eklenmesi ve zihinsel bozukluğun şiddetinin artmasıyla günlük yaşam aktivitelerindeki (GYA) bağımsızlığı engelleyerek işlevselliğin bozulmasına sebep olan klinik tablodur (1).

GYA etkilendiği dönemde demans tablosu gelişmiş olup bu dönemde hafif, orta, ağır olmak üzere üç alt evreye ayrılır. Bu klinik tabloya kadar olan seyir prodromal AH veya hafif kognitif bozukluk (HKB) olarak isimlendirilir. Prodromal AH'nin karakteristik özelliği olan izole progresif bellek bozukluğu amnestik hafif kognitif bozukluk olarak adlandırılır (2).

AH, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce sadece patolojik özelliklerin görüldüğü pre-klinik AH adı verilen bir başlangıç evresine sahiptir. Pre-klinik evre patolojik AH olarak da adlandırılmaktadır. Tipik AH, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH) özelliği gösterir. Erken başlangıç (65 yaş altı), aile öyküsünün varlığı, hızlı seyirli olması ve bellek dışı klinik özelliklerin varlığı atipik olarak değerlendirilir. Hızlı progresif AH seyri ise Creutzfeldt-Jakob hastalığına benzer şekilde ilerleyebilir (3).

Demans hastalarının değerlendirilmesinde ön planda üç birincil üç de ikincil alan vardır. Birincil alanlar, kognitif, davranışsal ve işlevsel olarak sınıflandırılırken ikincil alanda motor, otonom ve uyku değerlendirilir. Kognisyonun değerlendirilmesinde bellek ön planda olmak üzere dil, dikkat, praksi, gnozi, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler ele alınır. Davranışsal açıdan kişilik değişiklikleri, duygu durum bozuklukları, algı bozuklukları, düşünce bozuklukları göz önünde bulundurulurken işlevsel açıdan sokakta GYA, evde GYA ve özbakım değerlendirmesi yapılır (4).

Standardize mini mental test (SMMT), 1975 yılında kognitif fonksiyonları değerlendirmek için geliştirilen kısa tarama testidir. On bir sorudan oluşmakta olup 30 puan üzerinden değerlendirilir. Testin değerlendirilmesinde 24-30 puan arası normal, 18-23 puan

arası hafif şiddetli demans, 13-17 puan arası orta şiddetli demans, 13'ün altı puanlar ise ağır şiddetli demansla uyumludur. Oryantasyon, dikkat, hafıza, hatırlama, hesaplama, lisan, algılama, motor fonksiyon, vizyospasyal yetenekleri test eder. Kolay ve hızlı uygulanabilir oluşu en büyük avantajıdır (5).

Montreal bilişsel değerlendirme testi (MoCA), hafif kognitif bozukluk için hızlı tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA, farklı bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat, bellek, lisan, konsantrasyon, soyut düşünce, yürütücü işlevler, hesaplama, görsel yapılandırma becerileri ve yönelimdir. MoCA testinden en yüksek 30 puan alınabilir. Buna göre 21 puan ve üstünde alanlar normal olarak değerlendirilir. MoCA testinde iz sürme, isimlendirme, bellek, dikkat, küp ve saat ile görsel yapılandırma becerileri, cümle tekrarı, yönelim, soyut düşünme, sözel akıcılık ve gecikmeli hatırlamaya yönelik olarak değerlendirmeler yapılır (6).

Kappa ve lambda hafif zincirlerin (klc ve llc) nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif süreçlerde hem serumda hem idrarda yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle demiyelinizan hastalıklar çalışma grubunda multiple skleroz hastalarında hastalık aktivitesi ile korele olarak yükseldiği gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı ile ilgili 2022 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer demansına sahip hastalarda kontrol grubuna göre klc düzeyinin llc düzeyine oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendiği belirtilmiştir (7).

Çalışmamız, 1 Mayıs 2024 – 1 Kasım 2024 tarihleri arasında Nöroloji Kliniği-demans polikliniğinde en az 1 yıldır takibi yapılan Alzheimer demans tanısına sahip hastalarla gerçekleştirildi. Hastalara poliklinik kontrollerinde sözel olarak kognitif testler uygulandı. Kognitif fonksiyon değerlendirmesinde SMMT ve MoCA testleri uygulandı. Laboratuvar çalışmalarıyla serum klc, serum llc, serbest klc, serbest llc, idrar klc ve idrar llc düzeyleri ölçüldü. Hastaların hafif zincir düzeyleri ile kognitif testleri arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS

Demans, Latince zihin anlamına gelen ‘mens’ kelimesinden köken almaktadır. Kelimenin başına olumsuzluk eki gelmesiyle birlikte zihnin yitirilmesi anlamına gelmektedir (8).

Demans sendromu; bellek, görsel-mekansal işlevler, dil, dikkat, praksi, gnozi, yürütücü işlevler gibi birden çok kognitif alanın ilerleyici kaybını yansıtmakta olup bireylerin mental retardasyonunu ya da düşük entelektüel kapasitesini kapsamı içerisine almamaktadır (4,9).

Demansta yer alan zihinsel fonksiyonlarda bozulma, GYA’yı bozmuş düzeyde olmalıdır. İşlevsel bozukluğun, kognitif bozulmaya sekonder olarak ortaya çıkması önemlidir (10). GYA’da herhangi bir işlev bozukluğuna yol açmayan ancak objektif verilerle kognitif yıkımın gösterildiği klinik tabloya hafif kognitif bozukluk (HKB) denilir. İşlevsel bozukluğa yol açmayan ve kognitif şikayetlerinin objektif olarak gösterilemediği durumdaki klinik tabloya ise subjektif kognitif bozukluk (SKB) adı verilir (3).

Demans sendromu, dünyada yaşlanan nüfusla beraber önemi artan bir toplum sağlığı sorunudur. Büyük kısmı Alzheimer hastalığı olmak üzere dünya genelinde 2006 yılında 26.6 milyon, 2013 yılında 35.6 milyon, 2019 yılında ise 44.2 milyon demans tanılı hasta bulunmaktadır (11). Her yıl yaklaşık olarak 4.6 milyon insana demans tanısı konulmaktadır. Bu sayının 2040 yılında 110 milyonu bulması beklenmektedir (12).

Demans hastalıkları, primer (nörodejeneratif) ve sekonder olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılmaktadır. Tüm demans olgularının %60-70’ini oluşturan Alzheimer hastalığının da yer aldığı grup olan primer demansların patogeneğinde nörodejenerasyon süreci mevcuttur (13). Zihinsel fonksiyonların oluşumunu sağlayan hipokampus, amigdala ve limbik sistemde kolinerjik kayıp, sinaps ve nöron kaybı, gliosis ve inflamasyon gibi bir takım patolojik süreçlerin sonunda en nihayetinde demans tablosu kliniğe yansımaktadır (14).

Sekonder demansa sebep olan faktörler arasında vasküler, inflamatuvar, travma, otoimmün, metabolik, enfeksiyöz veya neoplazik etiyolojiler yer almaktadır. AH'den sonra en sık izlenen demans tipi bir sekonder demans olan vasküler demans (VaD) olarak geçmektedir (13).

2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI

AH; hipokampus, amigdala ve kortekste görülen intraselüler nörofibriler yumaklar ve ekstraselüler amiloid plakların kademeli birikimi sonucu ortaya çıkan, en sık görülen nörodejeneratif demans hastalığıdır. Tipik AH, sinsli başlangıçlı, yavaş progresif seyirli olup genelde 65 yaş üzerinde görülmektedir (1). AH'de klinik tablo asemptomatik olarak başlar (2). İlerleyen süreçte subjektif kognitif yakınmalar görülmeye başlar. Şikayetlerin objektif hale gelip GYA'yı kısıtlayacak boyuta gelmesiyle demans sendromu ortaya çıkar (2,15).

2.2.1. Tarihçe

AH, Dr. Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında tanımlanmıştır. Auguste Deter isimindeki hastayı eşi gittikçe artan unutkanlık ve davranış değişiklikleri sebebiyle Dr. Alzheimer'a getirir (16). Dr. Alzheimer, 1906 yılında hastanın ölümünden sonra yaptığı otopside korteksin incelendiğini, korteksin üst katmanlarında senil plağı oluşturan küçük miliyer odakların olduğunu, bazı histopatolojik yöntemlerle ekstraselüler alanda plak birikimini ve intraselüler bölgede ise tau proteini içerikli nörofibriler yumakları tanımlayarak kendi ismini verdiği Alzheimer hastalığını postmortem hastada tanımlamıştır (17). Benzer tarihlerde Dr. Fischer tarafından yapılan otopsilerde amiloid plaklar tariflenmiş olup bunların inflamasyonla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (18).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde 2023 yılı itibariyle AH tanısı alan 55 milyon hasta bulunmaktadır. Bu sayının dünyada yaşlı nüfusun artması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşması, tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte 2030 yılında 80 milyon, 2050 yılında ise 150 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (19).

AH, 65 yaş öncesinde nadir görülmekle birlikte, 65-70 yaş aralığındaki nüfusta %5 sıklıkla görülür. Her 5 yılda bir risk 2 katına çıkar ve 90 yaşına gelindiğinde %50'ye kadar yükselir (20). En yüksek prevalans 8. dekatta görülmektedir. Ülkemizde gerçekleştirilen 'Türkiye Alzheimer Prevalans Çalışmasında' 70 yaş üzeri toplumda AH sıklığı %16 olarak saptanmıştır (21). Cinsiyete bağlı prevalans çalışmasında, AH'nin kadınlarda erkeklere göre yaşam beklentisinin fazla olması sebebiyle daha yüksek saptanmıştır (22,23). AH tanısı koyulduktan sonra ortalama yaşam süresi 10 yıldır (24,25).

2.2.3. Klinik Özellikler

AH, 3 aşamalı olarak ele alınmaktadır (26,27). Bunlar pre-klinik evre, prodromal evre ve demans evresidir. Hastalık boyunca bellek fonksiyonlarının zayıflaması en önemli unsurdur. Dil, dikkat, motor işlevler, yürütücü işlevler, vizyospasyal becerilerle beraber diğer kognitif fonksiyonların da eklenerek GYA'ya etki etmesi sonucu demans tablosu gelişmektedir (26,28). Hastalık seyri boyunca araya giren enfeksiyonlar, metabolik-elektrolit bozukluklar, cerrahi operasyonlar ve psikolojik stresör faktörler hastalığın hızlı progresyonuna sebep olabilmektedir.

Pre-klinik evre patolojik AH (AH-P) olarak da adlandırılmaktayken klinik evreler, klinik AH (AH-K) olarak adlandırılmaktadır. Pre-klinik evre 2 aşamadan oluşmaktadır (29). Öncelikle asemptomatik dönemde (AH-AS) hastalarda herhangi bir yakınma bulunmamaktadır. Sonrasında AH-subjektif kognitif bozukluk (AH-SKB) dönemi meydana gelmektedir. Yakınmaların objektif olarak dökümanite edilmesiyle prodromal dönem olarak bilinen hafif kognitif bozukluk (AH-HKB) evresine geçilir (30,31). Kognitif fonksiyonların kaybı GYA'yı etkilemeye başladığı dönemde demans evresine geçilmektedir. Demans evresi hafif, orta, ağır olmak üzere üç evreden oluşmaktadır (32). Hafif evrede; hastalar günlük işlerinde kısmen yardıma ihtiyaç duyarlar. Orta evre davranışsal problemlerin ortaya çıktığı dönem olup genellikle en uzun evredir. Hastalar günlük işler, özbakım ve iletişim kurmakta başkalarına muhtaçtırlar. Ağır evrede ise konuşma bozukluğu, yutma bozukluğu, hareketlerde kısıtlılık ileri boyutta olup hastalar yatağa bağımlıdırlar ve devamlı olarak bakıma muhtaçtırlar (33).

2.2.4. Risk Faktörleri

AH'de en önemli risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve genetik değiştirilemeyen risk faktörleri gösterilebilir (33). Sporadik AH vakalarında en önemli risk faktörü yaştır (34,35). 65 yaşından sonra risk her 5 yılda bir 2 katına çıkmaktadır (20). Risk 65 yaş üstünde %5 iken 85 yaş üzerinde %40'ın üzerine çıkmaktadır (36).

Kadın cinsiyet, erkek cinsiyete göre daha riskli bulunmuştur (37). Bunun sebepleri olarak kadınların yaşam beklentisinin daha fazla olması ve beyinde nörotrofik etki gösteren östrojen hormonun postmenapozal dönemde azalması gösterilmektedir. Erkeklerde testosteronun östrojene dönüşümü ile bu etki sürdürülmektedir (37). Aile öyküsü bulunan bireylerde, özellikle birinci derece akrabalarında AH öyküsü varsa risk aile öyküsü olmayanlara göre 2 kat artmaktadır (38). Birinci derece akrabalarında AH sıklığının fazla olması riski arttırmaktadır (39).

Apolipoprotein E ϵ 4 alleli taşımak en önemli genetik risk faktörüdür (40). Normal toplumda ApoE ϵ 4 allelinin sıklığı %20 iken, AH'de bu oran %40'a çıkmaktadır. β -amiloid prekürsör proteinini kodlayan amiloid prekürsör protein (APP) geni 21. kromozomda yer aldığından ailede Down sendromu öyküsü varlığı da riski 2-3 kat arttırmaktadır (41).

Değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanı sıra diyabet, hipertansiyon, obezite, hipotiroidi, depresyon, sigara, düşük eğitim düzeyi, sosyal ve fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörleri de AH'ye giden süreçte önem arz etmektedir (42–44).

2.2.5. Genetik

AH, sporadik, ailesel ya da otozomal dominant (OD) kalıtımla başlangıç gösterebilir. Basit Mendelyen OD kalıtım, tüm hastalık grubunun yaklaşık %1-2'sini içermektedir. Temel olarak OD geçişten 3 gen sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; 21. kromozomda bulunan amiloid prekürsör proteini (APP), 14. kromozomda bulunan presenilin-1 ve 1. kromozomda bulunan presenilin-2 genidir (45,46). OD geçişli olguların %80'inden presenilin-1, %5'inden presenilin-2, %15'inden APP geni sorumlu tutulmaktadır. OD geçişli hastalarda erken başlangıçlı AH görülmektedir (47,48).

Genetik faktörlerin doğrudan Mendelyen OD geçişle hastalığa sebep olmaları daha az sıklıkla görülmektedir. Sporadik olgularda polimorfizm yoluyla hastalığa yatkınlık oluşmaktadır. Sporadik AH'de görülen ve hastalığa yatkınlık oluşturan en önemli kalıtsal faktör ApoE ε4 alleli taşıyıcılığıdır (40). ApoE proteinini kodlayan gen 19. kromozomda yer almaktadır. Sporadik olgularda polimorfizm önemli bir risk faktörüdür (49).

Polimorfizm yoluyla yatkınlık oluşturan diğer genler arasında anjiotensin converting enzim (ACE), transferrin, clusterin, sortilin ilişkili reseptör, fosfatidilinozitol bağlayan klatrin aracılı protein yer almaktadır (49).

2.2.6. Patoloji

Makroskopik olarak incelendiğinde azalmış beyin hacmiyle birlikte geniş bir atrofi izlenir. Çoğunlukla temporoparietal bölgeler etkilenirken frontal kutuplarda da atrofi izlenebilmektedir. Kortikal atrofiye, hipokampal atrofi, ventriküler dilatasyon ve silvian fissür genişlemesi de eşlik edebilir (50).

AH histopatolojik açıdan temel olarak 2 adet proteinopati tablosundan oluşmaktadır. Hücresel protein, genetik ve çevresel etkenlerle üç boyutlu konformasyonunu değiştirerek kendi üzerine katlanır ve klirens dirençli hale gelir (50). Hücre dışında konumlanan nöritik plaklar (NP), amiloid β (Aβ) proteininin birikimiyle oluşur. Hücre içerisinde mikrotübül stabilize edici protein olan tauun hiperfosforile olmuş patolojik formu nörofibriler yumakları (NFY) oluşturur. AH-AS olgularında yapılan BOS incelemelerinde Aβ₄₂ proteini bulgularının tauya göre daha baskın saptanması amiloid patogenezinin daha önce ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (50).

Amiloid hipotezinin kaynağını oluşturan APP, transmembran bir proteindir (51). Öncelikle α-sekretaz ve β-sekretazlarla parçalanıp daha sonra γ-sekretazlar aracılığıyla 2 farklı protein parçacığı oluşturmaktadır. Aβ₄₂ proteini, β-sekretaz aktivitesi sonucundan oluştuğundan bu yolağa amiloidojenik yolak ismi verilmektedir (52). Aβ₄₂, amiloid plaklar üzerinde biriktiğinden BOS incelemesinde düşük bulunmaktadır. Bu durum amiloid işaretleyicili PET incelemesinde plak yükü ile korele ve uyumlu bulunmuştur (53).

NFY'lerin temel bileşenini hiperfosforile tau proteini oluşturmaktadır. Tau proteininin izoformuna, fosforilasyon durumuna göre aksonal iletkenliği kontrol eder. Birçok nöronal hasarda olduğu gibi AH'de de hem fosforile tau (p-tau) hem de total tau (t-tau) artış göstermektedir. AH için p-tau'nun daha özgül olduğu belirlenmiştir (54).

AH patogenezinin sorumlu A β ve tau proteini birikimi dışında nöron ve sinaps kaybı, nöroinflamasyon, nöronal morfolojik değişiklikler, asetilkolin başta olmak üzere diğer nörotransmitterlerin kaybı da patogenezinde sorumlu gösterilmektedir (55).

2.2.7. Laboratuvar

NIA-AA 2011 AH tanı kriterleri laboratuvar parametrelerini de tanıya dahil etmiş ve pre-klinik dönemdeki hastalarda tanıya imkan sağlamıştır. Biyoışaretleyiciler adı verilen bu parametreler biyokimyasal ve nörogörüntüleme biyoışaretleyicileri olarak sınıflandırılmıştır. Biyokimyasal biyoışaretleyiciler şu an için sadece BOS'ta çalışılabilmektedir (56). Ulaşımı daha kolay olan vücut sıvılarından plazma, oral, nazal, oküler sıvılarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

NIA-AA 2011 kriterlerinde biyoışaretleyiciler A β_{42} ve nörodejenerasyon belirteçleri olmak üzere 2'ye ayrılırken NIA-AA 2018 kriterlerinde AT(N) olarak 3'e ayrılmıştır (51,57). AH'de BOS A β_{42} düzeyinde %50'ye yakın azalma, p-tau ve t-tau düzeyi ise %300 oranında artış göstermektedir (56,58,59). Semptomatik AH hastalarında bu iki laboratuvar bulgusunun varlığı, hastalığın tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (60). BOS A β_{42} düzeyinin düşük saptanmasının sebebi olarak A β_{42} proteininin amiloid plaklar üzerinde birikmesi olarak gösterilmiştir.

Serebral NFY yükünü p-tau göstermektedir. Otopsiyle elde edilen neokortikal yumak miktarı, p-tau düzeyiyle korele seyretmektedir. T-tau düzeyleri nörodejenerasyonun yoğunluğunu göstermektedir ve non-spesifiktirler. Travma, inme, ensefalit olgularında nöronal hasarın derecesine bağlı olarak da t-tau artarken p-tau normal düzeyde seyretmektedir (61). P-tau seviyeleri AH için daha spesifik değerler vermektedir.

BOS'ta A β ₄₂ pozitifliği veya amiloid PET ile amiloid birikiminin saptanması "A pozitifliği" olarak adlandırılır. BOS'ta p-tau pozitifliği veya tau PET çekimi ile tau birikiminin tespit edilmesi "T pozitifliği" anlamına gelir. Ayrıca, anatomik MR görüntülemeye atrofisi, FDG-PET'te hipometabolizma veya BOS'ta total tau pozitifliğinin varlığı ise "N pozitifliği" olarak değerlendirilir (51). Bu üç biyoışaretleyici grubuna dayalı olarak sekiz farklı biyoışaretleyici profili tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. AT(N) sınıflamasına göre AH evrelemesi

	Biyoışaretleyici kategorisi	AT(N) profili	Kognitif evre		
			Kognitif Olarak Etkilenmemiş	Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)	Demans
Biyoışaretleyici Profili	Normal AH biyoışaretleyicileri	A-T-(N)-	Normal AH biyoışaretleyicileri kognitif olarak etkilenmemiş	Normal AH biyoışaretleyicileri ile birlikte HKB	Normal AH biyoışaretleyicileri ile birlikte demans
	Alzheimer sürekliliği	A+T-(N)-	Preklinik Alzheimer patolojik değişikliği	Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte HKB	Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte demans
		A+T+(N)-	Preklinik Alzheimer hastalığı	Alzheimer hastalığı ile birlikte HKB	Alzheimer hastalığı ile birlikte demans
		A+T+(N)+			
		A+T-(N)+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği kognitif olarak etkilenmemiş	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte HKB	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte demans
	Non-Alzheimer patolojik değişiklik	A-T+(N)-	Non-Alzheimer patolojik değişiklik kognitif olarak etkilenmemiş	Non-Alzheimer patolojik değişiklik ile birlikte HKB	Non-Alzheimer patolojik değişiklik ile birlikte demans
		A-T-(N)+			
		A-T+(N)+			

2.2.8. Radyoloji

Demans sendromu tanısında anamnez, muayene, nöropsikometrik değerlendirmelerden sonra malignite, subdural-epidural hematoma, normal basınçlı hidrocefali gibi olasılıkları dışlamak amacıyla öncelikle nörogörüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) incelemelerine başvurulmaktadır (62). MR çözünürlüğü BT'ye göre daha iyi olduğundan biyoışaretleyici olarak kullanılmaktadır (63). Gereklik halinde florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) de tercih edilmektedir.

Tipik bellek bozukluğuyla seyreden AH'de yapısal MR'da mediyal, bazal ve lateral temporal loblarda ve mediyal parietal kortekste atrofi görülmektedir (64). Hipokampal atrofi kognitif bozulmayla korele olup atrofının boyutu T1 ağırlıklı koronal kesitlerle değerlendirilebilir. Mediyal temporal lob atrofisi (MTA) görsel skorlamasında, koronal T1 ağırlıklı görüntülerde hipokampal atrofi 1-4 arası derecelendirilmektedir.

Fonksiyonel MR (fMR), beyin belirli bir bölgesindeki vasküler oksijenlenme seviyesine bağlı sinyalleri ölçen dinamik bir görüntüleme yöntemidir (65). fMR, AH'nin çok erken dönemde tanısı için kullanılabilir ancak şu an rutin pratikte olmayıp çalışma aşamasındadır.

FDG-PET ve SPECT beyni fonksiyonel açıdan değerlendiren görüntüleme yöntemleridir (66). Özellikle nörodejeneratif hastalıklarda tanısal olarak kullanılabilir. AH'de klinik duruma göre hipokampus, posterior singulat veya kortikal bölgelerde FDG-PET ile glikoz metabolizması etkilenmesine bağlı olarak hipometabolizma izlenirken, SPECT'te hipoperfüzyon izlenmektedir. FDG-PET'te belirli bölgelere lokalize hipometabolizma olması AT(N) sınıflamasında nörodejenerasyon (N) belirteci olarak kabul edilmektedir (67).

2.2.9. Tanı

AH klinik tanısında, hastadan ve yakınından detaylı anamnez alınması ve sonrasında yakın bellek, dikkat, dil, yönelim, yürütücü işlevler, praksi, gnozi gibi kognitif fonksiyonları değerlendirmek üzere nöropsikolojik testler yapılması ön planda yer almaktadır (66). Çekirdek tanı kriterlerinde en az 2 kognitif veya davranışsal alanda bozulmanın olması ve hastanın işlevselliğinin bozulmuş olması gerekmektedir (67).

Ayırıcı tanıda demansa sebep olabilecek diğer sebeplere yönelik olarak incelemeler yapılmalı ve özellikle tedavi edilebilir demans nedenlerinden ayırt edilmelidir. AH kesin tanısı, patolojik tanı ile koyulur.

AH tanısına günümüz pratiğinde histopatolojik yöntemlerle ulaşılması mümkün değildir. Bu amaçla hastalarda klinik tanıya yönelik olarak nöropsikolojik testlerin yanı sıra bir takım laboratuvar ve radyolojik yöntemler geliştirilmiştir. Nöropsikolojik testler, biyoişaretleyiciler ve nörogörüntüleme ile desteklenmektedir.

Uluslararası Çalışma Grubu (IWG), ilk kez 2007 yılında klinik özelliklerle beraber MR, FDG-PET ve BOS biyoışaretleyicileri de destekleyici bulgular olarak tanı kriterlerine eklemiştir (68).

Yaşlılık Enstitüsü-Amerikan Alzheimer Derneği (NIA-AA) 2011'de AH'nin 3 evresi için ayrı tanı kriterleri geliştirmiştir. AH-AS, HKB ve demans evresinin her biri için ayrı tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu şekilde asemptomatik seyirli bir hastanın biyoışaretleyicilerin kullanımıyla tanısı mümkün olmuştur. Yine AH'nin tipik amnestik sunumuyla beraber görsel-mekansal, dil, yürütücü işlev bozukluğu gibi atipik klinik sunumlar tanı kriterlerine dahil edilmiştir (57).

IWG-2 tanı kriterleriyle tipik, atipik ve tipik amnestik tutulumla beraber serebrovasküler hastalık veya Lewy cisimcikli demansın klinik sunumuyla beraber görülebilen karma klinik sunumlar için ayrı tanı kriterleri 2014 yılında önerilmiştir. Biyoışaretleyiciler destekleme kriteri olmaktan çıkarılıp klinik özelliklerle beraber zorunlu tanı kriteri haline getirilmiştir (69).

Biyoışaretleyicilerin yaygın kullanımıyla beraber NIA-AA tarafından ortak bir sınıflandırma yapmak amacıyla 2018 yılında yeni kriterler geliştirilmiştir (70,71). Amiloid birikimi belirteçleri, tau birikimi belirteçleri ve nörodejenerasyon belirteçlerini içeren AT(N) sınıflaması kullanılmaya başlanmıştır. AT(N) sınıflaması ile 8 farklı biyoışaretleyici profil oluşturulmuştur (Tablo 1).

2.2.10. Tedavi

AH tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik olmak üzere 2 kategoride ele alınabilir. Farmakolojik tedavilerde geleceği şekillendirecek olan tedaviler de mevcuttur.

Kognitif semptomatik tedavide, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve N-metil D-aspartat (NMDA) antagonisti olan memantin güncel tedavinin ana unsurlarıdır. Kolinesteraz inhibitörleri, sinapslarda yer alan asetilkolinin yıkımını engellemeyi ve kolinerjik aktiviteyi devam ettirmeyi sağlamaktadır (72). FDA onaylı kolinesteraz inhibitörleri; donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Her üç ilaç için de kognisyon, davranışsal bulgular, GYA üzerine orta düzeyde bir etkinlik söz konusudur (73). Memantin, orta ve ağır evredeki AH için onay almıştır. Düşük afinite ve hızlı kinetiği nedeniyle yüksek konsantrasyondaki glutamat

salınımında presinaptik nöronun depolarizasyonuna izin verir. AH'deki glutamata bağlı hipereksitabiliteyi ve dolayısıyla nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (74).

Aducanumab, AH kullanımı için onay almış amiloid- β 'ya karşı etkili bir insan monoklonal antikorudur. Yapılan çalışmaların dörtte üçünde amiloid yükünü kesin olarak azalttığı gösterilmiştir. FDA tarafından hastalığı modifiye edici tedavi olarak kabul edilen ilk ilaç olmuştur. Aducanumab, doza bağlı olarak amiloid ile ilişkili serebral ödem ve intraserebral hemoraji riski taşımaktadır (75).

Hastalığı modifiye edici tedavilerin amaçları; amiloid- β agregasyonunu modüle etmek, amiloid- β_{42} üretimini ve amiloid plak yükünü azaltmak olarak belirlenmiştir. Tau agregasyon modülatörleri yeni çalışılmaya başlanmış bir gruptur. Tau temizlemesini sağlayan immunoterapik ajanlar umut bağlanan ilaçlardır (76).

Non-kognitif semptomatik tedavide, AH'de sık görülen depresyon ve anksiyete gibi duygu durum bozukluklarında SSRI grubu ilaçlar, duloksetin, venlafaksin gibi nöradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörleri kullanılmaktadır (77). Hezeyan, halüsinasyon, ajitasyon gibi psikotik belirtilerin başladığı durumlarda atipik nöroleptikler öncelikle tercih edilebilir (78). Paliperidol kilo aldırması, sedatif etkisi olmaması sebebiyle tercih edilebilir. Ketiapin, geniş güvenlik aralığı sebebiyle sık tercih edilmektedir. İnsomni tedavisinde trazodon, mirtazapin yatmadan 1 saat önce verilebilir. Sirkadiyen ritmi düzenlemek amacıyla melatonin kullanılabilir. Melatonin reseptör agonisti özelliği bulunan ramelteon da tercih edilen ajanlardandır (79).

Farmakolojik olmayan tedavide, hastaların kognitif fonksiyonlarının kaybını engelleyici, GYA'da bağımsız olabilecek, yaşam kalitesini artırıcı bazı tedavi yöntemlerini içermektedir. Bilişsel tedavi bunlardan biri olup hafif-orta evre AH'de zihinsel performansı arttırabileceği belirtilmektedir. Aritmetik problemler, görüntülerin hatırlanması, tamamlanması gereken alıştırmalar yapılmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri arasında gerçeklik yönelimi, kognitif stimülasyon tedavisi, validasyon, hatırlama yer almaktadır (80).

2.3. KOGNİTİF TESTLER

Standardize mini mental test, kognitif bozukluğun evresini ve gidişatını değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş bir tarama testidir. Kısa sürede kolay bir şekilde uygulanması, maliyetinin düşük olması sebebiyle klinik takiplerde sıkça kullanılmaktadır. Dikkat, bellek, yönelim, lisan, yürütücü işlevler, hesap yapma, görsel-mekansal becerileri değerlendiren birtakım sorulardan oluşmaktadır (81). Oryantasyon 10 puan, hesap yapma ve dikkat 3 puan, kayıt hafızası 3 puan, hatırlama 3 puan, lisan 8 puan ve vizyospasyal işlevler 1 puan olup toplamda 30 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Okur-yazar olmayanlar için modifikasyonu mevcuttur. SMMT puanlarına göre 19-24 puan arası hafif, 10-19 puan arası orta, <10 puan ise ağır evre olarak kabul edilmektedir. SMMT'nin AH prevalans çalışmasında demansı belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi %75 olarak belirlenmiştir (82).

Montreal bilişsel değerlendirme testi, 1996 yılında Montreal'de hafif kognitif bozukluk tanısı amacıyla oluşturulmuş bir tarama testidir. MoCA'da değişik bilişsel işlevler değerlendirilmektedir (83). İz sürme testi 1 puan, küp ile görsel yapılandırma becerileri 1 puan, saat ile görsel yapılandırma becerileri 3 puan, isimlendirme 3 puan, dikkat testi 6 puan, gecikmeli hatırlama 5 puan, cümle tekrarı 2 puan, sözel akıcılık 1 puan, yönelim 6 puan ve soyut düşünme 2 puan olmak üzere 30 puan üzerinden değerlendirilir. 21 puan ve daha üstü normal olarak kabul edilmektedir. Dikkat testi toplamda 6 puan üzerinden değerlendirilmekte olup bunlar; ileriye doğru sayma 1 puan, geriye doğru sayma 1 puan, uyanıklık 1 puan, seri olarak yedişer çıkartma 3 puan almaktadır (84,85).

2.4. KAPPA VE LAMBDA HAFİF ZİNCİRLER (KLC ve LLC)

Klc ve llc, immun sistemin antikorları olan immunglobulinlerin yapısında bulunan zincir türleridir. İmmunglobulinler, birbirlerine disülfid köprüleri ve nonkovalent bağlar ile bağlanan iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşan heterojen glikoproteinlerdir. Hem ağır zincir hem de hafif zincirde sabit ve değişken bölgeler vardır. Hafif zincirdeki sabit bölgeler, immunglobulin tipini belirlemekte olup kappa ya da lambda olarak adlandırılmaktadır (86).

İmmunglobulinler plazma hücrelerinden sentez edilirler. Lambda hafif zincir üreten hücrelerin yaklaşık 2 katı kadar klc üreten hücre vardır. Kappa monomerik, lambda dimerik yapıda bulunur. Kappa molekül ağırlığı 25 kDa, lambda ise 50 kDa'dır. Lambda molekülünün renal klirensi, kappa molekülüne göre daha yavaştır (86).

Normalde, sağlıklı bireylerde serumda klc ve llc birlikte bulunur. Bu zincirlerin oranı genellikle belirli bir denge içindedir; kappa zincirleri, lambda zincirlerine oranla genellikle daha fazla bulunur. Normal serumda klc/llc oranı 0,26 ile 1,65 arasında değişmektedir. Klc ve llc'nin serumdaki seviyeleri, B hücrelerinin aktivitesine ve immun yanıtın durumuna bağlı olarak değişebilir. İdrarda, seruma göre daha düşük seviyelerde klc ve llc bulunur. Normalde, idrarda hafif zincirlerin miktarı çok düşük olmalıdır. Ancak bazı durumlarda, özellikle B hücrelerinin aşırı aktive olduğu durumlarda (örneğin, multipl miyelom gibi), idrarda klc ve llc artabilir (86,87).

CD19 ve CD20, B lenfositlerin yüzeyinde antijen görevi gören proteinlerdir. CD19, B hücrelerinin aktive edilmesi ve farklılaşmasında görev alır. CD20, B hücrelerinin yüzeyinde hücre aktivasyonunda rol oynayan bir proteindir (88).

Nöroinflamasyonla seyreden ve immunitenin etkili olduğu birçok hastalıkta da klc ve llc düzeylerinin hastalık aktivitesi ve prognozu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle multipl skleroz hastalarında B hücrelerinin miyelin proteinlerine karşı oluşturduğu antikorlar sebebiyle hafif zincirlerin de arttığı gösterilmiştir (88).

Merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmun ve inflamatuvar hastalıklarında serum ve idrar hafif zincir düzeyleriyle hastalık şiddeti ve progresyonu arasında klinik olarak anlamlı bulgular izlenmiştir. Nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer hastalığında yapılan bir çalışmada serum klc/llc oranının klinik gidişat hakkında bilgi verdiği belirtilmiştir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, 1 Mayıs 2024 - 1 Kasım 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği demans polikliniğinde takip edilen Alzheimer hastalığı tanısı olan hastalar ile gerçekleştirildi. Hasta grubunda 30 kadın, 20 erkek bulunmaktaydı. Çalışmaya herhangi bir bilişsel yakınması olmayan 31 kadın, 19 erkek gönüllü alındı. 50 hasta ve 50 kontrol olmak üzere toplamda 100 katılımcı prospektif yöntemle değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara veya yasal vasilerine çalışmanın amacı ve yöntemi tüm ayrıntılarıyla anlatıldı ve bilgilendirilmiş onam formu (Ek 1) alındı. Hasta seçiminde aşağıda bulunan dahil etme ve dışlama kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- Alzheimer demansı tanısı olan hastalar
- En az 1 yıl düzenli takibi yapılmış hastalar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Son 4 hafta içerisinde geçirilmiş enfektif hastalığı bulunanlar
- AH dışında dejeneratif merkezi sinir sistemi hastalığı bulunanlar
- Alzheimer tipi demansla birlikte ek vasküler vb. diğer demansları olanlar
- Ek kognitif bozukluk yapabilecek hematolojik patolojisi, hormonal bozukluğu, vitamin eksikliği olanlar

3.2. HASTA DEĞERLENDİRME

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve kriterleri karşılayan hastaların demografik ve klinik bilgilerinin kaydedilmesi amacıyla hasta kayıt formu (Ek 2) oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, sigara kullanımı, kronik hastalık varlığı, aile öyküsü, ilaç kullanımı, Alzheimer hastalığı tanı tarihi bilgileri kaydedildi.

Hastalara poliklinik kontrollerinde kognitif testler uygulandı. Kognitif fonksiyon değerlendirmesinde “standardize mini mental test” (SMMT) ve “Montreal bilişsel değerlendirme testi” (MoCA) uygulandı. Laboratuvar tetkiklerinde serum klc, serbest klc, idrar klc ve serum llc, serbest llc, idrar llc düzeyleri bakıldı. Hafif zincir düzeyleri ile kognitif testleri arasındaki ilişki araştırıldı. İlave olarak laboratuvar tetkiklerinde hemogram, üre, kreatinin, tiroid stimulan hormon (TSH), T4, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), B12 vitamini, 25-OH D vitamini, immunglobulin, CD19 ve CD20 düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar araştırıldı. İmmunglobulinler, CD19 ve CD20 düzeylerinin bilişsel testlerle ve hafif zincir düzeyleriyle ilişkisi araştırıldı. Bilişsel testlerle laboratuvar tetkikleri eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

3.2.1. Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Katılımcılara, Ek-3’te belirtilen standardize mini mental test uygulandı. Test, geriatrik değerlendirmelerin yapıldığı, uygun şartların sağlandığı gerontoloji odasında bir nöroloji hekimi ya da gerontolog tarafından uygulandı. Eğitim düzeyi yeterli olmayan hastalara eğitimsiz hastalar için revize edilen SMMT uygulandı. Dikkat, bellek, yönelim, lisan, yürütücü işlevler, hesap yapma, görsel-mekansal becerileri değerlendiren on bir sorudan oluşan bu testte 19-24 puan arası hafif, 10-19 puan arası orta, <10 puan ise ağır evre olarak değerlendirildi. İleri evre AH olan hastalarda test kısıtlı olarak uygulanabildi. SMMT sonrasında hastalara Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testi yapıldı.

3.2.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)

Katılımcılara, SMMT sonrasında Ek-4’te belirtilen Montreal bilişsel değerlendirme testi uygulandı. MoCA testi ile hastalarda hesaplama, yönelim dikkat, bellek, lisan, konsantrasyon, yürütücü işlevler, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce gibi değişik bilişsel işlevler değerlendirildi. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30 olup 21 puan

ve daha üstünde alınan puan normal olarak değerlendirildi. İleri evre AH olan, eğitim düzeyi yeterli olmayan ve teste koopere olamayan hastalarda kısıtlı olarak uygulanabildi.

3.2.3. Kappa ve Lambda Hafif Zincir (Klc ve Llc) Düzeyleri

SMMT ve MoCA testleri uygulandıktan sonra hastalara aynı gün içerisinde serumda total klc, serbest klc, total llc ve serbest llc düzeyleri bakıldı. Katılımcılara idrar toplama kapları verildi. Testlerin uygulandıktan sonraki sabah ilk idrarlarını lavaboya yapmaları sonrasında kaba biriktirmeleri gerektiği belirtildi. 24 saat boyunca idrar toplandı ve zaman kaybetmeden gün içerisinde numune laboratuvara bırakıldı. Bazı hastalarda kooperasyon kısıtlılığından dolayı 24 saatlik idrar testi sınırlı olarak değerlendirilebildi. Serum ve idrar numunelerinde hafif zincir düzeyleri nefelometri yöntemi kullanılarak ölçüldü. Serumdaki total hafif zincirler için g/L birimi kullanılırken, serbest hafif zincirler ve idrar hafif zincirleri için mg/L birimi kullanıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da ortanca (interquartile range: %25-%75) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına, histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre karar verildi. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmamasına göre bağımsız gruplarda t-testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler karşılaştırılırken Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki doğrusal ilişki için normal dağılım olup olmamasına göre Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısına ve anlamlılığına bakıldı. Korelasyon katsayısı 0 ile ±0,19 arasında ise çok zayıf ilişki, 0,2-0,39 arasında ise pozitif (-ise: negatif) yönde zayıf ilişki, 0,4 ile 0,59 arasında ise pozitif (- ise: negatif) yönde orta düzeyde ilişki, 0,6-0,79 ise güçlü düzeyde (- ise: negatif) ilişki, 0,8-1,0 arasında ise pozitif (-ise: negatif) yönde ise çok güçlü ilişki olduğu kabul

edildi (Evans, 1996). İki yönlü p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistikler R versiyon 4.0.0 ile yapıldı.

4.BULGULAR

Hasta grubunda 30 kadın, 20 erkek hasta olup %60 kadın, %40 erkek dağılım göstermektedir. Kontrol grubunda 31 kadın,19 erkek bulunmakta olup %62 kadın, %38 erkek ile hasta grubuyla benzer dağılım izlendi. Hasta yaş grubu 64 ve 84 yıl (ort: 72,6±7,56 yıl), kontrol grubunda ise 60 ve 91 yıl (ort: 71,5±7,11 yıl) arasında değişmekteydi ve benzerlik göstermekteydi. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. 48 hasta ilaç kullanmakta olup 30 (%60) kişi donepezil, 11 (%22) kişi donepezil ve memantin kombinasyonu, 3 (%6) kişi memantin, 2 (%4) kişi rivastigmin, 1 (%2) kişi ise memantin ve rivastigmin kombinasyonu kullanmaktaydı.

Tablo 2. AH tanısı bulunan hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	P	N
	N=50	N=50		
	Ort.(SD)(Min-Max)	Ort.(SD)(Min-Max)		
Yaş (yıl)	72,6 (7,56) (61-83)	71,5 (7,11) (60-84)	0,34	100
Cinsiyet:			p>0,99	100
E	20 (40,0%)	19 (38,0%)		
K	30 (60,0%)	31 (62,0%)		

(**Ort:** Ortalama, **SD:**Standart Sapma, **Min-Max:** En düşük ve en yüksek değerler)

Hasta ve kontrol gruplarına kognitif testlerden SMMT ve MoCA testleri uygulanmış olup birbirleriyle posthoc analizlerle karşılaştırıldı. Tablo 3’de gösterildiği üzere hasta grubunda SMMT 17,5 [14,2-21,0] puan, kontrol grubunda SMMT 27,0 [25,2-28,0] puan olarak saptandı ve hasta grubunda anlamlı olarak düşük izlendi ($p<0,001$). Hasta grubunda MoCA testi 9,00 [7,00-13,8] puan, kontrol grubunda 23,0 [20,2-26,8] puan olarak saptandı ve yine hasta grubunda anlamlı olarak düşük izlendi ($p<0,001$).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda kognitif testlerin karşılaştırılması

	Hasta <i>N=50</i>	Kontrol <i>N=50</i>	P	N
	Ort.[<i>IR</i> 25-75%]	Ort.[<i>IR</i> 25-75%]		
SMMT	17,5 [14,2-21,0]	27,0 [25,2-28,0]	<0,001	100
MoCA	9,00 [7,00-13,8]	23,0 [20,2-26,8]	<0,001	100

(**Ort:** Ortalama, **IR 25-75%:** Interquartile range %25-75)

Hasta ve kontrol gruplarına kognitif testler sonrasında laboratuvar testlerinden serum klc, serbest klc, 24 saatlik idrarda klc, serum llc, serbest llc ve 24 saatlik idrarda llc düzeyleri çalışıldı. Elde edilen sonuçlardan serbest klc/llc, serum klc/llc ve idrar klc/llc oranları hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında serum ve idrarda klc ve llc düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P	N
	<i>N=50</i>	<i>N=50</i>		
	<i>Ort. (SD)</i> <i>[IR 25-75%]</i>	<i>Ort. (SD)</i> <i>[IR 25-75%]</i>		
Serum klc (g/L)	2,62 (0,74)	2,47 (0,53)	0,245	100
Serbest klc (mg/L)	21,0 [15,2-29,8]	21,0 [18,0-28,5]	0,841	100
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-7,22]	6,81 [6,81-6,81]	0,502	100
Serum llc (g/L)	1,44 [1,17-1,81]	1,39 [1,24-1,65]	0,791	100
Serbest llc (mg/L)	22,0 [17,2-34,8]	21,0 [17,0-29,8]	0,526	100
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,921	100
Serum klc/ llc oranı	1,81 [1,49-2,00]	1,65 [1,52-1,94]	0,508	100
Serbest klc/llc oranı	0,96 [0,83-1,10]	0,98 [0,82-1,13]	0,817	100
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-1,93]	1,82 [1,82-1,82]	0,544	100

(**Ort:** Ortalama, **SD:** Standart sapma, **IR 25-75%:** Interquartile range %25-75)

Hasta grubunda klc ve llc düzeyleriyle SMMT ve MoCA puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde serum klc ile SMMT arasında negatif yönde zayıf korelasyon ($p=0,01$), serum llc ile SMMT puanı arasında negatif yönde zayıf korelasyon ($p=0,01$), serbest llc ile SMMT ve MoCA puanları arasında negatif yönde zayıf korelasyon ($p=0,01$, $p=0,02$), serbest klc/llc oranı ve MoCA puanları arasında pozitif yönde zayıf korelasyon ($p=0,02$) izlendi. SMMT ile MoCA puanları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Klc ve llc düzeylerinin SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonu

		Korelasyon katsayısı	P
Serum klc	SMMT	-0,34	0,01
Serbest klc	SMMT	-0,26	0,06
İdrar lc	SMMT	-0,15	0,31
Serum llc	SMMT	-0,34	0,02
Serbest llc	SMMT	-0,39	0,01
İdrar llc	SMMT	-0,12	0,39
Serum klc/llc oranı	SMMT	-0,06	0,70
Serbest klc/llc oranı	SMMT	0,23	0,11
İdrar klc/llc oranı	SMMT	-0,13	0,35
Serum klc	MoCA	-0,25	0,08
Serbest klc	MoCA	-0,17	0,24
İdrar klc	MoCA	-0,11	0,43
Serum llc	MoCA	-0,21	0,15
Serbest llc	MoCA	-0,32	0,02
İdrar llc	MoCA	-0,14	0,33
Serum klc/llc oranı	MoCA	-0,13	0,36
Serbest klc/llc oranı	MoCA	0,32	0,02
İdrar klc/llc oranı	MoCA	-0,10	0,48
SMMT	MoCA	0,91	<0,001

Hasta grubunda erkek ve kadın hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında serum llc ve serbest llc düzeylerinin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek seyrettiği saptandı (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,014$). Diğer hafif zincir düzeylerinde ve SMMT- MoCA testlerinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda hafif zincir düzeylerinin ve kognitif testlerin kadın ve erkek hastalarda karşılaştırılması

	E	K	P	N
	N=20	N=30		
	Ort.[IR 25-75%]	Ort.[IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	3,00 [2,38-3,36]	2,26 [2,00-3,00]	0,063	50
Serbest klc (mg/L)	24,0 [18,2-42,0]	23,0 [14,2-26,0]	0,073	50
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-12,1]	6,81 [6,81-6,81]	0,076	50
Serum llc (g/L)	1,58 [1,42-2,00]	1,35 [1,15-1,63]	0,021	50
Serbest llc (mg/L)	28,5 [21,5-37,2]	19,5 [16,0-26,0]	0,014	50
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,057	50
Serum klc/ llc oranı	1,70 [1,47-1,95]	1,88 [1,53-2,03]	0,417	50
Serbest klc/llc oranı	0,90 [0,80-1,11]	1,00 [0,84-1,09]	0,383	50
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-2,73]	1,82 [1,82-1,82]	0,089	50
SMMT	15,0 [12,8-18,8]	18,0 [15,2-21,8]	0,067	50
MoCA	8,00 [6,75-13,5]	10,5 [7,25-13,8]	0,422	50

Kontrol grubunda kadın ve erkek hastalar birbirleri ile karşılaştırıldığında serum klc, serbest klc, serum llc, serbest llc düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (sırasıyla p=0,033, p=0,042, p=0,037, p=0,012). Diğer hafif zincir düzeylerinde ve SMMT- MoCA testlerinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunda hafif zincir düzeylerinin ve kognitif testlerin kadın ve erkek hastalarda karşılaştırılması

	E	K	P	N
	N=19	N=31		
	Ort.[IR 25-75%]	Ort.[IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	2,48 [2,34-2,8]	2,36 [2,02-2,64]	0,033	50
Serbest klc (mg/L)	24,0 [19,8-28,0]	19,0 [15,8-26,0]	0,042	50
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-10,3]	6,81 [6,81-6,81]	0,427	50
Serum llc (g/L)	1,58 [1,08-1,76]	1,43 [1,21-1,51]	0,037	50
Serbest llc (mg/L)	26 [18,5-34,8]	18,5 [16,0-30,0]	0,012	50
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,154	50
Serum klc/ llc oranı	1,64 [1,55-1,93]	1,5 [1,46-1,97]	0,529	50
Serbest klc/llc oranı	1,04 [0,84-1,11]	0,94 [0,85-1,15]	0,904	50
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-2,29]	1,82 [1,82-1,82]	0,500	50
SMMT	28,0 [23,4-28,7]	27,5 [24,1-28,8]	0,142	50
MoCA	24,00 [20,5-26,7]	23,5 [20,8-26,2]	0,520	50

Hasta grubunda, yaş ile klc ve llc düzeylerinin ve kognitif testlerin arasındaki ilişki değerlendirildi. Yaş artışıyla serbest llc ile idrar llc düzeyleri pozitif yönde zayıf korele olarak değerlendirildi ve anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p=0,01$, $p=0,01$). Yaş ile serbest klc/llc oranında negatif yönde orta düzeyde korelasyon izlendi ($p<0,001$). Diğer klc ve llc düzeylerinin ve kognitif testlerin yaş ile anlamlı olarak herhangi bir ilişkisi izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda yaş ile klc-llc düzeylerinin ve kognitif testlerin korelasyonu

		Korelasyon katsayısı	P
Yaş	Serum klc (g/L)	-0,04	0,80
Yaş	Serbest klc (mg/L)	0,10	0,48
Yaş	İdrar klc (mg/L)	0,17	0,23
Yaş	Serum llc (g/L)	0,09	0,52
Yaş	Serbest llc (mg/L)	0,36	0,01
Yaş	İdrar llc (mg/L)	0,36	0,01
Yaş	Serum klc/llc oranı	-0,19	0,18
Yaş	Serbest klc/llc oranı	-0,46	<0,001
Yaş	İdrar klc/llc oranı	0,15	0,30
Yaş	SMMT	-0,24	0,10
Yaş	MoCA	-0,23	0,11

Kontrol grubunda, yaş ile klc ve llc düzeylerinin ve kognitif testlerin arasındaki ilişki değerlendirildi. Yaş artışıyla klc ve llc düzeylerinin ve kognitif testlerin anlamlı olarak herhangi bir ilişkisi izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol grubunda yaş ile klc-llc düzeylerinin ve kognitif testlerin korelasyonu

		Korelasyon katsayısı	P
Yaş	Serum klc (g/L)	-0,08	0,70
Yaş	Serbest klc (mg/L)	0,13	0,45
Yaş	İdrar klc (mg/L)	0,22	0,36
Yaş	Serum llc (g/L)	0,14	0,74
Yaş	Serbest llc (mg/L)	0,33	0,07
Yaş	İdrar llc (mg/L)	0,24	0,43
Yaş	Serum klc/llc oranı	-0,21	0,23
Yaş	Serbest klc/llc oranı	-0,28	0,17
Yaş	İdrar klc/llc oranı	0,25	0,21
Yaş	SMMT	-0,14	0,10
Yaş	MoCA	-0,19	0,16

AH tanılı hastaların, hastalık sürelerine göre klc ve llc düzeyleri ve kognitif testleri ile karşılaştırılması yapıldı. Hastalık süreleri 5 yıldan az ve 5 yıl ve üzeri olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalık süresi <5 yıl olan grupta 37 hasta, >=5 yıl olan grupta ise 13 hasta vardı. Posthoc analizlerde gruplar arası karşılaştırmada gruplar arası klc ve llc düzeylerinde ve kognitif testlerde herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. AH hastalık süresinin, klc-llc ve kognitif testlerle ilişkisi

	<5 yıl	>=5 yıl	P	N
	N=37	N=13		
	Ort. [IR 25-75%]	Ort. [IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	2,46 [1,92-3,10]	3,05 [2,38-3,32]	0,092	50
Serbest klc (mg/L)	21,0 [15,0-27,0]	20,5 [18,5-35,2]	0,514	50
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-7,33]	6,81 [6,81-6,81]	0,414	50
Serum llc (g/L)	1,41 [1,17-1,68]	1,58 [1,16-2,08]	0,231	50
Serbest llc (mg/L)	22,0 [16,0-29,0]	25,0 [21,2-35,8]	0,279	50
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,479	50
Serum klc/ llc oranı	1,80 [1,45-1,98]	1,81 [1,59-2,07]	0,317	50
Serbest klc/llc oranı	1,00 [0,83-1,19]	0,88 [0,79-1,02]	0,222	50
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-1,95]	1,82 [1,82-1,82]	0,398	50
SMMT	18,0 [15,0-21,0]	16,0 [8,25-18,8]	0,179	50
MoCA	10,0 [7,00-14,0]	7,50 [3,00-13,0]	0,230	50

Hasta ve kontrol gruplarına serumda rutin olarak çalışılan hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, AST, ALT, üre, kreatinin, TSH, T4, 25-OH D vitamini ve B12 vitamini düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında posthoc yöntemle yapılan karşılaştırmada ALT (p=0,005) düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü ve B12 vitamini

($p<0,001$) düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek izlendi. Diğer laboratuvar bulgularında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında rutin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması
(AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, 25-OH D: 25-Hidroksi D vitamini)

	Hasta	Kontrol	P	N
	<i>N=50</i>	<i>N=50</i>		
	<i>Ort. (SD)</i> <i>[IR 25-75%]</i>	<i>Ort. (SD)</i> <i>[IR 25-75%]</i>		
Hemoglobin (g/dL)	13,0 (1,38)	13,2 (1,83)	0,589	100
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	6,92 [5,91-7,96]	7,41 [6,28-8,93]	0,157	100
Platelet($10^3/\mu\text{l}$)	216 [191-258]	238 [197-288]	0,150	100
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	4,20 [3,49-5,19]	4,61 [3,70-5,60]	0,304	100
Nötrofil (%)	61,1 [55,6-67,9]	60,4 [53,8-65,2]	0,326	100
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$)	1,97 [1,56-2,31]	2,27 [1,75-2,74]	0,087	100
Lenfosit (%)	28,3 (8,48)	29,9 (8,21)	0,340	100
AST (U/L)	18,6 [15,2-22,2]	17,4 [16,0-21,4]	0,934	100
ALT (IU/L)	13,8 [9,88-17,2]	16,4 [13,2-20,0]	0,005	100
Üre (mg/dL)	35,2 [27,9-43,9]	34,8 [27,2-42,2]	0,574	100
Kreatinin (mg/dL)	0,85 [0,71-1,00]	0,92 [0,72-1,06]	0,420	100
TSH (mIU/L)	1,49 [0,88-2,49]	1,38 [0,78-2,41]	0,395	100
T4 (ng/dL)	1,21 (0,20)	1,26 (0,25)	0,262	100
B12 (ng/L)	469 [395-836]	336 [268-459]	<0,001	100

	Hasta	Kontrol	P	N
	N=50	N=50		
	Ort. (SD) [IR 25-75%]	Ort. (SD) [IR 25-75%]		
25 OH-D (ng/L)	26,0 [19,7-36,8]	23,6 [16,7-31,5]	0,232	100

Hasta grubunda lökosit, lenfosit, IgG düzeyleriyle SMMT ve MoCA puanları arasındaki korelasyonda anlamlı bir bulgu izlenmedi. IgG4 ile SMMT ve MoCA puanları arasında negatif yönde sınır değere yakınlık saptandı ancak anlamlı bir sonuç elde edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Lökosit, lenfosit, IgG düzeyleriyle SMMT ve MoCA puanlarının korelasyonu
(Total IgG: Total İmmünglobulin G, IgG1: İmmünglobulin G1, IgG2: İmmünglobulin G2,
IgG3: İmmünglobulin G3, IgG4: İmmünglobulin G4)

		Korelasyon katsayısı	P
Lökosit (10 ³ /µl)	SMMT	-0,09	0,49
Lenfosit (10 ³ /µl)	SMMT	-0,02	0,87
Total IgG (g/L)	SMMT	-0,23	0,10
IgG1 (g/L)	SMMT	-0,18	0,20
IgG2 (g/L)	SMMT	-0,18	0,19
IgG3 (g/L)	SMMT	-0,16	0,24
IgG4 (g/L)	SMMT	-0,26	0,06
Lökosit (10 ³ /µl)	MoCA	-0,07	0,60
Lenfosit (10 ³ /µl)	MoCA	0,03	0,81
Total IgG (g/L)	MoCA	-0,16	0,24
IgG1 (g/L)	MoCA	-0,15	0,27
IgG2 (g/L)	MoCA	-0,12	0,40
IgG3 (g/L)	MoCA	-0,23	0,10
IgG4 (g/L)	MoCA	-0,26	0,06

Klc ve llc, immunglobulin yapıtaşları olduğundan IgG değerleri ve B lenfosit yüzey antijeni olan CD19 ve CD20 düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. CD19 ve CD20 düzeyleri hasta grubunda yüksek izlendi (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,025$). IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ve total IgG düzeylerinde ise anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grupları arasında IgG ve CD19-CD20 düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P	N
	<i>N=50</i>	<i>N=50</i>		
	Ort. (SD) [IR 25-75%]	Ort. (SD) [IR 25-75%]		
Total IgG (g/L)	11,4 (3,01)	10,7 (2,17)	0,203	100
IgG1 (g/L)	7,38 [5,66-8,36]	6,67 [6,04-8,07]	0,986	100
IgG2 (g/L)	3,56 [2,48-4,41]	3,17 [2,57-4,14]	0,200	100
IgG3 (g/L)	0,40 [0,31-0,49]	0,38 [0,32-0,50]	0,741	100
IgG4 (g/L)	0,39 [0,23-0,85]	0,38 [0,19-0,77]	0,799	100
CD19 (%)	6,97 [5,65-10,2]	9,65 [6,55-13,5]	0,02	100
CD20 (%)	6,96 [5,66-10,1]	9,42 [6,30-13,5]	0,025	100

Hasta grubunda klc ve llc düzeyleriyle CD19 ve CD20 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde CD19 ve CD20 düzeyleri serbest llc düzeyiyle (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,04$) negatif yönde anlamlı zayıf ilişki gösterirken, serum klc/llc oranlarıyla (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,03$) pozitif yönde anlamlı zayıf ilişki gösterdi (Tablo 14).

Tablo 14. Klc ve llc düzeyleriyle CD19 ve CD20 düzeylerinin korelasyonu

		Korelasyon katsayısı	P
Serum klc (g/L)	CD19 (%)	-0,08	0,60
Serbest klc (mg/L)	CD19 (%)	-0,21	0,15
İdrar klc (mg/L)	CD19 (%)	-0,12	0,42
Serum llc (g/L)	CD19 (%)	-0,26	0,07
Serbest llc (mg/L)	CD19 (%)	-0,31	0,03
İdrar llc (mg/L)	CD19 (%)	-0,15	0,30
Serum klc/ llc oranı	CD19 (%)	0,29	0,04
Serbest klc/llc oranı	CD19 (%)	0,24	0,09
İdrar klc/llc oranı	CD19 (%)	-0,10	0,47
Serum klc (g/L)	CD20 (%)	-0,07	0,65
Serbest klc (mg/L)	CD20 (%)	-0,19	0,18
İdrar klc (mg/L)	CD20 (%)	-0,12	0,41
Serum llc (g/L)	CD20 (%)	-0,25	0,08
Serbest llc (mg/L)	CD20 (%)	-0,30	0,04
İdrar llc (mg/L)	CD20 (%)	-0,16	0,27
Serum klc/ llc oranı	CD20 (%)	0,30	0,03
Serbest klc/llc oranı	CD20 (%)	0,25	0,08
İdrar klc/llc oranı	CD20 (%)	-0,10	0,48

Hasta grubunda CD19 ve CD20 düzeyleriyle SMMT ve MoCA puanlarının birbirleriyle korelasyonu değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. CD19-CD20 düzeylerinin SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonu

		Korelasyon katsayısı	P
CD19 (%)	SMMT	-0,02	0,87
CD20 (%)	SMMT	-0,03	0,86
CD19 (%)	MoCA	-0,06	0,67
CD20 (%)	MoCA	-0,06	0,68

Hasta grubunda 30 hasta (%60) donepezil, 11 hasta (%22) donepezil+ memantin, 2 hasta (%4) memantin, 2 hasta (%4) memantin+ rivastigmin, 2 hasta (%4) rivastigmin tedavisi almaktaydı. Donepezil alan ve donepezil+memantin kombinasyonu alan 2 grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında klc ve llc düzeyleri karşılaştırıldı. Donepezil alan grupta donepezil+ memantin kombinasyonu alan gruba göre serbest llc düşük saptandı (p=0,029). Diğer hafif zincir düzeyleri ile anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Donepezil ve donepezil+ memantin kombinasyonu alan gruplarda klc/llc düzeylerinin karşılaştırılması

	Donepezil	Donepezil+Memantin	P	N
	N=30	N=11		
	Ort. [IR 25-75%]	Ort. [IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	2,36 [1,89-3,11]	2,89 [2,38-3,21]	0,167	41
Serbest klc (mg/L)	19,0 [14,0-26,8]	20,0 [17,5-43,0]	0,269	41
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-7,30]	6,81 [6,81-11,1]	0,835	41
Serum llc (g/L)	1,38 [1,16-1,68]	1,56 [1,29-2,13]	0,181	41
Serbest llc (mg/L)	20,0 [16,0-27,5]	28,0 [24,0-39,0]	0,029	41
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,679	41
Serum klc/ llc oranı	1,81 [1,45-1,99]	1,78 [1,50-1,94]	0,930	41
Serbest klc/llc oranı	0,97 [0,84-1,08]	0,83 [0,61-0,97]	0,075	41

	Donepezil	Donepezil+Memantin	P	N
	<i>N=30</i>	<i>N=11</i>		
	<i>Ort. [IR 25-75%]</i>	<i>Ort. [IR 25-75%]</i>		
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-1,94]	1,82 [1,82-2,74]	0,781	41

Donepezil ve donepezil+memantin kombinasyonu alan hastalarda SMMT ve MoCA puanları karşılaştırılmış olup sadece donepezil alan grupta donepezil+memantin kombinasyonu alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek puanlar saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,018$) (Tablo 17).

Tablo 17. Donepezil ve donepezil+ memantin kombine kullanan hastalarda kognitif testlerin karşılaştırılması

	Donepezil	Donepezil+Memantin	P	N
	<i>N=30</i>	<i>N=11</i>		
	<i>Ort. [IR 25-75%]</i>	<i>Ort. [IR 25-75%]</i>		
SMMT	18,0 [15,2-21,8]	14,0 [10,5-15,0]	0,001	41
MoCA	10,0 [8,00-14,0]	7,00 [3,00-8,00]	0,018	41

Birinci derece akrabalarında AH öyküsü olan hasta sayısı 16 (%32) kişi iken, olmayan hasta sayısı 34 (%68) kişiydi. Bu iki grup klc ve llc düzeyleri ve kognitif testler ile karşılaştırıldığında aile öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre serum llc düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı ($p=0,035$). Diğer klc ve llc düzeylerinde ve kognitif testlerde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Birinci derece akrabalarında AH öyküsü olan ve olmayan hastalarda klc/llc düzeylerinin karşılaştırılması

	Yok	Var	P	N
	N=34	N=16		
	Ort. [IR 25-75%]	Ort. [IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	2,38 [1,94-3,11]	3,02 [2,41-3,36]	0,061	50
Serbest klc (mg/L)	19,0 [14,0-26,0]	25,0 [19,8-35,2]	0,057	50
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-7,11]	6,81 [6,81-7,92]	0,723	50
Serum llc (g/L)	1,40 [1,13-1,57]	1,74 [1,39-1,95]	0,035	50
Serbest llc (mg/L)	22,0 [16,2-28,8]	23,5 [18,8-35,8]	0,525	50
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,719	50
Serum klc/ llc oranı	1,83 [1,47-1,99]	1,81 [1,58-2,01]	0,860	50
Serbest klc/llc oranı	0,88 [0,80-1,06]	1,04 [0,94-1,13]	0,077	50
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-1,90]	1,82 [1,82-2,12]	0,763	50
SMMT	17,5 [14,2-21,0]	16,5 [14,5-21,2]	0,967	50
MoCA	9,00 [6,25-13,0]	10,0 [7,75-14,5]	0,434	50

İkinci derece akrabalarında AH öyküsü olan hasta sayısı 9 (%18) kişi iken, olmayan hasta sayısı 41 (%82) kişiydi. Bu iki grup klc-llc ve kognitif testler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. İkinci derece akrabalarında AH öyküsü olan ve olmayan hastalarda klc/llc düzeylerinin karşılaştırılması

	Yok	Var	P	N
	N=41	N=9		
	Ort. [IR 25-75%]	Ort. [IR 25-75%]		
Serum klc (g/L)	2,65 [2,00-3,29]	2,37 [2,11-2,74]	0,752	50
Serbest klc (mg/L)	20,0 [15,0-33,0]	22,0 [19,0-27,0]	0,536	50
İdrar klc (mg/L)	6,81 [6,81-6,81]	6,81 [6,81-10,0]	0,339	50
Serum llc (g/L)	1,42 [1,15-1,81]	1,50 [1,23-1,81]	0,890	50
Serbest llc (mg/L)	22,0 [16,0-34,0]	25,0 [20,0-35,0]	0,312	50
İdrar llc (mg/L)	3,75 [3,75-3,75]	3,75 [3,75-3,75]	0,865	50
Serum klc/ llc oranı	1,87 [1,52-1,99]	1,57 [1,46-2,00]	0,677	50
Serbest klc/llc oranı	1,00 [0,83-1,11]	0,86 [0,79-1,05]	0,377	50
İdrar klc/llc oranı	1,82 [1,82-1,82]	1,82 [1,82-2,67]	0,407	50
SMMT	18,0 [15,0-21,0]	15,0 [5,00-21,0]	0,254	50
MoCA	10,0 [7,00-14,0]	8,00 [2,00-10,0]	0,153	50

5. TARTIŞMA

AH, 65 yaş üzeri hastalarda subjektif bellek yakınmalarıyla başlayıp yavaş progresif seyir göstermektedir. Bellek bozukluğunun ilerlemesiyle objektif olarak saptanabilir hale gelmektedir. Diğer kognitif fonksiyonların bozukluklarının da eklenmesi ve zihinsel bozukluğun şiddetinin artmasıyla GYA'daki bağımsızlığı engelleyen ve işlevselliği bozan bir klinik tablodur (2,15).

Son zamanlarda laboratuvar gelişmeleriyle birlikte demiyelinizan hastalıkların, özellikle multipl skleroz tanısında artık önemli bir yer edinmiş olan nöroinflamasyon belirteçlerinden klc ve llc'nin AH patofizyolojisinde de yer aldığına yönelik çalışmalar mevcuttur (90). Bizim çalışmamızda AH hastalarında uzun zamandır klinik pratikte kullanılan SMMT ve MoCA testleri uygulandı, eş zamanlı laboratuvarında serum ve idrar klc-llc düzeyleri çalışıldı ve SMMT ve MoCA puanları arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamızın amacı, Alzheimer demansı tanısı olan hastalarda kognitif testler ile serum ve idrar hafif zincir düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Böylelikle klinisyenlere Alzheimer demansının tanısında ve prognoz tayininde kullanımı kolay ve ucuz olan yeni bir destekleyici biyobelirteç kazandırabileceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubunun ve kontrol grubunun yaş ortalaması yaş ortalaması benzer şekilde idi, aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Alzheimer Association 2024 verilerine göre dünya genelinde yapılan çalışmalarda AH tanısı alan bireylerin yaş ortalamasının 70-80 yaş arasında olduğu belirtilmiştir (19, 20). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları bu veri ile uyumludur.

AH, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Bunun başlıca sebebi, kadınların erkeklere göre ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olması ve hormonal faktörlerdir (37). Yapılan büyük kohort çalışmaları, AH hastalarının yaklaşık %60-70'inin kadın olduğunu göstermektedir (44). Çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda kadın/erkek oranı literatürle uyumlu olarak sonuçlanmıştır.

SMMT, 24 puan altı patolojik olarak kabul edilmekte olup hasta grubuyla kontrol grubu arasında belirgin farklılık bulunmaktadır. Folstein ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, AH hastalarında SMMT skorlarının genel olarak 10-20 puan arasında olduğu ifade edilmiştir (91). Çalışmamızda SMMT puanı ortalaması hasta grubunda 17,5 [14,2-21,0], kontrol grubunda 27,0 [25,2-28,0] olarak saptanmıştır. MoCA testinde 21 puan altı patolojik olarak kabul edilmektedir. Nasreddin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Alzheimer hastalarında MoCA puanlarının ortalama 10-15 arasında olduğu, kontrol gruplarında ise 24-28 civarında seyrettiği gösterilmiştir (6). Çalışmamızda hasta grubunda MoCA puanı ortalaması 9,00 [7,00-13,8] puan, kontrol grubunda 23,0 [20,2-26,8] puan olarak izlenmiştir. Her iki testte de hasta grubunun skorlarının anlamlı derecede düşük olması kognitif işlev kayıplarını açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda serum ve idrarda klc ve llc düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Kaya ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları Alzheimer hastalarında serumda klc ve llc düzeyleri çalışmasında serum klc/llc oranının normal popülasyona göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir (7). Heneka ve arkadaşlarının nöroinflamasyonla ilgili çalışmasında mikrogial aktivasyon ve bağışıklık yanıtının beyinde amiloid- β plaklarının birikimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (92). Bir başka çalışmada nörodejeneratif hastalıklarda mikrogial aktivasyonun pozitif geri besleme döngüsü oluşturduğu, kronik nöroinflamasyona sebep olduğu ve bunun sonucunda sinaptik disfonksiyon ve nöronal ölüme sebep olduğu vurgulanmıştır (93). Blennow ve Zetterberg'in çalışmasında nörodejenerasyon ve sistemik inflamasyon bağlamında nörofilament hafif zincir (NfL) gibi moleküllerin biyobelirteç olarak önemi vurgulanmıştır. AH'de kan-beyin bariyerinin disfonksiyonuna bağlı olarak hafif zincirlerin santrale geçiş gösterebileceği ve yeterli çalışmalar sonrasında BOS'taki hafif zincir değişikliklerinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. İlave olarak AH'de yeni nesil potansiyel biyobelirteç olarak inflamatuvar bir sitokin olan YKL-40 ve eksozomlar gösterilmiştir (90). Bu konuda yeterli literatür verisi olmamakla birlikte Kaya ve ark.'nın elde ettikleri sonucun aksine bizim çalışmamızda serumda ve idrarda klc ve llc düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışmamızdaki hastaların birçoğu hafif ve orta evredeki Alzheimer demansına sahip oldukları için santraldeki nöroinflamasyon belirteçlerinin perifere geçişi daha ileri evre demanslarda ortaya çıkabilir. Hafif, orta ve ileri evre Alzheimer demansı arasındaki santral ve periferdeki nöroinflamatuvar biyobelirteçlerin muhtemel farkından dolayı daha geniş örneklem grubu ile BOS'ta hafif zincir düzeyleri çalışılarak daha ileri sonuçlara ulaşılabilir.

Hasta grubunda serum ve idrar klc ve llc düzeyleri SMMT ve MoCA puanları ile birlikte değerlendirildiğinde; serum klc, serum llc ve serbest llc düzeyleri SMMT puanı ile negatif yönde zayıf korele, serbest llc düzeyi MoCA puanı ile negatif yönde zayıf korele, serbest klc/llc oranı MoCA puanı ile pozitif yönde zayıf korele olarak bulundu. Serum klc ve llc, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklarda poliklonal olarak, multipl miyelom ve AL amiloidoz gibi hastalıklarda monoklonal artış göstermektedir (94). Serbest zincirlerden farklı olarak bağlı olan zincirlerin varlığı da sonucu etkilemektedir. Serbest hafif zincirler, monoklonal gammopatilerde tanı ve takipte önem arz etmektedir (94). Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında AH hastalarında normal popülasyona göre serbest klc/llc oranının değiştiğine yönelik sonuçlar elde edilmiştir (7). Bu çalışma kognitif testlerle desteklenmemiş olup çalışmamızda MoCA puanı ile serbest klc/llc oranının korele olduğu izlenmektedir. Elde edilen bu sonuçlar zayıf korele olduğundan henüz klinikte kullanımı uygun görülmemektedir. Daha kapsamlı büyük çalışmalar neticesinde ilerleyen dönemde klinisyenlere, AH tanı ve klinik seyir takibinde bu parametrelerin fayda sağlayabileceği görüşüdeyiz.

Hasta grubunda cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında erkeklerde kadınlara göre serum ve serbest llc düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek seyrettiği izlenmiştir. Kontrol grubunda ise serum ve serbest klc ve llc düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek seyrettiği belirlenmiştir. Hasta grubundaki erkeklerle kontrol grubundaki erkekler ve hasta grubundaki kadınlarla kontrol grubundaki kadınlar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Yapılan birçok çalışmada da erkeklerde vücut kütlesi, metabolizma, hormonal sebepler, serumdaki protein üretimi, antikor üretiminin daha fazla olması gibi sebeplerden dolayı serum ve serbest hafif zincir düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (86,87). Klç ve llc düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farklılığının, AH ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı. AH'den bağımsız olarak erkeklerde kadınlara göre hafif zincir düzeylerinin daha yüksek seyredebildiği belirlendi.

Hasta grubunda yaş artışı ile birlikte serbest ve idrar llc düzeyleri pozitif yönde zayıf korelasyon gösterirken, serbest klç/llc oranı negatif yönde orta düzeyde korele olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ise yaş artışı ile birlikte hafif zincirlerde herhangi anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Yapılan çalışmalar ile değerlendirildiğinde yaş artışı ile birlikte plazma hücre disfonksiyonuna bağlı olarak hafif zincir düzeylerinin yüksek seyredebileceği belirtilmiştir (87). İlave olarak AH'de yaş ile artış gösteren amiloid

birikimine bağlı olarak hafif zincir düzeylerinin yüksek seyredebileceği belirtilmiştir (94). Bu ikisinin ayırımını yapabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. AH hastalık süresi, 5 yıldan kısa ve 5 yıl ve daha uzun süreli şeklinde iki gruba ayrılmıştır. AH hastalık süresi ile hafif zincir düzeyleri ve kognitif testler arasındaki ilişkiye baktığımızda herhangi bir anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Hafif zincir düzeylerinin hastalık s resinden etkilenmediği ya da ilaçlı olarak takip edilen hastalarda herhangi bir hafif zincir birikimi olmadığı söylenebilir.

Hasta ve kontrol gruplarında rutin laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında ALT enzim düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Han ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada AH'ye sahip hastalarda AST ve ALT düzeylerinin bilişsel performans ile pozitif korelasyona sahip olduğu ve AST/ALT oranının bilişsel performans ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (95). Yine Lu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada referans aralığın <10. persentilindeki plazma aminotransferazları, özellikle ALT, daha yüksek uzun vadeli demans riski ile ilişkili bulunmuştur (96). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise karaciğer enzim düzeyleri AH'nin serum biyobelirteçleri ile ilişkilendirilmiştir. Serum nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyinin serum ALT düzeyiyle korele olduğu izlenmiştir (97). Çalışmamızda elde edilen sonuç yakın zamanlı çalışmalar ile uyum göstermektedir. Buradan yola çıkararak ALT düzeyiyle kognisyon düzeyi arasında ilişki olduğunu söyleyebiliriz. SMMT ve MoCA puanları düşük olan hasta grubunda ALT düzeyinin de düşük olduğu belirtilebilir. Tanı açısından bakıldığında ALT düzeyi düşük olan hastalarda daha dikkatli davranmak gerekebilir. Rutin laboratuvar değerlerinde bir başka anlamlı farklılık gösteren parametre vitamin B12 düzeyidir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde izlenmiştir. Birçok hastaya vitamin B12 replasman tedavisi uygulandığı için bu şekilde bir sonuca ulaşıldığını düşünmekteyiz. Hemogram değerleriyle ilgili yapılan bazı çalışmalarda hasta grubunda kontrol grubuna göre trombosit ve lenfosit değerlerinin daha yüksek seyrettiği belirtilmiş olsa da çalışmamızda bu sonuçlar normal olarak sonuçlanmıştır (87). Hemogram parametreleri çok çeşitli sebeplerle değişkenlik gösterdiği için bu konu hakkında yorum yapmak uygun olmayacaktır.

Hasta grubunda lökosit, lenfosit, total IgG ve IgG subgruplarının (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) SMMT ve MoCA puanları ile ilişkisi incelendiğinde herhangi bir anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bazı çalışmalarda T-lenfosit aktivitesindeki değişimlerin bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği belirtilmişse de kesin bir korelasyon belirtilememiştir (96). T ve B hücrelerinin merkezi sinir sistemine infiltrasyonu, AH gibi hastalıklarda gözlenmiştir. Özellikle CD8+ T hücreleri, MSS'de patolojik plak oluşumu olan hastalarda artmıştır (96). IgG düzeylerinin yüksek seyretmesi sistemik otoimmünite ve nöroinflamasyonun göstergesi olabilir. Alzheimer hastalarında serum IgG düzeyleri ile bilişsel gerileme arasında henüz net bir ilişki bulunmamıştır. IgG4 alt sınıfı, kronik inflamatuvar hastalıklarda belirginleşir. IgG4 ilişkili otoimmün hastalıklar MSS tutulumuna da sebep olabilmektedir ancak henüz AH ile ilişkilendirilmemiştir (98). AH tanılı tüm hastalara AH'ye yönelik olarak tedavi başlanmıştır. Bu sebeple tedavi alan hastalarda immunglobulin düzeylerinde ve kognitif testlerde değişiklikler olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumu açıklığa kavuşturmak için tedavi başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonra laboratuvar ve kognitif testlerinin daha geniş bir çalışma ile değerlendirilmesi gerekir.

CD19 ve CD20, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan antijen görevi gören, bağışıklık sisteminde rol alan proteinlerdir. CD19, B hücrelerinin aktive edilmesi ve farklılaşmasında görev alır. B hücre reseptörleriyle çalışarak antijen tanıma ve sinyal iletimini güçlendirir, böylece B hücrelerinin tam olarak aktive olmasını sağlar. Plazma hücrelerinden de eksprese edilebilir. CD20, B hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve kalsiyum kanalı oluşturarak hücre aktivasyonunda rol oynayan bir proteindir. Matür ve immatür B hücrelerinin yüzeyinde bulunur, ancak CD19 proteininden farklı olarak plazma hücrelerinde eksprese edilmez (99). Çalışmamızda hasta grubunda CD19 ve CD20 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği gösterildi. CD19 ve CD20 seviyeleri serbest llc düzeyiyle negatif yönde anlamlı zayıf ilişki gösterirken, serum klc/llc oranlarıyla pozitif yönde anlamlı zayıf ilişki gösterdi. CD19 ve CD20 düzeyleri, SMMT ve MoCA bilişsel testleriyle birlikte değerlendirildiğinde ise herhangi bir anlamlı sonuç elde edilmedi. Plazma hücrelerinden elde edilen immunglobulinlerin hafif zincir parçaları olan klc ve llc düzeyleriyle B hücrelerinin yüzey proteini olan CD19 ve CD20 düzeylerini birlikte karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Bazı hematolojik malignitelerde bu moleküllerin ekspresyonları birlikte değerlendirilerek tanı ve prognoz tayininde önem arz etmektedir (100). Henüz klc ve llc düzeyleriyle CD19 ve CD20 düzeylerinin korelasyonu hakkında kesinleşmiş bir çalışma

bulunmamaktadır. CD19 ve CD20 düzeylerinin kognitif testlerle ilişkisi saptanmamıştır, literatürde de destekleyici ya da aksi yönde çalışma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak demans patofizyolojisinde B hücre aktivitesi ve immunolojik yolların rolünden bahsetmek pek mümkün gözükmemektedir.

Hasta grubunda, donepezil ve memantinden oluşan kombine ilaç tedavisi alanlarda sadece donepezil tedavisi alanlara göre serbest llc düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Memantin, hafif evre AH'de çok fazla tercih edilmeyip orta evre AH'de tedaviye eklenen bir ajandır. Buna bağlı olarak kombine ilaç kullanan grupta, sadece donepezil kullanan gruba göre bilişsel testlerin puanları daha düşük saptanabilmektedir. Serbest llc düzeyinin, SMMT ve MoCA puanlarıyla korelasyonunda negatif yönde zayıf ilişki saptandı. SMMT ve MoCA puanları azaldıkça serbest llc düzeyinin arttığı izlendi. Yaş ile serbest llc düzeyi korelasyonunda da yaşla birlikte serbest llc düzeyinin de artış gösterdiği saptandı. İleri yaş gruplarında AH evresi yükseldiğinden memantin kullanımı daha sık izlenmektedir. Burada kombine ilaç kullanımında saptanan serbest llc düzeyi yüksekliği, çalışmamızın diğer sonuçlarıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Donepezil, hastalarda hafif evrede başlanabilirken, donepezil+memantin kombine kullanımı orta evrede başlanmaktadır. Buna bağlı olarak kombine ilaç kullanımı olan grupta izole donepezil kullanımı olan gruba göre SMMT ve MoCA puanları daha düşük saptandı. Donepezil ve memantin semptomatik tedaviler olup hastalığın patofizyolojisini engelleyecek hastalık modifiye edici mekanizmalara sahip değildirler (74). Dolayısıyla memantin etki mekanizması ile, serbest llc düzeyi artışına sebep olmadığını düşünmekteyiz.

Ailede demans öyküsünün varlığı, AH için yaş faktöründen sonra en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu duruma genetik yatkınlıkla beraber çevresel etkenler de neden olabilmektedir. Hasta grubunda 16 hastanın birinci derece yakınlarında AH bulunurken, 34 hastanın birinci derece yakınlarında AH bulunmamaktaydı. Serum llc düzeyinin birinci derece akrabalarında AH öyküsü olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. Diğer hafif zincir düzeylerinde ve bilişsel testlerde, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ramos ve arkadaşlarının 2023 yılında yapmış oldukları meta-analizde birinci derece yakınlarında AH öyküsü olan hastalarda güçlü bilişsel işlev bozukluğu ortaya çıktığı gösterilmiştir (101).

Özellikle genetik kökeni bulunan AH'nin hastalarda daha erken başlangıçlı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Geç başlangıçlı AH'de ise ApoE ε4 allelinin mevcut olması hastalık risk artışına sebep olmaktadır (40,49). AH tanısı olan 9 hastanın ikinci derece yakınında AH öyküsü saptanmıştı. İkinci derece yakınında AH öyküsü olan ve AH öyküsü olmayan iki grup arasında klc-llc düzeylerinde ve bilişsel testlerde anlamlı farklılık izlenmedi. AH'de aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür ancak çalışmamızda yer alan klc ve llc düzeyleriyle aile öyküsü arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Aile öyküsü ile serum llc düzeyi ilişkisi daha kapsamlı çalışmalarla yeterli sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamız AH'de bilişsel testlerle serum ve idrar klc-llc düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçlamaktadır. Bu konu ile ilgili çalışma gözlenmemiş olması çalışmamızı özgün kılmaktadır. Çalışmanın diğer güçlü yönleri prospektif olması ve kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmesidir. Laboratuvar verilerinin tek merkezden elde edilmesi, bilişsel testlerin gerontolojik açıdan standartize edilmiş olması, eksik veri oranının az olması verilerimizin sonuçlarını güvenilir kılmaktadır. Farklı demografik özelliklerin dahil edilmesi, alt grup analizleri ve potansiyel etki faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi çalışmanın kapsam ve derinliğini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın sınırlamaları olarak nispeten hasta sayısının kısıtlı olması, tek merkezli olması, orta- ileri evre hastalarda kognitif testlerin kooperasyon kısıtlılığından dolayı sınırlı olarak uygulanabilmesi, kognitif testlerden demans hastalarında tarama amaçlı olarak kullanılan SMMT ve MoCA testlerinin uygulanmış olup özellikle kognitif alan etkilenmesini gösteren testlerin uygulanmamış olması, radyolojik açıdan çalışmanın desteklenmemiş olması sayılabilir. Bu eksikliklerin giderilerek elde edilen sonuçların literatüre daha fazla katkı sağlayacağı kanısındayız.

Sonuçlarımız nöroinflamasyon belirteçleri olan klc ve llc düzeylerinin AH'de tanı ve prognoz takibinde rutin biyoişaretleyici olarak kullanılabilirliğini desteklememektedir. Bununla birlikte klc ve llc'nin klinik öneminin saptanmasında daha fazla sayıda hasta grupları ile çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- 1) Klc ve llc düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark görülmedi.
- 2) Serum klc, serum llc ve serbest llc SMMT puanı ile, serbest llc MoCA puanı ile negatif korele ve serbest klc/llc oranı MoCA puanı ile pozitif korele saptandı.
- 3) Klc ve llc düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farklılığının, AH ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.
- 4) Yaş artışı ile birlikte serbest llc ve idrarda llc düzeyleri pozitif korele, serbest klc/llc oranı negatif korele izlendi.
- 5) Hastalık süresinin 5 yıldan az ve 5 yıl ve daha fazla olduğu iki grup incelendiğinde klc-llc düzeylerinde ve SMMT ile MoCA puanlarında farklılık görülmedi.
- 6) Hasta grubunda kontrol grubuna göre ALT düzeyi literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı. Vitamin B12 düzeyinin hasta grubunda replasman tedavisine bağlı olarak daha yüksek seyrettiği izlendi.
- 7) Lökosit, lenfosit ve IgG düzeylerinin SMMT ve MoCA puanlarıyla ilişkili olmadığı saptandı.
- 8) B lenfosit yüzey antijenleri olan CD19 ve CD20 seviyelerinin kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek seyrettiği saptandı.
- 9) Serbest llc, CD19 ve CD20 düzeyi ile negatif korele iken, serum klc/llc oranı CD19 ve CD20 düzeyi ile pozitif korele izlendi.
- 10) CD19 ve CD20 düzeylerinin SMMT ve MoCA testleriyle ilişkili olmadığı gözlemlendi.
- 11) Serbest llc düzeyinin donepezil+memantin kombinasyonu alan grupta sadece donepezil alan gruba göre yüksek olduğu saptandı. SMMT ve MoCA puanlarının

sadece donepezil alan grupta donepezil+memantin kombinasyonu alan gruba göre daha yüksek olduğu izlendi.

- 12) Birinci derece akrabalarında AH öyküsü olan hastaların olmayanlara göre serum llc düzeyi daha yüksek saptandı ve kognitif testleri arasında farklılık izlenmedi.
- 13) İkinci derece akrabalarında AH öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında klc ve llc düzeyleri ile bilişsel testlerde herhangi bir farklılık izlenmedi.



7. KAYNAKLAR

1. Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease Monthly*, 56(9), 484–546.
2. Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(6), 609–622.
3. Bernstein, A., Rogers, K. M., Possin, K. L., et al. (2019). Primary care provider attitudes and practices evaluating and managing patients with neurocognitive disorders. *Journal of General Internal Medicine*, 34, 1691–1692.
4. Frances, A., Pincus, H. A., & First, M. B. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington: American Psychiatric Association.
5. Krueger, C. E., & Kramer, J. H. (2009). Mental status examination. In B. L. Miller & B. F. Boeve (Eds.), *The behavioral neurology of dementia* (pp. 74–84). New York: Cambridge University Press.
6. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
7. Kaya, Z. Z., Tuzuner, M. B., Sahin, B., Akgun, E., Aksungar, F., Koca, S., Serdar, M., Sahin, S., Cinar, N., Karsidag, S., Hanagasi, H. A., Kilercik, M., Serteser, M., & Baykal, A. T. K. (2022). Kappa/lambda light-chain typing in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 19(1), 84–93. <https://doi.org/10.2174/1567205019666220131101334>
8. Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 349(9064), 1546–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10203-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10203-8)
9. Adalı, A., Yirün, A., Koçer-Gümüşel, B., & Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik ajanların olası etkileri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44(1), 167–187. <https://doi.org/10.33483/jfpau.523804>
10. Jack, C. R., BDBK, et al. (2018). NARFT: A biological definition of Alzheimer's disease. *ADJAA*, 14, 535–562.
11. Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 186–191.

12. Lobo, A. A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., et al. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54, S4–S9.
13. Gürvit, İ. H., & Yıldırım, Z. (2020). *Alzheimer Hastalığı*. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji e-Kitap.
14. Levy-Lahad, E., & Bird, T. D. (1996). Genetic factors in Alzheimer's disease: A review of recent advances. *Annals of Neurology*, 40, 829–840.
15. Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- de Toledo-Morrell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2000). From healthy aging to early Alzheimer's disease: In vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911(1), 240–253.
16. Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 349(9064), 1546–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10203-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10203-8)
17. Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15, 115–121.
18. Goedert, M. (2008). Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 132(5), 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awn034>
19. World Health Organization. (2021). Dementia. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/>
20. Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
21. Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., et al. (2008). The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 23(1), 67–76.
22. Pike, C. J. (2017). Sex and the development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1–2), 671–680. <https://doi.org/10.1002/jnr.23954>
23. Dubal, D. B. (2020). Sex difference in Alzheimer's disease: An updated, balanced, and emerging perspective on differing vulnerabilities. *Nature Reviews Neurology*, 16(3), 261–273.
24. Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 139–148.

25. Gao, S., Jin, Y., Hall, K. S., et al. (2007). Selenium level and cognitive function in rural elderly Chinese. *American Journal of Epidemiology*, 165(8), 955–965. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk073>
26. Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., et al. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 33.
27. Vertesi, A., Lever, J. A., Molloy, D. W., et al. (2001). Standardized mini-mental state examination: Use and interpretation. *Canadian Family Physician*, 47, 2018–2023.
28. Burns, A., & Iliffe, S. (2009). Alzheimer's disease. *BMJ*, 338, b158.
29. Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., et al. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12, 292–323.
30. Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., et al. (2020). The characterization of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271–278.
31. Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., et al. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397–405. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397>
32. Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Ch  telat, G., et al. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
33. Levy-Lahad, E., & Bird, T. D. (1996). Genetic factors in Alzheimer's disease: A review of recent advances. *Annals of Neurology*, 40(6), 829–840.
34. Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783.
35. Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., et al. (2011). Alzheimer's disease is not “brain aging”: Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica*, 121(5), 571–587.
36. Van Duijn, C. M., Stijnen, T., & Hofman, A. (1991). Risk factors for Alzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborative reanalysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20(S4), S4–S12.
37. Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*, 6, 37–48. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>

38. Özbabalık, D., & Hussein, S. (2018). Demans bakım modeli raporu. Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Erişim: <https://www.aile.gov.tr/media/9332/demans-bak%C4%B1m-modeli-proje-kitab%C4%B1.pdf>
39. Van Vliet, D., De Vugt, M. E., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A. L., Vernooij-Dassen, M. J. F. J., & Koopmans, R. T. C. M. (2013). Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychological Medicine*, 43(2), 423–432.
40. Relkin, N. R. (1997). The clinical utility of Apolipoprotein E genotyping in neurological practice. *Dementia Update*, American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, 63–75.
41. Houmani, N., Vialatte, F., Gallego-Jutglà, E., Dreyfus, G., Nguyen-Michel, V.-H., Mariani, J., et al. (2018). Diagnosis of Alzheimer's disease with electroencephalography in a differential framework. *PLoS One*, 13(3), e0193607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193607>
42. Crous-Bou, M., et al. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 71.
43. Fann, J. R., et al. (2019). Modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 146. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>
44. Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
45. Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms, and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9, 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
46. Alzheimer's Association. (2012). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8(2), 131–168. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.001>
47. Zhu, X. C., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Cao, L., Wang, C., et al. (2015). Rate of early-onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, 3(3), 38. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.32>
48. Harvey, R. J., Skelton-Robinson, M., & Rossor, M. N. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(9), 1206–1209. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1206>

49. Kawas, C. H. (1997). Epidemiology of Alzheimer's disease. *Dementia Update*, American Academy of Neurology, 49th Annual Meeting, 23–38.
50. Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 10(Suppl 10), S10–S17. <https://doi.org/10.1038/nm1066>
51. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
52. Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 753–772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
53. Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., et al. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of Neurology*, 59(3), 512–519. <https://doi.org/10.1002/ana.20730>
54. Hampel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Teipel, S. J., Goernitz, A., Andreasen, N., et al. (2004). Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: A comparative cerebrospinal fluid study. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 95–102. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.95>
55. Manyevitch, R., Protas, M., Scarpiello, S., Deliso, M., Bass, B., Nanajian, A., et al. (2018). Evaluation of metabolic and synaptic dysfunction hypotheses of Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of CSF markers. *Current Alzheimer Research*, 15(2), 164–181. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180116095021>
56. Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6, 131–144. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>
57. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
58. Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., et al. (2003). Decreased β -Amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 289(16), 2094–2103. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2094>

59. Andreasen, N., Hesse, C., Davidsson, P., et al. (1999). Cerebrospinal fluid β -amyloid(1-42) in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(6), 673–680. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.673>
60. Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., et al. (2009). Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology*, 66(3), 382–389. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.25>
61. Kapaki, E. (2001). Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: A discrimination from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71(4), 401–403. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.401>
62. Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
63. Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
64. van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A. L., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: The case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70306-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70306-9)
65. Frisoni, G. B., Pievani, M., Testa, C., Sabatoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., et al. (2007). The topography of grey matter involvement in early and late-onset Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 3), 720–730. <https://doi.org/10.1093/brain/awl379>
66. Provenzano, F. A., Muraskin, J., Tosto, G., Narkhede, A., Wasserman, B. T., Griffith, E. Y., et al. (2013). White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: Necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurology*, 70(4), 455–461. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1321>
67. Hof, P. R., Bouras, C., Constantinidis, J., & Morrison, J. H. (1990). Selective disconnection of specific visual association pathways in cases of Alzheimer's disease presenting with Balint's syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 49(2), 168–184. <https://doi.org/10.1097/00005072-199003000-00008>
68. Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., et al. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging, and pathological features. *Brain*, 138(Pt 9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>

69. Atri, A. (2019). The Alzheimer's disease clinical spectrum: Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
70. Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2015). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.229>
71. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
72. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
73. Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., et al. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 296–311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
74. Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
75. Massoud, F., & Gauthier, S. (2010). Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 8(1), 69–80. <https://doi.org/10.2174/157015910790909502>
76. Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., & Jonas, D. E. (2008). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), 211–225. <https://doi.org/10.2147/cia.s3013>
77. Atri, A., Hendrix, S. B., Pejović, V., et al. (2015). Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: A pooled area under the curve analysis. *Alzheimer Research and Therapy*, 7, 28. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0117-9>
78. Walsh, S., Merrick, R., Milne, R., & Brayne, C. (2021). Aducanumab for Alzheimer's disease? *BMJ*, 374, n1682. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1682>

79. U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. (2018). Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics (Draft Guidance for Industry). Washington, DC.
80. Bessey, L. J., & Walaszek, A. (2019). Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 66.
81. Chen, A., Copeli, F., Metzger, E., et al. (2021). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Research*, 295, 113641.
82. Bessey, L. J., & Walaszek, A. (2019). Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 66.
83. Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., et al. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open*, 5(4).
84. Kurlowicz, L., & Wallace, M. (1999). The Mini Mental State Examination (MMSE). Issue Number 3, January 1999.
85. Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press.
86. Freitas, S., Simões, M. R., Marôco, J., Alves, L., & Santana, I. (2012). Construct validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 242-250.
87. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2020). Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. Elsevier.
88. Katzmann, J. A., Clark, R. J., Abraham, R. S., Bryant, S., Lymp, J. F., Bradwell, A. R., & Kyle, R. A. (2002). Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clinical Chemistry*, 48(9), 1437-1444.
89. Comi, G., Radaelli, M., & Soelberg Sørensen, P. (2017). Multiple sclerosis: Clinical treatment and management. *The Lancet Neurology*, 16(10), 848-860.
90. Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: Current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643-663.
91. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939-944.

92. Heneka, M. T., et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.
93. Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353, 777-783. <https://doi.org/10.1126/science.aag2590>
94. Blancas-Mejia, L. M., Misra, P., Dick, C. J., Cooper, S. A., Redhage, K. R., Bergman, M. R., Jordan, T. L., Maar, K., & Ramirez-Alvarado, M. (2018). Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. *Chemical Communications (Camb)*, 54(76), 10664-10674. <https://doi.org/10.1039/c8cc04396e>
95. Han, S. W., et al. (2022). Implications of liver enzymes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1371-1376.
96. Lu, Y., et al. (2021). Low liver enzymes and risk of dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal Name, Volume(Issue)*, 1775–1784.
97. Zhang, B., Zhang, C., Wang, Y., Cheng, L., Wang, Y., Qiao, Y., Peng, D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2024). Associations of liver function with plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, 45(6), 2625–2631.
98. Gate, D., et al. (2020). Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature*.
99. Kneissl, S., Zhou, Q., Schwenkert, M., Cosset, F. L., Verhoeyen, E., & Buchholz, C. J. (2013). CD19 and CD20 targeted vectors induce minimal activation of resting B lymphocytes. *PLoS One*, 8(11), e79047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079047>
100. Aruga, Y., Ikeda, C., Matsushita, H., Makita, S., Fukuhara, S., Munakata, W., Izutsu, K., & Matsui, H. (2024). The kappa/lambda ratio of surface immunoglobulin light chain as a valuable parameter for MRD assessment in CLL with atypical immunophenotype. *Scientific Reports*, 14(1), 13452. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64398-6>
101. Ramos, A. A., Galiano-Castillo, N., & Machado, L. (2023). Cognitive functioning of unaffected first-degree relatives of individuals with late-onset Alzheimer's disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Neuropsychological Review*, 33, 659–674.

8. EKLER

EK 1: ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih: 01/05/2024 Versiyon:1

Bu form bir örnektir.

‘Alzheimer Demanslı Hastalarda Klinik Evre ile Serum ve İdrarda Hafif Zincir Ölçümü ve Kognitif Testler Arasındaki İlişki’ isimli bir çalışmadır. Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Çalışmada Alzheimer demansı tanılı hastalarda, klinik evre ile serum ve idrarda hafif zincir ölçümü ve kognitif testler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 6 aydır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 100’dir. Araştırmaya dahil edilen hastalar Alzheimer hastalığı tanılı hastalardır. Araştırmada farklı tedaviler kullanılmayacaktır.

Araştırma sırasında laboratuvar tetkiklerinde serumda ve idrarda kappa-lambda hafif zincir miktarı ölçümü yapılacaktır. Araştırmada sözel olarak uygulanacak kognisyon testleri uygulanacaktır.

Maruz kalacağınız öngörülen riskler veya rahatsızlıklar bulunmamaktadır. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak sizin açınızdan hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında size bu durum hakkında bilgilendirilecektir. Size herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacak veya tazminat verilmeyecektir. Size ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler yapılmayacaktır.

Araştırmaya katılım isteğe bağlı olup, istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilecektir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilcisiniz zamanında bilgilendirilecektir.

Haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları;

Uz Dr. İbrahim ACIR – *****, Ass Dr. Ertuğrul TOKA- *****

Bilgilerinizin paylaşılmasını istemediğiniz takdirde bilgi paylaşımı yapılmayacak çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.

“Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum”

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi bilgilerimin kullanılmasına izin veriyorum. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğim takdirde, tedavimin aksatılmadan eksiksiz yapılacağını biliyorum.”

- **“Alzheimer Demanslı Hastalarda Serum ve İdrar Hafif Zincir Düzeyinin Klinik Evre ve Kognitif Testlerle İlişkisi” isimli çalışmaya katılmak istiyor musunuz?**
- **Sistem bilgilerinizin kullanılmasına izin veriyor musunuz?**

Sorumlu Araştırmacı: İbrahim ACIR

Telefon numarası: *****

SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Hasta Adı Soyadı:

Araştırmacı Adı Soyadı:

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

EK 2: HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU

Adı soyadı:

İletişim telefonu:

Sorumlu merkez ve doktor adı:

1. **Protokol no:**

2. **Yaş (yıl):**

3. **Cinsiyet:**

4. **Eğitim durumu:**

- 1. Okur yazar değil
- 2. İlköğretim
- 3. Lise
- 4. Yüksekokul

5. **Meslek:**

- 1. Ev hanımı/Çalışmıyor
- 2. İşçi
- 3. Memur
- 4. Emekli
- 5. Diğer

6. **Medeni durum:**

- 1. Evli
- 2. Bekar
- 3. Boşanmış/Dul

7. **Sigara:**

8. **Ek hastalıklar:**

10. **İlaç:**

11. **Metformin kullanımı:**

12. **AD tanı tarihi:**

13. **Aile Öyküsü:**

14. **Klinik Evre**

EK-3 STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)

MİNİ MENTAL DURUM TESTİ Mini Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı, Soyadı :

Tarih: __/__/__

Puanı: _____

Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)

Hangi yıl içerisindeyiz?	_____	Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Hangi aydayız?	_____	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Bu gün ayın kaç?	_____	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Hangi günümüz?	_____	Şu an bu binanın kaçınca katındasınız?	_____

Kayıt Hafızası (Toplam 3 puan)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip, ben bitirdikten sonra tekrarlayınız:
Masa, bayrak, elbise. (20 sn süre tanınır.) Her doğru isim 1 puan.

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam 5 puan)

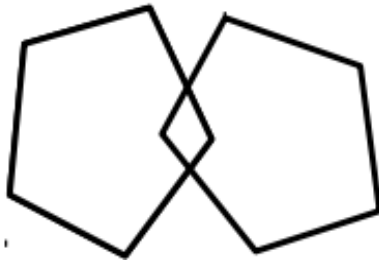
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidiniz. Dur deyinceye kadar devam ediniz.
100, 93, 86, 79, 72, 65. Her doğru işlem 1 puan.

Hatırlama (Toplam 3 puan)

Biraz önce tekrar ettiğiniz isimleri söyleyin.
Masa, bayrak, elbise. Her doğru isim 1 puan.

Lisan (Toplam 9 puan)

- Bu gördüğünüz nesneleri isimleri nedir?
Kol saati, kalem. (20 sn süre tanınır.) Her yanıt 1 puan, toplam 2 puan.
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin. Ben bitirdikten sonra tekrar edin.
Eğer ve fakat istemiyorum. (10 sn süre tanınır.) Doğru yanıt 1 puan
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
(20 sn süre tanınır.) Her işlem 1 puan, toplam 3 puan.
- Şimdi size bir cümle göstereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.
Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin. Doğru yanıt 1 puan
- Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. Doğru yanıt 1 puan
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin;
(Aşağıdaki şekil arka sayfaya çizilecek.) Doğru yanıt 1 puan



Toplam Puan : _____

EK-4 MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME TESTİ (MoCA)

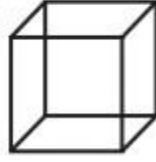
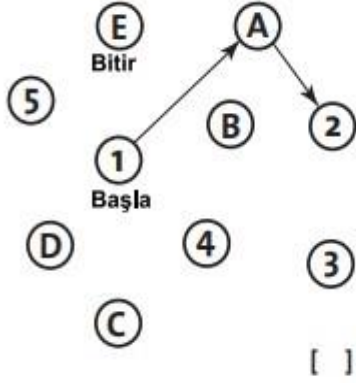
MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER



Küp Kopyalama

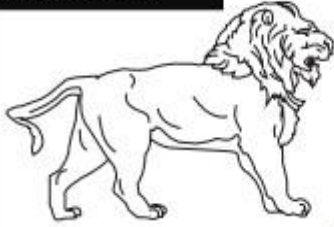
SAAT çizme (On biri on geçe)
(3 puan)

PUAN

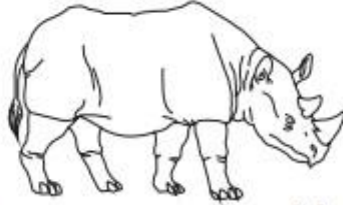
Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []

___/5

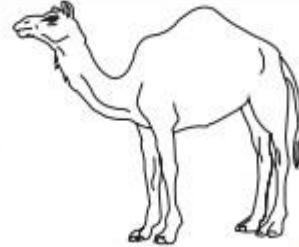
ADLANDIRMA



[]



[]



[]

___/3

BELLEK

Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun

BURUN

KADİFE

CAMI

PAPATYA

MOR

Puan yok

DİKKAT

Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayılan baştan sona doğru saymalı. [] 2 1 8 5 4
Hasta sayılan sondan başa doğru saymalı. [] 7 4 2

___/2

Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB

___/1

100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65

4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.

___/3

LİSAN

Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. []
Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı. []

___/2

Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın. [] N ≥ 11 kelime

___/1

SOYUT DÜŞÜNME

Benzerlik, Örn. muz-portakal = meyve, [] tren - bisiklet [] saat - cetvel

___/2

GEÇİKMELİ HATIRLAMA

Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama

BURUN

KADİFE

CAMI

PAPATYA

MOR

___/5

SEÇMELİ

Kategori ipucu

Çoklu seçmeli ipucu

Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin

YÖNELİM

[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir

___/6

