

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ

Tez Yürütmeni: Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÇINAR



Hafif Kognitif Bozukluğun Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans Temelinde Araştırılması

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra BATUM

İstanbul 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2.GENEL BİLGİLER.....	7
<u>2.1.HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK.....</u>	7
2.1.1.Hafif Kognitif Bozuklukta Tanı.....	7
2.1.2.Epidemiyoloji.....	9
2.1.3.Hafif Kognitif Bozukluk Alt Tipleri.....	9
2.1.4.Hafif Kognitif Bozuklukta Seyir.....	11
<u>2.2.NORMAL YAŞLANMA.....</u>	12
<u>2.3.SELİM YAŞLILIK UNUTKANLIĞI.....</u>	14
<u>2.4.DEMANS.....</u>	14
2.4.1.Alzheimer Hastalığı.....	17
2.4.2. Alzheimer Hastalığı Klinik Belirtileri.....	20
2.4.3.Risk Faktörleri.....	21
2.4.4.Nöropatoloji.....	22
2.4.5.Biyoişaretleyiciler.....	23
2.4.6.Görüntüleme.....	24
2.4.7. Vasküler Demans.....	25
2.4.8.Nörokognitif Testler.....	29
2.4.9.Demans Evrelendirme Ölçekleri.....	31
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. SONUÇLAR.....	42

5. TARTIŞMA.....	49
6. ÖZET.....	55
7. SUMMARY.....	57
8. KAYNAKLAR.....	59
9. EKLER.....	73
10. ETİK KURUL ONAYI.....	80

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışkanlığından, hastaya yaklaşımından ve mesleğine bağlılığından feyz aldığım, önce insan, sonra hekim olma erdemini öğrendiğim, hayatım boyunca bana kattığı bilgi ve etik değerleri gururla taşıyacağım, çalıştığımız yıllar içerisinde gösterdiği hoşgörü, sevgi ve sabrından minnettar olduğum, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım, hekimlik mesleğine ve hayata yaklaşımıyla örnek aldığım, eğitimimde ve her türlü ihtiyacımda desteğini gönülden hissettiğim, tezimde de büyük katkıları olan Sayın Doç. Dr. Şevki ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, sevgi ve hoşgörüsünü yürekten hissettiğim, tezimin tüm aşamalarında bana yardımcı olan ve yol gösteren, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÇINAR'a,

Nörokognitif testleri sabırla ve titizlikle yapan ve tezime büyük katkısı olan Sayın Yrd. Doç. Meral BOZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca, rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten çok keyif aldığım, nice anılar biriktirdiğimiz arkadaşım Uzm. Dr. Tuğba Okluoğlu ÖNAY'a,

Eğitimimin en zor kısımlarını yaşanabilir kılan, en güzel anlarını çoğaltan sevgili asistan arkadaşlarıma, Nöroloji Servisi hemşire ve personeline, Nevin ve Meral'e,

Hayatım boyunca mutluluğumun ve huzurumun kaynağı, eğitimimin en iyi şekilde tamamlamamı sağlayan canım ANNEM ve BABAMA, hayattaki en yakın arkadaşım, desteğim canım kardeşim Büşra CEYLAN'a, hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, canyoldaşım, sevgili eşim Mert BATUM'a ve hayatımızı şenlendiren, anlamlı kılan canım oğlum MERT'e,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Kübra BATUM, Maltepe, 2013

KISALTMALAR

HKB : Hafif kognitif bozukluk

AH: Alzheimer hastalığı

VD: Vasküler demans

SYU: Selim yaşlılık unutkanlığı

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MMDT: Mini mental durum testi

KSB: Kısa süreli bellek

USB: Uzun süreli bellek

AUZSE: Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü

DSM: Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders

NINCDS/ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

MID: Multi-infarkt demans

NINDS-AIREN: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

GYA: Günlük yaşam aktiviteleri

WBÖ: Weshler bellek ölçeği

SÇT: Saat çizimi testi

SBST: Sözel bellek süreçleri testi

GDS: Global deterioration scale

CDR: Clinical dementia rating

GDÖ: Geriatrik depresyon ölçeği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hafif kognitif bozukluk (HKB) “sağlıklı yaşlanma” ile “demans” arasında yer alan patolojik bir evre olarak ifade edilebilir (1). Kendi başına klinik bir süreç olarak tanımlanabileceği gibi, diğer demans tiplerinin prelinik bir evresi olabileceği de düşünülmektedir. HKB, birey için alışıldık olanın dışında, demans tanısı konmasını gerektirmeyecek düzeyde kognitif durumundaki gerileme halini ifade etmektedir (2).

Demans tanısı için bellek, lisan, dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevler gibi kognitif işlevlerin, kişinin gündelik yaşamını bağımsız olarak sürdürmesini engelleyecek kadar bozulması gerekmektedir. HKB bu aşamadan daha önceki durumdur. Yani bireyin gündelik yaşamında belirgin bir sorunun olmadığı evre olarak tanımlanmaktadır (3).

HKB tanısını koymadan önce, ayrıntılı hikaye ve muayenin ardından belirtilen unutkanlığın masum bir yaşlanma belirtisi mi, yoksa patolojik bir demans süreci mi olduğu iyi analiz edilmelidir (4). Yapılan kısa mental durum testleri demansı hedefleyen kaba tarama testleri olup, HKB’deki çok hafif kognitif bozuklukları sıklıkla saptayamazlar. Bu nedenle şüphelenilen olgularda, bireyin kognitif işlevlerinde eskiye oranla bir gerileme olduğunun standardize nörokognitif testlerle gösterilmesi gerekmektedir (5).

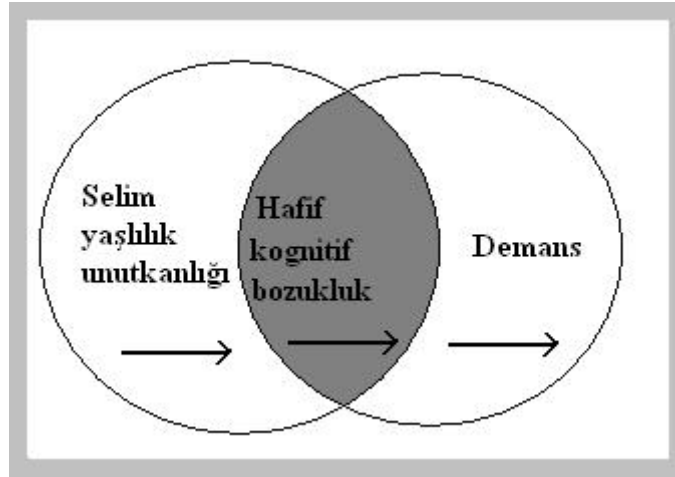
HKB ile ilgili literatürler, son yıllarda bu bozukluğa sahip hasta oranında büyük artış olduğunu göstermiştir. HKB’nin prevalansı çeşitli çalışmalarda %15-20 arasında değişmektedir (6,7,8). Hafif kognitif bozukluğu olan kişiler arasında demansa dönüşüm oranı, sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede daha yüksektir. Altmışbeş yaş üstü bireylerin her yıl yaklaşık %1-2 kadarında demans gelişirken, HKB olgularında bu oran %10-15 kadardır (9).

Demans gelişimi açısından belirgin risk taşıyan HKB olgularının iyi tanınması, ayrıntılı nörokognitif testlerle erken tanısının konulması ve tedavinin başlanması son derece önemlidir. Bu amaçla Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Polikliniği, demans veri tabanında unutkanlık şikayeti ile izlenen HKB, erken evre Alzheimer hastalığı (AH), vasküler demans (VD) ve selim yaşlılık unutkanlığı (SYU) olmak üzere 4 farklı hasta grubunda kognitif profil, günlük yaşam aktiviteleri ve depresyon değerlendirilmiş, HKB’yi SYU ve diğer demans tiplerinden ayırabilecek farklılıklar saptanmaya çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK

Hafif koğnitif bozukluk, normal yaşlanma ile AH arasındaki patolojik geçiş sürecini tanımlamaktadır (**Şekil-1**) (10). Bu kişilerde yaşa göre beklenilenden daha fazla unutkanlık vardır, fakat AH tanı ölçütlerini karşılamamaktadır. HKB'si olan bireylerin yüksek oranda AH'ye dönüşüm riski vardır. Önümüzdeki yıllarda demans prevalansı ve mali yükündeki artış göz önünde bulundurulduğunda, bu kişilerin tanınması, izlenmesi ve tedavisinin gerekliliğinin önemi artacaktır (11).



Şekil 1. Hafif koğnitif bozukluk, selim yaşlılık unutkanlığı ile Alzheimer hastalığı arasında geçiş dönemi olarak kabul edilmektedir.

2.1.1 Hafif koğnitif bozuklukta tanı

HKB için 1990' lardan itibaren değişik adlandırmalar yapılmıştır:

- ICD-10 (İnternational Classification of Diseases)'a göre 'minimal koğnitif bozukluk' (MKB)
- DSM-4 (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)'e göre 'hafif nörokoğnitif bozukluk' (HNKB)
- Uluslararası Psikogeriatrı Birliği'ne göre 'yaşla ilintili koğnitif bozukluk' (YİKB)

- Kanada Sağlıklı Yaşlanma Çalışmasına göre ‘demans olmayan kognitif bozukluk’ (DOKB).

İlk kez 1999’da Petersen ve ark. tarafından tanımlanan HKB; demans tanısı koyulacak düzeyde günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen, bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki hafif bozulmayı ya da kişinin yaşına veya eğitimine göre beklenenden fazla düzeyde kognitif yeteneklerde kısmi azalmayı yansıtmaktadır (11,2).

Petersen Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri (12):

- Hastanın kendisi tarafından açıklanan bellek sorunu,
- Yaşa uyarlandığında bellek kusurunun saptanması (epizodik bellek puanının normal değerinden en az 1,5 standart sapmadan daha düşük olması),
- Bellek dışında genel kognitif işlevlerin normal olması,
- Klinik olarak demans tanısının konmaması,
- Günlük yaşam aktivitelerinin normal olması.

Petersen’den sonra Winblad ve ark. tarafından tekrar gözden geçirilen ve 2004 yılında yayınlanan HKB tanı kriterleri şu şekilde sıralanır (13):

- 1- Hasta demans durumunda değildir ama normal de değildir.
- 2- Hastada eski haline oranla bir kognitif gerileme söz konusudur. Bunun subjektif ve objektif kanıtları vardır. Subjektif kanıtlar, hastanın kendisi ve/veya hastayı yakından tanıyan birinin zaman içindeki kognitif gerilemeye ait verdiği bilgilere dayanır. Objektif kanıtlar ise kognitif işlevleri ölçen testler ile saptanır.
- 3- Günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır. Alet, araç kullanımı gerektiren karmaşık işlevler tamamen sağlamdır veya çok az bozulmuştur.

Hafif kognitif bozukluk tanısı, detaylı hikaye, muayene, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve nöropsikolojik testlerle konulur. Bu tanı araçları birlikte değerlendirilerek altta yatan dejeneratif ve dejeneratif olmayan süreçler saptanabilir (14).

Klinisyen hastayı değerlendirirken, HKB ve normal yaşlanma arasında karar verme zorluğu yaşayabilir. Masum unutkanlıklar ile dikkate alınması gereken unutkanlıklar, aynı yaştaki sağlıklı kişilerin şikayetleri ile karşılaştırılarak daha net

ayırma gidilebilir. Objelerin yerini karıştırmak veya isimleri unutmak masum şikayetler olabilirken, kaçırılmış randevular ve unutulmuş telefon görüşmeleri de dikkate alınması gereken unutkanlıklardır. Bir önceki durumuyla kıyaslayabilecek iş arkadaşı, eş ve çocuklar gibi yakınları ile görüşmek, klinisyenin daha objektif bulgular yakalamasını kolaylaştıracaktır (15).

Petersen tanı kriterlerini dolduran hastaya ardından doğrulama testleri uygulanmalıdır. Hastanın şikayetleri nöropsikolojik testlerle objektif olarak ortaya konmalıdır (16). Basit mini mental durum muayenesi (MMDM) gibi testler HKB ayırımını saptayamayacakları için şüphelenilen kişiye ayrıntılı nöropsikolojik testin yapılıp, testte ortalamanın 1-2 standart sapma altındaki performansın gösterilmesi gereklidir. Tanıyı en kuvvetle destekleyen durum, nöropsikolojik testte hastanın şikayetlerinin işaret ettiği alanda bozukluğun gösterilmesidir. Ayrıca HKB hastalarında yapılan günlük yaşam aktiviteleri testi normal ya da normale yakın bulunmalıdır (11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Altmışbeş yaş üstü bireylerin her yıl yaklaşık %1-2 kadarında demans gelişmektedir (9). Mayo Klinik Yaşlanma Çalışması'nın sonuçlarına göre, 70-89 yaş aralığında %16 oranında HKB kriteri taşıyıcısı mevcuttur. Bunlardan %11.1'i amnestik HKB tipi iken, %4,9 amnestik olmayan HKB olgusu olarak belirlenmiştir (17,6). Pittsburgh'dan gelen veriler HKB oranını %17.7 olarak gösterirken, Almanya ve İtalya gibi ülkelerde prevalans oranı ortalama %10-20 olarak gösterilmiştir (7,8).

2.1.3 Hafif kognitif bozukluğun alt tipleri

Hafif kognitif bozukluk, heterojen bir grubu oluşturur ve genel olarak iki alt tipe incelenir. Tek bir kognitif alan etkilenmesi söz konusu ise "Tek-alanlı HKB", birden çok alan etkilenmişse "Çok-alanlı HKB" adı verilir. Bellek işlevleri etkilenmişse "Amnestik HKB", etkilenmemişse "Amnestik-olmayan HKB" denilmektedir (18). Bazı kaynaklara göre klinik perspektif açısından en az 3 tipi tanımlanmıştır (**Şekil-2**). Birincisi "amnestik HKB", ikincisi "multipl alanda HKB", üçüncüsü de "bellek dışında tek alanda HKB" dir (11).

Amnestik tip HKB (aHKB):

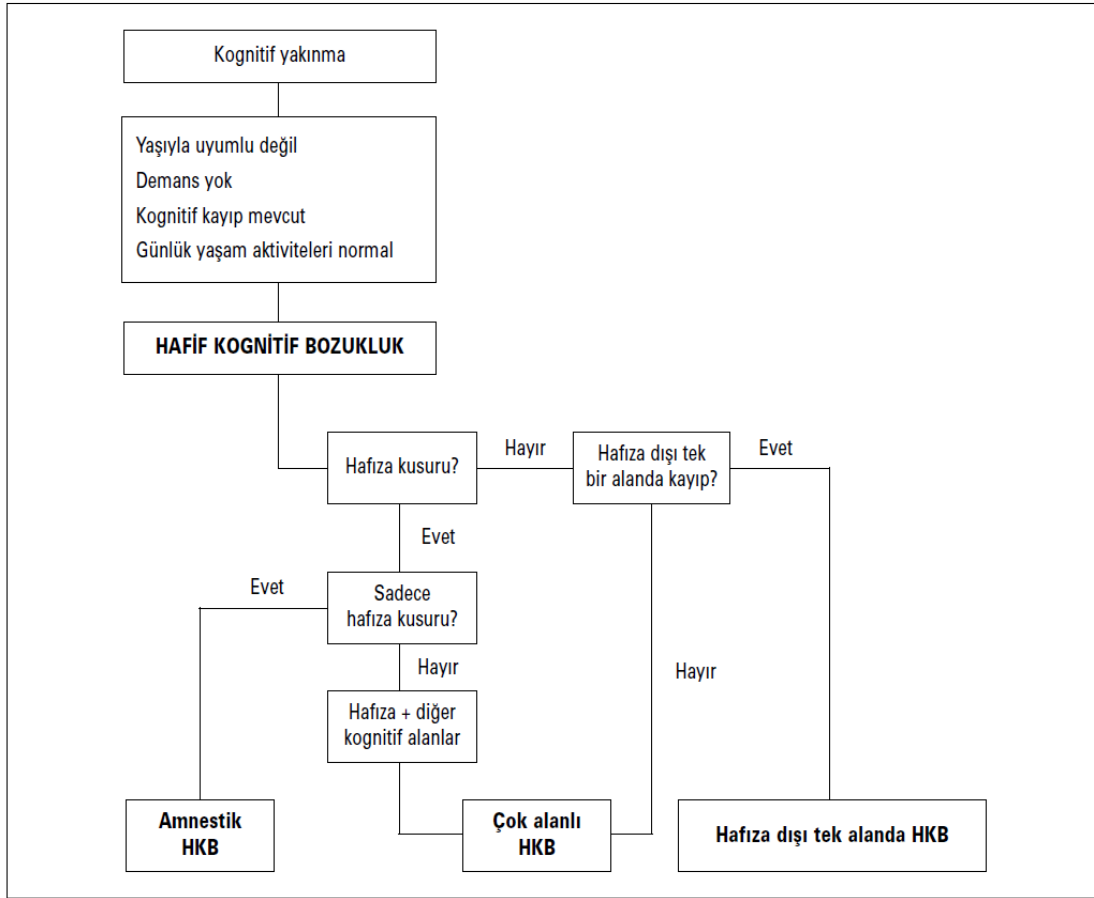
Bellek bozukluğu ile birlikte olan formudur. Hasta ve yakınları bellekteki değişimin farkındadır. Bunun dışında, yürütücü işlevler, lisan, görsel-uzaysal algılar gibi diğer kognitif alanlar korunmuştur. Bu durum, Petersen ve ark.'nın tariflediği HKB tanı kriterlerine karşılık gelmekte ve Alzheimer hastalığına dönüşme riski taşımaktadır (19).

Multipl alanda HKB (mHKB):

Birden çok kognitif alanda (bellek, lisan, dikkat, görsel-mekansal beceriler, yürütücü işlevler gibi) demans oluşturacak şiddette olmayan hafif bozukluklar vardır. Bu tip kişiler normal yaşlanmayı temsil edebildikleri gibi, ileride AH'ye veya VD'ye dönüşebilirler (20).

Bellek dışında tek alanda HKB (non-amnestic HKB):

Burada bellek dışında lisan, yürütücü işlevler gibi tek bir kognitif alanda bozukluk olup, diğer kognitif fonksiyonlar korunmuş ve demans oluşturacak kadar günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır. Bu tipteki kişilerin ileride frontotemporal demans, primer progresif afazi veya Lewy cisimcikli demansa dönüşebilme olasılığı daha yüksektir (9).



Şekil 2. Hafif kognitif bozukluk için tanı algoritması (11)

2.1.4 Hafif kognitif bozuklukta seyir

Hafif kognitif bozukluk olgularında seyir değişkenlik gösterir. Büyük çoğunluğu AH'ye dönüştüğü gibi, bir kısmı diğer demans türlerine dönüşebilir. Bir bölümü de stabil kalabilir veya düzelebilir. AH'ye dönüşme oranı Mayo Klinik Alzheimer Araştırma Merkezi'ne göre yıllık %10-15 civarındadır (11). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından bu oran yıllık %6-25 arasında verilmiştir (4). Boylamsal çalışmalarda HKB'li kişilerin yaklaşık olarak %50'sinin AH geliştirdikleri bildirilmiştir. Bu da HKB'nin, AH'nin risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir (21). Amnestik HKB'li kişilerin izlemlerinde AH'ye yıllık dönüşüm oranı %12'dir. Bu oran normal yaşlılarda %1-2 arasındadır. Toplam 4 yılda HKB hastalarının yarısında AH ortaya çıkmaktadır (22). Dokuz yıllık izlemli çalışmada HKB'lilerin hepsinin demansa dönüştüğü bildirilmiştir ve

yine aynı çalışmada otopsi ile histopatolojik inceleme yapılan 25 HKB'li olgunun 21'inde AH, birinde vasküler demans, birinde frontotemporal demans, birinde de normal bulgulara rastlanılmıştır (23). Grundman, Petersen ve Morris 1996'da 687 kişilik bir retrospektif analizde HKB'li kişilerin birinci yıl sonunda yaklaşık %15'inin, 3. yılda ise %45'inin AH'ye dönüştüğünü bulmuşlardır (24). Başka bir çalışmada 3 yıllık sürede olguların %44'ünün AH'ye dönüştüğü, yıllık ortalamının %15 olduğu ve olguların %25'inin 10 yıllık takibe rağmen halen AH'ye dönüşmediği gösterilmiştir (25).

İzleme çalışmaları, tüm HKB olgularının %8-15'inin 1 yıl sonra demansa ilerlediğini göstermektedir. Bu oran HKB'lilerin normal popülasyona göre yüksek risk altında olduğunun ve tümünün olmasa bile önemli bir bölümünün zaman içinde AH'ye dönüşebileceğinin göstergesidir (15).

Hastalığın seyri dikkate alındığında aşağıda görüldüğü gibi geçiş safhaları belirtilebilir (15);

- 1- Normal yaşlanma
- 2- Selim yaşlılık unutkanlığı
- 3- Hafif kognitif bozukluk
- 4- Erken evre demans
- 5- Orta evre demans
- 6- İleri evre demans

2.2. NORMAL YAŞLANMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1982 yılında 65 yaş, yaşlılığın başlangıç yaşı olarak belirlenmiştir (26). Ülkemizde 2000 yılı verilerine göre, 65 yaş üzerinde olanların genel nüfusa oranı %5.2, Amerika Birleşik Devletleri'nde %12, Avrupa Birliği Ülkelerinde ortalama %12-18 olarak bildirilmiştir (27). Geriatrik yaş grubundaki popülasyon, gelişmiş ülkelerde nüfusun önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve bu oranın ilerleyen yıllarda daha da artacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanmaya bağlı olarak birçok sistemde olduğu gibi bilişsel işlevlerde de gerileme olduğu bilinmektedir (28).

Sağlıklı yaşlıların incelendiği çalışmalarda yaş ilerledikçe, psikomotor yavaşlamanın ortaya çıktığı, tepki zamanının uzadığı; görsel belleğin sözel belleğe kıyasla daha fazla bozulduğu; bellekteki sorunun ipuçlu hatırlama ya da tanımadan ziyade kendiliğinden hatırlamada ortaya çıktığı; görsel mekânsal işlevlerin yaşla beraber hafif

düzeyde gerilediği bildirilmektedir. Ayrıca zihinsel esneklik, akıl yürütme ve problem çözme becerilerinin bildik, tanıdık konularda korunduğu, tanıdık olmayan yeni ve karmaşık konularda ise giderek bozulduğu belirtilmektedir (29,30). Bahsedilen çalışmaların ortak paydası sağlıklı yaşlanmadaki bilişsel değişikliklerin, kişinin günlük hayatını bağımsız bir şekilde sürdürmesini engellemeyecek şekilde ‘hafif düzeyde’ olduğudur. Bilişsel değişikliklerin ayrıntılı değerlendirilmesi ile demans başlangıcına bağlı olan hafif bellek kusurları ve sağlıklı yaşlanma sürecine ait kognitif yıpranma arasındaki farklar ayırt edilmelidir (31).

Bellek yakınmaları yaşlılıkta siktir. Kısa süreli bellek (KSB)’deki bilginin kayıt edilmesi sürecinde yaşla birlikte bozukluklar görülmektedir. Çalışma belleği (working memory) yaşlanmadan en çok etkilenen bellek sürecidir. Uzun süreli bellekte (USB) depolanan bilgilerden, yeri ve zamanı belli olan kişisel bilgiler (epizodik bellek); yeri ve zamanı belli olmayan, dış dünya hakkındaki genel bilgilere (semantik bellek) göre yaşlanmadan daha fazla etkilenmektedir (32).

Bellek değerlendirilmeleri yapılırken serbest hatırlama (anlık, kısa süre sonra, uzun süre sonra), ipucu ile hatırlama, tanıma testleri ile belleğin farklı işlevleri (anlık bellek, KSB, USB, çalışma belleği, öğrenme) ayrıntılı ve objektif olarak ölçülebilmektedir (33).

Yaşlı bireylerde, dikkatteki bozulma öncelikle yaşanan yeni olayları veya yeni tanışılan kişilerin isimlerini hatırlamada zorluk çekmek gibi belirtilerle kendini göstermektedir (33,34). Yaşlı kişilerin; düz sayı dizisi testi gibi, çok kısa süre akılda tutmayı gerektiren testlerde başarılı olurken, ters sayı dizisi ya da gecikmeli hikaye hatırlama gibi testlerde başarısız oldukları gösterilmiştir (35).

Yapılan çalışmalar, sağlıklı yaşlı bireylerin dikkat ve yürütücü işlevlere (executive functions) duyarlı görevlerde güçlükler yaşadığını göstermektedir. Bilgi kaynağının hatırlanması, geçmiş yaşantılara ait ayrıntıların geri getirilmesi ve ipuçlarının kullanımı, yürütücü işlevlere bağlıdır ve bu işlevler yaşla birlikte bozulmaktadır (31,33).

2.3. SELİM YAŞLILIK UNUTKANLIĞI

Selim yaşlılık unutkanlığı, yaşa göre normal sınırlarda olan entellektüel gerilemeyi tanımlar ve uluslararası literatürlerde bu durum değişik adlandırılmalar ile ifade edilmiştir (11);

- Age-Associated Memory Impairment (AAMI),
- Age-Consistent Memory Impairment (ACMI),
- Late Life Forgetfulness (LLF),
- Ageing Associated Cognitive Decline (AACD)
- Age Related Cognitive Decline (ARCD).

Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü (AUZSE)'ne göre selim yaşlılık unutkanlığının tanı kriterleri (15):

- 1- Yaşın 50'den büyük olması,
- 2- Günlük yaşamda belleğe ilişkin yakınmalar,
- 3- Genç erişkinlere göre 1 standart sapma daha düşük nesnel bellek performansı,
- 4- Demansın olmaması,
- 5- Normal veya normalin üstü zekâ seviyesi.

2.4. DEMANS

Demans, bilinç bozukluğu olmaksızın, birden fazla kognitif alanın bozulmasına bağlı olarak, günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olan, ilerleyici klinik tabloya denir. Halk arasında “bunama” adı verilen demans kelimesi, Latince’de zihin anlamına gelen “mens” kelimesinden türemiştir. Demans ise zihnin yitirilmesi anlamına gelmektedir (36).

Demans yaşlılığın en çok fiziksel ve ruhsal yıkıma neden olan hastalığıdır. En sık demans nedeni de Alzheimer hastalığıdır. Normal yaşlanmayla birlikte unutkanlık ortaya çıkabilmektedir. Bu durum her zaman ileride AH ortaya çıkacağına işaret etmemektedir. Bununla birlikte, hafif kognitif yakınmaları olan kişiler, AH'nin erken evresinde de olabilmektedir (37).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 60 yaş üstü bireylerde özürllülüğe yol açan hastalıklar içinde demans %11.2, inmeler %9.5, kas-iskelet sistemi hastalıkları %8.9, kardiyovasküler hastalıklar %5 ve kanserler %2.4 oranında bulunmaktadır (38).

Amerikan Nöroloji Akademisi 2001 yılında demans tanısı için uygulamalı parametreleri yayınlamıştır. Demans tanısında yaygın olarak kullanılan ölçüt, DSM-IIIR ve yeni hazırlanmış olan DSM-IV'dür (39). AH tanısı için ise özgül olarak National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlintili Bozukluklar Derneği] nin belirlediği NINCDS/ADRDA ölçütleri kullanılmaktadır (40).

Hastada demans düşünüldüğünde ayrıntılı öykü, klinik, laboratuvar çalışmaları, radyolojik görüntüleme ve nörokognitif testler kullanılarak etyoloji belirlenmeye çalışılmalıdır.

Demansın sınıflandırılması

Demans etyolojik, klinik ve nöropatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (41,42). Demanslar genel olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar. Primer nörodejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahiptir (43). Bu tip demans tabloları (Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, fronto-temporal demans, vb.) yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevalansı %20 olarak tahmin edilmektedir.

Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında görülen demans tabloları sekonder demans olarak sınıflandırılır. Sekonder demansların en sık nedeni vasküler demansdır. Sistemik veya metabolik bozukluklar ya da toksik-metabolik ensefalopatiler yavaş seyirli bir tabloyla demansa benzeyebilirler. İnflamatuvar süreçler, bazı nörolojik hastalıklar yine demansa neden olabilirler. Psikiyatrik hastalıklar içinde özellikle yaşlılık depresyonu, psödodemans tablosu şeklinde kendini gösterebilir. Tedavi edilebilir kognitif bozuklukları (örn; normal basınçlı hidrocefali, psödodemans v.b. gibi) primer dejeneratif demanslardan ayırmak için ayrıntılı tanısal testler gerekmektedir (15).

Primer ve sekonder demanslar olarak yapılan demans sınıflandırmasının (Tablo-1) yanı sıra demanslar; etkilenen bölgeye göre kortikal ve subkortikal demanslar olarak da sınıflandırılabilirler (44).

Tablo 1. Demans Sınıflaması

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 hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson 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 hematom
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

2.4.1 Alzheimer Hastalığı (AH)

Demansın en sık nedeni AH'dir (45). AH'yi ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist, nörolog ve nöropatolog Alois Alzheimer tanımlamıştır. AH yaşlılığın fiziksel ve psikolojik yönlerden en çok yıkıma neden olan hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır (46).

AH tüm demansların %50-80'ini oluşturmaktadır. AH'nin prevalansı 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10 iken, 85 yaş üzerindeki kişilerde %30-50 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. AH'nin insidans verileri ise potansiyel risk faktörlerinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. İlerleyen yaşa bağlı olarak hastalığın insidansı 65 yaş üzerinde, 85-90 yaş sınırına ulaşana kadar her 5 yılda bir iki katına çıkmaktadır (46).

Alzheimer hastalığında tanı ölçütleri

AH'nin tanısı, **DSM-IV-TR (Tablo-2)** ve Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlihtili Bozukluklar Derneği (**NINCDS-ADRDA**) (**Tablo-3**) tanı ölçütlerine göre konmaktadır (39,47).

Tablo 2. DSM-IV-TR Alzheimer Hastalığı için tanı ölçütleri.

<p>A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması) 2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri: <ol style="list-style-type: none"> a. Afazi (dil bozukluğu) b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma) c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük) d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama) <p>B. A1 ve A2 ölçütlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.</p> <p>C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.</p> <p>D. A1 ve A2 ölçütlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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) 2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV) 3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar <p>E. Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.</p> <p>F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.</p>
--

Tablo 3. NINCDS-ADRDA, Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri.

<p>I. Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik tanı ölçütleri:</p> <p>Klinik muayene ile saptanan, mini-mental test, Blessed demans ölçeği ya da benzer bir test ile dökümanente edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;</p> <ul style="list-style-type: none"> ·İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma; ·Bilinç bozukluğu yok; ·Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra; ·Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyine ait başka bir hastalık yok. <p>II. Muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma; ·Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme; ·Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa); ·Laboratuvarda: <p>Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, EEG'nin normal olması veya yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler, BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.</p> <p>III. Olası Alzheimer hastalığı tanı ölçütleri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç ve klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir; ·Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir; ·Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir. <p>IV. Kesin Alzheimer hastalığı tanısı ölçütleri şunlardır:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik ölçütleri; ·Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.
--

2.4.2 Alzheimer hastalığının klinik belirtileri

Alzheimer hastalığında ilk semptomlar ilgisizlik, isteksizlik ve unutkanlık gibi belirtilerle sinsi başlar. AH'nin önemli klinik özellikleri sessiz başlangıç ve ilerleyici seyir, öncelikle bellek sorunu olmak üzere çok yönlü kognitif kötüleşme, 60 yaşından sonra başlangıç, başlangıçta fokal nörolojik muayene bulgularının olmaması ve diğer demans nedenlerinin dışlanmasıdır (48).

Alzheimer hastalığında tanımlanan ilk bulgu bellek bozukluğudur ve tipik olarak yeni bilgilerin öğrenilmesinde zorluk şeklindedir. Ardından önce zaman, sonra mekan algısında ilerleyici bozukluk gelişir. Tanıdık yerlerde kaybolmanın ardından hastalık ilerledikçe ev içinde odaları karıştırma şeklinde kendini gösterebilir (49).

Bir diğer klinik afazidir. Kelime bulmada güçlük, konuşma esnasında duraksamalar, isimlendirme yeteneğinde bozulmalar görülür (50).

Hastalık ilerledikçe tümüne yakın AH olgularında apraksi gelişir. Çatal-bıçak ve alet kullanımında beceriksizlik ardından giyinme, banyo yapma, tıraş olma gibi kendi özel bakımını ilgilendiren alanlarda yetersizlikler gelişir (51).

AH'nin herhangi bir döneminde, yakın bellek, dil, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde etkilenmeye, büyük oranda davranışsal anormalliklerin eşlik ettiği gösterilmiştir (52). Depresyon %40 oranında en sık görülen bulgudur. Bunun dışında ajitasyon, apati, anksiyete sık görülen diğer davranışsal ve psikolojik bulgulardır (53).

Kilo kaybı, uyku bozukluğu ve konsantrasyon bozukluğu demansta çoğunlukla ruh halinden bağımsız olarak mevcuttur. Ancak, depresyon durumu AH'nin kognitif defisitlerinin daha da artmasına neden olur (54).

Halüsinasyonlar, AH hastalarının %25 kadarında görülebilir. Bunlar tipik olarak görseldir, ama bazen işitsel öğeleri de olabilir (55).

AH'de uyku bozuklukları %25-35 oranında bulunmaktadır. Total uyku zamanı ve uyku kalitesi azalmaktadır. REM uykusu oranı azalmakta ve hastalığın ileri dönemlerinde

REM latansı artmaktadır. Uyku bozuklukları ile demans evresi arasında paralellik bulunmaktadır (56).

Hastalığın seyri 5-20 yıl, ortalama 9-10 yıldır. Prognozu etkileyen en önemli etmenler; başlama yaşı, sosyoekonomik düzey, eşlik eden sistemik problemler ve tedaviye yanıtıdır (48).

Bugünkü kanıtlara bakıldığında AH'ye bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığı gösterilmiştir (57). Alzheimer hastalığı klinik olarak;

- 1- Preseptomatik dönem
- 2- Preklinik dönem
- 3- Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı
- 4- Hafif Alzheimer hastalığı
- 5- Orta dönem Alzheimer hastalığı
- 6- Ağır (şiddetli) dönem Alzheimer hastalığı, olarak 6 gruba ayrılabilir (57).

Preseptomatik dönemde başka nedenlerle ölen ve otopsi yapılan kişilerin beyinlerinde AH'ye bağlı patolojik sürecin varlığı gösterilmiştir; fakat bu dönemde mental, davranışsal semptomlar ve nörokognitif değerlendirmelerde bozukluk yoktur. Preklinik dönemde kolayca farkedilemeyen ama nöropsikolojik testlerle gösterilebilen bozukluklar vardır. Erken “şüpheli” AH evresinde ise kişilerde demansı akla getirecek hafif düzeyde işlevsel ve kognitif bozulmalar ortaya çıkmaktadır (5). Hafif kognitif bozukluk, büyük olasılıkla preklinik evre ile “şüpheli” demans arasında karşılık gelmekte ve Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği'ne (CDR) göre “şüpheli demans” anlamına gelen 0.5 puana denk düşmektedir (23).

2.4.3 Risk faktörleri

Yaş en önemli risk faktörü olmakla birlikte aile öyküsü ve Apolipoprotein E4 (ApoE4) aleline sahip olmak AH için kesin risk faktörleridir (58). Kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ailesinde birinci derece yakınlarında AH olanlar ve Down sendromlularda

risk artmıştır. Diğer risk faktörleri arasında kafa travması, fazla bilişsel fonksiyon gerektirmeyen işlerde çalışma, miyokard infarktüsü, hipertansiyon, atrial fibrilasyon gibi vasküler risk faktörleri taşımak sayılabilir. (59).

Kolesterol taşınmasında görevli olan ApoE4 aleli normal bireylerde %16 oranında pozitif iken, AH'de %35-50 pozitif saptanmıştır. Dolayısıyla bu aleli taşıyanların bir kısmının hastalığa yatkın olduğu söylenebilir (60).

Yapılan çalışmalar, yaşlı bireylerde depresyon varlığında demans riskinin iki kat arttığını ortaya koymaktadır (61).

Lopez ve ark.'nın 2003 yılında yayınlanan "Kognisyon ve kardiyovasküler sağlık" çalışmasında HKB olan kişilerde AH'ye dönüşme risk faktörleri araştırılmıştır. Apo E4 genotipi, depresyon, ırksal ve yapısal faktörler ile serebrovasküler hastalık varlığının risk faktörleri olduğu saptanmıştır (62). Bu çalışmada, olguların 2/3'ü multipl kognitif alanda HKB'si olan, 1/3'ü de amnestik tipte HKB'si olan olgulardan oluşmuştur. Bir başka çalışmada ise, Soinen ve ark., orta yaşlardaki serum kolesterol yüksekliğinin ileride HKB gelişmesi için risk faktörü olduğunu, orta yaşlardaki sistolik kan basıncı yüksekliğinin de aynı etkiyi göstermeye istatistiksel olarak yaklaştığını belirtmişlerdir (63). Mayo klinik çalışmasına göre "apolipoprotein E4" taşıyıcıları ve semantik bellek testlerinde kötü performans gösterenlerde yıkımın daha süratli olduğu gösterilmiştir (11).

Tierney ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde ApoE4 ve kognitif testler birlikte değerlendirildiğinde, HKB'de prognoz açısından daha iyi değerlendirme yapılabileceği öne sürülmüştür (64).

2.4.4 Nöropatoloji

Kesin AH tanısı ancak nöropatolojik inceleme ile konabilir. Makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. Histolojik olarak hücre içinde nörofibriller yumak birikimi; hücre dışı alanda amiloid plaklar, granülovakuolar dejenerasyon ve sinaptik kayıp görülür. Ayrıca Meynert'in bazal nükleusu, hipokampus, assosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı mevcuttur (65).

Tüm demansların %70'inden 3 protein sorumlu tutulmaktadır (66):

1. α sinüklein: Parkinson hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demans dahil, tüm ilişkili demansların patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.

2. Tau proteini: Frontotemporal demans ve AH patogenezinden sorumlu tutulmaktadır.
3. β amiloid: Tau proteini ile beraber AH'nın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır.

HKB'li hastaların önemli bölümünün zamanla AH'ye dönüştüğünü düşünürsek bu hastaların patolojilerinde AH'ye ait değişiklikleri görmek şaşırtıcı değildir.

Klinik veya hastane temelli çalışmalarda, HKB'si olan kişilerde yapılan patolojik araştırmalar sınırlıdır. Diğer yandan gönüllülerin katıldığı özel bir grup olan "Religious Orders Study (ROS)" çalışmasından daha çok bilgiler elde edilmiştir. Öldüklerinde otopsi yapılmasını kabul eden bu kişiler hayattayken her yıl kognitif muayeneden geçirilmişler, bazıları da HKB veya çok erken hafif Alzheimer hastalığı tanısı aldıkları sırada ölmüşlerdir. Normal, HKB, hafif Alzheimer hastalığı ve orta şiddette Alzheimer hastalığı klinik tanısı alan bu kişilerin beyinlerindeki nöropatolojik ve nörokimyasal değişiklikler geniş şekilde araştırılmıştır. DeKosky ve ark. ROS çalışmasında, HKB'li hastaların %60'ında AH tanısı konmaya yetecek miktarda Alzheimer patolojisi bulmuşlardır (67). Gönüllü din görevlilerinin katıldığı diğer bir çalışma olan "Nun study"de kognitif durum ile nörofibriler patoloji arasında kuvvetli bir ilişki olduğu kaydedilmiştir (68).

Washington Üniversitesi'nde yapılan bir nöropatolojik çalışmada, CDR skoru: 0.5 olan HKB hastalarının %84'ünde Alzheimer hastalığının nöropatolojik bulguları bulunmuştur (69). Petersen ve ark., Mayo klinik'te "amnestik HKB" tanısı ile ölen 14 hastanın otopsisinde, medial temporal lobda bellek bozukluğundan sorumlu patolojik değişiklikler bulmuşlardır (11).

2.4.5 Biyoişaretleyiciler

Normal yaşlanma ile AH'ye geçiş sürecini öngörmeye çalışan çok sayıda çalışma yapılmıştır ve %90 üstü bir olasılıkla AH'ye özgül beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlerinin varlığı ortaya konulmuştur. Bu BOS biyobelirteçleri "Alzheimer imzası" olarak kabul edilmiştir ve %80 tanısal kesinliği olduğu ifade edilmiştir. Hafif kognitif bozukluk hastaları üzerinde yapılan boylamsal bir çalışmada, HKB'nin AH'ye dönüşümünü gösterebildikleri, HKB olarak hayatını sürdürecektir "stabil" hastalar ve sağlıklı kişiler ile ayrımı sağlayabileceği gösterilmiştir (70).

Biyobelirteçler çok sayıda meta-analizlerle yeniden değerlendirilmiş ve sonuçları onaylanmıştır. Günümüzde HKB hastalarının AH'ye dönüşüp dönüşmeyeceğine karar veren güçlü "tahmin ediciler" olarak yaygın kullanıma girmiştir. BOS biyoişaretleyicileri; A β 40, A β 42, Tau ve fosforile Tau'dur. Alzheimer hastaları için hastalığa özgü desen, düşük konsantrasyonlu A β 42 ve artmış konsantrasyonlu total Tau ve fosforile Tau'dur. Bir çok çalışmaya göre, desenin özgüllüğü %90, duyarlılığı ise %85 olarak saptanmıştır. Bu biyoişaretleyiciler, klinik olarak AH tanısını, AH'nin vasküler demanstan ve diğer demans tiplerinden ayrımını, tedavi edilebilir demanslardan biri olup olmadığını, HKB tanısı alan hastaların AH'ye dönüşüp dönüşmeyeceğini, anti-A β antikör, A β aşısı tedavisi ve sekretaz inhibitör tedavisine olabilecek yanıtları ortaya koyabileceği söylenmektedir (71).

Serum biyoişaretleyicileri, BOS'taki biyoişaretleyicilere göre daha az özgül ve duyarlıdır. Hasta ve hekim açısından daha pratik ve kolay olması nedeniyle zaman zaman tanıda kullanılabilir. Matsubara ve ark. plazma A β 42 ve A β 40 düzeylerini ölçerek, A β 42/A β 40 oranının AH'nin başlangıç döneminde düşük olarak saptandığını ortaya koymuştur. Yaş ve APOE genotipleri değerlendirildiğinde, düşük plazma A β 42/A β 40 oranı hastalık için daha anlamlı bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (72).

Trombositlerdeki amioid prekürsör protein (APP) fragmanları ve β sekretaz aktivitesi AH'de yüksek bulunmuş olmasına karşın, kognitif durumla korelasyonu saptanamamıştır. ApoE bir biyoişaretleyici olarak kolayca kullanılabilir. C-reaktif protein, α 2-makroglobulin, kompleman faktör H araştırma aşamasındaki işaretleyicilerdir (73).

2.4.6 Görüntüleme

Son yıllarda nöro-görüntüleme sağlanan gelişmelerle kantitatif ölçümler yapmak ve özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile demans tanısı, ayırıcı tanısı ve evresi hakkında bilgi edinmek mümkündür (74). Yine MRG'den elde edilen hipokampal hacim ölçümleri ile de demans geliştirecek kişileri önceden tahmin etmek olası hale gelmiştir. Aynı zamanda MRG ile intrakranial tümör, hidrosefali, subdural hematoma gibi sekonder demans nedenleri dışlanabilmektedir (75).

MRG'de amnestik HKB'li kişilerde normallere göre hipokampal atrofi olduğu ve hipokampal atrofının HKB'den Alzheimer hastalığına dönüş oranını tahmin ettirdiği genel olarak kabul edilen görüştür. Kantitatif MRG çalışmalarıyla demans başlangıcından önce hipokampal atrofının varlığı gösterilmiştir (76).

Büyük bir seride Jack ve ark. hipokampus hacmi, yaş ve cinsiyete göre belirlenen normların 2.5 standart sapmanın altında ise beş yıl içinde demansa dönme oranını normallere göre dört kat fazla bulmuşlardır (77).

Kantarıcı ve ark. HKB'li, normal ve hafif AH olan bir grupta MRG spektroskopide miyoinositol/kreatinin oranı ile N-asetilaspartat/kreatinin oranına bakmışlar ve miyoinositol/kreatinin oranının HKB'li hastalarda normallere göre arttığını, AH'li kişilerde HKB'li hastalara göre daha çok miktarda arttığını bulmuşlardır (78).

Yakın zamanda geliştirilen Pittsburgh bileşeni (PIB) ile invivo Abeta ve tau miktarları saptanabilmiştir. Prospektif bir çalışmada, PIB tutan HKB'li hastalar, PIB tutmayan HKB'li hastalara göre daha fazla oranda AH'ye dönüşmüşlerdir. Pittsburgh bileşeni tutulumu normal yaşlılarda da görülebildiği gibi yüksek oranda tutulumu hastalığın hızlı ve kötü ilerlemesini düşündürmektedir (79).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde beta-amiloid plak tespiti için kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme ajanı Florbetapir (18-F-AV-45 veya florbetapir F18), PIB'e göre daha yavaş yarılanma ömrüne sahiptir (80). Faz 3 çalışmasında olan 18F-Flutemetanol'ün HKB tanısı için önümüzdeki yıllarda kullanıma girmesi beklenmektedir (81).

2.4.7 Vasküler Demans (VD)

Vasküler demans önlenabilir sekonder demanslardan biridir ve AH'den sonra en sık karşılaşılan demanstır (82).

1900'lerin başında aterosklerozun beyin damarlarında ilerleyici stenoz yaptığı ve parenkimal lezyonlara yol açarak demansa yol açtığı kabul edilmişti. 1970'lerde İngiltere'de Newcastle'da yapılan çalışmalarda demansı olan ve az da olsa AH patolojisi gösteren hastalarda infarkt nedeni ile oluşan doku kaybı ile global kognitif bozukluk

arasında ilişki olduğu gösterildiğinde VD'nin modern konsepti başladı. Bunu takiben Hachinski 'Multi-infarkt Demans (MID)' terimini sundu (15).

Multiinfarkt demans, fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan inme öyküsü ve basamaklı bir kognitif kötüleşmeyi içerir. Bunu takiben MID terimi inme sonrası demans gelişen tüm hastalar için kullanılmaya başlanılmıştır. Modern nörogörüntüleme çalışmaları, hastaların tek bir iskemik lezyon, çoklu lezyonlar veya net bir infarkt olmadan yaygın iskemik ak madde yıkımı sonrasında VD gelişebildiğini göstermiştir (83).

Vasküler demansın gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Çünkü bazı hastalarda inme öncesi diğer demans nedenleri de (örn: AH) bulunabilir. Sekelli inme hastalarının %25'inde sonraki dönemde demans gelişir ve inmeden sonraki 5 yılda demans gelişme oranı aynı yaştaki popülasyondan 9 kat daha fazladır (84).

İnme sonrası kognitif bozukluğu değerlendiren çalışmalarda vasküler demansın en önemli kognitif sonuç olduğu; ilk 12 ay içinde inmeli hastaların %8-26'sında demans sendromunun geliştiği gösterilmiştir (85).

Vasküler demans gelişimi; geniş arter ateroskleroza, yaş ve düşük eğitim düzeyi gibi faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca özellikle sol hemisferde, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini etkileyen serebral infarktlarda bu risk yüksek bulunmuştur (86).

Vasküler demans kriterleri arasında duyarlılık ve özgüllük açısından tek başına yeterli düzeye ulaşan olmadığı gibi, dahil edilme ve dışlama kriterleri nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır. **Tablo-4**'te sunulan NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) kriterleri, "Muhtemel Vasküler Demans" tanısı içindir. Kriterleri açısından oldukça katıdır. Bu nedenle duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriter dizisidir (87).

Tablo 4. Muhtemel vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN kriterleri

1. Aşağıdaki dışlama kriterleri bulunmaksızın demansın mevcudiyeti: Bilinç bozukluğu, delirium, psikoz, nöropsikolojik muayeneyi engelleyecek nitelikte ağır afazi ve sensoryel-motor değişiklikler, kognitif değişiklikleri açıklayabilecek nitelikte sistemik veya beyin (Alzheimer hastalığı gibi) hastalıkları.

2. Serebrovasküler hastalık.

3. 1 ve 2 arasında aşağıdaki tarzda bir ilişki:

(1) Saptanabilen bir inmeyi izleyen 3 ay içinde başlayan demans.

(2) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya kognitif bozuklukların dalgalanan tarzda basamaklı ilerleyişi.

Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler:

1. Erken dönemde yürüyüş bozukluğu.

2. Dengesizlik veya kendiliğinden düşme öyküsü.

3. Erken dönemde, ürolojik nedenlerle açıklanamayan idrara sık çıkma, acele etme veya diğer üriner belirtiler.

4. Psödobulber paralizi.

5. Kişilik ve duygudurum değişiklikleri, abuli, depresyon, emosyonel inkontinans veya psikomotor retardasyon ya da yürütücü işlevlerdeki bozuklukları da içerecek şekilde diğer subkortikal bozukluklar.

Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler:

1. Beyin görüntülemesine karşılık gelecek lezyonlar olmaksızın, bellek bozukluğu ve kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın erken dönemde mevcudiyeti.

2. Kognitif bozukluk dışında diğer fokal nörolojik bulguların bulunmaması.

3. BT veya MRG'de serebrovasküler lezyonların bulunmaması.

Akut iskemik ataktan sonra kognitif bozukluk gelişen her hastada VD gelişmez. İnme sonrası kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VD teşhisi inme başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir (87). En sık karşılaşılan kognitif bozukluk afazidir (15).

Tipik bir VD için, inme gibi bir vasküler olay çevresinde akut başlangıç önemlidir. Sonrasında durağan bir plato dönemi ve yeni olay sonrasında basamaklı kötüleşme ile seyreden kognitif yıkım öyküsü esastır (88). Klinik tablo VD alt tiplerine özgü değişiklikler göstermektedir (**Tablo-5**).

Vasküler demans alt tipleri (89):

- Multi-infarakt demans
- Laküner durum
- Stratejik infarkt
- Binswanger sendromu

Vasküler demans tanısı pratik olarak iskemik vasküler lezyonlara bağlı demanslara karşılık olarak kullanılsa da, hasta büyük bir serebral hemorajik inmeyi takiben de (intraserebral kanama, subaraknoid kanama) ortaya çıkabilir (15).

Vasküler demans tedavisi serebrovasküler hastalık tedavisi ilkelerini izler. Başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere vasküler risk faktörlerinin kontrolü, antiagregan, antikoagulan, stent ve endarterektomi gibi tedavileri içerir (88).

Tablo 5 . Vasküler demans alt tipleri.

	Multi-İnfarkt Demans	Laküner Durum	Stratejik İnfarkt	Binswanger Sendromu
Etyoloji	Kardiyo-emboli, karotis hastalığı, intra-kranyal in-situ tromboz	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiyopati, diğer küçük damar hastalığı	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiyopati, diğer küçük damar hastalığı, intra-kranyal in-situ tromboz	Arteriolo-skleroz, amiloid anjiyopati, diğer küçük damar hastalığı, CADASIL
Damar alanı	Tek arter	Tek arter, küçük arteriyol	Tek arter	Sınır sulama alanı, küçük arteriyoller
Beyin hasarı mekanizması	Akut iskemi	Akut iskemi	Akut iskemi	Kronik hipoperfüzyon
Patoloji	Birden fazla bölgesel infarkt	Multipl lakünler	Stratejik lokalizasyonlu tek infarkt	Demyelinizasyon ve aksonal kayıp
Görüntüleme	Kortiko-subkortikal infarkt alanları	Derin gri madde ve frontal beyaz maddede laküner infarktlar	Medyal talamus, kaudat çekirdek, kapsula interna genusunda laküner infarkt	Peri, paraventriküler beyaz maddede lökoareozis / hiperintensite
Lokalizasyon	Geniş boyutlu nöro-kognitif şebekeler	Kortiko-striato-talamo-kortikal devreler	Kortiko-striato-talamo-kortikal devreler	Kortiko-kortikal bağlantılar
Klinik	Afazi, vizyospasyal bozukluk, hemiparezi, hemianopsi	Yürütücü bozukluk, psödobulber paralizi, vasküler parkinsonizm, üriner inkontinans	Yürütücü bozukluk, amnezi	Yürütücü bozukluk, yürüme bozukluğu, üriner inkontinans, sıklıkla yavaş seyir

2.4.8 Nörokognitif testler

Demans tanısı 3 kardinal alanın (kognitif, davranışsal ve işlevsel) ve sıkça eşlik edebilecek alanların (motor, uyku, otonom) sorgulanması ile konulur. Demansta kognitif değerlendirmenin birincil amacı, normal ya da yaşa özgü değişiklikler ile patolojik süreçlerin ayırt edilebilmesi; ikincil amacı ise bozuklukluğun niteliğinin belirlenmesi ile bir tanıya ulaşılmasıdır (90).

Demanslı hasta popülasyonlarına uyarlanabilecek üç kardinal alan içinden bir kısım özellikleri ölçen ve genellikle nicel bilgi sağlayan ölçekler geliştirilmiştir. Söz konusu ölçekler, genel demans değerlendirme ölçekleri, kognitif tarama ölçekleri, genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) değerlendirme amaçlı işlevsel ölçekler, demans evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir. Ek olarak hareket bozukluklarının eşlik ettiği demanslarda motor bozukluğun şiddetini ölçmeye yarayan motor ölçekler de vardır (**Tablo-6**) (91).

Tablo 6. Demanslı hastanın değerlendirilmesi ve ölçekler.

Değerlendirme	Ölçekler
Kognitif Tarama	MMSE ve/veya BOMC ve/veya STMS
Mental Durum Muayenesi	
• Dikkat	Sayı menzili, Sayı dizileri, Kelime akıcılığı
• Bellek	Kelime listesi öğrenme veya 3 kelime-3 şekil
• Dil	Göstererek nesne adlandırma
• Görsel-mekansal	Şekil kopyalama
• Yürütücü	Saat çizimi, ikili benzerlikler, atasözleri
Davranışsal	GDS ve/veya Cornell SDD ve/veya NPI veya BEHAVE-AD veya FBI
GYA	CERAD BRSD ve/veya PSMS ve CDR-KTS
Motor	UPDRS-III
Evreleme	CDR ve/veya GDS
MMSE:Mini Mental Status Examination; BOMC:Blessed Orientation-Memory-Concentration Test; STMS: Short Test of Mental Status; GDS: Geriatric Depression Scale;Cornell SDD: Cornell Scale for Depression in Dementia; NPI: Neuropsychiatric Inventory; BEHAVE-AD: The behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale; FBI: Frontal Behavioral Inventory; CERAD BDRS: Consotium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease Behavioral Rating Scale for Dementia, PSMS: Physical Self-Maintance Scale; CDR: Clinical Dementia Rating; UPDRS-III: United Parkinson's Disease Rating Scale-III, GDS: Global Deterioration Scale	

2.4.9 Demans Evrelendirme Ölçekleri

Demans evrelemesinde 1. Global bozulma ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve 2. Klinik demans değerlendirme ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) kullanılmaktadır.

GDS evreleri 1-7 arasında değişir. GDS-1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken, GDS-2'ye yaşla ilişkili bellek bozukluğu, GDS-3'e hafif kognitif bozukluk (HKB) denilebilir. GDS-4 hafif, 5 orta, 6 ağır, 7 çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir (92).

Klinik demans değerlendirme ölçeği (CDR) ise yaygın olarak kullanılan diğer bir ölçektir. CDR'de bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. CDR 0, yaşla ilişkili bellek bozukluğunu da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir (93). CDR, **Ek.1**'de verilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. Demans Polikliniğine unutkanlık yakınması ile başvuran olgular dahil edilmiştir. Olgulardan laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapılan ve kognitif test bataryası tamamlananlar, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından farklılık göstermeyecek şekilde retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Toplam 168 olgunun 32'si AUZSE kriterlerine göre selim yaşlılık unutkanlığı (SYU) grubunu; 38'i Petersen kriterlerine göre hafif kognitif bozukluk (HKB) grubunu; 56'sı DSM-IV ve NINCDS-ADRDA kriterlerine göre Alzheimer Hastalığı (AH) grubunu ve 42'si NINDS-AIREN kriterlerine göre vasküler demans (VD) grubunu oluşturmaktadır. Demans hastalarının CDR'ye göre evreleri 0.5 ile 1 arasındadır. CDR 2 ve 3 olan orta ve ileri demans hastaları çalışmaya alınmamıştır. Vasküler demans hastaları içinde multiinfarkt demanslar, laküner infarktlar, stratejik infarktlar ve Binswanger sendromu birlikte ele alınmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri;

- 1- Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından dört grubun farklılık göstermemesi
- 2- Çalışmaya katılacak olguların 50 yaş üstü olması
- 3- Çalışmaya dahil edilecek olguların okur-yazar olması
- 4- Dört grubun da tanı ölçütlerini tam olarak doldurması
- 5- Nörokognitif test bataryasının dört grup için de tam olarak uygulanması ve tanımlar ile uyumlu olması
- 6- Nörokognitif testin aynı kişi tarafından uygulanması
- 7- Demansın CDR'ye göre erken evre (CDR 0.5-1) ile uyumlu olması

Çalışmadan dışlanma ölçütleri;

- 1- 50 yaş altı olgular
- 2- Kognitif fonksiyonları etkileyecek sistemik (kontrolsüz endokrin hastalık v.b) hastalıklar

- 3- Kognitif fonksiyonları etkileyebilecek strok dışında sekonder demans yapabilecek beyin hastalıkları (Parkinson hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, yer kaplayan kitle v.b)
- 4- Mental durumu etkileyecek psikiyatrik hastalıkların varlığı
- 5- Deliryum varlığı
- 6- Alzheimer ve vasküler demansın birarada olduğu, ayırıcı tanının tam yapılamadığı mikst olgular
- 7- Orta ve ileri demans olguları

3.2. Uygulanan Nörokognitif Testler

Test bataryası kişisel güncel bilgiler ve oryantasyonu değerlendiren Weshler bellek ölçeği (WBÖ) I- II; basit ve karmaşık dikkatin incelendiği WBÖ III- IV ve V; yürütücü fonksiyonları değerlendiren soyutlama, atasözü yorumlama, saat çizme, Luria çizimleri, kategori akıcılığı, Stroop testi; Boston isimlendirme; görsel-mekansal işlevlerin incelendiği Benton yüz tanıma, çizgi yönü belirleme, şekil kopyalama ile bellek fonksiyonlarını değerlendiren WBÖ VI ve ÖGET sözel bellek testlerini içermektedir (94,95).

1) KİŞİSEL ve GÜNCEL BİLGİLER (WBÖ I)

2) ORYANTASYON (WBÖ II)

3) DİKKAT:

WBÖ III (Geri Sayımlar):

1'lik dizi (20, 19, 18...)

3'lük dizi (1, 4, 7,...)

100'den geriye 7 çıkararak sayma

Haftanın günleri tersten sayma

Aylar tersten sayma

WBÖ IV (Hikâye İzleme)

WBÖ V (Sayı Menzili): İleri ve geri sayı menzili

4) YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Benzerlikler

Saat çizimi testi

Atasözü yorumlama

Luria çizimleri

Sözel akıcılık testi

Stroop testi

5) GÖRSEL MEKÂNSAL İŞLEVLER

Benton yüz tanıma testi

Benton çizgi yönünü belirleme testi

Şekil kopyalama

6) DİL: Boston adlandırma testi

7) BELLEK

WMS VI (Şekiller)

Anlık hatırlama

Gecikmeli hatırlama

Sözel bellek süreçleri testi

Weshler Bellek Ölçeği:

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WBÖ-R) (96), Weschsler Bellek Ölçeğinin pek çok bakımdan yeniden düzenlenmiş olan son şeklidir ve belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren, psikometrik bakımdan en gelişmiş olan ölçme aracıdır (97). Episodik ve semantik belleği, dikkat ve konsantrasyonu ölçen bir testtir (98,99). Beynin temporal ve hippokampal bölgelerinin işlevselliğini değerlendirir (100). Bu testin Türkçe standardizasyonu ve güvenilirlik çalışmaları BİLNOT Bataryası kapsamında yapılmıştır (96). WBÖ-R 13 alt testten oluşmaktadır. Bu alt testlerde dikkat ve konsantrasyon (genel bilgi yönelim, zihinsel kontrol, sayı dizisi ve görsel bellek uzamı) ile sözel ve görsel bellek anlık ve gecikmeli olarak ölçülmektedir (şekil belleği, mantıksal bellek I ve II, görsel çağrışım çiftleri I ve II, sözel çağrışım çiftleri I ve II, görsel üretim I ve II) (101). WMS-R'nin, AH'yi diğer demans türlerinden ayırt etmede MRG, SPECT ve PET gibi nöroradyolojik tetkiklerden daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür (102).

Sayı menzili testi:

Sayı menzili testi WBÖ alt testlerinden biri olup özellikle global dikkatin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Sayı menzili iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. İleriye doğru sayı menziline üç rakam ile başlanıp dokuz rakama, geriye doğru sayı menziline ise iki rakam ile başlanıp sekiz rakama ulaşılır. İlk önce ileriye doğru, sonra da geriye doğru sayı menzili testi uygulanır (103). Dikkat ve konsantrasyon güçlüğü durumunda her iki

bölümde de etkilenme beklenirken, demans olgularında özellikle testin ikinci bölümü daha çok bozulmaktadır (14).

Mental koordinasyon testi:

Mental koordinasyon testi WBÖ alt testlerinden biri olup basit dikkati ölçmektedir. Birinci bölümde hastadan 35 saniye içinde 20'den geriye doğru hatasız olarak birer birer sayması istenir. İkinci bölümde haftanın günlerini pazardan başlayıp geriye doğru pazartesiye kadar hatasız sayması beklenir. Üçüncü bölümde birden başlayıp üçer üçer kırklı sayılara gelene kadar sayması ve bunu 50 saniyede hatasız tamamlaması beklenir. Dördüncü ve beşinci bölümde ise aylar ve haftaların geriye doğru eksiksiz ve doğru sayılması istenir (104).

Hikaye izlem (WBÖ IV):

Orjinal formda iki hikayeden oluşur. Çalışmamızda tek hikaye kullanılmıştır. Hikaye bir paragraf uzunluğundadır. Uygulama üç aşamalıdır. İlk önce deneyci paragrafi deneğe tek tek okur ve paragrafın okunmasından sonra denekten buradaki bilgi geri istenir. İkinci aşamada, deneğin kendiliğinden hatırlamadığı bilgiler sorular sorularak geri istenir. Üçüncü aşama ise uzun süreli hatırlamadır. Bu da uzun süreli bellek (USB) puanı olarak kaydedilmiştir. Değerlendirme, hikayenin içerdiği unsurlar üzerinden yapılır. Hikaye 24 unsurdan oluşmaktadır. Bu hikayelerin Türkçe uygulaması Prof. Dr. Öget Öktem tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu Türkçe uyarlamada da hikaye 24 unsur içermektedir. Denek, hatırladığı her unsur için 1 puan kazanır. Toplam skor her bir paragraf için hatırlanan unsurların ortalamasıdır. Anlık hatırlama bittikten sonra diğer testlere geçilir. Ancak bu hikayelerin tekrar sorulacağı deneğe söylenmez. Anlık hatırlama ile uzun süreli hatırlama arasındaki zaman içerisinde diğer testler yapılır (104).

İkili benzerlikler:

Bu testte hastaya somut ve soyut benzerlikleri olan 2 nesne sunulur. Hastadan bu ikilinin ne bakımdan birbirine benzediklerini bulması istenir. İlk 2 itemde somut

benzerlik ya da fark söylerse doğru cevap deneyci tarafından söylenir. Diğer itemlerde bu yapılmaz. Test soyutlama yetisini değerlendirmede kullanılır (105).

Saat çizim testi (SCT):

Bilişsel işlevlerin planlama bölümünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Saat çizme testi (SCT) sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston afazi bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (106).

Bu test entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan (özellikle Alzheimer tip demans ve diğer demanslar) ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir.

SCT'nin ölçtüğü bilişsel beceriler: 1) Kavrama (işitsel), 2) Planlama, 3) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, 4) Görsel-mekansal beceriler, 5) Motor planlama ve yönetim, 6) Sayısal bilgi, 7) Soyut düşünme, 8) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır (107,108).

Atasözü yorumlama:

Soyutlama becerisinin muayenesi için kullanılan testtir. Hastaya bir atasözü verilip bunu açıklaması istenir. Soyutlama işlevi, önce somutlama şeklinde bozulmaya başlayabilir, en ileri uçta da hiç akıl yürütememeye dönüşebilir (109).

Luria çizimleri:

Luria'nın ardışık el hareketleri dizisi testi, dikkati sürdürme, inhibisyon yapma, enterferansa direnme becerisi ile ilgili bir yatak başı testidir. Testte hastaya elini yatağa önce yumruk, sonra el kenarı, sonra avuç içi ile vurması şeklinde ardarda üç el hareketi yapması gösterilir ve bunu ara vermeden sürdürmesi istenir. Yürütücü işlev bozukluğu olan hastalar bu hareket serisinin sürdürülmesinde hareketi atlamak, bir sonraki hareket yerine iki sonraki hareketi yapmak, üçlü seriyi ikiliye dönüştürmek vb. şeklinde bozulmalar gösterirler. Bir diğer test Luria'nın ardışık desen çizme testidir. Hastaya, bir örnek çizilir ve satır başından başlayarak tepesi bir düz-bir sivri olmak üzere bir satır

boyunca çizmesi istenir. Bir diğer test de “Yap-yapma” (Go-no go) modelidir. Hastanın bir eli biraz öne doğru yatağın üzerine konulur ve kendisine bir vuruş işittiği zaman elini kaldırıp tekrar yatağa koyması, iki vuruş işittiği zaman elini kıpırdatmaması söylenir. Hastanın sadece vuruş seslerini işiteceği bir şekilde ve karışık bir sırayla vuruşlar yaparak el hareketleri gözlenir. Tepki inhibisyonu yapmada güçlüğü olan hasta, iki vuruş işittiğinde elini kıpırdatmaması gerektiğini bildiği halde kendini tutamaz ve tıpkı bir vuruş işittiğinde yaptığı gibi elini kaldırabilir (109).

Stroop testi:

İlk kez Amerikalı psikolog J.R. Stroop (1935) tarafından geliştirilen Stroop testi, Kaplan tarafından modifiye edilerek “Delis-Kaplan Nöropsikolojik Test Bataryası” nda yer almıştır (110). Mental esnekliği ölçen bir testtir (**Ek. 2**). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (BilnotIII).

Stroop testi üç aşamadan oluşur. İlk aşamada olgunun test formunun alt kısmında yer alan renkli kutucukların renklerini okuması istenir. İkinci aşamada, olgu, test formunun üst kısmında yer alan renkli olarak yazılmış kelimeleri okur. Bu aşamada zaman tutulur. Üçüncü aşamada ise bu kez kelimeler hangi renkle yazılmışsa olgunun bu rengi söylemesi istenir. Yine zaman tutulur ve bulunan toplam süre ikinci aşamanın tamamlandığı süreden çıkartılır. Testin normal olması için bulunan fark 60 saniyeden daha uzun olmamalıdır (96).

Boston adlandırma testi:

Boston adlandırma testi dil becerilerinden adlandırmayı değerlendiren bir testtir (112). Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında kullanılmakta olan kısaltılmış versiyonu uygulanmıştır. Bu versiyonda 31 resim bulunmaktadır.

Benton yüz tanıma testi:

Yüz tanıma primatlardaki en karmaşık kortikal fonksiyonlardan biridir (113). Benton ve ark. tarafından geliştirilen yüz tanıma testi, sağ hemisfer arka kısımlarının etkilenmesi durumunda ortaya çıkan, yüz tanıma bozukluğunu değerlendiren bir testtir (114). Bu testte hastaya önce bir kişinin fotoğrafı gösterilerek bu fotoğrafın aynı anda gösterilen 6 farklı kişinin fotoğrafından aynı olan ile eşlemesi istenir. Daha sonra yine hastaya bir kişinin fotoğrafı gösterilerek kendisine aynı anda gösterilen 6 fotoğraftan aynı kişinin farklı pozdaki 3 fotoğrafı ile eşlemesi istenir. Toplam doğru cevap sayısı hesaplanarak kısa form uzun formula eşleştirilir ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanan puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir (96).

Sekil kopyalama testi:

Wechsler Bellek Ölçeği içerisindeki test geometrik desenler içeren üç karttan oluşur. Ölçtüğü kognitif özellikler; görsel-algılama, görsel-öğrenme, görsel-motor yetenekler, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarma ve uzun süreli bellek deposunda koruyabilmedir (96).

Görsel bellek testi (WBÖ-VI):

Wechsler bellek ölçeği görsel üretim alt testi üç karttan oluşmaktadır. Çalışmamızda WBÖ'nün orijinal versiyonundaki şekiller kullanılmıştır. Birinci ve ikinci kart tek şekilden, üçüncü kart iki şekilden oluşmaktadır. Her bir kart deneğe 10 saniye gösterilip kaldırılır. Uygulama her kart için üç aşamalıdır. İlk uygulama anlık hatırlama uygulamasıdır ve denekten bu şekilleri hatırladığı gibi çizmesi istenir. Kartlardaki şekillerin çizimi bittikten sonra, deneğin hatırlamadığı şekiller için, kendisine çoktan seçmeli bir şekil tablosu gösterilerek unuttuğu şekli buradaki seçenekler arasından tanınması ve göstermesi söylenir. Doğru seçim halinde kendisine bu şekle denk düşen puan, tanıma puanı olarak verilir. Daha sonra diğer testlere geçilir ve yaklaşık kırk dakika sonra denekten hatırlayabildiği kadarıyla şekilleri çizmesi istenir. Bu da deneğin uzun süreli hatırlama puanını oluşturur. Daha sonra deneğin kendiliğinden hatırlama, tanıma ve uzun süreli hatırlama puanları toplanır (115).

ÖKTEM-Sözel bellek süreçleri testi (ÖKTEM-SBST):

1964 yılında Rey tarafından geliştirilmiş olan kelime listesi öğrenme testidir. Sözel bellek süreçleri testinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Öget Öktem (1992) tarafından yapılmış ve değişik nörolojik rahatsızlıkları olan hastalarda kognitif işlevlerin değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır (116). Bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt etmek için kullanılır. Bunlardan birincisi, kişinin anlık belleği; ikincisi, öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci; üçüncüsü, hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama olarak iki şekilde değerlendirilmektedir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimededen oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilmesi hakkında bilgi verir. Deneğin doğru cevap sayısı anlık bellek skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste dokuz kere daha deneğe okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Testteki kelimelerin onar defa okunması bittikten yaklaşık kırk dakika sonra denekten hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir. Bu da deneğin uzun süreli bellek (USB) puanını oluşturur. Deneğin hiç hatırlamadığı kelimeler kaldıysa bu kelimelere harf ve anlam bakımından benzeyen iki kelime daha eklenir ve deneğe okunur. Denekten bu üç kelime arasından test esnasında hangi kelimenin okunduğunu bulması istenir. Bu da tanıyarak hatırlama puanını oluşturur (117).

Mini mental durum testi (MMDT):

Mini mental durum testi (MMDT) ilk kez Folstein ve ark. tarafından yayınlanmıştır (118). Günümüzde MMDT kullanımı oldukça yaygınlaşmış ve standardize MMDT, modifiye MMDT gibi değişik alt tipleri türetilmiş ve türkçe versiyonuda geliştirilmiştir (119) (**Ek. 3**).

Mini mental durum testi, hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşullarında uygulanabilir bir testtir. Testin uygulaması sırasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici veya güçlük verici bir durum bulunmamaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana

başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (119).

Geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ):

Ölçek Yesavage ve ark., tarafından oluşturulup, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (120). Özbildirime dayalı, yanıtlanması kolay ve yaşlılara yönelik 30 sorudan oluşmaktadır (121). Ölçeğin türkçe geçerlilik-güvenilirliği Ertan ve Eker (1997) tarafından gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme: 0-9 puan: Normal, 10-19 puan: İlimli depresyon, 20-30 puan: Ağır depresyon, olarak yapılır (122) **(EK. 4)**.

Günlük Yaşam Aktivite Ölçeği:

Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) iki ayrı test ile incelenmiştir. Birincisi yaşamın sürdürülmesi için gerekli temel ihtiyaçları sağlamaya yönelik ‘Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri’(TGYA), ikincisi toplum içinde bağımsız yaşamaya yönelik olan ‘Yardımcı Günlük Yaşam Aktiviteleri (YGYA)’dir. TGYA; tuvalete gitme, banyo yapma, yemek yeme, giyinme, ev içi yürüme, yatağa girme ve yataktan kalkma parametrelerini içerirken, YGYA telefon kullanma, ulaşım araçlarına binebilme, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, para hesabını bilme ve ilaçları kullanabilme etkinliklerini kapsamaktadır (123). Biz çalışmamızda diğer adıyla enstrümental günlük yaşam aktivite testi olan YGYA kullandık. Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (EGYA) Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiştir (124). Yedi sorudan oluşmaktadır. Bu sorular telefon kullanabilme, araba-taksi vs. yolculuk etme, gıda ve giysi alışverişi, yemek hazırlama, ev işleri, ilaçlarını tanıma ve kullanabilme, para ile ilgili işleri yapabilmedir **(EK. 5)**. Verilen cevaplara göre skor 0-23 arasında değişir ve skor arttıkça işlevsellik azalır (125,91). GYA ölçeğinin özellikle HKB hastalarını demanstan ayırmada önemli yeri vardır (21).

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (statistical package for social sciences) 15.0 programı kullanılmıştır. AH, VD, HKB ve SYU gruplarında incelenen tüm parametrelerin ortalama değerleri ve standart sapma (SD) değerleri hesaplanmıştır. Dört grubun değişkenlerinin karşılaştırmasında Levene testi ve Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Hafif kognitif bozukluk grubunun kognitif test, günlük yaşam aktiviteleri ve geriatrik depresyon puanları ile SYU ve diğer demansların ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmamıza, Petersen kriterleri, DSM-IV-TR, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN ve AUZSE kriterlerine göre HKB tanısı konulan 38 olgu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından eşleştirilmiş erken dönem AH tanısı konulan 56, VD tanısı konulan 42 ve SYU olan 32 hasta alınmıştır.

Cinsiyet açısından grupların dağılımında kadın /erkek oranı AH olgusunda 37/19; VD olgusunda 24/18; HKB olgusunda 23/15; SYU grubunda 19/13 olup gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktur.

AH olgularının yaş aralığı ve yaş ortalaması 53-87 yıl ve 74 ± 6.4 yıl, VD olgularının 55-87 yıl ve 71.6 ± 7.8 yıl, HKB olgularının 58-85 yıl ve 71.5 ± 7 yıl, SYU grubunun 51-88 yıl ve 70.9 ± 8.6 yıl olup, grupların yaş dağılımları açısından istatistiksel farklılık yoktur.

AH'lerin eğitim süresi ve ortalaması 2-21 yıl ve 7.2 ± 5.3 yıl, VD olgularının 2-18 yıl ve 6 ± 5.2 yıl, HKB olgularının 3-22 yıl ve 9.6 ± 12.4 yıl, SYU grubunun 3-17 yıl ve 8.8 ± 5 yıl arasındadır. Araştırmamızın amacı gereği gruplar arasında eğitim yılı, cinsiyet ve yaş yönünden istatistiksel farklılık mevcut değildir (**Tablo-7**).

Tablo 7. Alzheimer Hastalığı (AH), vasküler demans (VD), hafif kognitif bozukluk (HKB) ve selim yaşlılık unutkanlığı (SYU) olgularının demografik özellikleri.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	AH	VD	HKB	SYU	p*
n	56	42	38	32	
Yaş ortalaması (yıl)	$74 \pm 6,4$	$71,6 \pm 7,8$	$71,5 \pm 7,4$	$70,9 \pm 8,6$	0,171
Cinsiyet (n) kadın/erkek (%)	37 /19 (66 /34)	24 / 18 (57 /43)	23 / 15 (61 /39)	19 / 13 (60 /40)	0,829
Eğitim süresi (yıl)	$7,2 \pm 5,3$	$6 \pm 5,2$	$9,6 \pm 12,4$	$8,8 \pm 5$	0,093

* Kruskal-Wallis

4.2 Nörokognitif Testlerin Gruplar Arası İkili Karşılaştırılması

4.2.1 Hafif kognitif bozukluk-Selim yaşlılık unutkanlığı gruplarının karşılaştırılması

HKB olgularının SYU grubu ile yapılan ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren parametreler **Tablo-8**'de gösterilmektedir. Oryantasyon testlerinde HKB olgularında SYU'lara göre etkilenmenin başlamış olduğu, dikkat testlerinden ileri sayı menziline iki grup arasında fark görünmezken, geri sayım ve hikaye uzun süreli bellek testlerinde etkilenme olduğu saptanmıştır. Yürütücü fonksiyonlardan atasözü yorumlama, kategori akıcılığı, KAS ve Stroop tetlerinde SYU grubuna göre anlamlı bozulmalar olduğu gösterilmiştir. HKB olgularında bellek testlerinde anlık görsel bellek ve tanımda istatistiksel olarak fark gözlenmezken, görsel bellek uzun süreli tanıma, ÖGET kendiliğinden ve tanımalı geri getirme testlerinde ciddi etkilenmeler saptanmıştır. GYA açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Yine lisan ve görsel- mekansal işlevlerde HKB olgularında etkilenme olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 8. Hafif kognitif bozukluk (HKB) ve sağlıklı kontrol grubu olgularının Mann-Whitney U testi ile nörokognitif testlerinin ikili karşılaştırılması.

HKB ve SYU OLGULARDA NÖROKOGNİTİF TESTLER	HKB (n:38)	SYU (n:32)	p*
WBÖ -II (oryantasyon)	4,5±0,7	4,8±0,3	0,04
WBÖ -III (geri sayım)	7±4,2	9,1±4,4	0,03
HikayeUSB	12,4±4,7	15,2±4,5	0,008
Atasözü yorumlama	8,3±1,3	8,9±0,5	0,01
Kategori akıcılığı	14,1±4,9	17,9±5,4	0,001
KAS	20,5±13,9	26,7±13,3	0,01
Stroop dörtgen rengi	66,2±21,6	54±15	0,007
Stroop enterferans	80,5±54,1	55,9±35,6	0,04
Stroop yanlış	12,8±16,9	5,7±14,6	0,001
WBÖ -VI görsel bellek USB	5,4±3,1	7,8±3,8	0,01
ÖGET kendiliğinden geri getirme	5,6±2,9	10±3,1	<0,0001
ÖGET tanımalı geri getirme	12,7±2,3	13,7±3,3	<0,0001

WBÖ: Weschler bellek ölçeği, **USB:** uzun süreli bellek, * p<0,05

4.2.2 Hafif kognitif bozukluk-Alzheimer erken dönem gruplarının karşılaştırılması

AH erken dönem ve HKB olgularının ikili karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı değişkenler **Tablo-9'**da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda AH'de HKB'ye göre nörokognitif test bataryasının bir çok kısmında anlamlı olarak farklılıklar saptanmıştır. Kişisel-aktüel bilgilerde belirgin etkilenme gözlenirken, dikkat testlerinden ileri sayı menziline fark bulunmamıştır. Karmaşık dikkat ve hikâye uzun süreli bellekte anlamlı etkilenme bulguları saptanmıştır. Yürütücü fonksiyonlar, görsel-mekansal işlevler ve özellikle bellek testlerinde bulunan anlamlı fark AH'de HKB'ye oranla yaygın nörokognitif tutulum bulgularını göstermektedir. Bu kadar yaygın etkilenme GYA ölçeği parametrelerine de yansımış, AH'de anlamlı derecede bozuk saptanmıştır. MMDT ile HKB ve SYU olguları ayırt edilemezken, AH'de HKB'ye göre anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 9. Alzheimer Hastalığı (AH) ve Hafif kognitif bozukluk (HKB) olgularının Mann-Whitney U testi ile nörokognitif testlerinin ikili karşılaştırılması.

AH ve HKB OLGULARINDA NÖROKOGNİTİF TESTLER	AH (n:56)	HKB (n:38)	(p)
WBÖ-I (kişisel güncel bilgiler)	3,7±1,4	4,9±1	<0,0001
WBÖ -II (oryantasyon)	3,2±1,5	4,5±0,7	<0,0001
WBÖ -III (geri sayım)	5,2±4	7±4,2	0,04
WBÖ -IV (hikaye izleme)	8,4±4,8	13,4±3,8	<0,0001
HikayeUSB	6,3±6	12,4±4,7	<0,000
Soyutlama	19,3±8,5	24,2±6,6	0,008
Atasözü yorumlama	6,8±3,2	8,3±1,3	0,03
Saat çizme	1,1±1,1	1,8±0,9	0,00
Luria çizim perseverasyon	5,2±6	2,3±3,2	0,02
Kategori akıcılığı	10,9±5,6	14,1±4,9	0,002
KAS perseverasyon	1,3±2,8	0,4±0,7	0,01
Meyve-insan sayımı	4,7±2,8	6,1±2,2	0,001
Stroop dörtgen rengi	81±39,4	66,2±21,6	0,009
Stroop yanlış	23,8±20	12,8±16,9	0,006
Yüz tanıma testi	36,6±8,1	39,9±3,6	0,01
Şekil kopyalama	2,7±1,3	3,3±1	0,01
WBÖ -VI görsel bellek anlık	6,3±3,3	8,5±3,1	0,001
WBÖ -VI görsel bellek USB	2,6±2,6	5,4±3,1	<0,0001
WBÖ -VI görsel bellek tanıma	1,5±1,2	2±1,2	0,05
ÖGET kendiliğinden geri getirme	2±2,7	5,6±2,9	<0,0001
ÖGET tanımlı geri getirme	8,4±4,2	12,7±2,3	<0,0001
MMDT	22,5±2,3	26,2±1,2	0,001
GYA ölçeği	16,2±2,4	22±1	<0,0001

WBÖ: Weschler bellek ölçeği, **USB:** uzun süreli bellek, **MMDT:** Mini mental durum testi, **GYA:** Günlük yaşam aktivitesi, * p<0,05

4.2.3 Hafif kognitif bozukluk-Vasküler demans gruplarının karşılaştırılması

VD ve HKB olgularında yapılan ikili karşılaştırmalarda saptanan istatistiksel açıdan anlamlı parametreler **Tablo-10**'da görülmektedir. Kişisel-aktüel bilgilerde iki grup arasında fark saptanmamıştır. İki grup arasında basit dikkat açısından fark bulunmazken, geri sayı menziline VD'de HKB'ye göre istatistiksel olarak etkilenme gösterilmiştir. Yürütücü işlevlerden atasözü yorumlama ve Stroop testlerinde VD olgularının, HKB kadar iyi puanlar aldığı gösterilmiştir. Özellikle dil becerilerinin VD'de anlamlı derecede etkilenmesi dikkat çekicidir. Görsel anlık bellek ve şekil kopyalamadaki etkilenme de belirgindir. VD grubunun bir diğer dikkat çekici özelliği de geriatrik depresyon ölçeğinden diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puanlar almasıdır. GYA'ların VD olgularında HKB'ye göre bozulduğu gösterilmiştir.

Tablo 10. Vasküler Demans (VD) ve Hafif kognitif bozukluk (HKB) olgularının Mann-Whitney U testi ile nörokognitif testlerinin ikili karşılaştırılması.

VD ve HKB OLGULARINDA NÖROKOGNİTİF TESTLER	VD (n:42)	HKB (n:38)	p*
WBÖ -III (geri sayım)	4,2±3,6	7±4,2	0,004
Soyutlama	20,1±7,6	24,2±6,6	0,01
Saat çizme	1,1±1	1,8±0,9	0,003
Kategori akıcılığı	11,1±5,3	14,1±4,9	0,01
Meyve-insan sayımı	5,2±3,2	6,1±2,2	0,02
Boston adlandırma testi	26±5,2	28±3,5	0,05
Şekil kopyalama	2,2±1,4	3,3±1	<0,0001
WBÖ -VI görsel bellek anlık	6,1±3,9	8,5±3,1	0,006
MMDT	20,3±4,4	26,2±1,2	0,004
Geriatrik depresyon ölçeği	13,7±10,1	8,8±7,7	0,007
GYA ölçeği	18,1±2,1	22±1	<0,0001

WBÖ: Weschler bellek ölçeği, USB: uzun süreli bellek, MMDT: Mini mental durum testi, GYA: Günlük yaşam aktivitesi, * p<0,05.

Sonuçların Özeti

1. Hafif Kognitif Bozukluk –Selim Yaşlılık Unutkanlığı Gruplarının Karşılaştırılması

HKB’de SYU olgularına göre ;

- Kişisel-güncel bilgilerden oryantasyon testlerinde etkilenmenin başladığı,
- Dikkat testlerinden, geri sayı menziline ve hikaye uzun süreli izlem testinde bozulmanın olduğu,
- Yürütücü işlevlerden atasözü yorumlama, kategori akıcılığı, KAS sayımı ve Stroop testlerinde anlamlı farkların olduğu,
- Bellek testlerinden görsel uzun süreli bellek ve ÖGET testlerinde belirgin bozulmanın olduğu,
- Günlük yaşam aktivitesinde iki grup arasında fark olmadığı gösterildi.

2. Hafif Kognitif Bozukluk – Alzheimer Hastalığı Gruplarının Karşılaştırılması;

AH’de HKB olgularına göre ;

- Kişisel-güncel bilgilerin ileri derecede etkilendiği,
- Basit dikkatin kısmen, karmaşık dikkatin ise belirgin etkilendiği,
- Yürütücü işlevlerden özellikle soyutlama, saat çizme, meyve-insan sayımı, Stroop testlerinde bariz bozulmanın olduğu,
- Lisan işlevleri ve görsel-mekansal işlevlerde etkilenmenin diğer testlere göre daha az olduğu,
- Bellek testlerinin ileri derecede bozulduğu, özellikle gecikmeli

hatırlamada belirgin patoloji olduğu,

- Günlük yaşam aktivitesi ölçeğinde belirgin etkilenmenin varlığı saptanmıştır.

3. Hafif Kognitif Bozukluk – Vasküler Demans Gruplarının Karşılaştırılması ;

VD’de HKB olgularına göre ;

- Kişisel-güncel bilgiler ve basit dikkat testlerinde fark olmadığı,
- Dikkat testlerinden sadece geri sayımda anlamlı etkilenmenin olduğu,
- Yürütücü işlevlerden özellikle soyutlama, saat çizme, meyve-insan sayımı ve kategori akıcılığında bariz bozulma olduğu,
- Atasözü yorumlama ve Stroop testlerinde olguların HKB kadar iyi puanlar aldığı,
- Lisan işlevlerindeki etkilenmenin dikkat çekici olduğu,
- Görsel-mekansal işlevlerden özellikle şekil kopyalamanın belirgin etkilendiği,
- Bellek testlerinden sadece anlık görsel bellekte etkilenme olduğu,
- Geriatrik depresyon ölçeğinden diğer gruplara göre en yüksek puan aldığı saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Demans, yaşlılığın en çok fiziksel ve ruhsal yıkımına neden olan hastalıdır. En sık demans nedeni AH'dir. HKB, normal yaşlanma ile demans arasındaki patolojik geçiş sürecini tanımlamaktadır (10). HKB'si olanlar heterojen bir grubu oluşturmakta ve çoğu AH'ye, bir kısmı da diğer demanslara dönüşebilmektedir. Önümüzdeki yıllarda demans prevelansındaki artış ve sağlık harcamaları dikkate alındığında HKB'nin önemi de giderek artmaktadır (11).

Demansın erken evrede teşhisinde nörokognitif testler çok önemli yer tutmaktadır. Ancak nörokognitif testler tek başına HKB tanısı koyduramamaktadır. Bu testlerin klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi ile HKB hastasını saptayabildiği ve demans türlerini ayırmada da oldukça faydalı olduğu görülmüştür (11).

HKB'nin seyri, başlangıçta bellek bozukluğunun olması ve takiben diğer bilişsel bozuklukların tabloya eklenmesi şeklindedir. Alzheimer hastalığında ise bilişsel bozuklukların gelişimi üç ana evrede gerçekleşmektedir. İlk evrede bellek etkilenmektedir. Bu dönemde epizodik bellek bozukluğu ön plandadır (126). Epizodik bellek bozukluğu, temelde edinilen bilginin kayıt edilememesinden ileri gelmektedir. Buna bağlı olarak yeni öğrenme azalmıştır. Bir sonraki aşama ise zihinsel işlevlerdeki bozuklukların günlük yaşama yansdığı dönemdir. Erken klinik evre olarak tanımlanan bu aşamada, epizodik belleğin yanı sıra görsel-mekansal algılama, tanıma, sözel akıcılık ve adlandırma belirgin olarak etkilenmiştir. Bu dönemde bilgi ve dilin temeli olan semantik bellekteki bozulma belirginleşir. Gecikmeli hatırlama bozulmuştur, uzun süreli bellek kaydı yapılamamaktadır. Bilginin geri getirilmesi ile bilgiye ulaşma konusunda bozukluklar ortaya çıkmaya başlamaktadır (127).

Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar AH'nin erken dönemlerinde soyutlama yeteneğindeki yetersizlikle başlamaktadır. Planlanma, sıralama, yorumlama, birden fazla işi yürütme, konuşulanları takip edebilme becerileri etkilenecek günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açmaktadır (128).

AH'de lisan ile ilişkili erken belirtiler kelime geri çağırma, adlandırma ve kelimeyi bulmada zorlanmadır (129). Lisandaki bu bozukluklar semantik bellek

yıkımının sonucu olarak, bellek, dikkat ve soyutlama işlevlerindeki bozulma ile yakından ilişkilidir (128).

Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açan patolojik değişiklikler beyinde entorinal korteksten başlar, hipokampüse ilerleyerek bütün limbik sisteme ve neokortekse yayılmaktadır. Patolojik değişiklikler ile paralel olarak episodik, semantik bellek, yürütücü fonksiyonlar, lisan fonksiyonları ve günlük yaşam aktiviteleri ilerleyici seyir göstererek etkilenmektedir (130).

Cangöz ve ark.'nın çalışmasında HKB tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu belleğin değişik boyutlarını ölçen beş adet nörokognitif test ile değerlendirilmiştir (WAIS Sözcük Dağarcığı alt testi-Görsel İşitsel Sayı dizileri testi- Kelime Kökü Tamamlama Testi-İşitsel Sözel Öğrenme Testi-Benton Yüz Tanıma Testi). HKB hastalarında WAIS sözcük dağarcığı alt testindeki puanların sağlıklı yaşlılardan düşük olduğu bulunmuş, öğrenme ve belleğin ayrıntılı testlerde etkilendiği saptanmıştır (28).

Yine yapılan birçok çalışmada gecikmeli hatırlamanın (uzun süreli bellek) HKB hastalarını normallerden ayırmada en iyi ölçüt olduğu bildirilmektedir (131,16,132). Bizim çalışmamızda HKB grubunda, selim yaşlılık unutkanlığı grubuna göre WBÖ ile episodik bellek, görsel bellek ve ÖGET sözel bellek testlerinde uzun süreli bellekte belirgin bozulma saptanmıştır. Kullandığımız testlerde Benton yüz tanıma testinde fark gösterilememiştir. Bu test, sağ hemisfer bölgelerinden parietal, parieto-okspital ve oksipito-temporal yapıların görsel/algısal ve görsel/uzaysal fonksiyonlarını değerlendirmektedir.

HKB'de standart nörokognitif testlerle belirlenen dikkat bozukluğunun varlığına işaret eden çalışmalar olduğu gibi, standart nörokognitif testlerle belirlenemeyen ancak kontrol gruplarına kıyasla dikkatte hafif bozulmanın varlığına işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır (133).

Ribeiro ve ark. (2007) tarafından yapılan araştırmada, HKB tanısı almış hastalar ile sağlıklı yaşlı katılımcıların dikkat, kategori akıcılığı, adlandırma, sözel kavrama, oryantasyon, soyutlama, hesaplama, öğrenme, bellek ve lisan becerileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, soyutlama ve genel yetenek, Raven progresif matrisler testi ile; temel hesaplama becerisi, yazılı hesaplama testi ile; öğrenme ve bellek, WBÖ'nün görsel ve sözel bellek testleri ile; karmaşık dil becerisi ise Token testi ile değerlendirilmiştir.

Araştırma sonuçlarına göre HKB tanısı almış hastaların söz konusu tüm testlerden aldıkları puanların, sağlıklı yaşlı katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, HKB hastalarında gecikmeli hatırlamadaki bozulma bellek bozukluğunun belirgin bir göstergesi olarak belirlenmiş olup, ek olarak dikkat, hesaplama, lisan, sözel akıcılık gibi diğer bilişsel alanlarda da bozulma tespit edilmiştir (134). Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmanın sonuçlarını destekler şekilde, HKB grubunda selim yaşlılık unutkanlığı grubuna göre en belirgin etkilenen parametreler; uzun süreli bellek ve öğrenme testlerindedir. Ayrıca karmaşık dikkat (hikaye uzun süreli izlem) ve yürütücü fonksiyonların da (atasözü yorumlama, kategori akıcılığı, KAS sayımı ve Stroop testleri) etkilendiği ortaya konmuştur.

Emik ve ark.'nın yaptığı çalışmada WBÖ, Stroop testi, iz sürme testi, işaretleme testi, Raven standart progresif matrisler testi kullanılarak değerlendirme yapılmış ve HKB ve sağlıklı kontroller arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Buna karşın aynı çalışmada AH grubunda HKB ve sağlıklı kontrollere göre belirgin etkilenme bulunmuştur (136). Anlıak ve ark.'nın belleği kapsamlı değerlendiren çalışmalarında AH'de HKB hastalarına göre görsel ve sözel belleğin ileri derecede etkilendiği saptanmıştır (135).

Welsh ve ark.'nın erken dönem AH'li hastalar ile sağlıklı yaşlı ve HKB olgularının ayrıntılı nörokognitif testler ile karşılaştırıldığı çalışmalarında, “gecikmeli hatırlama”daki bozulmanın erken dönem AH olgularını, sağlıklı yaşlı ve HKB olgularından ayırt ettirmede oldukça duyarlı bir ölçüt olduğunu ileri sürmüşlerdir (137). Bizim çalışmamızda da benzer olarak gecikmeli hatırlamayı değerlendiren ÖGET tanımalı geri getirme, görsel USB ve hikaye USB testlerinde erken dönem AH grubunda HKB grubuna göre anlamlı patoloji saptanmıştır.

Dikkatte bozulma, bellek dışında, lisan ve görsel-mekansal alandaki algılama ve yapılandırma bozukluklarından daha önce bozulan bilişsel işlevdir (138,139). Basit dikkat AH'nin daha ileri aşamalarında bozulurken, karmaşık dikkat erken evrelerde etkilenir (128). Erken, orta ve ileri AH'nin dikkat açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, basit dikkatin (ileri sayı menzili testi) AH'nin erken döneminde korunduğu, orta dönemden itibaren bozulduğu gösterilmiştir (140). Basit dikkatin korunurken çeldiricilerle dikkatin devamının sağlanamaması, Lines ve ark. tarafından iz sürme testi, Stroop testi ve çeşitli reaksiyon zamanı testleri ile değerlendirilmiştir. Erken evre AH olgularında basit dikkat

korunurken, çeldiriciler araya girdiğinde dikkatin sürdürülemediği saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda da destekler şekilde, erken dönem AH grubunda HKB grubuna göre basit dikkatte fark saptanmazken, geri sayı menzili ve hikaye izlem testlerinden oluşan karmaşık dikkat parametrelerinde ve Stroop testinde çeldiriciler karşısında belirgin etkilenme gösterilmiştir.

Yürütücü işlevlerdeki etkilenmeyi değerlendiren çalışmalarda, AH'de erken dönemde atasözü yorumlama, ikili benzerlikler, saat çizme testlerinde bozukluğun belirgin olduğu, daha ileri dönemlerde ise perseverasyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (142,143,144). Çalışmamızda benzer olarak soyutlama, saat çizme, ikili benzerlik, Luria ve Stroop testlerinde AH grubunda HKB'ye göre anlamlı fark bulunmuştur. Farklı olarak AH grubumuz erken evre olgulardan oluştuğu halde, perseverasyonlar oldukça yüksek oranda saptanmıştır.

AH'de semantik belleği değerlendiren -kategori akıcılığı, nesne adlandırma- gibi testlerde erken dönemden itibaren bahsi geçen dil alanlarının etkilendiği bildirilmiştir (145,146). Bizim çalışmamızda AH grubunda Boston adlandırma testinde HKB grubuna göre anlamlı fark saptanmazken, kategori akıcılığı testinde anlamlı patoloji saptanmıştır.

Vasküler demans, inme sonrası gelişen, günlük yaşam aktivitelerini bozacak ölçüde ağır kognitif tutulum ile karakterize, kompleks bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnmeli hastada hastalığın tanısı, izlemi ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için nörokognitif testlerin yeri çok önemlidir. Alzheimer hastalığındaki gibi belirgin bellek kaybı şartı olmaksızın, lisan, mental hız, oryantasyon, dikkat, hesap yapma ve praksi gibi kognitif fonksiyonlar daha sıklıkla etkilenmektedir (147,148,149,150). Yapılan çalışmalarda, frontal yürütücü işlevlerdeki bozulma ve psikomotor yavaşlamanın VD'nin belirgin özellikleri olduğu ortaya konmuştur (151,152,153). Bunlara ek olarak dominant ve non-dominant parietal lob fonksiyonları da etkilenmiştir (151). Schadev ve ark.'nın bu çalışmasında sözel bellek ve isimlendirmenin de etkilendiği saptanmıştır. Aynı çalışmada VD'li hastalarda dikkat ve çalışan bellek bozukluğuna bağlı olarak hikaye öğrenme puanları düşük çıkmıştır. Görsel bellekteki bozukluk ise daha belirgindir. Bizim çalışmamızda yürütücü fonksiyonlardan özellikle soyutlama, saat çizme ve kategori akıcılığında belirgin bozulma olduğu ve yine bu çalışmayla paralel olarak görsel-mekansal işlevlerdeki etkilenmenin öne çıktığı

saptanmıştır. Çalışmamızda hikaye öğrenme puanlarında HKB'ye göre fark saptanmamış, bellek testlerinden de sadece görsel anlık bellek testlerinde etkilenme saptanmıştır.

Srikanth ve ark.'nın yaptığı çalışmada VD'li hasta grubunda dikkatte, vizüospasyal işlevlerde, lisan ve yürütücü işlevlerde bizim çalışmamızla benzer şekilde HKB grubuna göre anlamlı bozukluk saptanmıştır. Bellek bozukluğu nispeten daha az belirgin bulunmuştur (155).

Kramer ve ark.'nın 2002'de subkortikal iskemik vasküler hastalık ile ilgili yaptığı çalışmada, global kognitif becerilerde, sözel bellekte, isimlendirmede, sözel akıcılıkta ve vizüospasyal işlevlerde bozulma olmadan yürütücü işlevlerde bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu da subkortikal-frontal bağlantıların öncelikle davranışla ilgili olduğunu düşündürmüştür (154). Cummings ve ark. yine bu bağlantılardaki hasarın yüksek oranda (%20-80) görülen depresyonla ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda geriatrik depresyon ölçeğinde, tüm diğer gruplara göre VD grubu belirgin düzeyde yüksek puan almıştır. Bu durum da yukardaki çalışmalardaki bulguları destekler niteliktedir (156).

Yapılan başka bir çalışmada HKB hastalarında günlük yaşam aktivitesi ile dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-mekansal işlevler ve lisanı değerlendirmek üzere nörokognitif test bataryası kullanılmıştır. HKB hastalarının günlük yaşam aktivitelerini tamamlarken daha fazla zamana ihtiyacı olduğu ve daha çok hata yaptıkları bulunmuştur. Ayrıca günlük yaşam aktivitesinin dikkat ve yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, HKB hastalığının klinik belirleyicisinin sadece bellek olmadığını, dikkat ve yürütücü işlevler ile günlük yaşam aktivitelerinde de bozulma olduğuna dikkat çekmektedir (157). Bizim çalışmamızda söz konusu bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde sağlıklı bireylere nazaran nörokognitif bozulma gösterilmekle birlikte HKB olgularında günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme saptanmamıştır. Ancak günlük yaşam aktivitelerinin tek tek kognitif testler ile korelasyon analizi yapılmamıştır. Tüm olarak değerlendirildiğinde HKB hastalarında günlük yaşam aktiviteleri etkilenmemektedir. Ancak ayrıntılı analizlerde bellek ve diğer bilişsel fonksiyonların etkisi daha net anlaşılabilir olacaktır.

Sonuçlarımız, normal yaşlanma ile demans arasındaki patolojik ve kritik bir süreç olan HKB'nin hem selim yaşlılık unutkanlığı grubundan, hem de diğer demans türlerinden ayrıntılı nörokognitif testler aracılığı ile ayrılabilceğini göstermektedir. Selim yaşlılık unutkanlığı ile izlediğimiz bir kişide oryantasyonda etkilenme, geri sayı menzili gibi daha çok dikkat gerektiren testlerde zorlanma, uzun süreli bellek kusurları ve kısmen yürütücü fonksiyonlarda sorun çıkmaya başlaması -günlük yaşam aktivitelerinde hiçbir sorun olmasa bile- HKB'ye gidiş olduğunu düşünmemizi gerektirmektedir. Hafif kognitif bozukluk ile izlediğimiz hastalarda tüm kognitif işlevlerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde bozulmaya başlaması AH'ye gidişin göstergesi kabul edilebilir. Vasküler demansın HKB'den farkı ise; dil işlevleri, görsel mekansal işlevlerde etkilenmenin ve depresyonun daha belirgin olmasıdır. Daha geniş hasta grupları ve nöroanatomik korelasyonları da içeren ileri çalışmalar gereklidir.

6. ÖZET

Hafif Kognitif Bozukluğun Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans Temelinde Araştırılması

Amaç: Hafif kognitif bozukluk (HKB) “sağlıklı yaşlanma” ile “demans” arasında yer alan patolojik bir evre olarak ifade edilir. Bireyin gündelik yaşamında belirgin bir sorunun olmadığı evredir. Demans gelişimi açısından belirgin risk taşıyan HKB olgularının iyi tanınması, ayrıntılı nörokognitif testlerle erken tanısının konulması ve tedavinin başlanması son derece önemlidir. Bu çalışmada, HKB olguları; erken evre Alzheimer hastalığı (AH), vasküler demans (VD) ve selim yaşlılık unutkanlığı (SYU) olguları ile kognitif profil, günlük yaşam aktiviteleri ve depresyon açısından karşılaştırılmış, HKB’yi SYU’dan ve diğer demans tiplerinden ayırabilecek farklılıkların saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya polikliniğe unutkanlık yakınması ile başvuran ve HKB, SYU, erken evre AH ve VD ölçütlerini karşılayan 50 yaş üstü okuma yazma bilen bireyler, yaş cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından farklılık göstermeyecek şekilde retrospektif olarak alınmıştır. Tüm olgulara Wechsler bellek ölçeği (WBÖ) parametrelerinden; WBÖ-I: Kişisel ve güncel bilgiler, WBÖ-II: Oryantasyon, WBÖ-III: Geri sayımlar, WBÖ-V: Sayı menzili, WBÖ-VI: Görsel bellek testi yapılmıştır. Ayrıca tüm olgulara saat çizimi testi, stroop testi, Benton yüz tanıma testi, Boston adlandırma testi ve mini mental durum testi (MMDT), geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ) ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ölçeği uygulanmıştır. HKB grubu ile SYU ve diğer demanslar arasında, kognitif test, günlük yaşam aktiviteleri ve geriatrik depresyon ölçeğine göre ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Sonuçlar: HKB’de SYU olgularına göre karmaşık dikkat testlerinde; uzun süreli bellek testlerinde; yürütücü fonksiyonlardan; soyutlama, kelime akıcılığı ve uygunsuz cevabın inhibisyonunu ölçen testlerde bozulma saptandığı, günlük yaşam aktiviteleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Erken evre AH olgularında HKB’ye göre bellek testlerinde ve

yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın ön planda olduğu saptanmıştır. VD olgularında HKB'ye göre lisan işlevleri, görsel-mekansal işlevler ileri derecede etkilenmiş olarak bulunmuştur. VD grubunda tüm gruplara göre, depresyon testlerinde istatistiksel olarak yüksek puanlar saptanmıştır.

Tartışma: Çalışmamızda kullanılan nörokognitif testler; hafif kognitif bozukluğun SYU'dan ve diğer demans türlerinden ayırımında önemli ipuçları sağlamıştır. Selim yaşlılık unutkanlığı ile izlediğimiz bir kişide oryantasyonda bozulma ve geri sayı menzili gibi dikkat gerektiren testlerde zorlanma başladı ise HKB'ye ve AH'ye gidiş olabileceği akla getirilmelidir. Bu bozulmalar daha çok dil ve görsel mekansal işlevlerde gerçekleşiyor ve olgularda depresyon belirgin olarak saptanıyor ise tanı vasküler demans lehine değerlendirilebilir. Daha geniş hasta grupları ve nöroanatomik korelasyonları da içeren ileri çalışmalar gereklidir.

7. SUMMARY

Investigation of Mild Cognitive Impairment on the Basis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia

Aim: Mild cognitive impairment (MCI) is defined as a pathological stage between “healthy aging” and “dementia” without individual daily life problem. Detailed neurocognitive tests for early diagnosis of MCI patients who had significant risk for the development of dementia are extremely important. In this study, cases of MCI were compared with early-stage Alzheimer's disease (AD), vascular dementia (VD) and benign senescent forgetfulness (BSF) cases in terms of cognitive profiles, activities of daily life and depression. It is aimed to define differentiations of MCIs from BSF and other types of dementia.

Material and Method: Patients who had similar age and sex, applied to the outpatient clinic with the complaints of forgetfulness, who met the criterias of MCI, BSF, early-stage AD and VD and are over 50 years old were included retrospectively in the study. WMS (Wechsler memory scale)-I: personal and current informations, WMS-II: Orientation, WMS-III: Counting backwards, WMS-V: Digit span, WMS-VI: Visual memory tests were applied to all subjects. Additionally, clock drawing test, stroop test, Benton face recognition test, Boston naming test, mini-mental state examination (MMSE) test, geriatric depression scale (GDS) and activities of daily living scale (ADLS) were applied all patients.

Results: Impairments in MCI cases were detected compared BSF cases by the complex attention tests, long-term memory tests, and abstraction, word fluency, and inhibition of inappropriate responses from executive functions. However, there were no significant differences between the MCI and BSF cases in terms of activities of daily living. Patients with early-stage AD, the deterioration of memory and executive function tests were found to be at the forefront, compared with MCI. According to MCIs, we found that the visual-

spatial and language functions were severely affected in the patients with VD. The VD group had the highest depression scores among the all groups.

Discussion: Neurocognitive tests used in this study, provided important tips in order to differentiate mild cognitive impairment from dementia and BSF. A patient with a follow up benign senescent forgetfulness starting to have difficulties in tests of orientation and the tests like backward digit span which requires attention, might be a progression toward MCI and AH. If these deteriorations are mainly in language and visual spatial functions and depression is determined to be significant, diagnosis can be in the favor of vascular dementia. Further studies included neuroanatomical correlations and larger patient groups are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59(2): 198-205.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303-8.
3. Petersen RC, Robertss RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild Cognitive İmpairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66: 1447-55.
4. Petersen RC, Stevens J, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
5. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 199-206.
6. Roberts et al. The Mayo Clinic Study of Aging: Design and Sampling, Participation, Baseline Measures and Sample Characteristics. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 58-69
7. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel Heller SG. Mild cognitive impairment: long term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67(12): 2176-85.
8. Manly JJ, Tang MX, Schuph N, Stern Y. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63(4): 494-506.
9. Frank AR, Petersen RC. Mild cognitive impairment. In: Duyckaerts C, Litvan I, eds. *Handbook of Clinical Neurology Dementia*. Elsevier BV; 2009; 89: 217-21.
10. Kaycee M. Sink; Kristine Yaffe: Cognitive İmpairment and Dementia. *Current geriatrics*, 2005. 60-73.
11. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum. Dementia* 2004; 10: 9-28.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics* 1997; 9: 65-69

13. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256(3): 240-6.
14. Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and Neurobiological Perspectives. In: M.-Marsel Mesulam (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, New York, Oxford University Press, 2000 (2nd edition), pp. 439-522.
15. Gürvit İH: Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *Nöroloji*. Ed by Öge AE. İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. 2004; 367-415.
16. Öktem, Ö. Alzheimer hastalığının erken, orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. Karakaş S, İrkeç İ, ve Yüksel N, (Ed.), *Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler*, 2003; 101–111.
17. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Project. Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(8): 674-83.
18. Adapınar BD, Ozkan S, Susuz C. Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi J Neurol-Special Topics* 2012; 5(3): 29-33
19. Petersen RC, Conceptual overview. *Mild Cognitive Impairment*, Petersen RC (Ed), New York. Oxford University Press 2003; 1-14.
20. Gauthier S, Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. In: Gauthier S, Scheltens P, Cummings JL, eds. *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. London, UK: Martin Dunitz; 2004: 61–79.
21. Collie A and Maruff P: The neuropsychology of preclinical Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews* 2000; 24: 365-374.

22. Morris JC and Petersen RC: Is mild cognitive impairment simply incipient Alzheimer's Disease 51st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Toronto, Ontario, Canada April; 1999:17-24.
23. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH and Berg L: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's Disease. Arch Neurol 2001; 58: 397-405.
24. Thal LJ: Alzheimer Hastalığında Klinik Çalışmalar. Alzheimer Hastalığı. Ed by Terry RD, Katzman R, Bick KL ve Sisodia SS. Çev ed Gürvit İH. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık 2001: 423-439.
25. Bakar M: Hafif kognitif bozukluk. I. Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu. Antalya, 17-20 Mart 2004: 65-67.
26. Tatar, M. Geriatri Merkezlerinin Örgütlenmesi. Geriatri, Turgut Yayıncılık, 2002: 281-287.
27. Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri Ünitesi Yan dal uzmanlık tezi, 2004.
28. Cangöz B, Selekler K. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda bellek işlevlerinin nöropsikolojik değerlendirilmesi. Demans dergisi, 2003; 3: 105-111.
29. Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. European Journal of Pharmacology 2004; 490: 83-86.
30. Small SA. Age-related memory decline. Archives of Neurology 2001; 58: 360-364.
31. Buckner LR. Memory and executive functions in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Neuron 2004; 44: 195-208.
32. Light LL. Memory and aging: Four hypotheses in search of data. Annual Review of Psychology 1991; 42: 333-376.
33. Emik G, Cangöz B. Alzheimer tipi demans, hafif bilişsel bozukluk ve sağlıklı yaşlanmada değişen bilişsel işlevler. Geriatri ve Geriatrik Nöropsikiyatri 2010; 2(1): 25.

34. Hoyer WJ, Roodin PA. Adult development and aging. 5th. Ed, Boston, McGraw Hill, 2003: 25-30.
35. Ratcliff G, Saxton J. Age-associated memory impairment. In Geriatric Neuropsychiatry (2nd Ed.), (Coffey, C. E., Cummings, J. L. Eds.). Washington, D. C.: American Psychiatric Press, 2000: 165-179.
36. Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004: 367-415.
37. Golomb J, Kluger A, Garrard P, et al. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001: 56.
38. Karakoç E, Selekler K. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Gökçe Kutsal Y (Ed) Temel Geriatri, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2007: 1055-104.
39. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IVTR), 4th ed. Text revision. DSM- IV –TR. American Psychiatric Association, Washington, 2000: 135-81.
40. McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-44.
41. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: A mechanism-based approach. Eur J Neurol 2009;16(2):168-73
42. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment Expert Rev Neurother 2007; 7(4): 407–22.
43. Hebert L, Scherr P, Bienias J, Bennett D, Evans D. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol 2003; 60(8): 1119- 22.
44. Binetti G, Pasquier F, Cappa SF. Non-Alzheimer degenerative dementias. Ed: Boller F, Cappa S, Aging and Dementia Handbook of Neuropsychology, Elsevier, Amsterdam. 2012; 6: 275-310.
45. Fita IG, Enciu AM, Stănoiu BP. New in sights on Alzheimer's disease diagnostic. Rom J Morphol Embryol 2011; 52: 975-9.
46. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. Geriatri 1998; 1(2): 63-67.

47. Knopman DS, De Kosky ST, Cummings JL ve ark. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56 (9): 1143-53.
48. Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları. *Nöroloji. Türkiye Klinikleri* 2003; 1(1): 1-5.
49. Hirono N, Mori E, Ishii K. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(4): 552-4.
50. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4): a006171.
51. Eker E. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005;1(29):3-16
52. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45(5): 957-62.
53. Pocnet C, Rossier J, Antonietti JP, von Gunten A. Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 10: 1002.
54. Nathan Herrmann, Serge Gauthier. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 179(12): 1279-87.
55. Tsuang D, Larson EB, Bolen E ve ark. Visual hallucinations in dementia: a prospective community-based study with autopsy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(4): 317-23
56. Vecchierini MF. Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010; 8(1): 15-23.
57. Daffner KR, Scinto LFM. Alzheimer hastalığının erken tanısı. In: Scinto LFM, Daffner KR (eds). Çeviri editörü: Ertuş M. Alzheimer hastalığının erken tanısı. Totowa, New Jersey: Humana Yayıncılık, 2000; 1-27.
58. Koçer B, Nazlıel B. Alzheimer Hastalığı'nda Genetik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2003; 1: 1.

59. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME ve ark. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM incidence research group and work groups. *European studies of dementia. Neurology* 1999; 52(1):78-84
60. Mueller SG, Schuff N, Raptentsetsang S, Elman J, Weiner MW. Selective effect of Apo E4 on CA3 and dentate in normal aging and Alzheimer's disease using high resolution MRI at 4 T. *Neuroimage* 2008; 42(1): 42-8.
61. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with reversible dementia: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11): 1693-9
62. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Part 2. *Arch Neurol* 2003; 60: 1394-9.
63. Soininen H. Cardiovascular factors and risk for MCI and AD-population based studies. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 23.
64. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996; 46: 149-54.
65. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. Calne DB (Ed), *Neurodegenerative diseases*, Saunders, Philadelphia, 1994: 585-613.
66. Erkol G. Alzheimer hastalığı'nın etyolojisi ve patofizyolojisi üzerine teoriler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(1): 14-9.
67. DeKosky ST. Neurochemistry and neuropathology of mild cognitive impairment. *American Academy of Neurology, 56th Annual Meeting, Syllabi on CD-ROM* 2004, San Francisco April 24th-May 1st, 2004.
68. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery MD. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
69. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren S, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002; 51: 145-55.

70. Mikio S. Biomarkers of the Dementia. *Int J Alzheimers Dis.* 2011; 2011: 564321.
71. Gustaw-Rothenberg K, Lerner A, Bonda DJ, Lee HG, Zhu X, Perry G, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future biomarkers. *Med* 2010; 4(1): 15-26.
72. Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009; 61(2): 69-80.
73. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* 2009; 5(5): 398-405.
74. Bilgiç B. Alzheimer Hastalığı'nın Tanısında Yeni Yardımcı Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(1): 52-6.
75. Farzan A, Mashohor S, Ramli R, Mahmud R. Discriminant analysis of intermediate brain atrophy rates in longitudinal diagnosis of Alzheimer's disease. *Diagn Pathol* 2011; 6: 105.
76. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology, and treatment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 15-21.
77. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-403.
78. Kantarcı K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A 1H MRS study. *Neurology* 2000; 55: 210-7.
79. Meyer PT, Hellwig S, Amtage F, Rottenburger C, Sahm U, Reuland P, et al. Dual-biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and 11C-labeled Pittsburgh compound B. *J NuclMed* 2011;52(3):393-400.
80. Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, LimN, Hefti F, et al. Preclinical properties of 18FAV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med* 2009; 50(11): 1887-94.

81. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, Bastin C, Triau E, et al. 18Fflutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010; 68(3): 319-29.
82. Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* 1992; 340: 645-648.
83. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J: Multi-infarct Dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; ii: 207-210.
84. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T: Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31: 1494-1501.
85. Chui H: Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* 2001; 3: 40-51.
86. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JB, Remien RH, Hauser WA, Stern Y: Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-1131.
87. Roman GG, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
88. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Editör Öge AE, Zarko Bahar S, Bilgiç B. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2004: 367-417.
89. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders: Vascular Dementia. Third Edition.* Ed by Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Printed in the United States of America, Butterworth-Heinemann 2000; 70: 1721-1729.
90. Gürvit İH, Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar, A. Emre Öge, editör. Nöroloji içinde. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2004: 407-9.

91. Gürvit İH, Baran B. Demanslar ve kognitif bozukluklarda ölçekler, Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 58-65.
92. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982; 139(9): 1136-9.
93. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 1993; 43(11): 2412-4.
94. Lezak M. Principles of neuropsychological assessment. Eds: Feinberg TE, Farah MJ, Behavioral Neurology and Neuropsychology, 2nd Edition, Newyork, McGraw-Hill, 2003: 3-15.
95. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
96. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi 1996: 43-70.
97. D'elia L, Satz P, Schretlen D. Wechsler Memory Scale: A critical appraisal of the normative studies. J Clin Exp Neuropsychol 1989; 11: 551-568.
98. Karakaş S. BILNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Dizayn Ofset; 2004.
99. Karakaş S. Başar E. Nöropsikolojik Değerlendirme Araçlarının Standardizasyonu, Nöropsikolojik Ölçümlerin Elektrofizyolojik Ölçümlerle İlişkileri. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 1993: 17-2.
100. Lezak MD. Neuropsychological Assessment, 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press. 1995: 25-32.
101. Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale Revised. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
102. Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and Neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. J Clin Exp Neuropsychol 1998; 20: 259-269.

103. Souza-Talarico JN, Caramelli P, Nitrini R, Chaves EC. Effect of cortisol levels on working memory performance in elderly subjects with Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3B): 619-24.
104. Wechsler D, Stone CP: Wechsler Memory Scale Manual. New York, The Psychological Corporation 1945.
105. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. New York, The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich 1981.
106. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri türk yetişkin ve yaşlı örneklemleri üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlilik çalışmaları. *Turkish journal of geriatrics* 2006; 9(3): 136-142.
107. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *J Gerontol B. Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54(5): 328-33.
108. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(6): 548-61.
109. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9(33): 33-44.
110. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18(6): 643-62.
111. Hutchison KA, Balota DA, Duchek JM. The utility of Stroop task switching as a marker for early-stage Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 2010; 25(3): 545-59.
112. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.
113. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 4th edition, United state of America, McGraw-Hill Companies, 2000: 317-411.
114. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual, Oxford Univ. Press, New York, 1994: 35-53.
115. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Second edition. New York, Oxford University Press 1983;216.

116. Öktem Ö. Nöropsikolojik Değerlendirme. İçinde:Nöroloji (ed. E.Öge), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004: 168-177
117. Öktem Ö. Demansların tanısında nöropsikolojik muayene. Nöropsikiyatri Arşivi 1999; 36(2): 52-60.
118. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12(3): 189-98.
119. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4): 273-281.
120. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report, J Psychiatr Res 1983; 17(1): 37-49.
121. Brink TL, Yesavage JA, Owen L ve ark. Screening tests for geriatric depression. Clin Gerontol 1982: 37-43.
122. Ertan T, Eker E. Reliability, validity and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly, Int. Psychogeriatrics 2000; 12: 163-172.
123. Elam JT, Graney MJ, Beaver T. Comparison of subjective ratings of function with observed functional ability of fragile older persons. Am J Public Health 1991; 81(9): 1127-1139.
124. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969; 9: 179-186.
125. Diker J, Etiler N, Yıldız M, fieref B. Altmışbeş yaş ve üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisi: Bir alan çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2001; 2: 79-81.
126. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. Acta Neurol Scand 1996; 165: 63-71.
127. Karakaş S,İRkeç C. Alzheimer hastalığı kliniğinin nöropsikolojik profili. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003; 1(1): 13-22.

128. Öktem Ö. Demansların nöropsikolojik değerlendirilmesi. K Selekler (Ed). Alzheimer ve Diğer demanslar, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 67-81.
129. Helmes E, Ostbye T. Beyond memory impairment cognitive changes in Alzheimer's disease. Arch Clin Neuropsychol 2002; 17: 179-193.
130. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiol Aging 1995; 16(3): 271-8.
131. Butters N, Salmon DP, Cullum CM. Differentiation of amnestic and demented patients with the Wechsler memory scale-revised. Clinical Neuropsychology 1988; 2: 133-144.
132. Wilson RS, Bacon LD, Fox JH. Primary and secondary memory in dementia of the Alzheimer type. Journal of Clinical Neuropsychology 1983; 5: 337-344.
133. Levinoff JE, Saumier D, Chertkow H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Brain and Cognition 2004; 57: 127-130.
134. Ribeiro F, Mendonça de A, Guerreiro M. Mild Cognitive Impairment: Deficits in cognitive domains other than memory. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2005; 21: 284-290.
135. Anliak, Ş. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu'nun Alzheimer tanısı almış hastalarda geçerlilik çalışması. Yüksek lisans tezi, 2000, İstanbul.
136. Emik, G. Alzheimer tipi demans hastaları ve hafif bilişsel bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı yaşlı bireylerin dikkat ve yönetici işlevlere ilişkin nöropsikolojik test profilleri açısından karşılaştırılması, Yüksek lisans tezi, 2009, Ankara.
137. Welsch KA, Butters N, Hughes, JP ve ark. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: use of neuropsychological measures developed for the consortium to establish a registry for alzheimer's disease. Arch Neurol 1992; 49: 448-452.
138. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A multiple-processes deficit. Neurology, 1999;39:1477-1482.
139. Cangöz, B. Bellek, bilişsel işlevler ve yaşlı. (Ed. S. Arıoğlu). Geriatri ve Gerontoloji Ankara: M. N. Medikal Nobel, 2006: 37-40.

140. Can H. Farklı Bellek Türlerinin Alzheimer Hastalığının Klinik Evrelerine Göre Değişimi, Yüksek lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2004.
141. Lines CR, Dawson C, Preston GC ve ark. Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 691-702.
142. Simard M, Van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1999; 14(3): 197-230.
143. Tekin S. Bellek işlevleri ve bozuklukları. Nöropsikiyatri Seminerleri-IMY Yazgan, A Özge (Ed), Marmara Üniversitesi Tıp fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, 1998.
144. Can H,İRkeç C, Karakaş S. Memory profile of the Reisberg stages of Alzheimer's Disease. 12 th World Congress of Psychophysiology (I.O.P.). *Int J Psychophysiol* 2004; 54 (1-2): 117-118.
145. Goldstein FC, Gren J, Presley R ve ark. Dysnomia in Alzheimer's disease: an evaluation of neurobehavioral subtypes. *Brain Lang* 1992; 43: 308-322.
146. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's diseases: A controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1089-1095.
147. Bowler JV, Hachinski V: Vascular cognitive impairment: A new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1995; 4: 357-376.
148. Ballard C, Stephens S, Kenny R, Kalaria R, Tovee M, O'Brien J. Profile of neuropsychological deficits in older stroke survivors without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 52-56.
149. Bowler JV, Hadar U, Wade JP. Cognition in stroke. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 424-429.
150. Rasquin SMC, Verhey FRJ, Lousberg R, Winkens I, Lodder J. Vascular cognitive disorders. Memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *J Neurol Sci* 2002; 203-204(C): 115-119.
151. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JCL, Wen W and Zagami AS. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; 62: 912-919.

152. Desmond DW. Vascular dementia: a construct in evolution. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 296-325.
153. Looi JCL, Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670-678.
154. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW and Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 217-220.
155. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, Anderson JFI, Dewey HM, Macdonell RAL, Donnan GA. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: A community-based prospective study of nonaphasic English-speaking survivors. *Stroke* 2003; 34: 1136-1143.
156. Cummings JL. Depression in vascular dementia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988; 10(2): 209-31.
157. Okonkwo CO, Virginia GW, Griffith RH, Ball K. et al. Cognitive correlates of financial abilities in mild cognitive impairment. *Journal of The American Geriatrics Society* 2006; 54(11): 1745-1750.

9. EKLER

EK.1 KLİNİK DEMANS DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (CDR)

Bellek

- Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık (0)
- Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi (0,5)
- Orta düzeyde unutkanlık yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor (1)
- Ağır düzeyde unutkanlık;yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir;yeni materyel hızla yitirilir (2)
- Ağır düzeyde unutkanlık;yalnızca parçacıklar kalır (3)

Oryantasyon

- Tümüyle oryante (0)
- Zaman ilişkileri dışında tümüyle oryante (0,5)
- Zamanda orta düzeyde güçlük;muayene sırasında mekana oryante;dışarda coğrafi dış oryantasyonu olabilir (1)
- Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük;genellikle zamana sıklıklada mekane disoryante (2)
- Yalnızca kişilere oryante (3)

Yargılama- Problem Çözme

- Günlük problemler ve çalışma hayatı ve amil işlerle ilgili problemleri iyi çözer;yargılama iyidir (0)
- Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk (0,5)
- Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozulmuştur. (1)
- Ağır düzeyde bozukluk;genellikle toplumsal yargılama da bozuktur (2)
- Yrgılama ve problem çözme tümüyle bozuk (3)

Ev dışında işlevsellik

- İşte,alışverişte,gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde herzamaki düzeyde bağımsız işlevsellik (0)
- Anılan aktivitelerde hafif bozulma (0,5)
- Anılan aktivitelerden bazılarını halan sürdürse de,bağımsız işlev görememe;yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir (1)
- Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş/Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür (2)

	<input type="checkbox"/> Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş/Ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür (3)
Ev yaşamı- Hobiler	<input type="checkbox"/> Ev yaşamı,hobiler ve entellektüel ilgiler iyi korunmuş (0) <input type="checkbox"/> Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma (0,5) <input type="checkbox"/> Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma;güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş durumda (1) <input type="checkbox"/> Yalnızca basit işler yapabiliyor,ilgiler son derece sınırlı (2) <input type="checkbox"/> Evde kayda değer bir işlevselliği yok (3)
Kişisel Bakım	<input type="checkbox"/> Kendine bakıma tümüyle muktedir (0) <input type="checkbox"/> Gayrete getirilmesi gerekiyor (1) <input type="checkbox"/> Giyinme,hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor (2) <input type="checkbox"/> Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir,genellikle enkontinandır (3)

EK.2 STROOP TESTİ

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

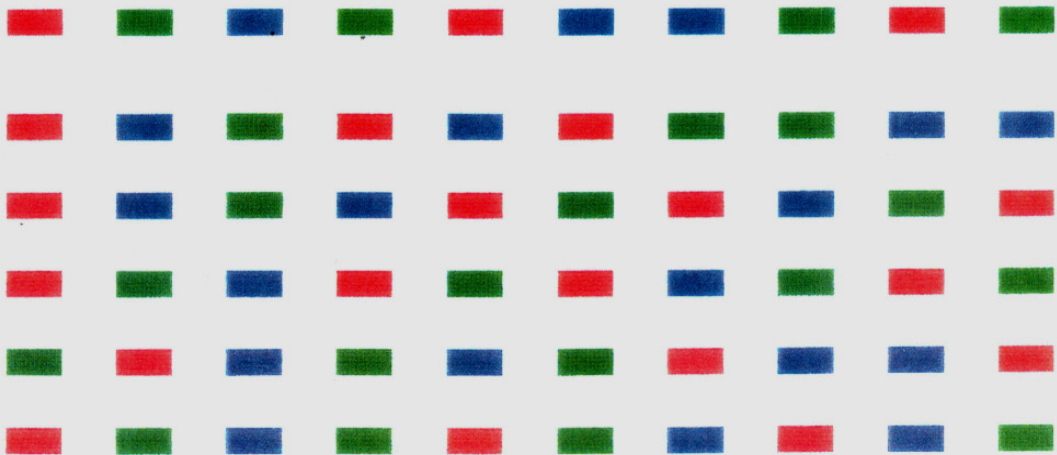
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



EK.3 MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Ad Soyad: Tarih: Yaş: Eğitim (yıl): Meslek:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bugün ayın kaçı..... ()
 Hangi gündeysiz ()
 Hangi ülkede yaşıyoruz..... ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (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..... ()

DİKKAT 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) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)..... ()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()

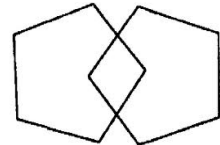
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GOZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)..... ()



EK. 4 GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplandırın.

(EVET/HAYIR)

1. Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	16. Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?
2. Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	17. Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?
3. Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	18. Geçmişüzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?
4. Sıkılıyor musunuz?	19. Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?
5. Gelecekte umutlu musunuz?	20. Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?
6. Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	21. Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?
7. Ruh haliniz genelde iyi mi?	22. Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?
8. Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	23. Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?
9. Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	24. Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?
10. Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	25. Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?
11. Kendinizi sık sık huzursuz ve yerinde duramaz hissediyor	26. Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?
12. Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	27. Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?
13. Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	28. İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?
14. Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	29. Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?
15. Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	30. Zihniniz eski berraklığında mı?

EK. 5 ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ

Telefon Kullanımı	<input type="checkbox"/> Rahat kullanıyor (3) <input type="checkbox"/> İyi bildiği numaraları arayabilir (2) <input type="checkbox"/> Arayamıyor, cevap veriyor (1) <input type="checkbox"/> Hiç kullanamıyor (0)
Alışveriş Yapabilme	<input type="checkbox"/> Tek başına yapar (3) <input type="checkbox"/> Küçük çaplı alışveriş yapabilir (2) <input type="checkbox"/> Herhangi bir alışverişte yanında birine ihtiyaç duyar. (1) <input type="checkbox"/> Yapamaz (0)
Yemek Hazırlama	<input type="checkbox"/> Yemeği planlar, hazırlar ve servis yapabilir (3) <input type="checkbox"/> Eğer içeriği hazırlanırsa yemeği uygun olarak hazırlayabilir. (2) <input type="checkbox"/> Yemek ısıtır ve servis yapabilir, veya çok uygun olmayan bir tarzda pişirir (1) <input type="checkbox"/> Yemeği hazırlanır ve önüne konur. (0)
Ev İşleri Yapabilme	<input type="checkbox"/> Hepsini yapabilir (4) <input type="checkbox"/> Basit işleri temizce yapar (örn.bulaşık, yatak) (3) <input type="checkbox"/> Basit işleri yapabilir, ama yeterli temizliği sağlayamaz. (2) <input type="checkbox"/> Evin her işinde yardıma ihtiyaç duyar (1) <input type="checkbox"/> Hiçbir ev işine katılmaz. (0)
Çamaşır	<input type="checkbox"/> Tüm kişisel çamaşır işini yapabilir. (2) <input type="checkbox"/> Basit çamaşırını yıkayabilir (çorap vs) (1) <input type="checkbox"/> Hiçbirini yapamaz (0)

Ulaşım

- Tek başına istediği yere istediği şekilde gidebilir (4)
- Tek başına sadece taksi ile istediği yere gidebilir (3)
- Yanında biri varken toplu taşıma aracı ile seyahat edebilir. (2)
- Ancak birisinin yardımı ile taksi ya da özel araçla bir yerden bir yere gidebilir (1)
- Hiçbir yere gidemez (0)

İlaçlar

- Tek başına, düzenli alabilir (2)
- Yakını önceden ayrı dozlar halinde hazırlarsa alabilir (1)
- Hiçbirini yapamaz (0)

Para İdaresi

- Tek başına, bağımsız bütçe yapabilir (fatura takibi, kira vs ödemeleri, banka işleri) (2)
- Gündelik alışverişlerle başa çıkabilir, ancak büyük alımlarda, banka işlerinde yardıma ihtiyaç duyar (1)
- Hiçbirini yapamaz (0)



T.C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ

TIBBİ ARAŞTIRMALARI DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

SAYI:B.30.2.ACÜ.0.00.00:050-06/928
KONU: ATADEK 2013-499

16 Mayıs 2013

Sayın Arş. Gör.Dr Kübra Batum

ATADEK 2013-499 kodlu, Yrd. Doç. Dr. Nilgün Çınar ve Arş. Gör.Dr Kübra Batum tarafından yürütülecek olan "**Hafif kognitif bozukluğun Alzheimer Demans ve Vasküler Demans temelinde araştırılması**" başlıklı projesi 14 Mayıs 2013 tarihli 78. toplantısında incelenmiş; etik açıdan uygun bulunmuştur.(**Karar No: 2013-499**)

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Yeşim Işıl Ülman
Başkan Yardımcısı