



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER VE VASKÜLER TİPİ DEMANS  
ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT (NLO),  
MONOSİT/LENFOSİT (MLO) VE  
TROMBOSİT/LENFOSİT (TLO) ORANLARININ  
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taylan Yavuz BULUT

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ŞAİR

**AYDIN – 2022**

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER VE VASKÜLER TİPİ DEMANS  
ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT (NLO),  
MONOSİT/LENFOSİT (MLO) VE  
TROMBOSİT/LENFOSİT (TLO) ORANLARININ  
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Taylan Yavuz BULUT

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ŞAİR

**AYDIN – 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendi ayaklarımın üzerinde durabilecek bilgi birikimine ulaşmama vesile olan, emeklerini, yardımlarını hoşgörülerini üzerimde hiç eksik etmeyen çok saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali AKYOL, Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet Cengiz TATAROĞLU, Dr. Öğretim Üyesi Utku Oğan AKYILDIZ ‘a

Uzmanlık eğitimimin yanı sıra tez çalışmam sürecinde de beni en doğru şekilde yönlendiren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli Dr. Öğretim Üyesi Dr. Ahmet ŞAİR’e

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmış olduğum başta asistan arkadaşlarım olmak üzere; servis, yoğun bakım hemşireleri, sekreter ve personel arkadaşlara,

Benim bugünlere gelmemde desteklerini esirgemeyen, bana inanan aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Taylan Yavuz BULUT

AYDIN 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                     | i    |
| TABLolar DİZİNİ.....                                               | iv   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                              | vi   |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                              | vii  |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                                           | viii |
| 1. GİRİŞ.....                                                      | 1    |
| 1.1. Alzheimer Hastalığı.....                                      | 2    |
| 1.1.1. AH ‘nın epidemiyolojisi .....                               | 3    |
| 1.1.1.1. Prevelans.....                                            | 3    |
| 1.1.1.2. Risk faktörleri.....                                      | 4    |
| 1.1.1.2.1. Genetik faktörler.....                                  | 4    |
| 1.1.1.2.2. Çevresel faktörler .....                                | 4    |
| 1.1.1.3. Ayırıcı tanı.....                                         | 5    |
| 1.1.1.4. Semptomlar.....                                           | 5    |
| 1.1.1.5. AH ‘nın nöropatoloji ve patogenezi .....                  | 8    |
| 1.1.1.6. Nörogörüntüleme belirteçleri .....                        | 10   |
| 1.1.1.7. Hastalığın tanısı .....                                   | 12   |
| 1.1.1.8. Kognitif yıkımı değerlendirmede kullanılan ölçekler ..... | 13   |
| 1.1.1.9. Prognoz ve komplikasyon .....                             | 14   |
| 1.1.1.10. Tedavi .....                                             | 15   |
| 1.2. Vasküler Demans.....                                          | 15   |
| 1.2.1. Subkortikal VaD.....                                        | 17   |
| 1.2.2. Epidemiyoloji .....                                         | 17   |
| 1.2.3. Klinik seyir .....                                          | 17   |
| 1.2.4. Tedavi .....                                                | 20   |
| 1.3. Proinflamatuvarlar .....                                      | 20   |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....                                        | 22   |
| 3. BULGULAR .....                                                  | 23   |
| 4. TARTIŞMA.....                                                   | 31   |
| ÖZET .....                                                         | 38   |

|                        |    |
|------------------------|----|
| ABSTRACT .....         | 39 |
| KAYNAKLAR.....         | 40 |
| ETİK KURUL ONAYI ..... | 52 |
| EKLER .....            | 53 |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo I. Demans için DSM-IV kriterleri .....                                                                                         | 1  |
| Tablo II. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması .....                                                                             | 2  |
| Tablo III. Petersen kriterleri .....                                                                                                 | 5  |
| Tablo IV. Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (DSM-IV).....                                                                   | 7  |
| Tablo V. Alzheimer Demansı klinik evreleri .....                                                                                     | 8  |
| Tablo VI. AD Nöropatolojisi.....                                                                                                     | 10 |
| Tablo VII. NIA-AA çalışma ekibi AH biyolojik sınıflandırması 2018.....                                                               | 13 |
| Tablo VIII. VaD alt tipleri.....                                                                                                     | 16 |
| Tablo IX. Hachinski İskemik Skorlama .....                                                                                           | 18 |
| Tablo X. Vasküler Demans Tanısı İçin NINDS-AIREN Kriterleri.....                                                                     | 19 |
| TabloXI. Olguların yaş açısından değerlendirilmesi .....                                                                             | 27 |
| Tablo XII. Alzheimer demansı hastaları yaş ilişkisi.....                                                                             | 27 |
| Tablo XIII. Vasküler demans hastaları yaş ilişkisi.....                                                                              | 27 |
| Tablo XIV. Alzhemir demansı ve vasküler demansı hastalarında cinsiyete göre yaş<br>değerlendirmesi .....                             | 28 |
| Tablo XV. Cinsiyet ile demans arasındaki dağılım .....                                                                               | 28 |
| Tablo XVI. Alzheimer ve vasküler demansı hastalarında trombosit/lenfosit oranı .....                                                 | 29 |
| Tablo XVII. Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında nötrofil/lenfosit açısından<br>değerlendirme .....                             | 29 |
| Tablo XVIII. Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında MLO açısından<br>değerlendirme .....                                          | 29 |
| Tablo XIX. Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında MMT açısından değerlendirme                                                     | 29 |
| Tablo XX. Alzheimer demansı ve Vasküler demans arasında inflamatuvar markırlar, yaş<br>ve minimal değerlerinin karşılaştırması ..... | 29 |
| Tablo XXI. Yaş ve inflamatuvar markırlar arasındaki korelasyon .....                                                                 | 29 |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo XXII. Alzheimer demansı ve vasküler demans hastaları arasında Lojistik regresyon analizi sonuçları..... | 29 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Çalışmadaki cinsiyet dağılımı ..... | 25 |
| Şekil 2. Çalışmadaki AH ve VaD dağılımı..... | 25 |
| Şekil 3. AH ek hastalık.....                 | 26 |
| Şekil 4. Vd ek hastalık.....                 | 26 |
| Şekil 5. AH yaş.....                         | 27 |
| Şekil 6. VaD yaş .....                       | 28 |



## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1. Normal popölasyon-AH kranial MR görüntüsü karşılaştırması (48).....       | 11 |
| Resim 2. Amiloid-PET VE 18F-FDG-PET AH ve sağlıklı popölasyon arası farklar (49) . | 12 |
| Resim 3. Farklı vasküler lezyon tipleri (58).....                                  | 16 |



## KISALTMALAR

|                |                                                                                |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AD</b>      | : Alzheimer Demans                                                             |
| <b>AH</b>      | : Alzheimer Hastalığı                                                          |
| <b>BOS</b>     | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                        |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı Tomografi                                                       |
| <b>FTD</b>     | : Frontotemporal Demans                                                        |
| <b>HBS</b>     | : Hafif Kognitif Bozukluk                                                      |
| <b>MRG</b>     | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                |
| <b>PET</b>     | : Pozisyon Emisyon Tomografisi                                                 |
| <b>MMT</b>     | : MiniMental Test                                                              |
| <b>VaD</b>     | : Vasküler Demans                                                              |
| <b>İSK</b>     | : İntraserebral kanama                                                         |
| <b>AF</b>      | : Atrial fibrilasyon                                                           |
| <b>DM</b>      | : Diyabet Hastalığı                                                            |
| <b>HL</b>      | : Hiperlipidemi                                                                |
| <b>HT</b>      | : Hipertansiyon                                                                |
| <b>BPH</b>     | : Benign prostat hiperplazisi                                                  |
| <b>CADASİL</b> | : Serebral Otozomal Dominant Arteriopati Subkortikal İnfarkt ve Lökonefalopati |

# 1. GİRİŞ

18.yy'dan itibaren karşılaştığımız demans terimi zihinsel işlevlerde bozulma ile kişinin günlük yaşamdaki aktivitelerinde yetersizlik yaratan kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur. Demans tanısı için, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)(1), Alzheimer Demans için National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(2) tanı kriterlerinin kullanımı tavsiye edilmiştir.

**Tablo I.** Demans için DSM-IV kriterleri

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

Demans sınıflamaları genel olarak başlangıçta primer ve sekonder demans ayrımını içermekte ve alt gruplar bu iki ana başlığa göre düzenlenmektedir. Bu gruplara bakıldığında:

## A. Primer Dejeneratif demaslar

## B. Sekonder Demanslar

Sekonder Demanslar alt gruplara ayrılmakta ve temel alınan özelliğe göre (etyolojik benzerlik, semptom grupları, nöropatolojik benzerlik) ortak olarak ele alınabilmektedir. Primer dejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahiptir. Nörodejeneratif demanslar yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevalans % 47 olarak tahmin edilmektedir (3).

Tüm demans vakalarının % 50-70'ini AD oluşturmaktadır. Demans etiyolojileri arasında VaD ise, dünyanın pek çok bölgesinde sıklık açısından ikinci sıradadır (4). VaD'li hastaların bilişsel profilinin, AD'li hastalardan en belirgin farkı, bellek bozulmasının daha az

olmasıdır. Alzheimer demansında, demans sinsi ve yavaş bir şekilde başlar ve ilerler. Oysa vasküler demanslı hastanın öyküsünde tekrarlayan tıkaçıcı vasküler olayların yol açtığı hemipleji, afazi gibi akut nörolojik epizodlar bulunabilir. Demans ani başlar ve dalgalanmalar gösterebilir. Yürütücü işlevlerde bozulma ön plandadır.

**Tablo II.** Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması

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

### 1.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), beynin hipokampus ve korteks bölgelerinde geri dönüşümsüz nöron kaybı ile ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığındaki hafıza bozukluğu sıklıkla kısa dönem hafıza kaybı ile karakterize olan yeni bilgileri öğrenememe şeklindedir. Alzheimer hastalığında dil bozuklukları (sol hemisfer posterior heteromodal) da belirgindir. Spontan konuşma sırasında kelime bulma güçlüğü dikkati çeker. Kelime dağarcığı giderek azalır ve dolaylı anlatıma başvurular başlar. Neredeyse tüm AD hastalarında ileri dönemlerinde apraksi gelişir. Çoğu AD'da özellikle ileri evrelerde spasyal agnozi, prosopagnozi ve vizüel obje agnozisi gibi vizüel fonksiyonlarda

(sağ hemisfer posterior heteromodal) da bozukluk görülür. Psikoz ve ajitasyon, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan davranışsal semptomlardır. Paranoid özellikli, kendini aldatma şeklinde delüzyonlar ve görsel özellikte daha sık olmak üzere halüsinasyonlar da sıktır. 65 yaş öncesinde başlayan vakalar “genç başlangıçlı AD”, sonra başlayanlar ise “geç başlangıçlı AD” olarak tanımlanırlar (5).

Hastalığın moleküler mekanizması tam bilinmemekle birlikte AH’nda, neokorteksin ekstraselüler sinaptik boşluklarında amiloid beta (A $\beta$ ) proteinlerinin birikerek plaklar oluşturduğu ve nöron dejenerasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (6). AH’nda geri dönüşümsüz bir şekilde bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bozulma, günlük yaşamın temel aktivitelerini gerçekleştirirmedi azalma ve kişilik özelliklerinde bozulma görülmektedir (7). Hastalığın tanımı 1907 yılında Alman Hekim Alois Alzheimer tarafından yapılmıştır (8). AH’nda beyinin temporal lobu, frontal ve paryetal kortekslerinde kolin asetil transferaz (KoAT) aktivitesinde azalma görünmekle beraber bu azalmanın Meynert bazal nükleusundaki kolinerjik nöron kaybıyla uyumlu olduğu bildirilmektedir. AH’nda asetilkolinin (AKo’nin) kortikal aktivitesi düşük olduğu için, sinaptik boşlukta AKo’nin yıkımından sorumlu olan asetilkolinesteraz (AKoE), başlıca ilaç hedefini oluşturur (9).

AH tüm demans vakalarının %50-80’ini oluşturmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 24,3 milyon Alzheimer hastası belirlenmiştir ve her yıl yaşlı nüfusun artışıyla birlikte 4,6 milyon yeni AH olgusu geliştiği tahmin edilmektedir (10) AH’nın patolojisini, beyin belirli bölgelerinde fazla miktarda oluşan senil amiloid plaklar, nörofibriler yumak yapısı, belirgin düzeyde sinaps ve kolinerjik kayıplar ile nöron atrofisi oluşturur (11) Alzheimer hastalarında özellikle hipokampusta %45-55 oranında sinaptik kayıp olduğu bilinmektedir (12)

### **1.1.1. AH ‘nın epidemiyolojisi**

#### **1.1.1.1. Prevelans**

Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılan araştırmalarda bugün 65 yaş üstü 5 milyon vakada bulunduğu bildirilmektedir. (13)

Türkiye’de 2008 yılında yapılmış bir kesitsel çalışmada 70 yaş üzerindeki bireylerde prevalansı %11 saptanan AH’nın 300 bin kadar vakaya ulaştığı varsayılmıştır ve üzerinden

geçen yıllar ve artan yaşlı popülasyon ile birlikte bu sayısal değerlerin arttığı düşünülmektedir. (14)

### **1.1.1.2. Risk faktörleri**

#### **1.1.1.2.1. Genetik faktörler**

AH sporadik, ailesel ve otozomal dominant (OD) olarak farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Esasında ailesel ve sporadik, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki farklı şekilde gruplama daha doğru görünmektedir. Çünkü OD aktarılan genetik hastalık erken başlangıçlılar arasında daha sık olup her erken başlangıçlı hastalık da otozomal dominant paternle aktarılmamaktadır (15).

Sporadik AH için en önemli risk faktörü yaş olarak gözlenmekle birlikte tek başına yaş başlatıcı faktör olarak değerlendirilmemelidir (13, 16). Yaşın oldukça önemli bir risk faktörü olduğu bu hastalıkta, diğer iki önemli risk faktörünü genetik ve vasküler risk faktörleri oluşturmaktadır (17-19).

AH tanısı almış vakaların arasında genetik olarak Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allel taşıyıcılığına bakılan çalışmaların metaanalizinde hastaların yaklaşık %65' inin en az bir  $\epsilon$ 4 alleli taşıdığı, bunların neredeyse 1/6'sının çift allel taşıdığı saptanmıştır (20). Bireysel olarak bakıldığında ise tek bir Apo E  $\epsilon$ 4 alleli varlığı ( $\epsilon$ 4 heterozigot) hastalık riskini 2-3 kat, iki allel varlığı ( $\epsilon$ 4 homozigot) ise 8-12 kata kadar artırmaktadır (21).

AH için bir başka önemli faktör olan aile öyküsüne gelince bir bireyin ailesinde, özellikle birinci derece yakınlarında, AH tanısı varsa AH gelişme riski artmaktadır (15).

#### **1.1.1.2.2. Çevresel faktörler**

Değiştirilemez özellikler dışında literatürde değiştirilebilir risk faktörleri de mevcuttur. Bunlardan nöronların metabolizmasını bozduğu düşünülen hipertansiyon, obezite, diyabet, sigara tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, beslenme tarzı gibi faktörlerin; belli spor dallarında maruz kalınan kronik düşük şiddette travmanın riski artırıcı olduğu, kontrol altına alındığında ise riskin azaldığı gözlenmiştir (22). Kognitif rezervlerin korunumunda önemli olduğu düşünülen resmi eğitim yılı sayısı, zihinsel aktivite gerektiren meslek sahibi olma, yüksek sosyoekonomik düzey gibi özellikler ise riski azaltan faktörler olarak belirtilmiştir (23).

### 1.1.1.3. Ayırıcı tanı

Demansın erken semptomları sinsidir ve sıklıkla medikal olarak dikkati çekmesinden yıllar önce başlar. Son zamanlarda geliştirilen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı yaşla birlikte olandan daha ciddi derecede, tesbit edilebilir hafıza kayıpları olan, ancak demans tanısı koyamayacak kadar fonksiyonel kaybı olmayan olay olarak tanımlanabilir. HKB’u olan bireylerin yılda % 10-15 kadarının AD’ye dönüştüğü bilinmektedir. Petersen HKB tanı kriterleri-1994 yılında ortaya atılmıştır ve halen hafif kognitif bozukluk tanısında kullanılmaktadır (24,25).

**Tablo III.** Petersen kriterleri

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| Hastanın bellek kaybının subjektif olması                  |
| Semptomların hasta yakını tarafından doğrulanması          |
| Günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel defisit olmaması  |
| Yaş ve eğitim durumuna göre bellek bozukluğunun saptanması |
| DSM-4 e göre demansın olmaması                             |

Fonksiyonel kaybın nedeni araştırılırken deliryum ve depresyon gibi demansiyel olmayan durumlar dışlanmalıdır. Ayırıcı tanı, depresyon ve laboratuvar testlerinde özellikle tiroid fonksiyonları ve Vitamin B12 seviyelerinin değerlendirilmesini içermelidir. Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral infarkt, neoplazm, ekstraserebral sıvı kolleksiyonu ve hidrosefali gibi demansa katkıda bulunabilecek yapısal lezyonların dışlanmasında kullanılırlar.

### 1.1.1.4. Semptomlar

Tipik AH ‘nın en sık görülen ana semptomları, normal yaşlanma olarak kabul edilen durumdan farklı olarak, bellek işlevinde ya da bellek dahil olmak üzere birden çok kognitif alanda işlev kaybından oluşmaktadır (26). Tipik amnestik belirtilerde erken dönemde medial temporal lobun etkilenmesine bağlı daha çok epizodik bellekte bozukluklar ortaya çıkmakta, orta ve ileri evrede ise patolojinin diğer beyin bölgelerine yayılması ile ilişkili olarak çoklu kognitif işlevlerde yıkım artarak devam etmektedir (26). En sık rastalanan bellek bozukluğu yer ve zaman ilişkili olayları içeren deklaratif epizodik bellek bozukluğudur ve hipokampal yapıyla birlikte diğer medial temporal lob yapılarının işleviyle bağlantılıdır (27). Kavram ve kelime hazinesi ile ilişkili olan semantik bellek ise daha geç evrede tutulma eğilimindedir. Semantik bellek neokortikal temporal lob ve özellikle de anterior temporal lobun işlevselliğini

yansıtmaktadır (27). Basit dikkat fonksiyonları da erken dönemde göreceli olarak iyiiken gittikçe bozulur. Yürütücü işlevler kapsamında ilk bozulan içgörüdür; hastaların büyük çoğunluğu unutkanlıklarını farketmezler. Giderek planlayabilme, öngörebilme, sonuç çıkarabilme, ilişki kurabilme gibi işlevler de bozulur. Görsel mekansal işlevlere ait bozulma önce yabancı mekanlarda, sonra bildik mekanlarda yön bulma güçlüğü ve bazen kaybolma şeklindedir. Dil bozukluğu erken dönemde anomi, kelime haznesinde azalma ile başlayıp, anlamının da bozulduğu bir akıcı afaziye ya da ilerleyici tutuk afazide görüldüğü gibi gramer yapısının da bozulduğu bir tutuk afaziye dönüşür. Apraksi edeniyle, basit aygıtlar kullanılamayabilir. Hastaların nörolojik muayeneleri kognitif testler dışında erken aşamalarda normal olabilirken hastalık ilerledikçe piramidal ve ekstrapiramidal motor bulgular, miyokloni, epileptik nöbetler, hareket kaybı primitif refleksler ortaya çıkmaktadır. İleri dönemde inkontinans, yutma bozukluğu, mobilite kaybı ve yatağa bağımlılık gelişmekte ve bunlara bağıli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Bu dikkatli anamnez sorgulamasından sonra, bilişsel fonksiyonlarda azalma, sıklıkla da unutkanlık yakınmasıyla başvuran, demans kliniğı ile nörolojiye başvuran hastalarda rutin kan testleri yapılmalıdır. AAN (American Academy of Neurology) rehberine göre, kognitif azalması olan hastaların tam kan, tiroid fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi rutinde incelenmelidir. Waldemar ve arkadaşlarının hazırlamış olduğı EFNS Tanı ve Tedavi Kılavuzuna (2007) göre kuşku duyulan durumlarda bu panel sifiliz, HIV, otoimmün antikorlar, diğeri özel testleri kapsayacak biçimde genişletilebilir (28).

**Tablo IV.** Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (DSM-IV)

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

AH hastanın işlevselliğine göre hafif, orta ve ağır evre olarak üç evreye ayrılmaktadır: Hafif evrede; hastalar genelde kendi günlük işlerinde bağımsız olsalar da bazı aktivitelerde desteklenmeye ihtiyaç duyarlar. Orta evre genelde en uzun evre olup bu evrede hastalar iletişim, günlük işler, özbakım konusunda çoğunlukla desteğe ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca davranışsal problemlerin en belirgin olarak ortaya çıktığı ve ilerlediği dönem bu evredir. Ağır evre; hastaların günün 24 saatinde bakıma ihtiyaç duyduğu, hareket kısıtlılığı, yatağa bağımlılık, yutma bozukluğu, iletişimin tamamen kaybı, sfinkter fonksiyonlarında ilerleyici kayıpla beraberdir.

**Tablo V.** Alzheimer Demansı klinik evreleri

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

#### 1.1.1.5. AH ‘nın nöropatoloji ve patogenezi

AH histopatolojik açıdan bir ikili proteinopati tablosu olarak bilinmektedir. Nörofibriler yumak (NFY)ların intraselüler bir transport proteini -mikrotübül stabilize edici bir protein- olan tauun patolojik hiperfosforile formundan zengin birikimler olduğu, ekstraselüler yerleşimli diffüz plak ve nöritik plak(NP)ların ise amiloid beta (A $\beta$ ) proteininin birikimiyle oluştuğu saptanmıştır. Ayrıca, nöritik plaklar hem tau hem A $\beta$  proteinini içeren dendritik uzantıları da kapsayan karma bir yapı olarak gözlenmiştir (29).

Süreci başlatılmasının amiloidojenik protein tarafından mı yoksa tau patolojisi sonucu mu gerçekleştiği tartışmalıdır. Ancak demansif bulguları olmayan sonradan demans gelişen bireylerin asemptomatik dönemlerinde beyin omurilik sıvıları (BOS) incelendiğinde A $\beta$ 42 bulgularının tau’ya nazaran demans gelişimini daha iyi öngördüğünün gözlenmesi patogeneizde A $\beta$ ’nın daha öncül olduğu fikrini desteklemektedir (30-33).

Alzheimer hastalığı patolojisinde önemli bir yer edinmiş olan Braak ‘ın nöroanatomi araştırmalarında nörofibriler yumaklar ve nöritik plaklar 6 evre ile sınıflandırılmıştır (34,35).

Bu sınıflandırmaya göre ilk patolojik bulguları ifade eden evre I ve II’ de NFY ve NP’lar hafif şiddette olup transentorinal bölgeye sınırlıdır. Makroskopik bir değişim yoktur.

Evre III ve IV'te entorinal ve transentorinal bölgelerde projeksiyon nöronlarında yoğun NFY ve NP bulunmakta ve hipokampüste de hafif değişiklikler görülmektedir. Neokortikal yapılarda mikroskopik patoloji olmayıp, makroskopik olarak da beyinde atrofi henüz gözlemlenmemektedir. Ancak postmortem değerlendirilen bu beyinlerin ait olduğu bireylerde kognitif bozukluklar ve hafif şiddette kişilik değişikliklerinin mevcut olduğu belirtilmektedir. Evre V ve VI'da ise tüm serebral kortekse yayılmış yoğun NFY ve NP gözlemlenmekte, özellikle neokortikal asosiyasyon bölgelerinde ciddi yıkımlar saptanmaktadır. Tüm bu patolojik değişimlerin ilk evreden son evreye kadar yaklaşık 50 yıllık bir zaman zarfında geliştiği ve yayılım paterninin tipik bir seyir izlediği düşünülmektedir (34). Bu patolojik değişikliklerin belirtiler başlamadan dekadlar öncesinde medial temporal bölgede, hatta muhtemelen daha da öncesinde belli başlı beyin sapı çekirdeklerinde değişken miktarlarda olmak üzere ortaya çıktığı gözlenmiştir (36,37).

Patolojide öne çıkan amiloid birikimlerinin kaynağı amiloid prekürsör protein (APP) olarak isimlendirilen bir transmembran proteindir. 2 farklı şekilde kesilerek metabolize edilen bu aminoasit dizisinin alfa sekretaz veya beta sekretaz enzimleri ile kesilmesi sonrası gama sekretaz aktivitesi ile 2 farklı çözünebilir protein parçacığı oluşmaktadır. Ancak beta sekretaz yolağı ile oluşan amiloid beta 42 (A $\beta$ 42) molekülünün üretiminin arttığı ya da ortamdan temizlenmesinin azaldığı bu durumun amiloid plakların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle APP'nin beta sekretaz ile işlem gördüğü yolağa amiloidojenik yolak ismi verilmektedir. Ekstraselüler alanda artan amiloid betanın oluşturduğu küçük birikimlere oligomer, daha büyük birikimlere ise fibril adı verilmektedir (38). Bu fibriller birikimler neticesinde oluşan amiloid plakların direk nörotoksik olduğunu savunanlar kadar A $\beta$ 42 molekülünün nörotoksik etkisini azaltıcı bir rolü olduğunu savunanlar da bulunmaktadır (39). Alzheimer hastalarının BOS örneklerinde A $\beta$ 42 düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük saptanmaktadır. Sağlıklı bireylerde de düşük A $\beta$ 42 düzeyleri gözlenmiş, ancak bu bireylerin ilerleyen yıllarda kognitif yıkım gösterdikleri görülmüştür (31, 40, 41).

Bu nedenle de Alzheimer hastalığının patogenezinin prelinik evreye uzandığı düşünülmektedir. Dominant aktarılan genetik Alzheimer hastalığında asemptomatik aile bireyleriyle yapılan çalışmalarda A $\beta$ 42 düzeyleri bu sürecin semptomların başlangıcından 25 yıl öncesine kadar uzandığını göstermektedir. Amiloid işaretleyici PET görüntüleme tekniğinde in vivo gösterilebilen plak yükü ve BOS'taki A $\beta$ 42 düzeylerindeki düşüklüğün

korele olduğu gözlenmiş ve bu düşüklüğün BOS'ta sirküle olan A $\beta$ 42 molekülünün plaklarda çökmesine bağlı geliştiği yorumlanmıştır (42). Tau proteini ise bir mikrotübül ilişkili protein olup intraselüler yerleşimlidir ve fosforilasyon durumuna göre aksonal transportu stabilize etme görevine sahiptir. Pek çok nöronal hasarda olduğu gibi Alzheimer hastalığında da BOS'ta arttığı gözlenmektedir. Hatta fosforile taunun (p-Tau) Alzheimer hastalığını diğer santral sinir sistemi patolojilerinden ayırabildiğine de işaret edilmiştir (43). Alzheimer hastalarının BOS'larında diğer nörotransmitter düzeyleri normal iken düşük saptanan asetilkolin düzeyleri araştırmacıları kolinerjik hipotezi ortaya atmaya yönlendirmiştir (44). Kolinerjik sistem hipotezi temel alınarak yapılan tedavi çalışmaları ile kullandığımız asetilkolin esterase inhibitörleri doğmuştur. Ancak, geçici ve minimal düzeydeki iyileşme bulguları nedeniyle bu hipotezin tek başına herşeyi açıklayamadığı ortaya çıkmaktadır. Ancak hiçbir hipotez tüm patogenezi tek başına açıklayamadığı gibi, patogenezi sürecinin tüm hipotezlerin bir sentezi olduğu sonucuna varılmakta ama tetikleyici unsurun ne olduğu hala tartışılmaktadır.

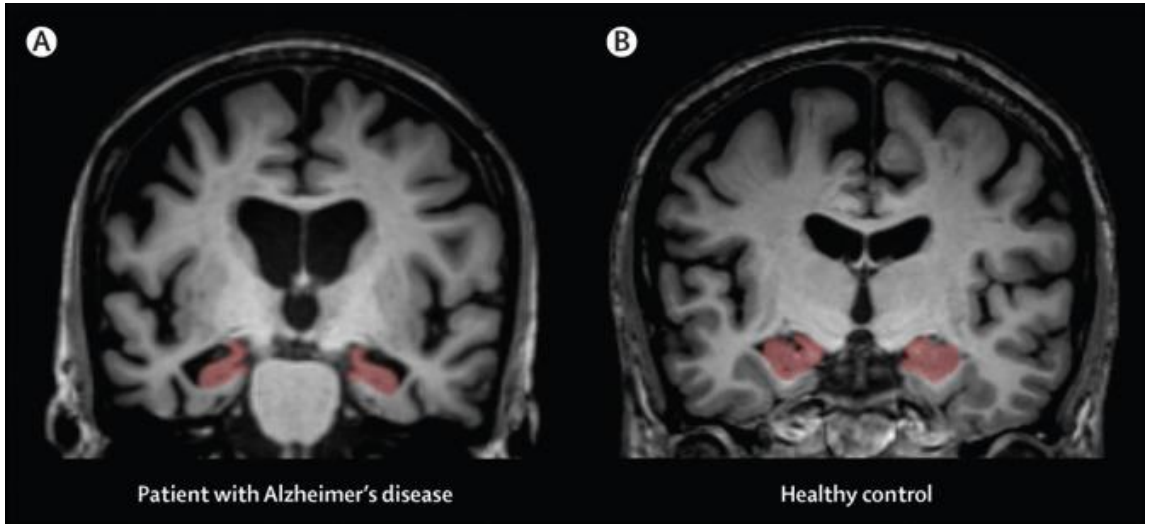
**Tablo VI.** AD Nöropatolojisi

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

#### 1.1.1.6. Nörogörüntüleme belirteçleri

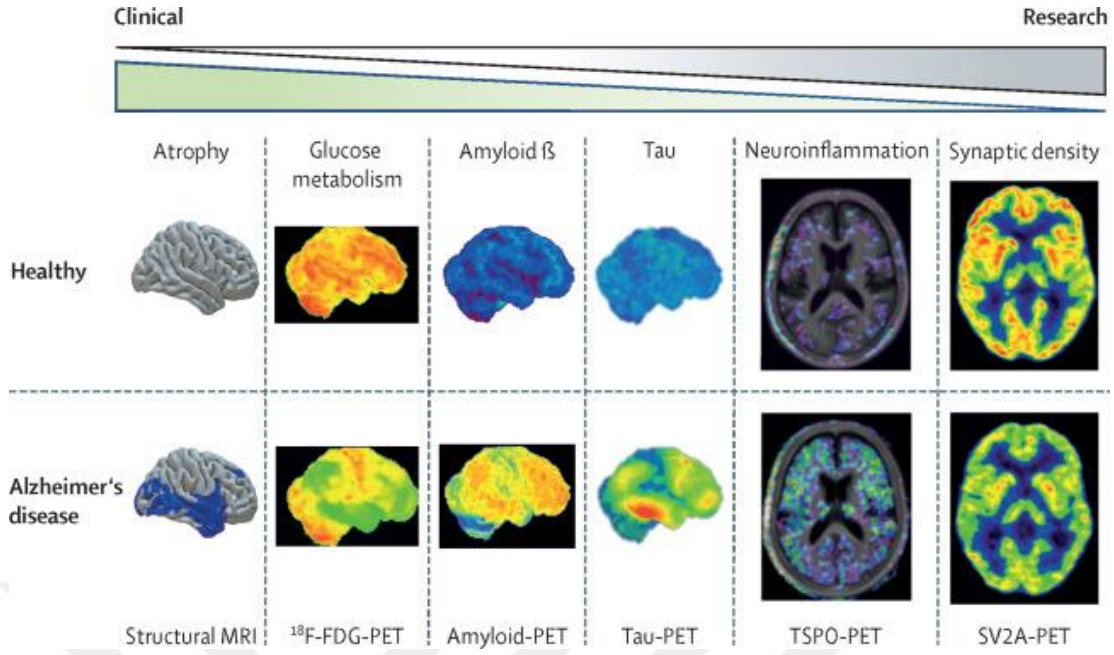
Klinik görüşmede anamnez, muayene ve nöropsikometrik değerlendirme sonrası tipik vakaların tanısının desteklenmesi ya da atipik vakaların ayırıcı tanısını yapabilmek için ilk etapta Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve gerek görülürse [18F]florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) tercih edilmektedir. Yapısal MRG bulgularını yüksek rezolüsyonlu T1A görüntülerde jeneralize ve fokal atrofi ile T2 görüntülerinde beyaz cevher lezyonları oluşturmaktadır. Bulgular nonspesifik olsa da en karakteristik ve kognitif ölçeklerle en korele fokal bulgu hipokampal hacim kaybı ve medial temporal lob atrofisidir (45) Hastalık ilerledikçe özellikle temporoparietal bölgeyi, daha sonra frontal asosiyasyon kortekslerini de içeren yaygın bir atrofi görülür. Yaşlanma bulgularının

daha çok 50 yaş üzerinde belirginleştiği ve gri madde değişikliklerinin hipokampus (özellikle posterior hipokampus), talamus, medial temporal, frontal ve parietal korteks yapılarında volüm kaybı şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu bölgelerin hiçbirinde Alzheimer hastalarında daha büyük volümler saptanmamış olup özellikle medial temporal ve hipokampal bölgedeki belirgin hacim kaybı ikisi için de ortak bulgu olarak gözlenmiştir. Ancak Alzheimer hastalarında, erken evrelerde bile gözlenebilen, hipokampal bölgedeki hacim kaybı normal popülasyona göre daha çok anterior hipokampusu etkilemekte; entorinal kortekste hacim kaybında ise Alzheimer hastalarında sol tarafta daha belirgin hacim kaybı gözlenmektedir (46,47).



**Resim 1.** Normal popülasyon-AH kranial MR görüntüsü karşılaştırması (48)

FDG-PET'te lateral ve mesial temporoparietal hipometabolizma (Resim-2) AH için tipik iken; amiloid işaretleyici PET görüntülemelerinde prefrontal korteks, precuneus ve posterior cingulate bölgelerinde daha belirgin olan yaygın amiloid tutulumları Alzheimer ve amnestik HKB vakalarında saptanmaktadır (47).



**Resim 2.** Amiloid-PET VE 18F-FDG-PET AH ve sağlıklı popülasyon arası farklar (49)

#### 1.1.1.7. Hastalığın tanısı

Alzheimer hastalığının bir patolojik bulgular bütününden oluşuyor olması, klinik bulgulardan bağımsız in vivo biyobelirteçler ya da postmortem inceleme ile belirlenebiliyor olması nedeniyle AH patogenetik süreci üzerine yapılan çalışmalar için yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. NIA-AA çalışma ekibinin önerdiği bu şema AT(N) kodu ile alt tanı sınıflarına ayrılmaktadır. ‘‘A’’ etiketi ile kortikal amiloid-PET bulguları ile BOS’ta düşük A $\beta$ 42 düzeyinin gösterdiği A $\beta$  plak biyobelirteçlerinin pozitiflik durumu ifade edilmektedir. ‘‘T’’ etiketi ile Bos’ta artmış p-Tau ile kortikal tau-PET bulgularının gösterdiği fibriler tau biyobelirteçlerinin durumu belirtilmektedir. ‘‘(N)’’ etiketi ise nöronal hasar ya da nörodejenerasyon biyobelirteci olan BOS t-Tau, FDG-PET’te hipometabolizma ya da MRG’de atrofi bulgularının durumunu göstermektedir. (Tablo VII) (50)

**Tablo VII.** NIA-AA çalışma ekibi AH biyolojik sınıflandırması 2018

| AT(N) profili | Biyobelirteç kategorisi                        |
|---------------|------------------------------------------------|
| A-T-(N)-      | Normal AH biyobelirteci                        |
| A+T-(N)-      | Alzheimer patolojik değişiklikleri             |
| A+T+(N)-      | Alzheimer Hastalığı (AH)                       |
| A+T+(N)+      | Alzheimer Hastalığı (AH)                       |
| A+T-(N)+      | AH ve AH dışı patolojik değişiklik beraberliği |
| A-T-(N)-      | AH dışı patolojik değişiklikler                |
| A-T-(N)+      | AH dışı patolojik değişiklikler                |
| A-T+(N)+      | AH dışı patolojik değişiklikler                |

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada Alzheimer hastaları için hastalığa özgü olan durum, düşük konsantrasyonlu A $\beta$  42 ve artmış konsantrasyonlu t-Tau ve P-Tau ‘dur. “Alzheimer hastalığını gösteren BOS deseni” olarak isimlendirilen bu tablonun hastalığa özgüllüğü %80-90 dır.

Bu biyoişaretleyiciler hastalığın çekirdek fizyopatolojik özelliklerini de yansıtmakta olup, post-mortem hasta çalışmaları ile de onaylanmıştır. Bu biyoişaretleyiciler, klinik olarak Alzheimer hastalığının tanısını, vasküler demanstan ve diğer demans tiplerinden ayrımını, tedavi edilebilir demanslardan biri olup olmadığını, MCI tanısı alan hastaların Alzheimer hastalığına dönüşüp dönüşmediğini, anti-A $\beta$  antikor, A $\beta$  aşısı tedavisi ve sekretaz inhibitör tedavisine olabilecek yanıtlarını ortaya koyar (51,52,53).

#### 1.1.1.8. Kognitif yıkımı değerlendirmede kullanılan ölçekler

Kognitif işlevlerin değerlendirilmesinde çok çeşitli ölçekler mevcut olup ülkemizde aktif olarak en sık kullanılan ölçekler şu şekildedir:

**Geriatrik Depresyon Ölçeği:** Bu testle kognitif yıkıma bağlı ya da kognitif yıkıma yol açabilecek depresif bulguların saptanması amaçlanmaktadır.

**Mini Mental Durum Test:** Yönelim, dikkat, bellek, lisan becerileri, yürütücü işlevler, hesap yapma, yazı yazma ve görsel mekansal becerileri test eden sorulardan oluşmaktadır. Tanıda toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen bireyler için 22 ve altında puan almak daha sensitif ve spesifik olarak saptanmıştır. Eğitimsiz olan bireyler için bu kesim noktası 23 olarak saptanmıştır (54). Bu test ile demans tanısı ve evresi hakkında bilgi edinilmesi amaçlanır.

**Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi:** Bu test, 16 adet obje fotoğrafının semantik ipuçları ile öğretilmesi, ardından 3 kez serbest hatırlama ve semantik ipucunu hatırlatma ile geri çağrılmasını değerlendirmekte ve hafızanın kayıt ve geri çağırma bölümlerini incelemektedir. Toplam 48 puan üzerinden hastalar değerlendirilir.

**İz Sürme Testi:** Bu testte, rakamların artış sırası ile (İz Sürme A); alfabe ve rakamların kategorik atlayarak sırası (İz sürme B) bir kalemle çizilerek birleştirilmesi katılımcıdan beklenmektedir. Bu test ile yürütücü işlevler ve dikkat-karmaşık dikkat değerlendirilmekte, testi tamamlama süresi ve yapılan hata sayıları üzerinden bilgi edinilmektedir

**Saat Çizme Testi:** Bir saatin çizimi ve istenen akrep yelkovan konumu üzerinden toplam 4 puan verilen bir testtir. Bu test ile anlama, görsel-mekansal beceriler, planlanma, yeniden yapılandırma gibi yürütücü işlevler değerlendirilmektedir.

**Stroop Testi:** Bu test ile renk ifade eden kelimelerin başka bir renk ile yazılmış olduğu kartlar hastaya gösterilerek okumayı tamamlama süreleri üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Bu test ile seçici dikkat, okuma ve renk söyleme gibi frontal lob işlevleri değerlendirilmektedir.

**İleri ve Geri Sayı Menzili:** İleri (İSM) ve Geri Sayı Menzili (GSM) olmak üzere iki ayrı testten oluşur ve İSM, bilgiyi tutma ya da anlık öğrenme işlevine; GSM ise çalışma belleği ve yürütücü işlevlerle ilişkili bilgi vermektedir.

#### **1.1.1.9. Prognoz ve komplikasyon**

Muhtemel AD tanılı hastaların ortalama yaşam süreleri sekiz yıldır fakat bu Aralık 15 yıla kadar uzayabilir (55). İleri evre AD'larının çoğunluğu immobilizasyona bağlı dekübit ülserleri, akciğer ve idrar yolu enfeksiyonları, aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.(26)

#### **1.1.1.10. Tedavi**

Alzheimer hastalığının günümüzde patofizyolojiyi modifiye edecek kesin bir tedavisi yoktur. Semptomatik tedaviler kullanılmakta olup bunlar kolinerjik hipotez üzerinden geliştirilmiştir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin hafif ve geçici de olsa kognitif ve davranışsal semptomlarda düzelme yapmasıyla klinikte kullanılmaktadır (26).

Hastalığın patofizyolojisinin prelinik döneme kadar uzanmakta olduğu bilgisi kabul gördükten sonra erken tanının önemi artmış, biyobelirteçler kullanılarak erken teşhis ve ilaç geliştirme çabaları son 2 dekada hız kazanmıştır.

Ana kognitif belirtiler dışında eşlik eden psikiyatrik belirtiler için klinik pratikte halihazırda kullanılmakta olan antidepresan, antipsikotik ve uyku düzenleyici ilaçlar kullanılmaktadır (26). İlaç temelli tedavi yaklaşımı dışında davranışsal tedaviler de önemli yere sahiptir.

Tanı sonrası tedavi seçeneklerinin henüz çok efektif olmaması hastalığa karşı değiştirilebilir risk faktörlerine karşı önlem almanın önemini göstermektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, hiperlipidemi, fiziksel inaktivite gibi risk faktörlerinin zamanında tespiti; eğitim düzeyi ve kognitif işlevlerin aktif kullanıldığı bir yaşam tarzının seçilmesi gibi tavsiyeler koruyucu görünmektedir.

#### **1.2. Vasküler Demans**

VaD, beynin iskemik, hemorajik veya hipoperfüzyon ile hasarı sonucu gelişen klinik ve bilişsel fonksiyonlarda kayıp ile karakterizedir (56). Büyük damar hastalığı sonucu multi-infarkt demans gelişirken, Binswanger tipi VaD'da subkortikal küçük damar hastalığı söz konusudur. Kortikal ve subkortikal alanlarda 100 ml civarında doku kaybı demansa neden olur. Doku kaybı yani enfarkt volümünün yanı sıra lezyonun lokalizasyonu da önemlidir.

Talamus, mezial temporal alan, hippokampus, frontobazal alanlar, angüler girus alanları bu alanlar için önem arzeder (57). İleri yaş, düşük eğitim seviyesi, kadın cinsiyet, vasküler risk faktörleri, global serebral atrofi ve medial temporal lob atrofisi VaD için risk faktörleri olarak kabul edilir. Vasküler risk faktörleri AH için de önemli olduğundan birlikte

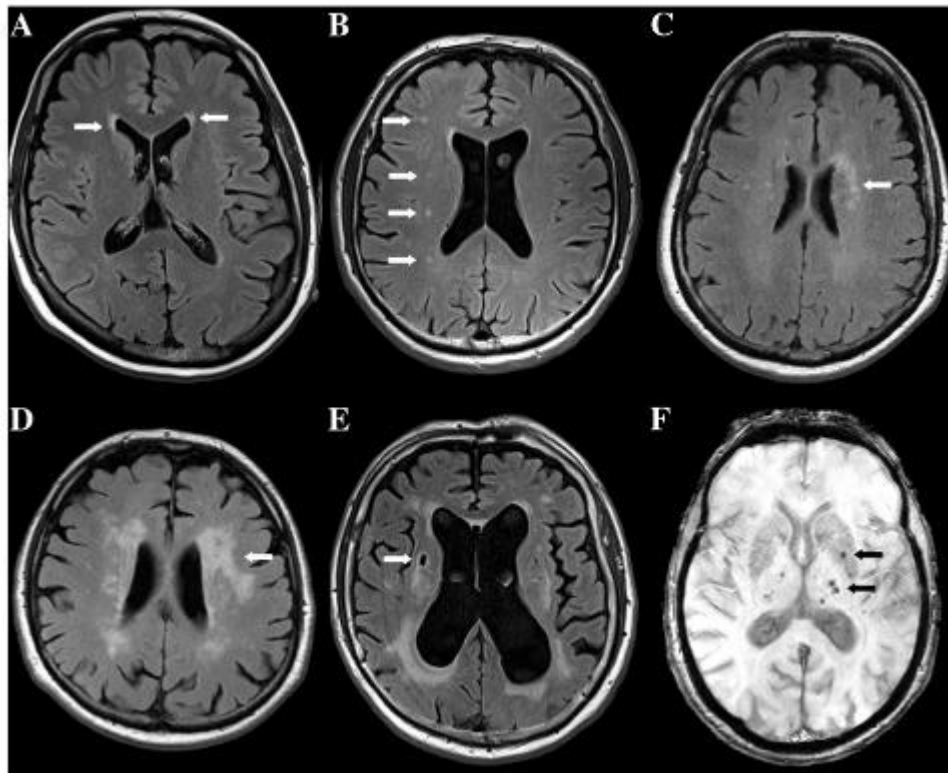
mikst tipte demans oldukça sıktır (56).

Akut iskemik olaydan sonra kognitif bozuklukları olan hastaların hepsinde VaD gelişmez. İnme sonrasında haftalar içinde kognitif bozukluklarda düzelme başlayabileceği için, başlangıçtaki inmeden en az üç ay sonrasına kadar VaD tanısı düşünülmemelidir.

**Tablo VIII.** VaD alt tipleri

| <b>VaD ALT TİPLERİ</b>                         | <b>GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ</b>                                                                                                      |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Multi-infarkt demans (Kortikal VaD)            | Multipl kortikal infarktlar                                                                                                         |
| Küçük damar hastalığı demansı(subkortikal VaD) | Lakünler, genişlemiş beyaz madde lezyonları; patolojik olarak infarkt, demiyelinizasyon ve gliosis                                  |
| Stratejik infarkt demansı                      | Stratejik lokalizasyonda infarkt (örn. talamus)                                                                                     |
| Hipoperfüzyon demansı                          | Kıyı bölge infarktı, beyaz madde lezyonları, beyaz cevherde inkomplet lezyonlar                                                     |
| Hemorajik demans                               | Hemorajik değişiklikler, amiloid anjiyopati ile ilişkili olabilir.                                                                  |
| Hereditör VaD (CADASIL)                        | Beyaz cevher lezyonları ve multiple lakünler, temporal lob beyaz cevher hasarı                                                      |
| Kardiyovasküler hastalıklarla AD               | Vasküler değişiklikler ve atrofi kombinasyonu (özellikle medial temporal lob); patolojik olarak da dejeneratif ve vasküler patoloji |

*H. Schmidt et al. / Experimental Gerontology 47 (2012) 873–877*



**Resim 3.** Farklı vasküler lezyon tipleri FLAIR sekans MRG görüntülemeye: (A)simetrik anterior horn bilateral lateral ventriküllerde (B) Punktat beyaz cevherde lezyonlar centrum semiovale çevresi (C-D) Birleşmiş beyaz cevherde lezyonlar (E) BOS ile dolmuş sağ hemisferde lakün (F) GRE sekansta izlenen mikrokanama hemosiderin artıkları sol bazal ganlion ve talamus seviyesinde: (58)

### **1.2.1. Subkortikal VaD**

Subkortikal Vasküler Demansta (sVaD) küçük damar hastalığı ve hipoperfüzyon, vasküler kognitif etkilenmenin temel sebebidir. İskemik lezyonlar genellikle bazal ganglionlar, internal kapsül, talamus, pons, korona radiata ve sentrum semiovalede bulunurlar. Hem semptomatik laküner mikroinfarktlar hem de derin beyaz cevherin asemptomatik infarktları sonucu demans gelişebilir (59). Çalışmalarda, küçük damar hastalığı olan bireylerde demans gelişme oranı % 36-67 arasında bildirilmiştir (60). Subkortikal infarktların büyük bir kısmı asemptomatiktir (61).

SVaD'nin klinik özellikleri arasında yürütücü işlevlerdeki kayıp nedeniyle gelişen psikomotor yavaşlama, bellekte bozulma, konuşma bozuklukları ve emosyonel değişkenlik öncelikle sayılır. Prefrontal korteksle iskemi nedeniyle bağlantıların kesilmesiyle klinik tablo oluşur (59).

### **1.2.2. Epidemiyoloji**

AH'den sonra en sık görülen demans tipi olan VaD olguların yaklaşık % 15'ini oluşturmaktadır.(57) Erkeklerde daha fazla görülmektedir (62). Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada, öncesinde demansiyel özellikler tanımlanmayan 971 hasta 25 yıl izlenmiş ve inme sonrası demans açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda inme sonrası demans prevalansı 1. yılda % 7, 3. yılda % 10, 5. yılda % 15, 10. yılda % 23 ve 25. yılda % 48 olarak saptanmıştır (63).

### **1.2.3. Klinik seyir**

Vasküler patolojiden etkilenen stratejik bölgelere göre bilişsel değişiklikler gelişmektedir. Subkortikal vasküler patoloji nedeniyle frontostriatal bağlantıların kesilmesi dikkat bozuklukları, bilgi işleme ve yürütücü işlevlerde bozulmalar meydana getirmektedir (57,64).

VaD ile AH'nin davranışsal semptomları ne kadar benzer olsa da, depresyon ve apati özellikle VaD'de, halüsinasyon ve hezeyanlar AH'de daha sık görülmektedir (65).

Tablo I0'da sunulan NINDS-AIREN kriterleri, "Muhtemel Vasküler Demans" (VaD) tanısı içindir. Dahil etme ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı

düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriterler dizisidir. “Hachinski İskemik Skoru” (HIS), VaD’ı muhtemel AD’den ve Miks tip demans’tan ayırmak amaçlı olarak BT öncesi dönemde geliştirilmiş, BT sonrasında bir dizi modifikasyonları önerilmiş, klinik uygulamada hala bir ölçüde yerini koruyan başka bir ölçektir. Duyarlılık ve özgüllük çalışmaları, onsekiz puanlık versiyonda VaD için yedi ve üstü, AD için dört ve altı puanları kabul edilebilir bulunmuştur.

DSM 4 ve NINDS AIREN miks tip demansı ayırmada başarısızdır. Vasküler Demansların dejeneratif demanslardan ayırımında HİS kullanılmaktadır (Tablo IX)

**Tablo IX.** Hachinski İskemik Skorlama

| <b>Klinik Özellik</b>         | <b>Hachinski (1975)</b> | <b>Modifiye HİS Loeb-Gandolfo(1983)</b> |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| Ani başlangıç                 | <b>2</b>                | <b>2</b>                                |
| Basamaksı kötüleşme           | <b>1</b>                |                                         |
| Dalgalanan seyir              | <b>2</b>                |                                         |
| Noktürnal konfüzyon           | <b>1</b>                |                                         |
| Kişiliğin görelî korunması    | <b>1</b>                |                                         |
| Depresyon                     | <b>1</b>                |                                         |
| Somatik yakınmalar            | <b>1</b>                |                                         |
| Emosyonel inkontinans         | <b>1</b>                |                                         |
| Hipertansiyon öyküsü          | <b>1</b>                |                                         |
| İnme öyküsü                   | <b>2</b>                | <b>1</b>                                |
| Jeneralize ateroskleroz       | <b>1</b>                |                                         |
| Fokal nörolojik belirtiler    | <b>2</b>                | <b>2</b>                                |
| Fokal nörolojik bulgular      | <b>2</b>                | <b>2</b>                                |
| <b>Bilgisayarlı Tomografi</b> |                         |                                         |
| Hipodens alan – izole         |                         | <b>2</b>                                |
| Hipodens alan – multipl       |                         | <b>3</b>                                |
| <b>Maksimum skor</b>          | <b>18</b>               | <b>10</b>                               |
| Vasküler sınır                | <b>7-18</b>             | <b>5-10</b>                             |
| Karma sınır                   | <b>5-6</b>              | <b>3-4</b>                              |
| Dejeneratif sınır             | <b>0-4</b>              | <b>0-2</b>                              |

**Tablo X. Vasküler Demans Tanısı İçin NINDS-AIREN Kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I. Muhtemel vasküler demans klinik tanı kriterleri aşağıdakilerin tümünü içerir:</b></p> <p><b>1. Aşağıdaki şekilde tanımlanan demansın mevcudiyeti:</b><br/>Bellek dahil en az iki kognitif alanda (oryantasyon, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, motor kontrol ve praksi) bozulma (tercihen klinik muayene ile saptanmış ve nöropsikolojik muayene ile dokümanite edilmiş) ve bu bozulmanın sadece inmenin fiziksel etkileriyle ilintili olmaksızın, günlük yaşam aktivitelerini bozacak şiddette olması şeklinde tanımlanan demans.</p> <p>Dışlama kriterleri:<br/>Bilinç bozukluğu, deliryum, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi veya sensoriyel-motor değişiklikler, kognitif değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik hastalık veya beyin (AH gibi) hastalıkları.</p> <p><b>2. Aşağıdakilerin mevcudiyetiyle gösterilen serebrovasküler hastalık (SVH):</b><br/>İnme öyküsü olsun veya olmasın nörolojik muayenede hemiparezi, alt yüz yarısı zaafı, Babinski bulgusu, hemisensoriyel defisit, hemianopsi ve dizatri gibi inmeyle ilintili fokal bulgular ve beyin görüntülemesinde (BT veya MRG), çoğul büyük damar enfarktları veya stratejik yerleşimli (angular girus, talamus, bazal önbeyin, posterior serebral arter veya anterior serebral arter sulama alanları) tek bir enfarkt veya çoğul bazal ganglia ve ak madde lakünleri veya yaygın periventriküler ak madde lezyonları veya bunların bileşimlerini içeren ilintili SVH delilleri.</p> <p><b>3. 1 ve 2 arasında aşağıdakilerden en az birinin mevcudiyeti tarzında bir ilişki:</b></p> <p>a) Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde başlayan demans</p> <p>b) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya kognitif bozuklukların dalgalanan tarzda, basamaksız ilerleyişi.</p> <p><b>II. Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler şunlardır:</b></p> <p>a) Erken dönemde yürüyüş bozukluğu (küçük adımlı yürüyüş veya “marche a petit pas” veya manyetik, apraksik-ataksik veya parkinsonyen yürüyüş).</p> <p>b) Dengesizlik veya sık, non-provoke düşmeler öyküsü.</p> <p>c) Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan idrara sık çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler.</p> <p>d) Psödobulber paralizi.</p> <p>e) Kişilik veya duygudurum değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerde bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar.</p> <p><b>III. Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler şunlardır:</b></p> <p><b>1. Beyin görüntülemesinde karşılık gelecek fokal lezyonlar olmaksızın bellek bozukluğunun erken başlangıcı ve bellek ve dil (transkortikal sensoriyel afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın mevcudiyeti.</b></p> <p><b>2. Kognitif bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması.</b></p> <p><b>3. BT veya MRG’de serebrovasküler lezyonların bulunmaması.</b></p> <p><b>IV. Mümkün vasküler demans tanısı aşağıdakilerden birinin mevcudiyeti durumunda yapılır:</b></p> <p><b>1. Demansı ve fokal nörolojik bulguları olan hastada kesin SVH’yı doğrulayacak beyin görüntüleme çalışmalarının olmaması.</b></p> <p><b>2. Demans ve inme arasında net bir zamansal ilişkinin olmaması.</b></p> <p><b>3. SVH delilleri olan hastada kognitif defisitlerin sinsi başlangıcı veya değişken seyri (plato veya düzelme).</b></p> <p><b>V. Kesin vasküler demans kriterleri şunlardır:</b></p> <p><b>1. Muhtemel vasküler demans kriterlerinin mevcudiyeti.</b></p> <p><b>2. Biyopsi veya otopsi ile histopatolojik SVH delilleri.</b></p> <p><b>3. Yaştan beklenebilecek olanı aşan miktarda nörofibriler yumaklar ve nöritik plakların bulunmaması.</b></p> <p><b>4. Demansa neden olabilecek diğer klinik veya patolojik bozuklukların bulunmaması.</b></p> <p><b>VI. Vasküler demans, klinik, radyolojik ve nöropatolojik özelliklere dayanarak alt kategorilere veya kortikal vasküler demans, subkortikal vasküler demans, Binswanger hastalığı ve talamik demans gibi tanımlanmış durumlara araştırma amaçlı olarak sınıflandırılabilir.</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 1.2.4. Tedavi

Öncelikle inmeden korunmaya yönelik önlemleri almak esastır. Antitrombotik ajanlardan ASA (Asetil salisilik asit)'nın inmede sekonder korumada etkinliği kanıtlanmıştır. VaD'deki kognitif gerileme üzerinde de olumlu etkileri olabilir (66). Perindopril inmeden sekonder korumada ve inme sonrası demanstan primer korumada etkilidir; ama başlamış durumda olan VaD'de etkisiz gibi görünmektedir (67). Asetilkolin esterase inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistlerinin, AD ve VaD hastalarında kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkileri vardır, bağımlılığı azaltmaktadırlar (68).

#### 1.3. Proinflamatuvarlar

AH'ları ile normal popülasyon arasındaki periferik kan değerlerinde lökosit farklılığını gösteren araştırmaların literatüre geçtiği bilinmektedir (69).

Son yıllarda enflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalığındaki ilişkisi araştırılmıştır. İnflamasyonun şekillenmesinde anahtar rol oynayan hücreler lökositlerdir. Lökositlerin aktifleşmesi ile salınan sitokinler inflamasyonda temel rol oynayan faktörleridir (70,71).

Stres durumunda lökositlerin verdikleri fizyolojik cevap nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında düşüş şeklinde olmaktadır (72). NLO ile ilgili yapılan bir çok çalışmada; hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, sol ventriküler disfonksiyonu, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, renal ve hepatik disfonksiyon, malignite, lokal veya sistemik enfeksiyon, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar varlığında enflamasyonun bir göstergesi olarak NLO'nun yükseldiği gösterilmiştir (73,74)

NLO günümüzde, sistemik inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kabul edilmektedir (75,76). NLO'nun prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLO'da artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir belirteç olarak kabul görmüştür (77). Ayrıca son zamanlarda sistemik İnflamasyonun engellenerek beyin hasarının azaltılması bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmektedir.

Trombosit lenfosit oranı değeri de NLO gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. Azab ve ark.'nın ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsülü 619 hastada yaptıkları çalışmada TLO değerinin yüksek olmasının mortaliteyi arttırdığı ve TLO >176 olan hastalara ikili antitrombosit tedavinin tekli antitrombosit tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (78) Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda enflamasyon göstergesi olarak TLO değerinin NLO değerinden daha değerli olduğu ve TLO değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır (79).

Proinflamatuvar moleküller, bilişsel gerilemeye, hafıza kaybına ve demansa neden olan nörodejenerasyonu indüklemeye temel bir role sahiptir. Bu bulgular ayrıca, hem önleme hem de terapötik strateji için immünoterapinin bir rolü olduğu varsayımına yol açabilir. Murin modelinde iyi sonuçlara rağmen, hasta denemeleri aynı cesaret verici sonuçlara yol açmadı. Bugünlerde, en umut verici yollardan biri, beyinde aynısını indüklemek için periferik amiloid beta ( $A\beta$ ) hidrolizini kullanmaktır, ancak bu konuda daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.(80,81)

Nöro-inflamasyon, doğuştan gelen bağışıklık reseptörlerinin daha yüksek bir ifadesi olarak yaşlanan beyinde yaygın bir bulgudur (80); özellikle yüksek CD14 seviyeleri AD hastalarında tipiktir (81).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma hastane bazlı kesitsel araştırmadır.

Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Nöroloji AD polikliniğinde ayaktan ve servisinde yatarak tedavi edilmiş olan AH ve vasküler demans hastalarını kapsayacaktır. Hastaların tanıları, hastane bilgi sisteminden taranacaktır. 2018 Ocak ve 2020 Eylül tarihleri arasında başvuran hastaların ilk başvuru sırasındaki kan sonuçları dahil edilecektir. Hastaların hemogram sonuçları geriye dönük olarak taranacaktır. Hemogram sonuçlarındaki nötrofil lenfosit, monosit lenfosit ve trombosit lenfosit oranları hesaplanarak kaydedilecektir. Alzheimer hastalığı ve vasküler demans tanısı dışındaki demans tanılı hastalar, sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edilmeyecektir. Çalışma grubu normal dağılım gösteriyorsa sürekli veriler student T testi ile göstermiyorsa Mann Whitney U testi ile değerlendirilecektir. Kategorik veriler ise ki kare testi ile değerlendirilecektir. 2018 Ocak ve 2020 Eylül tarihleri arasında 33 ay olacaktır.

İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$  olarak ayarlandı; analiz SPSS istatistik yazılımı, versiyon 20 kullanılarak yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 104 olgunun dahil edildiği, bunların 60'nın erkek, 44'ünün kadın olduğu, 66'sının Alzheimer demans, 38'nin Vasküler demans hastası olduğu, Erkek olguların 34'ünün Alzheimer demans, 26'sının Vasküler demans olduğu, kadın olguların 32'sinin Alzheimer demans, 12'sinin Vasküler demans olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil olan olguların yaş ortalamasının 73.51 olduğu, en düşük yaşı 59 en yüksek yaşı 84 olduğu saptandı. Erkeklerin yaş ortalamasının 72.76, en düşük yaşı 59, en yüksek yaşı 82 olduğu, kadınların yaş ortalamasının 74.54, en düşük yaşı 66, en yüksek yaşı 84 olduğu saptandı. Alzheimer demans geçiren olguların yaş ortalamasının 75.53, en düşük yaşı 68, en yüksek yaşı 84 olduğu, vasküler demans geçiren hastalarda yaş ortalamasının 70.03, en düşük yaşı 59, en yüksek yaşı 78 olduğu saptandı. Vasküler demans geçiren olgular ile Alzheimer demans geçiren olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p<0.0001$ ) [Tablo XIV]

Olguların ek hastalıklar açısından değerlendirilmesinde 5 olgunun AF olduğu, 2 olguda AF ve DM olduğu, 1 olguda AF ve DM ile birlikte meme ca olduğu, 2 olguda AF ve HT olduğu, 3 olguda BPH olduğu, 5 olguda DM olduğu, 5 olguda DM ve HL olduğu, 10 olguda HT olduğu, 7 olguda HT ve DM olduğu, 4 olguda HT ve HL olduğu, 3 olguda HT ve HL ile birlikte DM olduğu saptandı. Alzheimer demans tanısı almış toplam 66 olgudan 8'inde HT olduğu, Vasküler demans tanısı alıp HT olan olgu sayısının iki olduğu, Alzheimer demans tanısı alan 3 olguda HT ve HL saptanmışken Vasküler demans geçiren 1 olguda HT ve HL saptandı. Alzheimer demans geçiren sadece bir olguda fibromiyalji saptanmışken Vasküler demans geçiren hiçbir olguda fibromiyalji saptanmadı. Ek hastalık olarak sadece HT tanısı almış 10 olgudan 6'sının kadın olduğu, ek hastalık olarak sadece AF tanısı alan tüm olguların erkek olduğu saptandı.

Erkeklerin %57.6'sında Alzheimer demans saptandığı, bu oranın kadınlarda %72.7'olduğu saptandı. Alzheimer demans geçiren olguların yaş ortalaması 75.52 iken vasküler demans olgularında ise 70.52 olduğu saptandı.

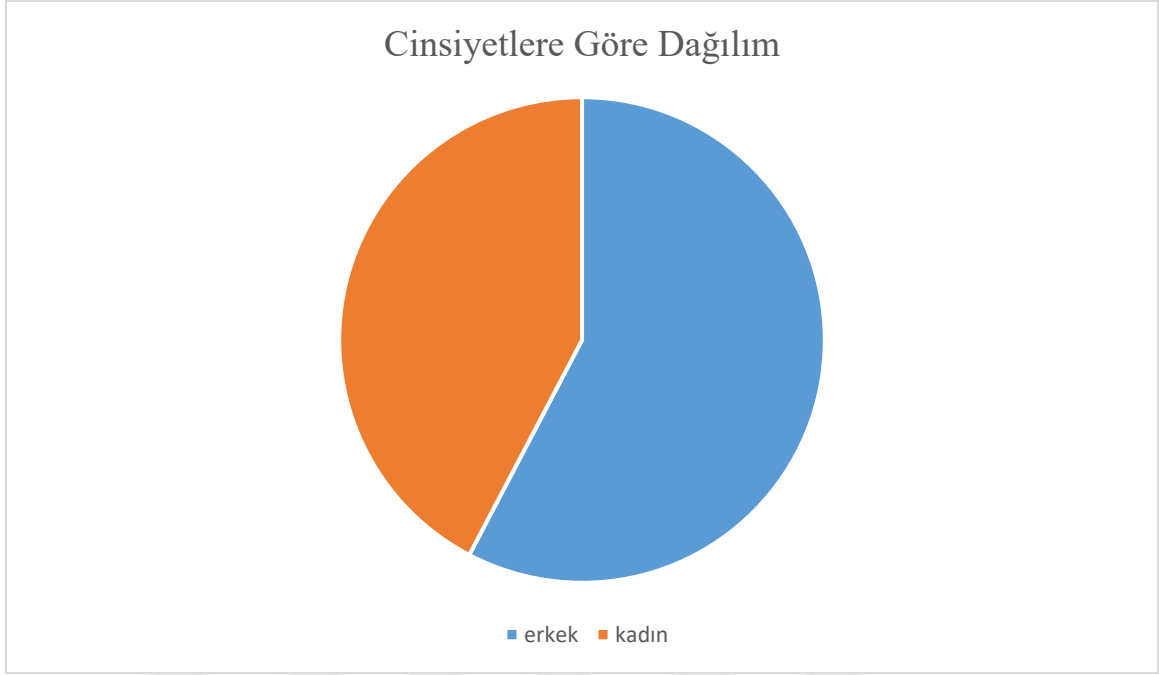
Olguların trombosit/lenfosit oranlarının değerlendirilmesinde ortalama trombosit/lenfosit oranının 148.14 olduğu, en düşük değeri 104, en yüksek değeri 188

olduğu saptandı. Alzheimer demans olgularının trombosit/lenfosit oranına bakıldığında trombosit/lenfosit oranının ortalamasının 155.85 olduğu, saptanan en düşük trombosit/lenfosit oranının 131, en yüksek ise 188 olarak saptandı. Vasküler demans geçiren olgularda ise trombosit/lenfosit oranının ortalamasının 134.75 olduğu, en düşük trombosit/lenfosit oranının 104, en yüksek trombosit/lenfosit oranının ise 181 olarak saptandı. Olguların tanıları ile trombosit/lenfosit oranlarının değişkenliği arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).[Tablo XVI]

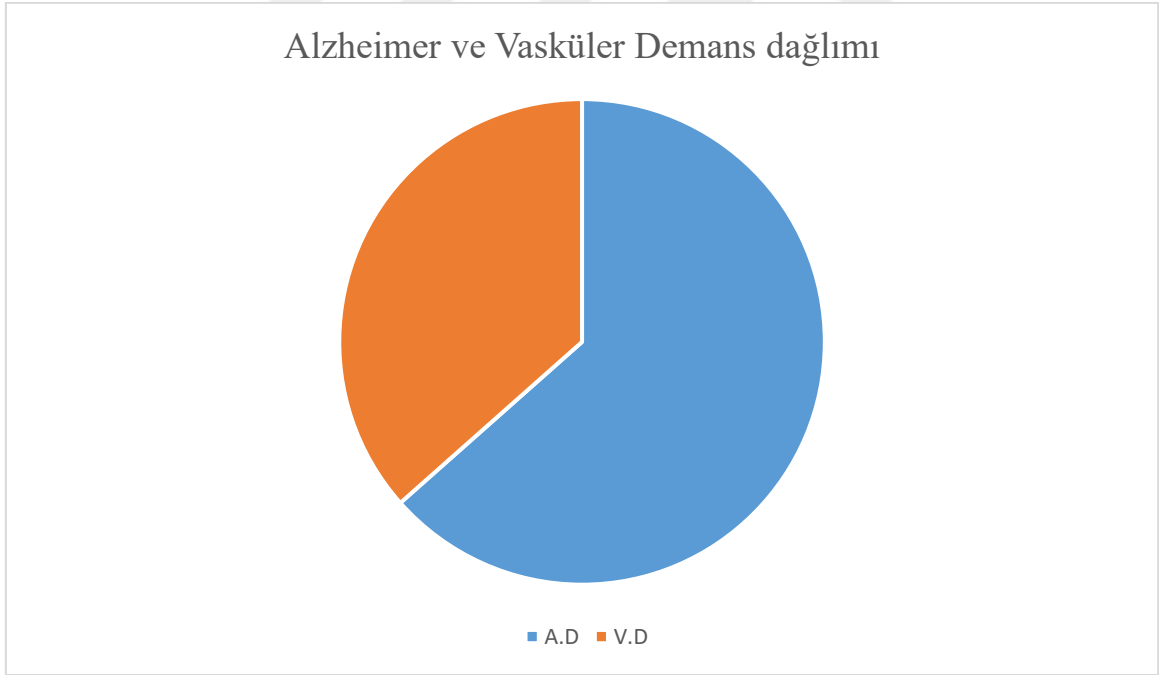
Olguların nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirilmesinde ortalama nötrofil/lenfosit oranının 9.15 olduğu, en düşük değerin 3.05, en yüksek değerin 18.20 olduğu saptandı. Alzheimer demans geçiren olguların nötrofil/lenfosit oranlarının ortalamasının 10.42 olduğu, en düşük nötrofil/lenfosit oranı 4.5, en yüksek nötrofil/lenfosit oranı 18.2 olarak saptandı. Vasküler demans geçiren olgularda nötrofil/lenfosit oranının ortalamasının 6.95 olduğu, en düşük nötrofil/lenfosit oranının 3.5, en yüksek nötrofil/lenfosit oranının 15.3 olduğu saptandı. Olguların tanıları ile nötrofil/lenfosit oranlarının değişkenliği arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p<0.0001$ ). [Tablo XVII]

Olguların MLO oranlarının değerlendirilmesinde ortalama MLO oranının 238.81 olduğu, en düşük değerin 217, en yüksek değerin 264 olduğu saptandı Alzheimer demans geçiren olgularda MLO değerlerinin ortalamasının 238.6, en düşük MLO değerinin 217, en yüksek MLO değerinin ise 264 olduğu saptandı. Vasküler demans geçiren olgularda ise ortalama MLO değerinin 239.15 olduğu, en düşük MLO değerinin 224, en yüksek MLO değerinin ise 256 olduğu saptandı. Olguların tanıları ile MLO oranlarının değişkenliği arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p=0.81$ ). [Tablo XVIII]

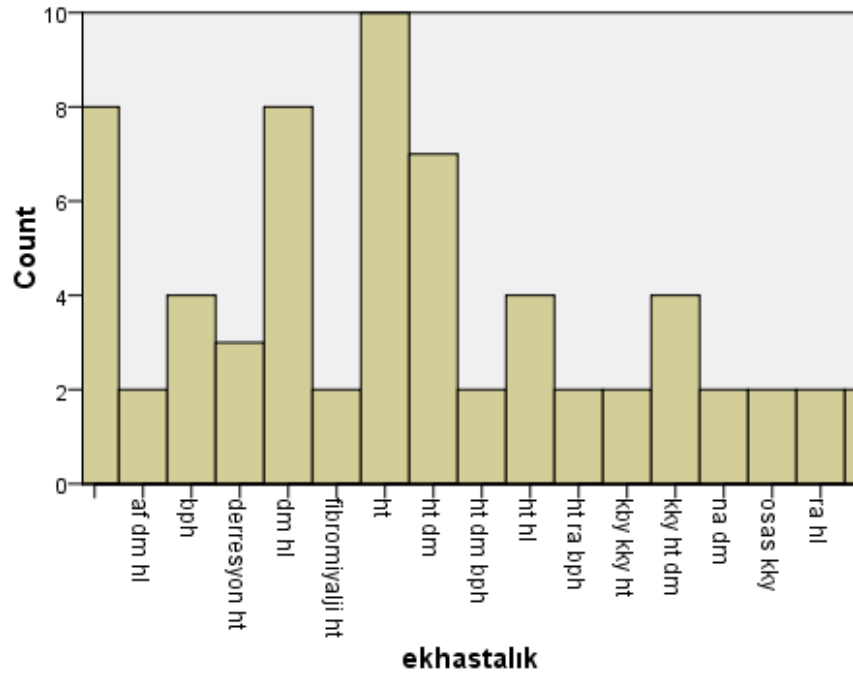
Olguların mmt ortalamasının 19.78 olduğu, en düşük mmt puanının 17, en yüksek 23 olduğu saptandı. Alzheimer demans geçiren olguların mmt ortalamasının 20.03, en düşük mmt puanının 7, en yüksek mmt oranının 23 olduğu saptandı. Vasküler demans geçiren olguların mmt puan ortalamasının 19.36 olduğu, en düşük mmt puanının 17, en yüksek ise 23 olduğu saptandı. Olguların tanıları ile mmt oranlarının değişkenliği arasında zayıf anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p=0.049$ ). [Tablo XIX]



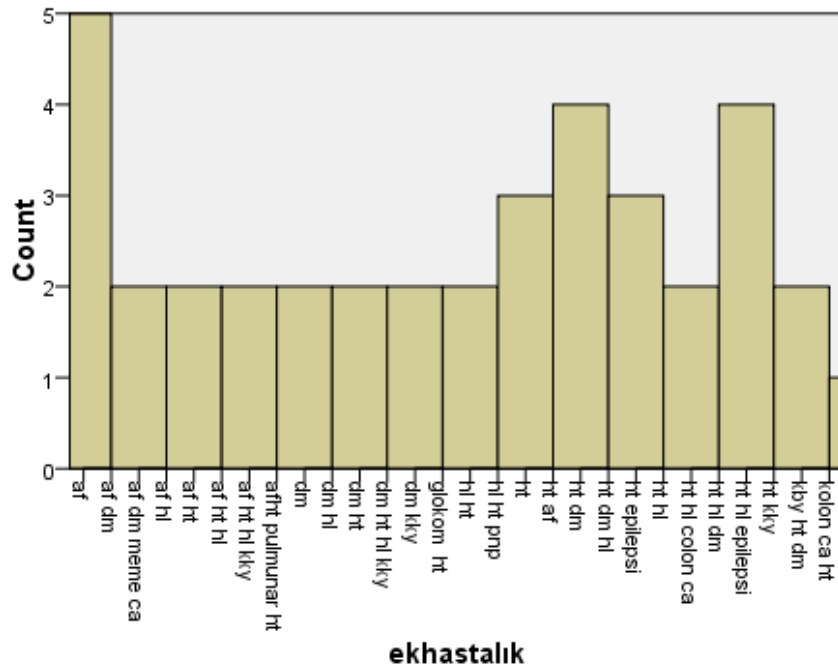
**Şekil 1.** Çalışmadaki cinsiyet dağılımı



**Şekil 2.** Çalışmadaki AH ve VaD dağılımı



Şekil 3. AH ek hastalık



Şekil 4. Vd ek hastalık

**Tablo XI.** Olguların yaş açısından değerlendirilmesi

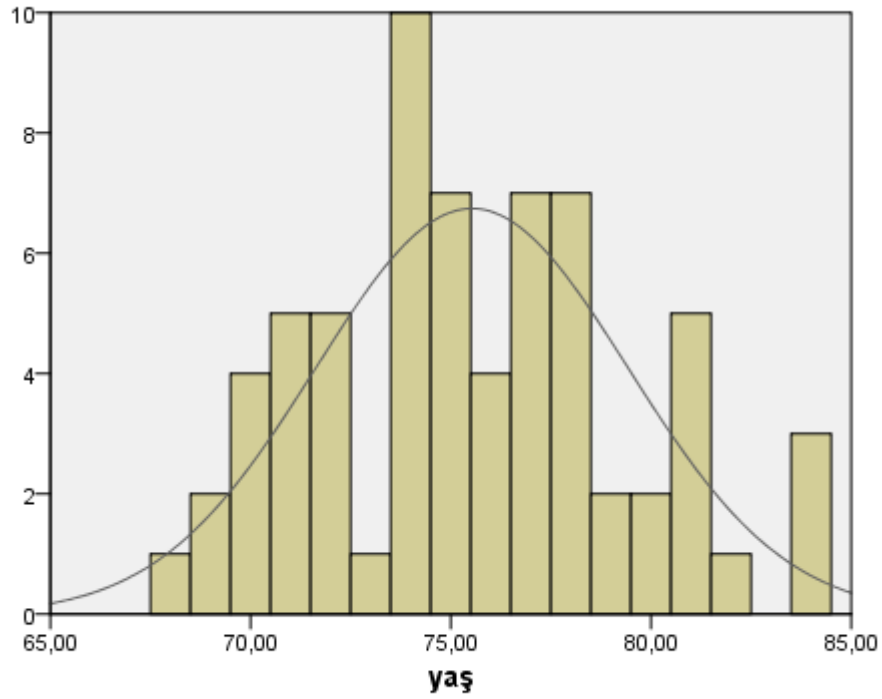
| Değişkenler | Yaş   |
|-------------|-------|
| En düşük    | 59    |
| En yüksek   | 84    |
| Ortalama    | 73.51 |
| Ortanca     | 74    |

**Tablo XII.** Alzheimer demansı hastaları yaş ilişkisi

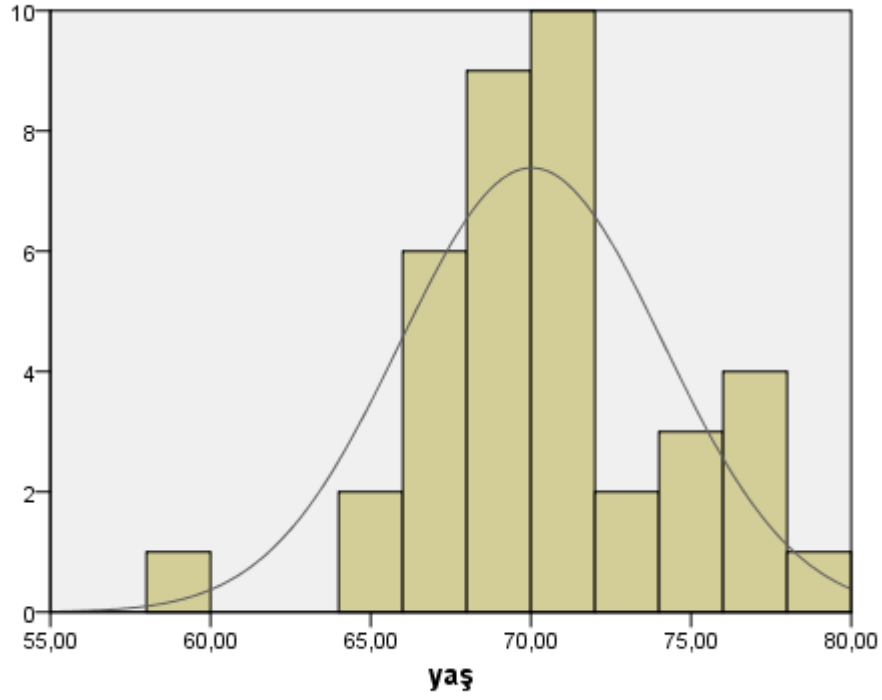
|          | Yaş   |
|----------|-------|
| Min      | 68    |
| Max      | 84    |
| Ortalama | 75.52 |
| Ortanca  | 75    |

**Tablo XIII.** Vasküler demans hastaları yaş ilişkisi

|          | Yaş   |
|----------|-------|
| Min      | 59    |
| Max      | 78    |
| Ortalama | 70.02 |
| Ortanca  | 70    |



**Şekil 5.** AH yaş



**Şekil 6.** VaD yaş

**Tablo XIV.** Alzhemir demansı ve vasküler demansı hastalarında cinsiyete göre yaş değerlendirmesi

|          | Yaş   |       |       |                  |                |
|----------|-------|-------|-------|------------------|----------------|
|          | Genel | Kadın | Erkek | Alzheimer demans | Vaskülerdemans |
| Min      | 59    | 59    | 66    | 68               | 59             |
| Max      | 84    | 82    | 84    | 84               | 78             |
| Ortalama | 73.5  | 72.76 | 74.54 | 75.53            | 70.03          |
| P<0.001  |       |       |       |                  |                |

**Tablo XV.** Cinsiyet ile demans arasındaki dağılım

| Cinsiyet | Alzheimer demansı | Vaskülerdemans |
|----------|-------------------|----------------|
| Erkek    | %57.6             | %43.3          |
| Kadın    | %72.7             | %27.3          |
| P=0.104  |                   |                |

**Tablo XVI.** Alzheimer ve vasküler demansı hastalarında trombosit/lenfosit oranı

|          | Plt/lenf oranı | Alzheimer demansı | Vaskülerdemans |
|----------|----------------|-------------------|----------------|
| Min      | 104            | 131               | 104            |
| Max      | 188            | 188               | 181            |
| Ortalama | 148.14         | 155.85            | 134.75         |
| P<0.001  |                |                   |                |

**Tablo XVII.** Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında nötrofil/lenfosit açısından değerlendirme

|          |       | Alzheimer demans | Vaskülerdemans |
|----------|-------|------------------|----------------|
| Min      | 3.5   | 4.5              | 3.5            |
| Max      | 18.20 | 18.2             | 15.3           |
| Ortalama | 9.15  | 10.42            | 6.95           |
| P<0.0001 |       |                  |                |

**Tablo XVIII.** Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında MLO açısından değerlendirme

|          |        | Alzheimer demansı | Vasküler demans |
|----------|--------|-------------------|-----------------|
| Min      | 217    | 217               | 224             |
| Max      | 256    | 264               | 256             |
| Ortalama | 238,81 | 238.6             | 239.15          |
| P=0.81   |        |                   |                 |

**Tablo XIX.** Alzheimer ve Vasküler demans hastalarında MMT açısından değerlendirme

|          | MMT   | Alzheimer demansı | Vasküler demans |
|----------|-------|-------------------|-----------------|
| Min      | 17    | 7                 | 17              |
| Max      | 23    | 23                | 23              |
| Ortalama | 19.78 | 20.03             | 19.36           |
| P=0.04   |       |                   |                 |

**Tablo XX.** Alzheimer demansı ve Vasküler demans arasında inflamatuvar markırlar, yaş ve minimal değerlerinin karşılaştırması

|                    | Alzheimer demansı |       | Vaskülerdemans |       | İstatistiksel analiz |        |         |
|--------------------|-------------------|-------|----------------|-------|----------------------|--------|---------|
|                    | Mean              | SD    | Mean           | SD    | F                    | df     | p       |
| Yaş                | 75.53             | 3.90  | 70.02          | 4.10  | 0.075                | 102    | <0.0001 |
| Monosit/lenfosit   | 12.85             | 1.58  | 6.72           | 1.09  | 22.40                | 102    | 0.807   |
| Nötrofil/lenfosit  | 10.41             | 3.07  | 6.95           | 2.89  | 0.176                | 102    | <0.0001 |
| Trombosit/lenfosit | 155.84            | 16.89 | 134.76         | 20.14 | 1.292                | 102    | <0.0001 |
|                    | Mean              | SD    | Mean           | SD    | U                    | Z      | p       |
| Minimal test       | 20.03             | 1.66  | 19.36          | 1.49  | 969.500              | -1.966 | 0.049   |

**Tablo XXI.** Yaş ve inflamatuvar markırlar arasındaki korelasyon

|     | Monosit/lenfosit | Nötrofil/lenfosit | Trombosit/lenfosit | Minimental test |
|-----|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| Yaş | -0.154           | 0.240*            | 0.327**            | -0.309**        |

\*p<0.05, \*\*p<0.01

**Tablo XXII.** Alzheimer demansı ve vasküler demans hastaları arasında Lojistik regresyon analizi sonuçları

| Bağımsız değişkenler | B      | S.E.   | Exp(B) %95 CI       | p       |
|----------------------|--------|--------|---------------------|---------|
| Yaş                  | -0.561 | 0.136  | 0.570 (0.437-0.744) | <0.0001 |
| Nötrofil/lenfosit    | -0.353 | 0.133  | 0.945 (0.907-0.984) | 0.008   |
| Trombosit/lenfosit   | -0.057 | 0.021  | 0.703 (0.542-0.912) | 0.006   |
| Minimental test      | -1.009 | 0.322  | 0.365 (0.194-0.685) | 0.002   |
| Constant             | 71.868 | 16.542 | 1.629               | <0.0001 |

#### 4. TARTIŞMA

AH olan hastalar ile aynı yaştaki sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, AH'nda immün fonksiyonların daha fazla bozulduğu görülmüş(Araga, Le Page, Richartz-Salzburger, Rezai-Zadeh).(82-84) Artmış immün yaşlanmanın yani kronik oksidatif-inflamatuvar stres durumunun AH gelişiminde etkili bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (Richartz-Salzburger). (83) Bağışıklık fonksiyonları yaşlanma hızının iyi bir göstergesi olduğu için bu fonksiyonların analizi, insanlardaki prematür ve hızlı yaşlanmanın erken tanısında kullanılabilir (De la Fuente 2009, Martinez de Toda).(85,86)

Serebral hemorajili hastalarla yapılan çalışmada ilk hafta kötüleşen hastalarda daha yüksek toplam beyaz kan hücreleri, daha yüksek nötrofil sayısı, daha düşük lenfosit sayısı saptandı. Bu da daha yüksek NLO hesaplanması demektir. NLO bağımsız olarak nörolojik kötüleşme ile ilişkilendirildi ve olumsuz sonucun öngörülmesi için en iyi ayırt edici değişken olarak belirlendi. Akut İSK'li hastaların retrospektif bir analizinde, semptomların başlamasından 24-48 saat sonra ve 5-7 gün sonra elde edilen NLO değerleri, ölen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek iken hayatta kalanlarda nispeten stabil kalmıştır.(87)

Çalışmaya dahil olan olguların yaş ortalamasının 73.51 olduğu saptandı. Shigemizu, D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırmaya dahil olan toplam 271 AD olgunun olduğu ve erkek/kadın oranının 1:2.15 olduğu, çalışmaya dahil olan AD olguların yaş ortalamasının 79.55 olduğu görüldü. Yaş ortalamaları açısından araştırmamız ile literatür arasında uyumluluk olduğu, olgularının yaşının yüksek olmasının AD olgularında yaşın risk faktörü olarak bilindiği şeklinde yorumlanabilir (88).

Çalışmada olguların 66'sının AD, 38'ini VaD olduğu saptandı. AD geçiren olguların 34'ünün erkek, 32'sinin kadın olduğu, vasküler demans geçiren olguların 26'sının erkek 12'sinin kadın olduğu saptandı. Claire Thompson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AD grubunda kadın %61.5 ile; VaD grubunda erkek cinsiyet %66.2 oranıyla hakimiyeti saptanmıştır.(89,90). Yani AH demansta kadın oranı %72.7 iken erkek oranı %57.6; vasküler demansta erkek oranımız %43.4 iken kadın oranı %27.3'tür. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu fark kadınlarda beklenen ortalama yaşam süresinin uzun olması ile açıklanmaktadır (91).

Carmen vida ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada AD olgularında kognitif bulguların değerlendirilmesi için minimental test uygulanmıştır. Yapılan çalışmada 23 değeri AH için eşik değeri kabul edilmiştir. Çalışmamızda AH hastaların en düşük mini mental oranı 7, en yükseği 23 saptanmıştır. AH hastalarımızın mini mental ortalaması 20.03 olarak saptandı. Kullanılan test açısından araştırmamız ile literatür arasında uyumluluk saptanmıştır. (92) Minimental değerleri ve proinflatuar markırlar arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığı konusunda ek çalışmalar yapılabilir.

Araştırmamızda olguların periferik kanlarında nötrofil, lenfosit ve platelet oranları değerlendirildi. Periferik kanda biomarker değerlendirilmesi AD dahil birçok hastalıkta araştırmacılar tarafından değerlendirmeye alınmıştır (93-95)

Alzheimer hastalığı olan hastalarda aktifleşmiş nötrofiller, bilişsel gerileme ve hastalık seyrinin şiddetlenmesine sebep olan akut ve kronik sistemik inflamasyonda rol oynayabilir. (Yuan Dong vd., 2018:24)(96) Yakın zamanda Alzheimer hastalığı olan hastaların beyin parankiminde nötrofiller tespit edilmiştir. (Yuan Dong vd., 2018:25)(96) Çalışmada periferik kandaki nötrofil homeostazının AH hastalarında ilerleyen evrelerde proinflatuar özelliklere doğru kayma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu değişiklikler ile AH hastalarındaki bilişsel gerileme de orantılı bulunmuş. AD hastalarında gözlenen dolaşımdaki sitokin düzeylerinin artmasının, Alzheimer hastalığı olan hastalarda daha önce bildirilen aktive monositler ve lenfositler tarafından artmış sitokin üretimi ile ilişkili olabileceği varsayılabilir. Araştırmamızda AD grubu hastalar ile VaD grubu hastaların kıyaslanmasında AD grubunda Monosit/Lenfosit oranının  $10.41 \pm 1.58$ , bu oranın VaD grubunda ise  $6.72 \pm 1.09$  olduğu saptandı. Monosit/Lenfosit oranı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamasına karşın (  $P > 0.05$ ) AD grubunda oranın yüksek saptanması literatürdeki hipotezler ile uyum göstermektedir. Yaptığımız araştırmada AD olgularında saptanan Nötrofil/Lenfosit oranının  $10.41 \pm 3.07$  olduğu, bu oranın VaD grubu olgularda  $6.95 \pm 2.89$  olduğu ve iki grup arasında Nötrofil/Lenfosit oranı açısından anlamlı farklılık olması ( $P < 0.001$ ) literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Yuan Dong ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada Alzheimer hastalığı olan demanslı hastalardan alınan kan örnekleri, artan reaktif oksijen üretimi ve artan nötrofil seviyeleri ile ilişkili nötrofil hiperaktivasyonunu ortaya çıkardı. Ayrıca aynı çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalarda prognostik kan biyobelirteçi olabileceği kuvvetle önerilmektedir. Araştırmamızda AD olgularında saptanan

Trombosit/Lenfosit oranının  $155.84 \pm 16.89$  olduğu, bu oranın VaD grubu olgularda  $134.76 \pm 20.14$  olduğu ve iki grup arasında Trombosit/Lenfosit oranı açısından anlamlı farklılık olması ( $P < 0.001$ ) literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. (96)

Yine Alan Rembach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötrofil seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında AD hastalarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Lenfosit seviyelerinde anlamlı düzeyde artış izlenmemiştir. Bizim çalışmada elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur. (97)

AH dahil birçok hastalıkta erken tanı için periferik kan biyobelirteçleri incelenmiştir.(93,94,98) Ek olarak, nöro bilişsel bozukluklarla ilişkili çeşitli kan biyobelirteçleri, örneğin glukoz(99-101) ve aterojenik plazma indeksi (AIP) bildirilmiştir.(102) 12 ana bağışıklık hücresi tipinden (B hücreleri, plazma hücreleri, CD8 + T hücreleri, CD4 + T hücreleri,  $\gamma\delta$  T hücreleri, NK hücreleri, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve nötrofiller) nötrofil oranındaki önemli fark; yani, nötrofil oranındaki bir artış, AD prognozu ile önemli ölçüde ilişkili tespit edilmiştir. Ek olarak, bu artışın prognozla ilişkisi, rutin kan testlerinden elde edilen çok sayıda ek örnek kullanılarak teyit edilmiştir. Yakın tarihli bir rapor olmasına rağmen nötrofil fenotipinin bilişsel gerileme oranı ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle AD'li hastalarda prognostik bir kan biyobelirteci olabileceği ileri sürüldü. Fakat çalışma sadece az sayıda örnek içeriyordu ( $n = 42$ ). (88)

Asemptomatik aşamada erken AD'yi tespit etme yeteneği, daha önce AD'nin kendini silik semptomlarla göstermesiyle kritik öneme sahiptir. Hastalığın klinik öncesi safhasında tarama için kullanılabilecek AD için bir biyobelirteç arayışı, samanlıkta iğne aramak gibi olmuştur. Yoğun çabalara rağmen, araştırmacılar spesifik olacak bir biyobelirteç belirleyememiştir. Spesifik biyobelirteç araştırmaları AH'nin bu aşamada teşhis ve müdahalesi için önem arz etmektedir. Çünkü bu safha AD hastaları ve bakıcıları için en yararlı olabileceği zaman dilimidir. Ayrıca, invaziv prosedürler tarama süreci için uygun olmadığından, tespit için kullanılan araçların klinik ortamlarda uygun ve erişilebilir olması gerekir.

Örneğin, iyi derecede tanısal doğruluğa sahip olmasına rağmen, BOS elde etmek için gerekli lomber ponksiyonların invazivliği ve seri tarama için pratik olmaması nedeniyle

BOS'taki Tau ve Amiloid proteinlerinin ölçümünün başarılı tarama biyobelirteçleri olarak kullanılması pek olası değildir. Amiloid hedefli ligandlarla birleştirilmiş PET, çeşitli çalışmalarda uygulanmıştır. Şu anda amiloid birikimini tespit etmek için hassas ve spesifik bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak PET klinik olarak pratik değildir. Uzman ekipman ve personel gerektirir. Kullanımı yerel üretim ve bölgesel dağıtımla sınırlıdır. Bu nedenle, bu amaçla kullanılabilecek, daha kolay erişilebilen çevresel belirteçler için bazı araştırmalar yapılmıştır. Son zamanlarda araştırmacılar, AD'de inflamasyonun ortaya çıkan rolü nedeniyle özellikle inflamatuvar belirteçlere odaklandılar. Bu belirteçler arasında, faydası bir dizi başka koşulda araştırılan NLO bulunmaktadır (Atac Uçar ve diğerleri, 2017; Tak ve Sengul, 2019).(103,104) NLO'nun faydasını değerlendirmeye çalışan araştırmalardaki son ani artışın arkasındaki bir neden, nispeten düşük maliyeti ve yaygın kullanılabilirliğidir. BOS bulgularının özgüllüğünün %80-90 gibi yüksek oranlarda olması proinflamatuvar markırlarla (NLO,TLO,MLO vs..) korelasyon ve karşılaştırma yapılması açısından ek çalışmalarda değerlendirilebilir.

Kuyumcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO, kontrollere kıyasla AD hastalarında önemli ölçüde daha yüksekti. Normal populasyon NLO değerleri 1-3 civarında olmasına rağmen literatürle uyumlu olarak yaptığımız araştırmada AD olgularında saptanan Nötrofil/Lenfosit oranı  $10.41 \pm 3.07$  saptanmıştır. 2,48'lik bir ratio oranında NLO'nun sırasıyla %70 ile %80 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Kuyumcu ve diğerleri, 2012). Yine de, daha önce de belirtildiği gibi, NLO gibi belirteçler, Alzheimer semptomlarının başlamasından önce asemptomatik aşamada hastaların erken taranmasında kullanılmak istenmektedir. Çok değişkenli regresyon analizi, NLO'nun AD'yi tahmin etmek için güçlü bir bağımsız değişken olduğunu gösterdi. (105)

Genel olarak, periferik inflamatuvar değişikliklerin bilişsel işlevi etkileyip etkilemediğini anlamak, AD'nin altta yatan patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabilir. AD ile ilişkili bilişsel gerileme ile NLO arasındaki ilişkiyi araştıran ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Dahası, AD yavaş ilerleyen, başlangıcını saptamada ve ciddiyetini belirlemede NLO gibi bir parametrenin yararlılığını doğru bir şekilde değerlendirmek için daha uzun takip süreleri gerektiren nörodejeneratif hastalıktır. Ayrıca, spesifik nötrofil alt tipleri ve lenfositler arasındaki oranlardaki değişikliklerin değerlendirilmesi, AD şiddeti ve ilişkili bilişsel gerileme için daha yüksek bir duyarlılık ve / veya özgüllük belirteci olabilir.

Enflamatuar markırların seviyelerinin AD dokusunda arttığı ve belirgin bir şekilde AD lezyonlarıyla ilişkili olduğu gözlemi (Dickson ve diğerleri, 1993)(106), enflamatuar sitokinlerin AD'li beyindeki enflamasyonda rol oynayabilme olasılığına yol açmıştır. Beyindeki yerleşik monositler, yani mikroglia, enflamatuar sitokinleri ürettiğinden, yüksek seviyelerde aktive edilmiş monositlerin, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak AD'nin gelişmesinden önce inflamatuvar bölgeye gelmesi mümkündür (Strazza ve diğerleri, 2011).(107) AD beyin dokusunun immünohistokimyası, sitokinlerin aktive edilmiş glial hücreler ile lokalizasyonunu ortaya çıkarmıştır (Yamabe ve diğerleri, 1994)(108)

Diğer bir çalışma steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların (NSAID'ler) uzun süreli kullanımının, apolipoprotein E'nin (APOE ε4) bir veya daha fazla ε4 aleli taşıyan deneklerini Alzheimer hastalığının (AD) başlangıcına karşı koruyabileceğini öne sürmektedir.(109) NSAID'ler ayrıca monositler ve nötrofiller dahil olmak üzere beyaz kan hücrelerinin dolaşımdaki seviyelerini azaltabilir. Bu nedenle, monositlerin ve salgıladıkları sitokinlerin AD patogenezinin öncüleri olması muhtemeldir. Çalışmamız, dolaşımdaki monositlerin ve diğer beyaz kan hücrelerinin AD ile bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, WBC sayımı, AD'nin erken bir tanı belirteci olarak hizmet edebilir. Bu, diğer biyolojik belirteçlerle birlikte AD riski altındaki hastaları erken bir aşamada tespit etmeye yardımcı olacak, onlara hastalığın önlenmesi ve ilerlemesinin geciktirilmesi için daha iyi bir şans verecektir. Bunların ön bulgular olduğu ve beyaz kan hücrelerinin Alzheimer hastalığının periferik belirteçleri olarak rolünü doğrulamak için daha ayrıntılı deneylere ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır. (110)

Tam kandan nötrofillerin akış sitometrik analizi, AD hastalarının örneklerinde kontrol deneklerine kıyasla adezyon molekülü CD11b'nin önemli ölçüde daha yüksek bazal ekspresyonunu gösterdi. AD'li beyinde, Aβ birikintileriyle ilişkili enflamatuar yanıtların, hastalığın klinik tezahürü ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Anti-enflamatuar bir tedavinin AD'nin klinik ilerlemesini kontrol etmede etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bunu desteklemektedir. Buna göre Grimaldi ve ark. (111), IL-1 polimorfizminin AD'nin seyrini değiştirebileceği gözlemini takiben, sitokin aracılı kronik nöroinflamasyonun erken farmakolojik kontrolünün, nörodejenerasyonu ve AD'nin klinik ilerlemesini kontrol etmede etkili olabileceğini öne sürdü. (112)

Bugüne kadar, AD için periferik biyobelirteçlerin taranmasıyla ilgili ana problemlerden biri, vasküler demans gibi benzer endofenotiplerle izlenen eşlik eden

hastalıklardır. AD heterojen olmasına rağmen, yaygın olan ve yakın zamana kadar yalnızca ölümden sonra doğrulanabilen patolojik işaretlere sahiptir. (amiloid (A $\beta$ ) proteininin hücre dışı agregaları)

Yapılan bir diğer çalışmada, periferik lökositlerin AD hastalarında kontrollere kıyasla değiştiğini ve sistemik inflamasyon modellerinde, bu tür lökositlerin kan beyin bariyerini aşarak nöronal dokuda biriktiği bildirilmiştir. Bu olay interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) aracılığıyla gerçekleşir(113). Diğer çalışma AD'deki lenfositlerin fonksiyonel durumunu araştırmış ve AD'ye doğru ilerlemede hastaların lenfositlerinde artmış mitokondriyal oksidatif stresin belirgin olduğunu bildirmiştir (114). Ek olarak, oksidatif stres belirteçlerindeki yükselmeler, yaşlı eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere kıyasla, AD veya Parkinson hastalığı olan hastaların nötrofillerinde de belirgindir (115) Nötrofillerin fagositik granüllerinde A $\beta$  peptidleri içerdiği gözlenmiştir (116) ve A $\beta$  klirensinin sadece parankimal mikrogliya ile sınırlı olmadığı, aynı zamanda periferik doğal immün makrofajlarda da olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu fagositik süreçlerdeki değişikliklerin AD'den etkilenmiş dokuda meydana geldiği bildirilmiştir (117).

NLO geniş tabanlı bir ölçü olmasına rağmen, standart bir tam kan incelemesinde kolayca ölçülebilen belirteçlerden üretilme gibi belirgin bir avantaja sahiptir.

NLO'daki dengesizliğin daha önce kolorektal kanser, akciğer kanseri (118), kardiyovasküler hastalık, diyabette daha kötü prognozun habercisi olduğu bildirilmiştir. (119) Son zamanlarda, sağlıklı kontrollere kıyasla AD hastalarında NLO'da önemli bir artış gözlenmiştir (106). Bununla birlikte, bu çalışma AD hastalarının NLO'larının önemli ölçüde yükseldiğini gösterirken, belirtecin AD için etkili ve güvenilir bir tanısal veya hatta prognostik ölçü olup olmayacağını belirlememiştir.

Son olarak, AH dejeneratif bir hastalıktır. Semptomların ortaya çıkması ve gelişmesi zaman alır. İnflamasyonun AD'de daha erken ortaya çıktığı ve daha sonraki aşamalarda nörodejenerasyona ve patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir. İnflamasyon AH'de süreklilik arz ederken, vasküler demansta AH'deki gibi nörodejeneratif süreç ön planda değildir. Çalışmamızda kullandığımız proinflamatuvar olarak birçok alanda kullanılan kan parametreleri AD-VaD arasında öngörülen şekilde anlamlı farklı tespit edilmiştir. İnflamasyona sekonder elde edilen markerlar AH'de bundan dolayı anlam ifade eder iken;

vasküler demansta akut bir inflamasyon hastalarda izlenip süreç AH gibi progresif ve kronik zeminde ilerlemediğinden ikisi arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bununla birlikte, AD'nin potansiyel prodromal biyobelirteçlerini belirlemek için periferik kan fagositleri, lenfositlerindeki fonksiyon ve oksidatif-inflamatuar stres değişiklikleri üzerine ek çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

### ALZHEİMER VE VASKÜLER TİPİ DEMANS ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT (NLO), MONOSİT/LENFOSİT (MLO) VE TROMBOSİT/LENFOSİT (TLO) ORANLARININ İNCELENMESİ

**Amaç:** Bu çalışma ile bizim amacımız bu iki demans hastalığında tam kandaki proinflatuar markır oranlarının farklı olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Nöroloji AD polikliniğinde ayaktan ve servisinde yatarak tedavi edilmiş olan AH ve vasküler demans hastalarını kapsayacaktır. Hastaların tanıları, hastane bilgi sisteminden taranacaktır. 2018 Ocak ve 2020 Eylül tarihleri arasında başvuran hastaların ilk başvuru sırasındaki kan sonuçları dahil edilecektir. Hastaların hemogram sonuçları geriye dönük olarak taranacaktır. Hemogram sonuçlarındaki nötrofil lenfosit, monosit lenfosit ve trombosit lenfosit oranları hesaplanarak kaydedilecektir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastalarda AH-VaD karşılaştırmasında platelet/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının değişkenliği arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. ( $p<0.001$ ).Yine aynı zamanda Vasküler demans geçiren olgular ile Alzheimer demans geçiren olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ( $p<0.0001$ )

**Sonuç:** İnflamasyona sekonder elde edilen proinflatuar markerlar kronik ve progresif bir süreç olması nedeniyle AH’de anlam ifade eder iken; vasküler demansta akut bir olay sonrası basamaklı gidişten dolayı bu markırların kullanımları sınırlıdır. Bununla birlikte, AD'nin potansiyel prodromal biyobelirteçlerini belirlemek için periferik kan hücreleri üzerine ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer demans, NLO, Proinflatuar Markerlar, Vasküler Demans.

## ABSTRACT

### ALZHEİMER VE VASKÜLER TİPİ DEMANS ARASINDA NÖTROFİL/LENFOSİT (NLO), MONOSİT/LENFOSİT (MLO) VE TROMBOSİT/LENFOSİT (TLO) ORANLARININ İNCELENMESİ

**Objectives:** Our aim with this study is to investigate whether the proinflammatory marker ratios in whole blood are different in these two dementia diseases.

**Materials and Methods:** This study will include patients with AD and vascular dementia who were treated as an outpatient and an inpatient in the Neurology Department of Adnan Menderes University Hospital. The diagnoses of the patients will be scanned from the hospital information system. The blood results of the patients who applied between January 2018 and September 2020 will be included in the first application. The hemogram results of the patients will be screened retrospectively. The neutrophil lymphocyte, monocyte lymphocyte and platelet lymphocyte ratios in the hemogram results will be calculated and recorded.

**Findings:** It was determined that there was a significant difference between the variability of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in the AH-VaD comparison of the patients participating in the study. ( $p<0.001$ ). At the same time, a significant difference was found between the mean age of patients with vascular dementia and those with Alzheimer's dementia. ( $p<0.0001$ )

**Conclusion:** While proinflammatory markers obtained secondary to inflammation are meaningful in AD because it is a chronic and progressive process; The use of these markers is limited in vascular dementia because of the cascading course after an acute event. However, additional studies on peripheral blood cells are needed to identify potential prodromal biomarkers of AD.

**Key words:** Alzheimer's Dementia, NLR, Proinflammatory Markers, Vascular Dementia.

## KAYNAKLAR

1. Frances A, Pincus HA, First MB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM IV). Washington: American Psychiatric Association, 1994; p: 133–56.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
3. Hebert L, Scherr P, Bienias J, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the census. *Arch Neurol* 2003; 60(8): 1119-22.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980 to 1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-24
5. Braak ve Braak, 1991; de Toledo-Morrell, Goncharova, Dickerson, Wilson ve Bennett, 2000.
6. Spillantini, M.G., Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet. Neurology*, 12 (6), 609-622)
7. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer Disease. *Dis Mon*,2010;56 (9):484-546)
8. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics*,2010;13 (3):9-14
9. Pettenati C.,Annicchiarico, R., Caltagirone, C. (2003). Clinical pharmacology of anti-Alzheimer drugs. *Fundamental & clinical pharmacology*, 17 (6), 659-672
10. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006;443 (7113):787–795.)
11. Askarova S, Yang X, Lee J. Impacts of Membrane Biophysics in Alzheimer’s Disease: From Amyloid Precursor Protein Processing to A $\beta$  Peptide-Induced Membrane Changes. *International Journal of Alzheimer’s Disease*, 2011;10 (4061):1-12)
12. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2006;27 (10):1372-1384..)

13. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83
14. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2008;23(1):67-76.
15. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(6):597-605
16. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol*. 2011;121(5):571-87.)
17. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late- onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467- 72.
18. Green RC, Cupples LA, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(3):329-36.
19. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *Jama*. 2017;317(14):1443-50.
20. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1-17
21. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Jama*. 1997;278(16):1349- 56.

22. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
23. Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Hoganson GM, Hizek LP, Shah RC, et al. Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2014;83(8):702-9.
24. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *NEJM* 2004; 351: 56-67.
25. Peterson R et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1915-9.
26. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):263-93.
27. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet* (London, England). 2012;380(9851):1429-40..
28. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN. *Neurology* 2001;56(9): 1143–1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143..
29. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
30. Ringman JM, Yountkin SG, Pratico D, Seltzer W, Cole GM, Geschwind DH, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71(2):85-92.
31. Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2003;15(3):169-76.
32. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older 56 women. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(5):461- 4.

33. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(2):118- 24
34. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;16(3):271-8; discussion 8-84.
35. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404
36. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):171-81.
37. Braak H, Del Tredici K. Amyloid-beta may be released from non-junctional varicosities of axons generated from abnormal tau-containing brainstem nuclei in sporadic Alzheimer's disease: a hypothesis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(2):303-6
38. Siddiqi MK, Majid N, Malik S, Alam P, Khan RH. Amyloid Oligomers, Protofibrils and Fibrils. *Sub-cellular biochemistry*. 93. 2020/01/16 ed2019. p. 471-503.
39. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselmann LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*. 2018;29(6):613-27.
40. Stomrud E, Hansson O, Blennow K, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid biomarkers predict decline in subjective cognitive function over 3 years in healthy elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(2):118- 24.
41. Moonis M, Swearer JM, Dayaw MP, St George-Hyslop P, Rogaeva E, Kawarai T, et al. Familial Alzheimer disease: decreases in CSF Abeta42 levels precede cognitive decline. *Neurology*. 2005;65(2):323-5.
42. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of neurology*. 2006;59(3):512-9.

43. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(1):95-102.
44. Manyevitch R, Protas M, Scarpiello S, Deliso M, Bass B, Nanajian A, et al. Evaluation of Metabolic and Synaptic Dysfunction Hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A Meta-Analysis of CSF Markers. *Current Alzheimer research*. 2018;15(2):164-81.
45. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(2):67- 77.
46. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009;73(22):1899-905.
47. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European journal of neurology*. 2012;19(12):e131-40, 1487-501..
48. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection  
Dr Stefan Teipel, MD Alexander Drzezga, MD Michel J Grothe, PhD Henryk Barthel, MD Gaël Chételat, PhD Norbert Schuff, PhD et al.
49. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Gaël Chételat, PhD Prof Javier Arbizu, MD Prof Henryk Barthel, MD Prof Valentina Garibotto, MD Prof Ian Law, MD Prof Silvia Morbelli, MD et al
50. Jack CR Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62..
51. Drago V, Babiloni C, Bartrés-Faz D, Caroli A, Bosch B, Hensch T, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:159-99..
52. Parnetti L, Chiasserini D. Role of CSF biomarkers in the diagnosis of prodromal Alzheimer's disease. *Biomark Med* 2011;5(4): 479-84.
53. Mikio S. Biomarkers of the Dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2011; 2011: 564321.

54. Babacan-Yıldız G, Ur-Özçelik E, Kolukısa M, Işık AT, Gürsoy E, Kocaman G, et al. [Validity and Reliability Studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-E) For Turkish Illiterate Patients With Diagnosis of Alzheimer Disease]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016;27(1):41-6..
55. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(11): 1248-55.
56. O'Brien JT, Thomas A. Non-Alzheimer's dementia 3 Vascular dementia. *Lancet.* 2015;386:1698–706
57. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996;46(1):154–9
58. Genetics of subcortical vascular dementia. Helena Schmidt Paul Freudenberger Stephan Seiler Reinhold Schmidt
59. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002 Nov;1(7):426–36..
60. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40–51
61. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: The Hisayama study. *Stroke.* 1995;26(3):380–5.
62. Leys D, Pasquier F, Parnetti L. Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis.* ;28(3–4):134–50..
63. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003 Feb;2(2):89–98.
64. Stebbins GT, Nyenhuis DL, Wang C, Cox JL, Freels S, Bangen K, et al. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke.* 2008 Mar;39(3):785–93.

65. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *J Am Med Assoc.* 2002 Sep 25;288(12):1475–83..
66. Williams PS, Spector A, Orrell M, et al. Aspirin for vascular dementia *Cochrane Database Syst Rev* 2000; p: 1296-97.
67. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al (PROGRESS Collaborative Group). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
68. Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntti T. Prevention and treatment of vascular dementia. *Vascular Cognitive Impairment.* London 2002; p:587–95.
69. Song, C., et al., 1999. Alterations in immune functions during normal aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 85 (1), 71–80)
70. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol.* 1997;(61(6)): p. 647-53
71. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1996;(59(5)): p. 613-22.
72. Islam N. Mohamed, Tauheed Ishrat, Susan C. Fagan and Azza B. ElRemessy. Role of Inflammasome Activation in the Pathophysiology of Vascular Diseases of the Neurovascular Unit, *Antioxidants & Redox Signaling* Volume 22, Number 13, 2015, Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/ars.2014.6126.
73. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;(101): p. 747-52.
74. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICSTIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2002;(40): p. 1761-8.

75. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 186-91.
76. Bancroft AJ, Abel W. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits.* 2000; 504, 11: 379-387
77. Beray V, Croci N, Plotkine M, Margail I. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia–reperfusion in rats. *Brain Research.* 2003;987(1):32-8.
78. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn J. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal Of Thrombosis And Thrombolysis.* 2012;34(3): 326-34.
79. Turkmen K. Platelet to lymphocyte ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodialysis International.* 2013;17(4): 670.
80. Styren SD, Civin WH, Rogers J. Molecular, cellular, and pathologic characterization of HLA-DR immunoreactivity in normal elderly and Alzheimer's disease brain. *Exp Neurol* 1990;110:93–104.
81. Fassbender K, Walter S, Kuhl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004;18:203–5. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly
82. Araga S, Kagimoto H, Funamoto K, Takahashi K. Reduced natural killer cell activity in patients with dementia of Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* (1991) 844:259–63. doi:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04948
83. Le Page A, Bourgade K, Lamoureux J, Frost E, Pawelec G, Larbi A, et al. NK cells are activated in amnesic mild cognitive impairment but not in Mild Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* (2015) 46(1):93–107. doi:10.3233/JAD-143054
84. Richartz-Salzbürger E, Batra A, Stransky E, Laske C, Köhler N, Bartels M, et al. Altered lymphocyte distribution in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* (2007) 41(1–2):174–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.01.010

85. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-Inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr PharmDes* (2009) 15:3003–26. doi:10.2174/138161209789058110
86. Martínez de Toda I, Maté I, Vida C, Cruces J, De la Fuente M. Immune function parameters as markers of biological age and predictors of longevity. *Aging (Albany NY)* (2017) 28(11):3110–9. doi:10.18632/aging.101116
87. Lattanzi, Simona, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review." *Translational stroke research* 10.2 (2019): 137-145.
88. Shigemizu, Daichi, et al. "Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis." *Alzheimer's research & therapy* 12.1 (2020): 1-12.
89. Thompson, Claire, et al. "Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity." *International Psychogeriatrics* 22.2 (2010): 300-305.
90. Groves WC, Brandt J, Steinberg M, Warren A, Rosenblatt A, Baker A, et al. Vascular dementia and Alzheimer's disease: Is there a difference? A comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):305–15
91. Brayne C. Incidence of dementia in England and Wales: The MRC cognitive function and ageing study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 2006.
92. Vida, Carmen, et al. "Impairment of several immune functions and redox state in blood cells of Alzheimer's disease patients. Relevant role of neutrophils in oxidative stress." *Frontiers in immunology* 8 (2018): 1974.
93. Long J, Pan G, Ifeakor E, Belshaw R, Li X. Discovery of novel biomarkers for Alzheimer's disease from blood. *DisMarkers.* 2016;2016:4250480.
94. Rai N, Kumar R, Desai GR, Venugopalan G, Shekhar S, Chatterjee P, Tripathi M, Upadhyay AD, Dwivedi S, Dey AB, Dey S. Relative alterations in blood based levels of sestrin in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis.* 2016;54:1147–55.

95. San Segundo-Acosta P, Montero-Calle A, Fuentes M, Rabano A, Villalba M, Barderas R. Identification of Alzheimer's disease autoantibodies and their target biomarkers by phagemicroarrays. *J Proteome Res.* 2019;18:2940–53.
96. Dong, Yuan, et al. "Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression." *Annals of neurology* 83.2 (2018): 387-405.
97. Rembach, Alan, et al. "An increased neutrophil–lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation." *Journal of neuroimmunology* 273.1-2 (2014): 65-71.
98. San Segundo-Acosta P, Montero-Calle A, Fuentes M, Rabano A, Villalba M, Barderas R. Identification of Alzheimer's disease autoantibodies and their target biomarkers by phage microarrays. *J Proteome Res.* 2019;18:2940–53.
99. Grober E, Hall CB, Hahn SR, Lipton RB. Memory impairment and executive dysfunction are associated with inadequately controlled diabetes in older adults. *J Prim Care Community Health.* 2011;2:229–33.
100. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369:540–8.
101. Pappas C, Andel R, Infurna FJ, Seetharaman S. Glycated haemoglobin (HbA1c), diabetes and trajectories of change in episodic memory performance. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71:115–20.
102. Aniwattanapong D, Tangwongchai S, Supasitthumrong T, Hemrunroj S, Tunvirachaisakul C, Tawankanjanachot I, Chuchuen P, Snabboon T, Carvalho AF, Maes M. Validation of the Thai version of the short Boston Naming Test (TBNT) in patients with Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment
103. Tak, Ali Zeynal Abidin, and Yildizhan Sengül. "Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in essential tremor." *Idegygyaszati Szemle* 72.1-2 (2019): 33-38
104. Ataç Uçar, Ceyla, et al. "Comparison of neutrophil–lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes." *Neurological Sciences* 38.2 (2017): 287-293.

105. Kuyumcu, Mehmet Emin, et al. "The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease." *Dementia and geriatric cognitive disorders* 34.2 (2012): 69-74.
106. Dickson, Dennis W., et al. "Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease." *Glia* 7.1 (1993): 75-83.
107. Strazza, Marianne, et al. "Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier." *Brain research* 1399 (2011): 96-115.
108. Yamabe, Toshio, et al. "Cytokine-gene expression in measles-infected adult human glial cells." *Journal of neuroimmunology* 49.1-2 (1994): 171-179.
109. Imbimbo, Bruno P., Vincenzo Solfrizzi, and Francesco Panza. "Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment?." *Frontiers in aging neuroscience* 2 (2010): 19.
110. Shad, Kaneez Fatima, et al. "Peripheral markers of Alzheimer's disease: surveillance of white blood cells." *Synapse* 67.8 (2013): 541-543.
111. Grimaldi ME, Casadei VM, Ferri C, Veglia F, Licastro F, Annoni G, Biunno I, De Bellis G, Sorbi S, Mariani C, Canal N, Griffin WST, Franceschi M. Association of early-onset Alzheimer's disease with an IL-1 alfa gene polymorphism. *Ann Neurol* 2000;47:361-5.
112. Scali, Carla, et al. "Neutrophils CD11b and fibroblasts PGE2 are elevated in Alzheimer's disease." *Neurobiology of aging* 23.4 (2002): 523-530.
113. McColl, Barry W., Nancy J. Rothwell, and Stuart M. Allan. "Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1-and neutrophil-dependent mechanisms." *Journal of Neuroscience* 27.16 (2007): 4403-4412.
114. Sultana, Rukhsana, Marzia Perluigi, and D. Allan Butterfield. "Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain." *Free Radical Biology and Medicine* 62 (2013): 157-169.
115. Vitte, Joana, et al. "Oxidative stress level in circulating neutrophils is linked to neurodegenerative diseases." *Journal of clinical immunology* 24.6 (2004): 683-692

116. Nordstedt, Christer, et al. "The Alzheimer A beta peptide develops protease resistance in association with its polymerization into fibrils." *Journal of Biological Chemistry* 269.49 (1994): 30773-30776.
117. Fiala, Milan, et al. "Ineffective phagocytosis of amyloid- $\beta$  by macrophages of Alzheimer's disease patients." *Journal of Alzheimer's Disease* 7.3 (2005): 221-232
118. Sarraf, Khaled M., et al. "Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137.2 (2009): 425-428
119. Imtiaz, Fauzia, et al. "Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population." *International archives of medicine* 5.1 (2012): 1-6.)

## **ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışmanın etik kurul onayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.01.2021 tarihli 2020/209 karar nolu yazısı ile alınmıştır.



## EKLER

### Standardize Mini Mental Test

Olgu No:.....

Yaş:.....

Eğitim (yıl):.....

Aktif el:.....

Tarih:.....

T.puan:.....

### Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz.....()

Hangi mevsimdeyiz.....()

Hangi aydayız.....()

Bu gün ayın kaçı.....()

Hangi gündeyiz.....()

Hangi ülkede yaşıyoruz.....()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.....()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir.....()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir.....()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız.....()

(Her bir madde için 1 puan verilir.)

### **Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)**

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan

..... ( )

### **Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)**

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65, ...)

..... ( )

### **Hatırlama (Toplam puan 3)**

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

..... ( )

### **Lisan (Toplam puan 9)**

a)Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir.) (Toplam puan 20)

..... ( )

b)Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar

edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir.)

..... ( )

Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)( )

Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. ( Doğru işlem için 1 puan verilir.)( )

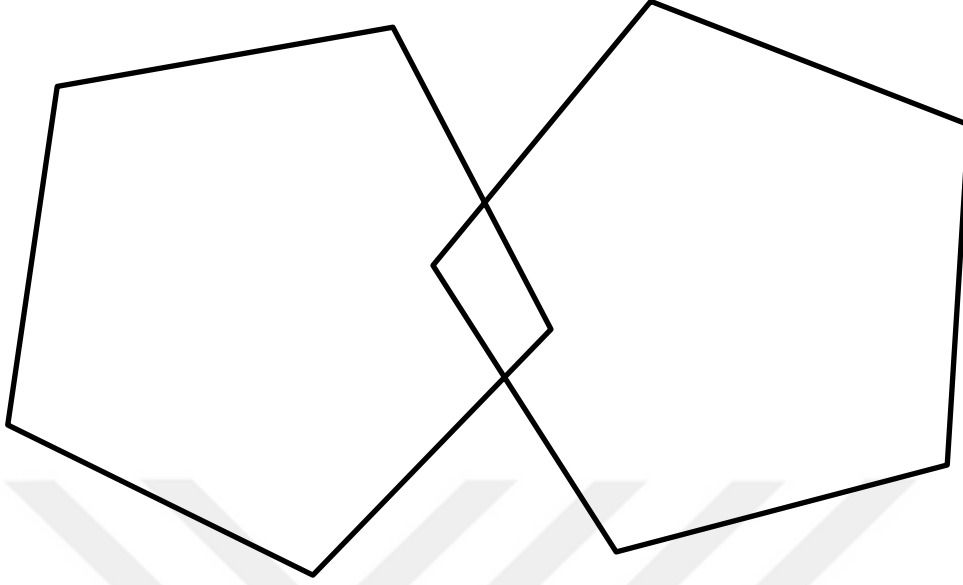
Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir) ( )

Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. ( 1 dk. Süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir.)

\*Lütfen arka sayfadaki cümle ve şekili gösteriniz.



## GÖZLERİNİZİ KAPATIN



**Notlar:**

.....

.....

.....

.....