

[Metni yazın]



**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞI, HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE  
VASKÜLER DEMANS SEYRİNİN KLİNİK VE NÖROPSİKOLOJİK  
AÇIDAN İNCELENMESİ**

**DR.SELVER BURCU TELLİOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. AYNUR ÖZGE**

**MERSİN-2011**

[Metni yazın]

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr.Aynur Özge'ye, her türlü katkı ve desteklerinden dolayı hocalarım Prof. Dr.Serhan Sevim, Doç. Dr. Okan Doğu, Doç. Dr. İ. Arda Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Ş. Hakan Kaleağası'na sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezim sırasında verdiği destek için Uz. Psikolog Kahraman Kırıl'a,ihtiyaç duyduğumda her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, bana rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan eşim Burak Telliöglu'na ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

[Metni yazın]

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

- 1. GİRİŞ VE AMAÇ**
- 2. GENEL BİLGİLER**
  - 2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI(AH)**
    - 2.1.1. AH Tarihçe
    - 2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri
    - 2.1.3. Genetik Özellikler ve Patogenez
    - 2.1.4. Klinik Seyir
    - 2.1.5. Tanı
    - 2.1.6. Tanı Kriterleri
    - 2.1.7. Tedavi
  - 2.2. HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK**
    - 2.2.1. Tanımlar
    - 2.2.2. Klinik Seyir
    - 2.2.3. Prognoz
    - 2.2.4. Nöropatoloji ve Patogenez
    - 2.2.5. Nöropsikolojik Testler
    - 2.2.6. Tanı
  - 2.3. VASKÜLER DEMANS**
    - 2.3.1. Epidemiyoloji
    - 2.3.2. Risk Faktörleri
    - 2.3.3. Tanı Kriterleri
    - 2.3.4. Klinik Seyir
    - 2.3.5. Tedavi
- 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**
- 4. BULGULAR**
- 5. TARTIŞMA**
- 6. SONUÇ ve ÖNERİLER**
- 7. KAYNAKLAR**
- 8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

[Metni yazın]

**9. ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNİ**

**10. TABLOLAR DİZİNİ**

[Metni yazın]

## **ALZHEİMER HASTALIĞI, HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK VE VASKÜLER DEMANS SEYRİNİN KLİNİK VE NÖROPSİKOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ**

### **ÖZET**

Demans, bütün dünyada giderek yaygınlaşan ve sağlık giderlerinde oldukça büyük yer tutan hastalık grubudur. Demans hastalarının sağlık ve sosyal destek hizmetinden etkin bir şekilde yararlanabilmesi için etkin bir planlama, doğru planlama için de hastalık özelinde akılcı prognoz göstergelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer Hastalığı (AH) toplumda en sık görülen demans nedenidir. Hafif kognitif bozukluk (HKB) olarak isimlendirilen ve son yıllarda farklı kavramsal yaklaşımlar alan tablo ise Alzheimer Hastalığı başta olmak üzere demansiyel sendromlara öncül kabul edilmektedir. Keza Vasküler Demans (VaD) ülkemizde Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demansiyel sendromdur. Bu bozukluklardailerleyici bir kognitif yıkıma eşlik eden çeşitli nöropsikiyatrik semptomlarve günlük yaşam işlevlerinde yaşanan aksaklıklar tanımlayıcı bulgulardır.

Çalışmamızda AH, HKB ve VaD olgularının doğal seyrini tedaviye ait bir yönerge olmaksızın klinik ve nöropsikolojik bataryalar eşliğinde incelemeyi amaçladık. Çalışmaya dahil edilen toplam 360 başlangıç olgusundan, çalışmaya devam eden ve ortalama altı aylık periyotlarda en az 3 kez izlemi yapılabilen 144 olgu ile çalışmayı tamamladık. Bu olguların 72'si AH (NINCDS-ARDA ve DSM-IV tanı kriterlerine göre)<sup>1-2</sup>, 16'sı VaD (NINDS-AIREN tanı kriterlerine göre)<sup>3</sup> ve 32'siHKB (Peterson kriterlerine göre)<sup>4</sup> olmak üzere 120 hasta ve hastaların eşlerinden veya sağlıklı gönüllülerden oluşan 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm bireylerin detaylı anamnez ve muayeneleri sonrasında özel bir veri tabanına kayıtlı olan özgün nöropsikolojik test bataryaları (Blessed Demans Skalası, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Hachinski İskemi Skalası, Minimal Durum Değerlendirme Testi, Nöropsikiyatrik Envanter, Klinik Dereceleme Ölçeği, Global Bozulma Ölçeği, Sayı Menzili Testi, Kelime Listesi Belleği, Praksi Testleri, Kısaltılmış Boston Adlandırma Testi veSaat Çizme Testi)uygulandı. Demans ayırıcı tanısı için gerekli laboratuvar incelemeleri yapıldı ve tanılar danışman öğretim üyesi gözlemi altında konuldu.

[Metni yazın]

Hastalar 6 aylık periyodlarda (mümkün olabildiği sürece), sağlıklı bireyler ise yıllık periyodlarda kontrol vizitlerine davet edildi. Kontrol vizitlerinde standart değerlendirmeler nöropsikolojik test bataryası ile tamamlandı. Uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak her bir tanı grubu için hastalık doğal seyri, tanı değişimleri ve doğal seyri etkileyen değişkenler belirlendi.

Çalışma gruplarımızda beklendiği şekilde kadınlar çoğunlukta idi. Hasta gruplarının işlevsellik ve GYA skorları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozuk idi. Buna karşın hasta grupları arasında işlevsellik farkı saptanmadı. Hafif kognitif bozukluk grubunda GYA skorları yüksek idi.

Çalışma grupları arasında kognitif test sonuçları incelendiğinde; HKB grubunda MMSE, ileri ve geri sayı menzili, hesaplama, soyutlama, praksis, kelime listesi belleği, anlama, konstrüksiyon, saat çizme skorları diğer gruplara göre yüksek, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük idi. Çalışma gruplarının praksis skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hafif kognitif bozukluk grubunda toplam NPI ve NPI sıkıntı skorları diğer gruplara göre düşük idi. Vasküler demans grubunda toplam NPI skorları AH ve HKB grubuna göre yüksek saptandı. Toplam NPI sıkıntı skoru ise AH grubunda VaD ve HKB grubuna göre yüksek saptandı. HKB hastalarının %11'inde takip süresi içinde AH'a dönüşüm gösterdiği saptandı.

Çalışmaya katılan grupların başvuru ve 2. vizit sonrası kognitif skorları değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubunda MMSE değerlerinde başvuru ve 2. kontrol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. HKB grubunda kelime listesi belleği skorlarında 1. ve 3. denemelerde, istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Alzheimer hastalığı grubunda BDS işlevsellik, BDS alışkanlık, EGYA, MMSE, ileri sayı menzili, praksis skoru, kelime listesi belleği 2. ve 3. deneme, Boston adlandırma skoru, anlama skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Vasküler demans grubunda ise soyutlama, praksis, Boston adlandırma ve anlama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

Çalışmamız sağlıklı kontrollerin aksine her üç hasta grubunda izlem süresi boyunca işlevsellik, kognisyon ve nöropsikiyatrik bulgular açısından herbirinde farklı paternlerde anlamlı değişimler olduğu ve HKB olgularının dikkatli bir izleme AH'a dönüşüm açısından risk faktörlerinin değerlendirilebileceğini gösterdi. Ülkemiz açısından farklı demans türlerinin

[Metni yazın]

doğal seyrinin değerlendirildiği ilk çalışma olan çalışmamız verilerinin daha uzun süreli izlem çalışmaları ile desteklenmesinin ulusal verilerimiz açısından anlamlı katkı sağlayacağı düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer hastalığı, vasküler demans, hafif kognitif bozukluk, nöro-psikiyatrik değerlendirme, doğal seyir analizi

## **ANALYSING CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL PROCESSES OF ALZHEIMER DISEASE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND VASCULAR DEMENTIA**

### **ABSTRACT**

Dementia has been increasing in all over the world, growing its share in total health expenditures. In order to provide accurate and social support to people with dementia, there is a need for more accurate and effective planning, which also necessitates a rational prognosis information for specific dementing disorders.

Alzheimer Disease is the main reason of dementia. Mild cognitive impairment (MCI) is a pathologic transitional period which lies in between healthy and dementia and designates a clinical entity with increased risk of dementia. Following Alzheimer, vascular dementia is the second frequent dementia syndrome in Turkey. Neuropsychological symptoms and faults in regular daily activities are complementary issues and diagnosis to mild cognitive impairment.

In this article, we try search the natural progress of Alzheimer Disease, Mild cognitive impairment and Vascular Dementia by neuropsychological tests. There are a total of 360 cases in the starting period of our research period, but we finished the study with a total of 145 cases. The main reason of the difference is we used continuing cases and selected the cases which were observed at least 3 times in 6 months period. 122 patients and patients' companions and 23 healthy people were controlled over the roadmap of study. The breakdown of patients are 74 Alzheimer Disease (based on NINCDS-ARDA ve DSM-IV diagnosis criterias)<sup>1-2</sup>; 16 Vascular Dementia (based on NINDS-AIREN diagnosis criterias)<sup>3</sup> and 32 Mild cognitive impairment (based on Peterson criterias)<sup>4</sup>. Following detail control and anamnesis process, specific neuropsychological tests (blessed dementia scale, regular daily

[Metni yazın]

activities, Hachinski Ischemic score, mini mental state examination, neuropsychological inventory, clinical evaluation scale, Global Deterioration Scale, Digit Span Test, word memory test, praksis test, abbreviated boston naming test, Clock drawing test) were applied. Necessary laboratory test were conducted and all diagnosis were decided under the approval of academic advisor.

All patients were controlled in 6 months period (as possible as) and all healthy people were controlled in 12 months periods. Standard controlling processes were completed with neuropsychological tests. By using accurate statistical methods, we determined the variables that affects and changes natural progress of disease, diagnosis changes for all group.

In our study groups the number of women in all three groups is higher than those of men. The patient groups functionality and GYA scores are significantly corrupt than control group But there is no functionality difference is observed among patient groups We see that in mild cognitive impairment (MCI) group, GYA scores are high.

Mild cognitive impairment group, total NPI and NPI annoyance score are lower than those of other groups. In vascular dementia group total NPI score is the highest and in Alzheimer Disease group total NPI annoyance score is the highest among all three groups. In follow up we seen that %11 percentage of MCI patients are transfere to AD.

We also evaluated the cognitive scores of all groups during application and after second control. In healthy group, it is statistically significant that there is increase in MMSE scores between application and second controlling periods. In mild cognitive impairment group, it is statistically significant that there is decline word memory test score in first and third attempts. In Alzheimer Disease group, it is statistically significant that there is decline BDS functionality, BDS consuetude, EGAY, MMSE, forward digit span test, praksis test, word memory test, abbreviated Boston naming test and understanding scores. In vascular dementia group, it is statistically significant that there is decline in abstracting; praksis test score, abbreviated Boston naming test and understanding scores.

Unlike healty controls, at follow up time our study shows that there are significant differences in terms of functionality, cognition and neuropsychiatric findings between three patients group and with carefully follow up transformation risk MCI to AD can be showed. The best of our knowledge this is the first report of aour country about the natural history of



[Metni yazın]

dementia subtypes and we believe that long time follow up observation studies will add significant value to our national data.

**Key words:** Alzheimer Disease, Mild cognitive impairment, Vascular Dementia, neuropsychiatric evaluation, natural history

[Metni yazın]

**REPUBLIC OF TURKEY**  
**MERSIN UNIVERSITY**  
**FACULTY OF MEDICINE**  
**DEPARTMENT OF NEUROLOGY**



**ANALYSING CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL PROCESSES OF  
ALZHEIMER DISEASE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND VASCULAR  
DEMENTIA**

**DR. SELVERBURCU TELLİOĞLU**

**DISSERTATION**

**ADVISOR: PROF DR. AYNUR ÖZGE**

**MERSİN 2011**

[Metni yazın]

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de yaşlanan nüfusla artan demans prevelansına paralel olarak sağlık bakımına ihtiyaç artmaktadır. Demansın farklı alt tiplerinin sosyokültürel değişkenler gözönüne alınarak bilinmesi durumunda akademik ve kurumsal planlamalar daha sağlıklı olarak yapılabilecektir.

Yirminci yüzyılın başında yaşam beklentisi Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler ve kadınlar için sırasıyla 46.3 ve 48.3 yıl iken, bu süreler 2000 yılında sırasıyla 73.5 ve 80.4 yıla çıkmıştır. Bu ülkede 65 yaşını geçen nüfus oranı 1900'lerde tüm nüfusun yalnızca %4.1'i iken, bu oran 2000 yılında toplam nüfusun %12.8'ini oluşturmuştur. Nitekim ABD'de 65 yaşını geçen kişi sayısının 2030 yılında 70.2 milyon olacağı tahmin edilmektedir ve bu sayı ülkedeki toplam nüfusun %20.1'ini oluşturmaktadır. Yine ABD'de 2007 yılında yaklaşık beş milyon kişinin demanslı olduğu raporlanmıştır. Bu sayıya 2050 yılında 13 milyon kişinin ekleneceği tahmin edilmektedir. Sağlık harcamalarının ülkenin ekonomik yüküne etkisi açısından kanser ve kalp hastalıklarından sonra üçüncü sırada yer alan bu hastalık için ABD'de yıllık 100 milyar dolardan fazla harcama yapıldığı tahmin edilmektedir<sup>5</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, önümüzdeki yıllarda gelişmekte olan ülkelerin nüfuslarında %95 oranında bir artış beklenirken, yaşlı nüfus için bu artışın %240 oranında olacağı tahmin edilmektedir<sup>6</sup>.

Demans bellek başta olmak üzere birden fazla yüksek kortikal fonksiyonda (konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi) günlük yaşam işlevlerini bozacak şekilde ilerleyici bozulma ile karakterize bir sendromdur. Genel olarak 65 yaş üzerindeki kişilerin %5'inde demansiyel belirtilerin başladığı kabul edilir. Yaşla birlikte bu oran artar ve 80 yaş civarında %20'ye ulaşır. Demans riski 65-85 yaşları arasında her yıl bir önceki yıla oranla iki katına çıkmaktadır<sup>7</sup>.

Klinik olarak HKB, tipik olarak bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki bozukluğu veya kişinin yaşına veya eğitimine göre umulandan daha fazla kognitif yeteneklerde genel olarak hafif yıkımı tanımlar, fakat bu bozukluk demans tanısı koyduracak derecede kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemez<sup>8</sup>.

Çalışmamızda AH, HKB ve VaD olgularının doğal seyrini tedaviye ait bir yönerge olmasızın klinik ve nöropsikolojik bataryalar eşliğinde incelemeyi amaçladık.

[Metni yazın]

## 2. GENEL BİLGİLER

Demans günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde bellek başta olmak üzere birden fazla kognitif fonksiyonda ilerleyici ve kalıcı kayıpla karakterize klinik bozukluktur. Demans nedenleri, etyolojik faktörler gözetilerek tablo 1’de sınıflanmıştır<sup>9</sup>.

Tablo 1. Demans nedenlerinin sınıflandırılması<sup>10</sup>.

| Primer (nörodejeneratif)                   | Sekonder                               |
|--|--|
| <b>Alzheimer hastalığı</b>                 | <b>Vasküler demans</b>                 |
| <b>Fronto-temporal Demans</b>              | Multi-infarakt demans                  |
| <b>Pick hastalığı</b>                      | Binswanger hastalığı                   |
| <b>Non-spesifik fokal atrofiler</b>        | Stratejik infarakt demansı             |
| Kromozom 17 - FTD                          | Serebral otozomal dominant arteriopati |
| ALS-FTD                                    | subkortikalinfaraktlar (CADASIL)       |
| <b>Hareket bozukluğu ve demans</b>         | Postanoksik iskemik demans             |
| Lewy Cisimcikli Demans                     | <b>Normal basınçlı hidrosefali</b>     |
| Parkinson Hastalığı Demansı                | <b>Toksik-Metabolik demanslar</b>      |
| Progresif supranukleer felc                | Wernicke-Korsakoff hastalığı           |
| Huntington hastalığı                       | B12 vitamin eksikliği                  |
| Kortikobazal dejenerasyon                  | Nikotik asit eksikliği                 |
| Spinocerebellar ataksiler (bazı formları)  | Hipotiroidi                            |
| ALS-Parkinson-demans kompleksi             | Kronik karaciğer hastalığı             |
| Wilson hastalığı                           | <b>İlaçlar</b>                         |
| Multistem atrofi                           | <b>Alkolizm</b>                        |
| Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon | <b>İnfeksiyonlar</b>                   |
| <b>Prion hastalıkları</b>                  | Herpes Simplex ansefaliti              |
| Creutzfeldt-Jacob hastalığı                | Nörosifiliz                            |
| Gerstmann-Straussler-Scheinker             | Kronik menenjitler                     |
| Fatal familyal insomni                     | Subakut sklerozan panensefalit         |
| <b>Diğer</b>                               | Progresif multifokal lokoensefalopati  |
| Noronal seroid lipofuskinosis              | HIV-demans kompleksi                   |

[Metni yazın]

---

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Gaucher hastalığı             | Whipple hastalığı                                   |
| Niemann-Pick hastalığı        | <b>Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma</b> |
| “Arjinofilik grain” hastalığı | Neoplazi  |
| Mitokondriyel hastalıklar     | Subdural hematom                                    |
|                               | “Dementia pugilistica”                              |
|                               | <b>Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar</b>            |
|                               | Multipl skleroz                                     |
|                               | Behçet hastalığı                                    |
|                               | Sarkoidoz   |
|                               | <b>Sistemik vaskülitler</b>                         |
|                               | Primer sinir sistemi vaskülit                       |
|                               | Paraneoplastik limbik ensefalit                     |
|                               | Nonvaskülitik otoimmün inflamatuvar                 |
|                               | Meningoensefalit                                    |

---

## 2.1.ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır<sup>11</sup>.

### 2.1.1.AH Tarihçesi

Dr. Alois Alzheimer'ın 1907'de ilk olgusu 51 yaşındaki Auguste D.'yi yayınlamasından sonra hastalığa “Alzheimer” adını klinik şefi Dr. Emil Kraepelin vermiştir. Alzheimer'ın bu ilk olgusunda hastanın kocası ile ilgili aşırı kıskançlık hezeyanları bulunmaktaydı. Daha sonra bellek başta olmak üzere yüksek beyin fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır<sup>12</sup>.Hastanın otopsisinde gümüş boyası ile anormal boyanma örneği, yani senil plaklar, distrofik nöritler, nörofibriler yumaklar (yoğun perikaryal boyanma şeklinde görülür) ve serebral kortekste belirgin yaygın atrofi ve hücre kaybı gözlenmiştir. 1960'lara kadar çok nadir bir hastalık olduğu ve sadece presenil yaş grubunda görüldüğü düşünülmüştür<sup>13</sup>.

[Metni yazın]

### 2.1.2.Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Alzheimer hastalığı (AH), demans tablosunun en sık nedeni (%60-80) olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Tüm demansların 2/3'sinden sorumludur. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerdeki AH prevalansı %10 civarındadır. Prevalans, yaş arttıkça yükselmektedir. Prevalans 65-74 yaş arasında %30 ve 85 yaş üzerindekielerde %50'e ulaşmaktadır<sup>14</sup>. 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir<sup>15</sup>. Demans günümüzde 24.3 milyon insanı etkilemektedir, her yıl bu sayıya 4.6 milyon yeni olgu eklenmektedir<sup>1</sup>. Olgu sayısının 2040 yılında katlanarak 81.1 milyona çıkması beklenmektedir<sup>17</sup>. ABD'de AH'nın yıllık tedavi maliyetinin 100 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir<sup>18</sup>. İstanbul Kadıköy ilçesinde yapılan demans prevalans çalışmasında AH ve demans oranları %11 ve %20 olarak belirlenmiştir<sup>19</sup>.

Alzheimer Hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve kişinin Apo E4 aleline sahip olmasıdır. Bunlardan yaş en önemli risk faktörü olup hastalığın prevalansı, 65-85 yaşları arasında her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Aile öyküsünde özellikle birinci derecede akrabaların etkilenmesi önemlidir, bu durumda hastalık riski dört kat artmaktadır<sup>20,21,22</sup>.

Kolesterol transportunda görevli bir protein olan Apolipoprotein E'nin e4 aleli; normal beyaz popülasyonda %16, Alzheimer hastalarında ise %35-50 sıklıkta bulunması nedeniyle hastalığın majör risk faktörleri arasında sayılmaktadır<sup>23</sup>. Hastalığın diğer olası risk faktörleri ise; kadın cinsiyeti, düşük eğitim seviyesi, fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, Down Sendromu, bilinç kaybına neden olantekrarlanan kafa travmaları, Myokard infarktüsü öyküsü, ateroskleroz, hipertansiyon, atrial fibrilasyon ve diyabetes mellitus şeklinde sıralanabilir<sup>21,24</sup>. Bazı çalışmalarda, ileri anne yaşı, alkol kullanımı ve uzamış depresyon öyküsünün de Alzheimer hastalığı risk faktörleri arasında olduğu belirtilse de, bunların Alzheimer hastalığı ile gerçek anlamda ilişkileri tartışmalıdır<sup>21,25</sup>. AH'nın oluşma riskini azalttığı düşünülen faktörler arasında östrojen kullanımı ve non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı sayılabilir<sup>26</sup>. Sigara kullanımının son yıllara kadar AH geliştirme riskini azalttığı bildirilmişse de, bu saha çalışmalarının verileri klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır<sup>27</sup>.

[Metni yazın]

### 2.1.3.Genetik Özellikler ve Patogenez

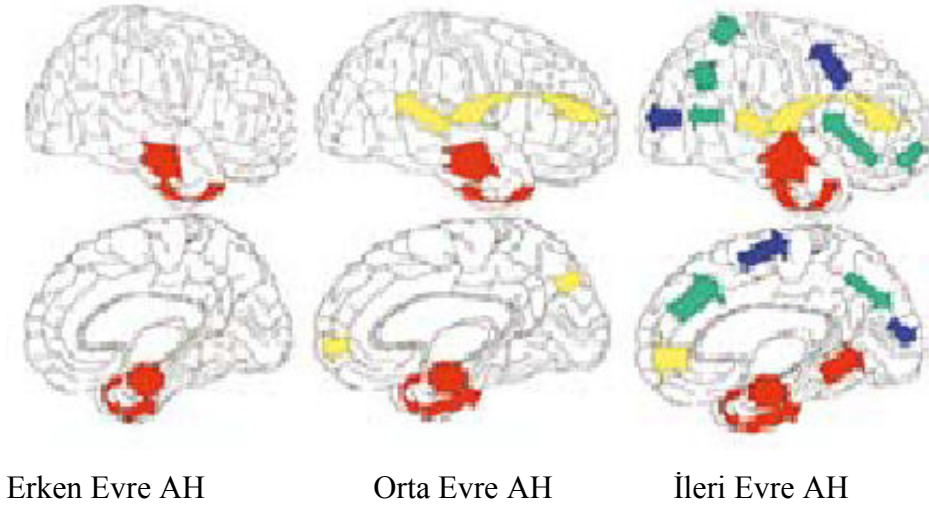
Alzheimer hastalığının ailesel formu nadirdir ve prevalansı %0.1'in altındadır<sup>28</sup>. Ailesel Alzheimer Hastalığı 65 yaşından önce başlayan otozomal dominant bir bozukluktur. Hastalığın ailesel formuna neden olan ilk mutasyon kromozom 21 üzerindeki amiloid prekürsör protein (APP) geninde tanımlanmıştır<sup>29</sup>. Aile öyküsü bildirilen ailelerdeki diğer araştırmalarda birkaç ilave APP mutasyonu bulunmuştur. Bununla birlikte, bu mutasyonlar yalnızca birkaç ailesel olguyu açıklamaktadır. Pesenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlar ailesel hastalık olgularının çoğundan sorumludur<sup>30,31</sup>. 1993 yılında iki ayrı grup birbirinden bağımsız olarak apolipoprotein E (APOE) ε4 aleli ve Alzheimer hastalığı arasında bir ilişki bildirmişlerdir<sup>32</sup>. APOE ε4 alelinin hastalık riskini heterozigotlarda üç kat, homozigotlarda 15 kat artırdığı gösterilmiştir<sup>33</sup>. APOE ε4 aleli esas olarak başlangıç yaşının modifikasyonunu düzenlemektedir ve her alel kopyası başlangıç yaşını yaklaşık 10 yıl düşürmektedir.

Hastalığı oluşturan moleküler mekanizmayı saptamak zor olmuştur. ApoE beyinde kolesterol taşıyıcısı olarak görev yapmaktadır ve ApoE membran lipidlerinin tekrar kullanımında, nöronal tamirde diğer varyantlardan daha az etkilidir<sup>34</sup>. Diğer taraftan, ApoE amiloid β (Aβ) depolanması için gereklidir ve muhtemelen patolojik bir koruyucu gibi hareket ederek Aβ fibrilizasyonunu ve plak formasyonunu teşvik etmektedir<sup>35</sup>. APOE ε4 alelinin sporadik Alzheimer hastalığındaki genetik riskin birçoğundan sorumlu olduğu hesaplanmıştır. Bu nedenle diğer genlerin katkısı mutemelen sınırlıdır. Aslında, birkaç çalışma farklı genlerle zayıf bir ilişki bildirmiştir, fakat hiçbirisi kesin olarak doğrulanmamıştır. Bu zorluk için olası açıklamalar hastalığın sporadik formunun homojen bir hastalık antitesi olmaması, birkaç şüpheli genin işbirliği içinde hareket etmesi, her birisinin riskte yalnızca minör bir artış sağlaması ve çevresel faktörlerle olan kompleks etkileşimlerdir<sup>36,37</sup>.

Alzheimer Hastalığının patogenezi ile ilgili gelişmelere hastalığın patoloji bulguları yol gösterici olmuştur. Makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. Histolojik olarak ise hücre içinde biriken nörofibriller yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli nörotik (amiloid) plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı patoloji bulgularını oluşturur<sup>38,39</sup>. Hiperfosforillenmiş tau nörofibriller yumaktaki ana protein iken, APP'den kaynaklanan Aβ senil plak ve amiloid anjiopatideki temel proteindir<sup>40</sup>.

[Metni yazın]

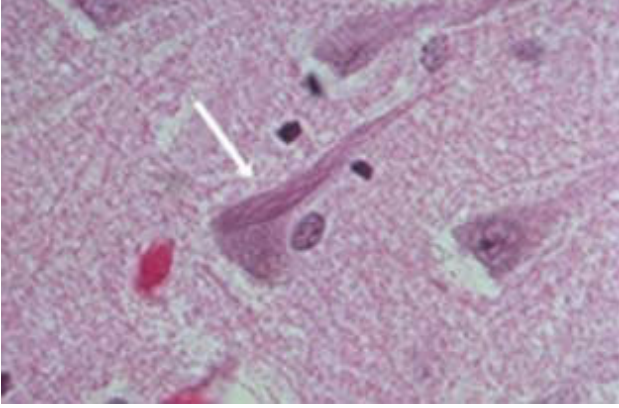
Genellikle ilk oluşan değişiklik; nörofibriler yumak ve liflerdir. Plaklar (amiloid birikim ve/veya nörotik plaklar) hastalığın son evresinde bulunur. İlk nörofibriler yumak ve lifler spesifik kortikal bölgelerde oluşur (Şekil 2-3)<sup>40</sup>. Değişiklikler telensefalik korteksin diğer kısımlarına tahmin edilebilir ve gelişigüzel olmayan şekilde dağılır. Lezyonların dağılımındaki sıralı değişikliklerin seyri, yıkım sürecinin yavaş ve kademeli ilerlemesi evrelemenin temelini oluşturur. En önemli patolojik bulgu; ekstraselüler amiloid protein birikimi ve nöron içi nörofibriler değişikliklerdir. Hastalığın seyrinde hiç gerileme olmaz. İlk amiloid birikimleri bazal neokorteksin myelinizasyonu az olan bölgelerinde oluşur. İntranöronal lezyonlar ilk olarak transentorhinal bölgede oluşur ve sıralı olaraktan diğer alanlara yayılır<sup>41</sup>(Şekil 1).



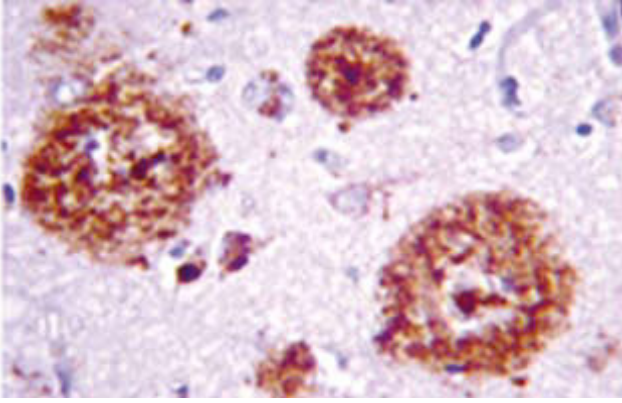
Şekil 1. Alzheimer Hastalığı Gelişim Evreleri<sup>41</sup>.



[Metni yazın]



Şekil 2. Nörofibriler Yumaklar<sup>40</sup>.



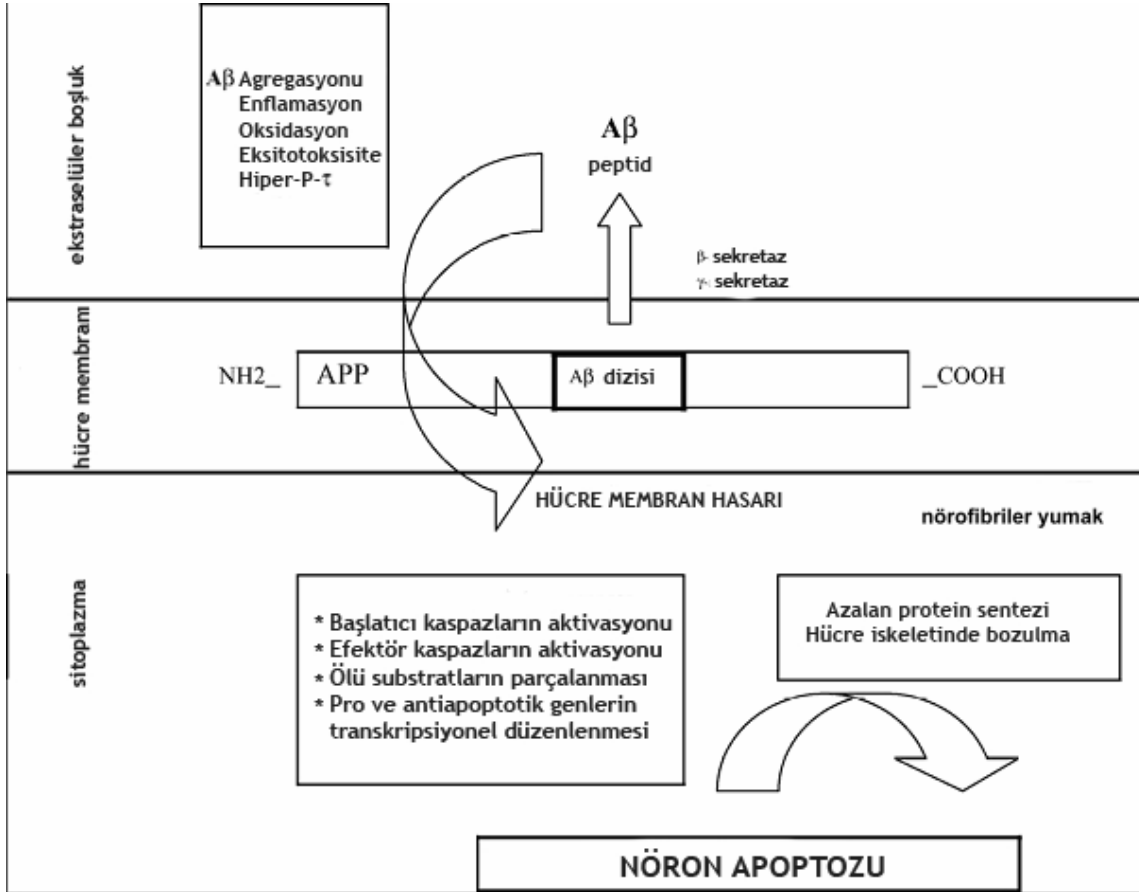
Şekil 3. Amiloid Plaklar<sup>40</sup>.

Nörofibriller yumaklar, ikili helikal filamentlerden oluşup, bu filamentleri hiperfosforilize tau proteini oluşturmaktadır. Amiloid plakların ana komponenti ise "B sheet" konformasyonu ile biriken 39-43 aminoasitlik fibriller beta amiloid peptiddir (AB). Amiloid plakların diğer komponentleri patolojik "chaperonlar" olarak adlandırılmakta ve AB'nin agregasyonunu, çökmesini ve toksisitesini artırdığı ileri sürülmektedir. Bunlar Alfa-1-Antikimotripsin, Apolipoprotein E, Semin Amiloid P komponenti, bazal membrana bağlı heparan sülfat proteoglikon ve klasik kompleman yolun elemanlarıdır<sup>42,43,44,45</sup>.

Hastalığın patogenezini en iyi açıklayan hipotez olan amiloid kaskad hipotezinde, anahtar nokta artmış ve uzun AB'nin oluşmasıdır. Plaklar etrafındaki inflamasyonun komşu nöronların ölümüne katkıda bulunduğu düşünülmüştür. A $\beta$ 'dan oluşan plaklar, A $\beta$  ve onun

[Metni yazın]

prekürsör proteinin işlenmesinde bozukluk sonucunda oluşur<sup>46</sup>. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin kombinasyonu bu oluşumlardan sorumlu olabilir<sup>47</sup>.



Şekil 4. Nörodejeneratif AH'nda patofizyolojik olaylar<sup>46</sup>.

AH'nın histopatolojik bulgularını oluşturan senil plaklar, nörofibrillar yumaklar, nöron kaybı artmış AB oluşumuna ikincil olarak gelişmektedir. AB'nin fibriller oluşturarak lokal mikrogliya ve astrositleri aktive ettiği, bu hücrelerden salınan moleküllerin nöronlarda nörotoksik ve nörotropik etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda dejeneratif değişiklikler oluşmakta örneğin, tau proteini hiperfosforilize olarak "paired helical filament"leri (PHF) oluşturmaktadır. Böylece nöron soma ve nöritlerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (örneğin sinaptik disfonksiyon),

[Metni yazın]

nöron kaybı, bir çok nörotransmitter eksikliğine ve biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır<sup>43</sup>. Ayrıca AB'nin kalsiyum ve sodyum iyonlarına permeabilitesi artmış iyon kanalları gibi davranarak sitotoksositeye neden oldukları düşünülmektedir. Sonuçta tüm kaskad nöronların programlanmış hücre ölümü -apoptoz- ile sonlanmaktadır<sup>48</sup> (Şekil 4).

AH multinörotransmitter eksiklik hastalığıdır. Serebral kortekste en tutarlı değişiklik kolinerjik belirteçlerin (kolinasetiltransferaz ve asetilkolinesteraz) kaybıdır. Ek olarak serotonin, noradrenalin, somatostatin ve kortikotropin salgılatıcı faktör eksiklikleri vardır<sup>49</sup>.

Sinaptik disfonksiyon AH'nda erken bir olaydır ve nöronal kayıptan önce olduğu düşünülmektedir. Sinaptik proteinlerin, membran proteinlerinin, veziküllerin fonksiyonunda bozuklukları ve plastisite fonksiyonunda kaybı içeren çeşitli mekanizmalar sinaptik yetmezliğe katkıda bulunabilir. AH'nın patofizyolojisinde beyinde nörodejenerasyona, yoğun lipid peroksidasyona yol açan serbest radikal birikimi ve oksidatif stres rol alabilir. Aβ'nin direkt toksik etkisi ve agregat olmuş MAPτ ile bozulmuş intraselüler taşınması AH'nda sinaptik disfonksiyonu başlatır<sup>50</sup>.

Son yıllarda AH dahil olmak üzere demansiyel sendromları açıklamak için "Nörovasküler ünit" kavramı öne sürülmüştür. Nörovasküler ünit beyin endotel hücresi, perisit, vasküler düz kas hücreleri ve glial hücrelerden oluşmaktadır. Nörovasküler ünit kan beyin bariyerinin geçişini ve serebral kan akımını kontrol etmektedir. Nöronal devrelerin tam çalışması için gerekli olan nöronal ortamın kimyasal bileşenini sağlamaktadır. Son çalışmalara göre kan beyin bariyerinin disfonksiyonu birçok vasküloksik ve nörotoksik molekülün beyin parankiminde birikmesi, serebral kan akımının azalması ve hipoksi ile ilişkili olarak saptanmıştır. Nörovasküler ünit hasarı AH'da saptanan kognitif bozulma ve nörodejenerasyona neden olmaktadır<sup>51</sup>.

#### **2.1.4.Klinik seyir**

Bugünkü kanıtlar AH'a bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığına işaret etmektedir<sup>16</sup>. Presemptomatik dönemde başka nedenlerle ölen ve otopsi yapılan kişilerin beyinlerinde yavaş ilerleyen AH'a ait patolojik bir sürecin varlığı gösterilmiştir. Fakat bu dönemde mental veya davranışsal semptomlar, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve nöropsikolojik değerlendirmelerde bozukluk yoktur. Preklinik dönemde bellekte kolayca fark edilemeyen bozukluklar, ancak nöropsikolojik testlerle ortaya

[Metni yazın]

konabilir. Bu dönemde de günlük aktivitelerde bir bozukluk yoktur. Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı evresindeki kişilerde demansı akla getirecek işlevsel ve kognitif bozulmanın müphem bulguları ortaya çıkar. Bu kişiler hafif unutkanlık ve beraberindeki karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gösterirler. Preklinik evre ile erken “şüpheli” demans arası HKB dönemine eşleştirilebilir (Şekil 5 )<sup>16</sup>.

Erken evrede yakın bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük önemli bir özelliktir. Eşyaların yerlerini karıştırmak, konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, soruların tekrar tekrar sorulması, alışveriş listesinin unutulması, yemek yaparken tencerenin ocakta unutulması, anahtarın evde unutulup dışarı çıkılması, konuşurken kelime bulma güçlükleri, bulaşık makinesi, cep telefonu gibi kullanımı, kısmen de olsa karmaşık olan cihazların kullanımının öğrenilememesi, varsa hobilerin gerçekleştirilmesinde güçlükler hastalığın bu evresinin genel özellikleridir. Yeni bir bilgi öğrenme kapasitesi çok kısıtlı hale gelmiştir. Yer-yön bulma gücü çok belirgin değildir. Akıl yürütme becerileri etkilenmiştir. Davranışsal sorunlar pek görülmez. Bu evrede yakınmalar günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilese de bağımsızlık korunmuştur. Sosyal aktivitelere katılımda, kişisel bakımda sorun yaşanması beklenmez. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmaz. Mental muayenede belleğin kayıt fazı genellikle korunmuş, geri çağırma ve tanıma fazı bozulmuştur. Dikkat ve planlama, akıl yürütme bozukluğu şeklinde hafif yürütücü işlev bozukluğunun yanı sıra kelime bulma gücü ile karakterize dil bozukluğu saptanabilir. Yakınmaların farkında olan bazı hastalarda reaktif depresyon gelişebilir.

Orta evrede, başlangıç belirtilerinin ağırlaşması ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığın, çoğu işlevde, kaybı söz konusudur. Yeni bir bilgi öğrenme tamamen durmuştur. Var olan bilgi de, geriye dönük bir kronolojik seyirle, kaybolma sürdürmektedir. Ev dışında tek başlarına dolaşamazlar. Dışarı çıktıklarında kaybolmalar görülebilir. Alışveriş, parasal işleri çekip çevirmede ciddi sorunlar yaşanır. Giyinme-soyunma, elbise değiştirme, banyo yapma ya da zamanlamasına karar vermede, tuvalet gereksinimlerinin karşılanmasında ciddi yardım gerekir. Yemek yerken döküp saçma görülebilir. Dilsel işlevlerdeki bozulmalar, tutarlı bir sohbeti sürdürmeyi olanaksız kılacak düzeye ulaşmıştır. Zaman oryantasyon bozuklukları, gece-gündüz ayrımının bozulması, hava kararmasının hemen ardından yatmaya gitme davranışı baş göstermiştir. Bu evrede psikiyatrik belirtiler de ortaya çıkar. Ajitasyon, yerinde

[Metni yazın]

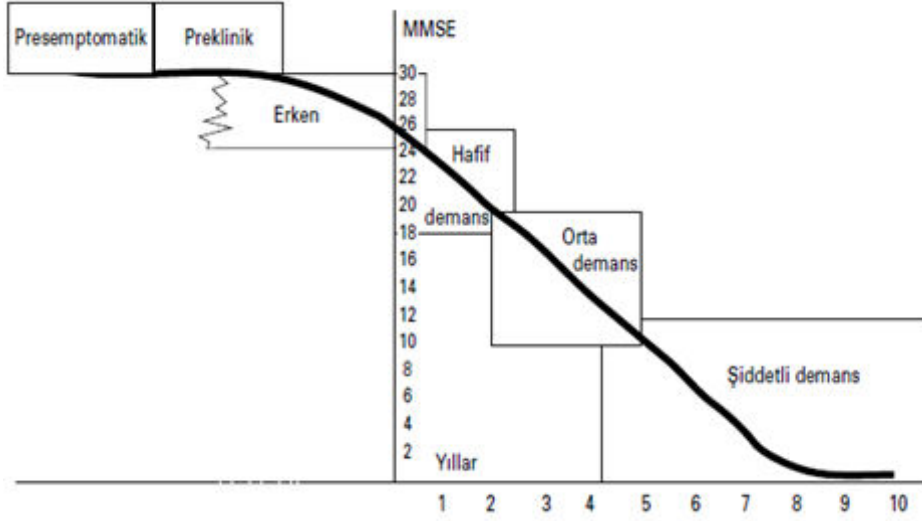
duramama, kendiliğinden yada yemek yerken, banyo-tuvalet sırasında yardım ederken yardımcıya fiziksel müdahale, suçlayıcı davranışlar, şüphecilik başlıca belirtilerdir.

İleri evrede, hastanın en temel günlük yaşam aktivitelerini dahi sürdürmeleri bir başkasının yardımını gerektirmektedir. Beslenme, yıkanma, giyinme tamamen bağımlı hale gelmiştir. Sosyal ortamlarda çıkarmakta da sorunlar olabilir. Zihinsel işlevler en alt düzeye iner; bellekte sadece parçacıklar kalmıştır. Yakın akrabalarını gördüğünde tanıyamaz. Hatta hasta aynada kendisini bile tanıyamayabilir. Konuşmaları anlamsız kelimeler ya da sesler çıkarma düzeyindedir. Niyetlerini ifade etmeleri neredeyse olanaksızlaşır. Sfinkter kusuru belirgindir. Sıklıkla bezlenmeleri gerekir. Tekrarlayıcı, amaçsız motor davranışlar ortaya çıkabilir. Evrenin sonuna doğru hastalar yatağa bağımlı hale gelirler. Fokal nörolojik muayene bulguları gelişebilir. Myokloni, refleks canlılığı, ekstrapiramidal bulgular, epileptik nöbetler bu evrede olağandır. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur<sup>52</sup>.

Tablo 2. Alzheimer Hastalığı Klinik evreleri<sup>16</sup>.

|   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Presemptomatik dönem,</li><li>2. Preklinik dönem,</li><li>3. Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı,</li><li>4. Hafif evre Alzheimer hastalığı,</li><li>5. Orta evre Alzheimer hastalığı,</li><li>6. Ağır evre Alzheimer hastalığı, olarakaltı gruba ayrılabilir.</li></ol> |
|---|

[Metni yazın]



Şekil 5. Alzheimer Hastalığı Klinik Seyri<sup>16</sup>.

### 2.1.5.Tanı

Demans sendromunun belirtileri üç ana kategoride sınıflanabilir:

1. Kognitif,
2. Davranışsal,
3. İşlevsel.

Demans öyküsü, bu alanların sorgulanması ile alınır (Tablo 2). Bu alanlar dışında motor, otonomik ve uyku bozukluklarına ilişkin yakınmaların da sorgulanması ve buna yönelik muayene yapılması demansa neden olan bazı hastalıklar açısından önem taşır. Öykü mutlaka bir hasta yakınından da eş zamanlı olarak alınmalıdır<sup>10</sup>.

[Metni yazın]

Tablo 3. Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular<sup>10</sup>.

|             |                                |  |
|-------------|--------------------------------|--|
| Kognitif    | Bellek                         | Yakın: Yakın geçmişe ait kişisel ve güncel olaylar<br>Uzak: İlkokul öğretmeni, okuduğu okullar, evlilik vs |
|             | Dikkat                         | Dalgalanma, konsantrasyon, çelinilebilirlik  |
|             | Görsel-Mekansal İşlevler       | Yabancı-tanıdık mekanlarda dolaşabilme, kaybolma   |
|             | Dil                            | Kelime bulma, anlama, okuma-yazma güçlükleri   |
|             | Yürütücü İşlevler              | Problem çözme, yargılama,soyutlama bozuklukları  |
|             | Praksis                        | Alet kullanma, giyinme güçlükleri  |
|             | Gnosis                         | Nesneleri tanıma, birbirinden ayırma   |
| Davranışsal | Kişilik değişiklikleri         | Apati,disinhibisyon,sosyal uygunsuzluk   |
|             | Duygudurum bozuklukları        | Keder, isteksizlik, huzursuzluk, yerinde duramama,sinirlilik, uygunsuz neşe                                |
|             | Algı bozuklukları              | Görsel ve diğer Halisünasyonlar  |
|             | Düşünce bozuklukları           | Hırsızlık, sadakatsizlik ve diğer halisünasyonlar  |
| İşlevsel    | Günlük Yaşam Aktiviteleri      | İş yaşamı, yolculuk, mali işler, alışveriş, sosyal ilişkiler   |
|             | Evde Günlük Yaşam Aktiviteleri | Hobiler, ev aygıtlarını kullanma, yemek pişirme,diğer ev işleri  |
|             | Kendine Bakım                  | Yamak yeme, yıkanma, giyinme, makyaj, tıraş olma, sfinkter kontrolü  |

Demanslı bir hasta hakkında uygun bir şekilde öykü alındıktan sonra mental durum muayenesi ve nörolojik muayenenin yapılması gereklidir. Mental durum muayenesinde elde edilen bulgular eğitim ve sosyokültürel seviyeye göre farklılık gösterebilir. Dolayısıyla hastaların mental durum muayenesi sonuçlarını değerlendirilirken bu faktörler göz önüne alınmalıdır. Ayrıca hastanın davranışsal belirtileri de kaydedilir. Bunların sonucunda laboratuvar yöntemlerinin desteği de alınarak demans sendromuna neden olan hastalığın tanısı konmuş olur. İleri derecede demansı olan veya farklı nedenlerle mental muayene yapılamayan hastalara öykü ve laboratuvar özelliklerine bakılarak tanı yaklaşımı yapılır. Demans tanısı konulan veya şüphelenilen her hastaya basit bir biyokimya, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, serum vitamin B12 incelemesi ve kranyal BT veya MRG (MRG tercih edilir) incelemesi yapılmalıdır. Lomber ponksiyon, EEG, PET/SPECT, serolojik incelemeler, sistemik hastalıklara yönelik ayrıntılı tetkikler ve beyin biyopsisi sadece gerekli olduğu

[Metni yazın]

zamanlarda söz konusudur. Belirgin aile öyküsü olan, nedeni gösterilememiş erken başlangıçlı demansı bulunan olgularda ileri genetik inceleme yapılabilir<sup>52</sup>.

### **2.1.6.Tanı Kriterleri**

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA)<sup>1</sup>, Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)<sup>2</sup> tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3-4).

#### **Tablo 4. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri<sup>1</sup>.**

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
  - 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 beyne ait başka bir hastalık yok.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- 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 olara kanıtlanmışsa);
- Laboratuvarda:
  - o Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
  - o EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,
  - o Bilgisayarlı Tomografide (BT) serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.



[Metni yazın]

III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halusinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT.

IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, presentasyon ya da klinik seyrinde 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.

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriteri şöyledir:

Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

[Metni yazın]

**Tablo 5. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri<sup>2</sup>.**

A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir

1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:

a. Afazi (dil bozukluğu)

b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemleri yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez 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, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)

3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

**2.1.7. Tedavi**

Güncel tedavi, hastalık sürecinde kolinerjik innervasyon kaybı olması gerçeğinden hareket ederek, kolinerjik rezervin desteklenmesine dayanmaktadır. Bu amaca yönelik olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin) tüm dünyada yaygın

[Metni yazın]

olarak kullanılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörlerine ek olarak NMDA reseptör antagonisti memantin de AH tedavisinde kullanılır. Memantin, aşırı glutamaterjik uyarımla hücreyi apoptoza götüren süreci baskılayarak etki gösterdiği varsayılmaktadır. Asıl nöropatolojik sürecin devam etmekte olduğu gözönüne alınırsa bu ilaçların sınırlı klinik etkileri olacağı açıktır. Gözlemler de bu düşünceyi doğrular niteliktedir. AH seyrinde, orta ve ileri evrelerde duyu durum değişiklikleri ve/veya psikotik belirtiler gibi psikiyatrik sorunlar da sıklıkla gözlenmektedir. Bu durumlarda antidepresan ya da antipsikotik ilaçlardan yararlanılabilir. Fakat her psikiyatrik belirtide ilaç tedavisinin gerekmebileceği, hasta veya çevresindekiler için kısıtlayıcı ya da tehlike yaratan durumlar söz konusu olduğunda ilaca başvurulmasının daha uygun olacağı unutulmamalıdır<sup>53</sup>.

Son yıllarda AH tedavisinde yeni gelişmeler bildirilmiştir. Hastalık patolojisinin oluşmasını önlemeye yönelik beta sekretaz inhibitörleri, alfa sekretaz inhibitörleri, gama sekretaz inhibitörleri, beta A ile fibril oluşumunun önlenmesi, amiloid agresyon inhibitörleri, anti TAU protein ilaçlar, apoptozisi önlemeye yönelik ilaçlar çalışma aşamasındadır. Son yıllarda rivastigmin flaster piyasaya sürülecektir. Son yıllarda aşılama çalışmaları ümit verici olmuştur. Aşılama amaç beta- A'ların yol açtığı amiloid plak gibi yapıların oluşumunu önlemek, oluşan Beta-A'ların çözünürlüğünü artırmak, amiloid plakları çözmek ve yıkmaktır. Bapineuzumab amiloid B2'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur. Pasif aşılama değildir. Faz 2 çalışmalarda hafif-orta AH'da kognitif performanslarda iyileşme gözlenmiştir. Faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Fakat hastaların %5'inde aşılama sonrasında aseptik meningoensefalit gelişmesi yapılan çalışmaların güvenilirliğinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır<sup>54</sup>. Mitokondriyal disfonksiyona yönelik çalışmalar halen sürmektedir<sup>55</sup>.

## 2.2.HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK

Klinik olarak HKB, subjektif bellek bozukluğu, yaşa ve eğitime göre objektif olarak bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki bozukluğu tanımlar, fakat bu bozukluk kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemez, demans tanısı için kriterleri karşılamaz (NINCDS-ADRDA, DSM-IVTR)<sup>1,2</sup>. Demansın prodromal bir dönemi gibidir. Demansa dönüş faktörleri konusunda çok az şey bilinir. Bu yaşlılarda kognitif olarak normal olmayan ve açık bir şekilde demansın olmadığı AH veya diğer demans klinik

[Metni yazın]

kriterlerini tam doldurmayan klinik durumdur<sup>4</sup>. Son yıllarda prelinik AH, prodromal AH tanımlamaları yapılmaktadır. Prelinik AH, Alzheimer hastalığına ait beyin lezyonlarının saptanması ile klinik bulguların ortaya çıkışı arasındaki uzun asemptomatik dönemi ifade etmektedir. Prodromal AH terimi, AH tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde kognitif testlerde şiddetli kayıp saptanmayıp, hafif kognitif etkilenmeyi tanımlar. Klinik olarak HKB kategorisindedir<sup>56,57,58,59</sup>.

#### **Tablo 6. HKB için önerilen Peterson Kriterleri<sup>4</sup>.**

1. Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek bozukluğu yakınması,
2. Yaşa ve eğitime göre objektif bellek bozukluğu,
3. Genel kognitif fonksiyonların geniş oranda korunmuş olması,
4. Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmemiş olması,
5. Demans tanısının bulunmaması.

Bu kriterler “amnestik” tip HKB’u tanımlar (Tablo 5). HKB’lu kişi için tipik “senaryo”, başlangıcın bellek bozukluğu ile başlaması ve takiben diğer kognitif bozuklukların tabloya eklenmesi şeklindedir. Bununla birlikte yaşa göre “tek” kognitif alanda bozukluk veya “multipl” kognitif alanlarda hafif derecede bozukluk olabilir. Bütün bu kombinasyonlu kişilerde Alzheimer hastalığına yakalanma riski artmıştır<sup>4</sup>.

HKB prevalans tahminleri oldukça büyük değişkenlik göstermekte olup %2.8- %23.4 aralığı bildirilmiştir<sup>57, 60,61,62,63</sup>.

#### **2.2.1.Tanımlar**

HKB hafıza başta olmak üzere bir veya birden fazla kognitif alandaki bozukluğu gösterir ama kişinin yaşına veya eğitimine göre beklenenden daha fazla kognitif yıkım olmakla birlikte günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek ölçüde değildir. Dolayısıyla demans tanısını koyduracak kognitif bozukluklar yoktur ve mevcut bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini demansta olduğu gibi etkilemez<sup>59,60,64,65</sup>. Görüntüleme çalışmalarında mezial temporal patoloji vardır ve normal yaşlılarınkinden farklıdır. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)-volumetrik inceleme hipokampus, entorhinal korteks atrofi normal kontrollere göre farklıdır<sup>66,67,68</sup>.

[Metni yazın]

Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmalarda ise meziyal temporal hipometabolizma normallere göre anlamlı, otoposilerinde normalden hafif AH patolojilerine kadar değişebilen görüntüler vardır<sup>69,70,71</sup>. Nörofibriler yumak (NFY) limbik-paralimbik alanlara sınırlı, ancak sayısal olarak normallere göre artmıştır. Nöritik plaklar henüz limbik sistemde görülmez<sup>64,67,72</sup>. Apolipoprotein E (APOE)-e4 alel sıklığı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tau (t) proteini miktarında artış ile BOS b-amiloid protein miktarları azalması demansa dönüşüm için önemli görülmektedir. Ancak demans tablosu yerleşmiş olanlarda NFY'ler neokortekse yayılmış, nöritik özellikte ve limbik sistemde yaygın olarak vardır<sup>59,69,73,74</sup>.

Son yıllarda serebrovasküler hastalık sonucu kognitif azalmayı belirten bir tablo tanımlanmıştır. "Vasküler Kognitif Azalma-VKA (Vascular Cognitive Impairment)" adı verilen klinik tanıma strok öncesi duruma göre gerileyen kognitif hasarın vasküler demansa geçiş için bir ara tablo olabileceği belirtilmiştir<sup>75</sup>. Hafıza, dikkat, vizüospasyal, yürütücü fonksiyon kayıpları ile günlük yaşam aktivitesindeki kısıtlamalar bu tanımın içine dahil edilirken, spesifik bazı fonksiyonların (afazi, apraksi, agnozi gibi) dışlanıp dışlanmayacağı konusunda tam bir sınır tesbit edilememiştir. VKA, "Vasküler Kognitif Bozukluk" adı verilen genel başlık altındaki klinik durumlardan biridir ve vasküler kognitif bozukluk; Vasküler kognitif azalma (hafif vasküler kognitif etkilenme ve demansa gitmeyen kognitif azalma), vasküler demans, miksdemans (AH ile birlikte vasküler demans) tanımlarını da içine almaktadır<sup>18,75</sup>. Söz konusu bozukluklar Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) ile 0.5 kategorisinde tanımlanmıştır<sup>77,78</sup>.

### **2.2.2. Klinik Seyir**

HKB heterojen bir tanı grubudur. HKB tanısı alan olgular zamanla en sık olarak Alzheimer hastalığına dönüşmekle birlikte, diğer demans tiplerine de dönüşebilir. Klinik perspektif açısından en az üç tip tablo vardır. Birinci tip yukarıda sözü edilen "amnestik HKB"dir. Burada belirgin bellek bozukluğu vardır ve AH'a dönüşme riski taşır. İkinci tip "multipl alanda HKB"dir. Burada birden çok kognitif alanda (bellek, lisan, dikkat, görsel-mekansal beceriler, yürütücü işlevler gibi), demans oluşturacak kadar şiddette olmayan, hafif kognitif bozukluk vardır. Bu tipteki kişiler normal yaşlanmayı temsil edebildikleri

[Metni yazın]

gibi, ileride AH'a veya VaD'a dönüşebilirler. Üçüncü tip "bellek dışında tek alanda HKB"dir. Burada bellek dışında lisan, yürütücü fonksiyonlar gibi tek bir kognitif alanda bozukluk olup, diğer kognitif fonksiyonlar korunmuştur, fakat demans oluşturacak derecede günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır. Bu tanıyı alan hastalar ileride frontotemporal demans, primer progresif afazi veya Lewy cisimcikli demansa dönüşebilirler<sup>4</sup>. HKB'nin kliniğinin heterojenitesi yanında etyolojisi de heterojendir. Vasküler, metabolik, travmatik etyoloji yanında en sık neden "amnestik" tipte olduğu gibi dejeneratiftir<sup>8</sup>.

### **2.2.3.Prognoz**

HKB olan hastaların takiplerinde, olguların 2/3'ünde demansa gidiş tesbit edilmiştir. Olguların hemen hemen yarısında tanıdan yaklaşık 4-5 yıl sonra AH gelişmektedir. HKB'da en az bir yıl ve genellikle 2-3 yıl, bazen de 4, hatta 7 yıl izlemi sonucu %5-70 demansa dönüştüğü belirtilmektedir. Dönüşüm oranları bir yıllık izlemlerde %5-10, 5 yıllık izlemlerde %30-50 ve 7 yıllık izlemlerde %70-80 olarak bildirilmiştir<sup>17,25,40,80,81,82</sup>.

Daha uzun süreli izlem çalışmalarında 9-10 yıl sonra olguların neredeyse %100'ünde demans geliştiği belirtilmektedir. Bununla birlikte demansa dönüşüm süresi ve sürecini hangi değişkenlerin belirlediği, yada hangi olguların ne tür demansa dönüşeceği konusunda tatmin edici bir çalışma henüz yayınlanmamıştır<sup>49</sup>.

### **2.2.4.Nöropatoloji ve patogenezi**

HKB olan hastaların çoğu, zamanla AH'a dönüştüğü için bu hastaların patolojilerinde AH'a ait değişiklikler de saptanır. Antemortem psikometrik performansın otopsi bulgularıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, bellek bozukluğunun nörofibriler patoloji entorinal korteksten hipokampusa yayıldığına (Braak derecelendirmesi: II-III evre) görüldüğü, temporal ve frontal neokortikal progresif tutulumunda (Braak evre: IV-V) daha fazla global kognitif bozukluk ortaya çıktığı kaydedilmiştir<sup>85</sup>. Klinik veya hastane bazında, HKB'ü olan kişilerde yapılan patolojik çalışmalar sınırlıdır. Diğer yandan gönüllü bireylerin katıldığı özel bir grup olan "Religious Orders Study (ROS)" çalışmasından bize HKB'li hastaların %60'ının beyin preparatlarında AH tanısı konmaya

[Metni yazın]

yetecek miktarda Alzheimer patolojisi olduğunu göstermiştir<sup>86</sup>. Buna karşın, HKB'lu hastalarda tam olarak Alzheimer patolojisinin oluşmadığını savunan görüşler de mevcuttur<sup>56</sup>.

### **2.2.5. Nöropsikolojik Testler**

Demansın erken devrede teşhis edilmesinde nöropsikolojik testlerin değeri gösterilmiştir. Erken evre AH tanısı alan hastalar normal yaşlı kişilere göre bu testlerde daha kötü performans gösterirler. Bu hastalarda gecikmiş hatırlama ve yeni öğrenilen bilgiler gibi bellek testleri bozulmuştur. Ayrıca, lisan, yürütücü fonksiyonlar ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlarda da bozukluk vardır. İleride demans gelişen yaşlı kişilerin bazal nöropsikolojik test skorları demans geliştirmeyenlere göre daha bozuk bulunmuştur. Nöropsikolojik testler, HKB geliştirecek kişilerle AH'a dönüşecekleri henüz tanı kriterleri oluşmadan işaret edebilir. Diğer yandan sadece nöropsikolojik testlerle HKB veya Alzheimer hastalığı tanısı konamaz. Yapılan ölçümler, klinik değerlendirmeler ile tamamlanmalı ve hastaların periyodik izlemleri ile karar verilmelidir<sup>56,87</sup>.

### **2.2.6. Tanı**

Tanı, klinik kriterlere göre klinisyenin kanaati ile konur. Tek başına tanı koyduracak nöropsikolojik bir test veya batarya yoktur. Yine de HKB varlığının nöropsikolojik testlerle objektif olarak desteklenmesi gerekir.

HKB takibinde skora testleri kullanılır. Bu konuda popüler bir enstrüman "Clinical Dementia Rating (CDR)"dir. Burada 0 normal, 0.5 şüpheli demans, 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır demans tanımlar. HKB'li hastaların çoğu 0.5 ile sınıflandırılabilir. Fakat 0.5 skoru aynı zamanda Alzheimer hastalığı klinik tanısına da uyabilir. Dolayısıyla CDR skoru, hastalığın şiddetinin skoru olup, diagnostik sınıflandırma değildir ve HKB tanısı ile CDR 0.5 skoru birbirinin eşdeğeri değildir. Literatürde demans şiddetini derecelendirmek için kullanılan diğer bir test "Global Deterioration Scale (GDS)"dir. Bu skalada 1 ve 2 normal varyasyonları, 3'ten 7'ye kadar olanlar da kognitif bozukluklardaki artmanın derecelerini gösterir. GDS 3 skoru aynı CDR 0.5'te olduğu gibi hem HKB'ğu hem de Alzheimer hastalığını gösterebilir (Şekil 6)<sup>88</sup>.

[Metni yazın]



Şekil 6. Demans Skorlama Testleri<sup>88</sup>.

### 2.3.VASKÜLER DEMANS

Vasküler demans AH'dan sonra en sık karşılaşılan demans türüdür. Bazı Asya ülkelerinde ise demansın en sık nedenidir<sup>42,45,38,88,89</sup>. İnme geçiren hastalarda demans sıklığının ortalama 4-12 kat artmakta, ortalama inme sonrası demans yaygınlığının %30 civarında olduğu bildirilmektedir<sup>90,91</sup>. Ülkemizde ve dünyada yaşlı nüfusun giderek artması ve yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması sonucunda inme sonrası ölümlerin azalması, inme sonrası demans sıklığının ve dolayısıyla topluma olan maliyetinin ileride daha da artacağını göstermektedir<sup>92</sup>.

1900'ların başında aterosklerozun beyin damarlarında ilerleyici darlık yaptığı, böylelikle parenkimal lezyonlara yol açarak demansa yol açtığı kabul edilmişti. Bununla beraber diğer demanslar ile vasküler demans arasındaki fark net değildi. 1970'lerde İngiltere'de Newcastle'da yapılan çalışmalar demansı olan ve az da olsa AH patolojisi gösteren hastalarda infarkt nedeni ile oluşan doku kaybı ile global kognitif bozukluk arasında ilişki olduğu göstermiş ve VaD tanımı gelişmiştir. Bunu takiben Hachinski 'Multi-infarkt Demans (MID)' terimini sundu. Multiinfarkt demans, fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan klinik stroklar öyküsü ve basamaksı bir kognitif kötüleşmeyi içerir. Bunu takiben MID terimi strok sonrası demans gelişen tüm hastalar için kullanılmaya başlandı. Modern nörogörüntüleme çalışmaları hastaların tek bir iskemik lezyon, çoklu lezyonlar veya net bir infarkt olmadan yaygın iskemik ak madde yıkımı sonrasında VaD gelişebildiğini gösterdi<sup>89</sup>.

#### 2.3.1.Epidemiyoloji



[Metni yazın]

Vasküler demansın gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Çünkü bazı hastalarda inme öncesi diğer demans nedenleri de (örn: AH) bulunabilir. İnme sekelli hastaların, inme sonrası %25'inde demans gelişir ve inmeden sonraki 5 yıldademans gelişme oranı aynı yaştaki diğer bireylerden 9 kat daha fazladır<sup>93,94,95,96</sup>. İnme sonrası kognitif bozukluğu değerlendiren çoğu çalışmada vasküler demansın en önemli sonuç olduğu; ilk 12 ay içinde inmeli hastaların %8-26'sında demans sendromunun geliştiği gösterilmiştir<sup>8,97,98,99,100,101</sup>. Bu prevalans oranlarındaki farklılık farklı hasta popülasyonları ve değişik tanı kriterleri nedeniyledir<sup>102</sup>. Otopsi serilerinde demansların %15-20'sinin VaD olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu seriler tüm popülasyonu temsil etmek için yetersizdir. Genel olarak 50 yaş üzerinde ve erkeklerde daha sıktır<sup>103</sup>. Altmış yaş üzerinde akut iskemik inme geçirmiş olguların %15-20'sinde demans gelişmektedir. Vasküler demans prevalansı yaşla artmaktadır ve 65 yaş üzeri kişilerde %1.2-4.2 arasındadır. İnsidansı 70 yaş üzerinde yılda 6-12/1000'dir<sup>104</sup>.

### **2.3.2.Risk Faktörleri**

Vasküler demans gelişimi ile ilişkili risk faktörleri geniş arter ateroskleroza, yaş, düşük eğitim düzeyi, diğer bölgelerle karşılaştırıldığında özellikle sol hemisfer inmeleri, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki inmelerdir<sup>22</sup>. Ayrıca apolipoprotein ε4 genotipi AH için olduğu gibi VaD için de risk faktörüdür. Yaşlı bireylerin büyük bir oranında klinik olarak sessiz laküner enfarktler ve gelecekteki demans riskinde iki kat artış saptanmıştır. Ayrıca sessiz lakünler artmış gelecekteki felç ile ilişkili bulunmuştur<sup>105</sup>.

### **2.3.3. Tanı Kriterleri**

Vasküler demans için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur. Vasküler demans kriterleri, serebrovasküler hastalıklar ve bunun kognisyona etkileri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça gelişmeye devam etmektedir. VaD tanısı için çeşitli klinik kriterler (*Diagnostic and Statistical Manual [DSM- IV]*, *International Classification of Diseases [ICD]-10*, *Alzheimer's Disease Diagnostic and TreatmentCenters [ADDDTC]*, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Associaton Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [NINDS-AIREN]*)<sup>1,2,3</sup> olmasınakarşın, bunlar birbirlerinden az ya da çok farklılıklar gösterir. Örneğin DSM-IV ve ICD-10 kriterleri VaD tanısı için radyolojik tetkik gerektirmez, beyin görüntülemesinde saptanan beyaz cevher

[Metni yazın]

lezyonlarını dikkate almaz. Vasküler demans kriterleri arasında duyarlılık ve özgüllük açılarından tek başına optimuma yaklaşan olmadığı gibi, içirme ve dışlama kriterleri nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır<sup>106,107</sup>.

Hachinski iskemi skalası (HIS) VaD'nin tanımlanması yolunda majör pratik basamaktır, fakat görüntüleme yöntemleri (CTve MRG) yokken geliştirilmiştir (Tablo 8). İndeks felç ve demans arasındaki ilişkinin kuvvetini direkt olarak değerlendiren özelliklerin ve korunmuş kişilik veya somatik şikayetler gibi zamanında vasküler etiyolojiyle ilişkili olduğu düşünülen özelliklerin bir karışımıdır. Ancak amprik araştırmalara dayanmaktadır. Bunlar “ani başlangıç” özelliğini, felç hikayesini ve felcin muayene bulgularını içermektedir. HIS'in tanısai değerini araştıran çalışmalar genellikle onun tatmin edici tanısai doğrulukta olduğunu bulmuşlardır. HIS ani başlangıç veya felçle ilişkili demansta basamaklı kötüleşme gerektirmese de, bu özelliklerin felç için spesifitesi muhtemelen yüksektir. HIS'in başarısı felç için ikna edici kanıtlarla birlikte felç benzeri başlangıç gerekliliğinde (VaD tanısı için yeterli sayıda puana ulaşmak) yatmaktadır. HIS'in klinik kullanımında esas dezavantajı görüntüleme bilgisinin tanısai sürece katkısının olmamasıdır<sup>108</sup>.

**Tablo 7. Modifiye Hachinski İskemi Skalası<sup>108</sup>.**

| Klinik Özellik            | Hachinski Skoru |
|---------------------------|-----------------|
| Ani Başlangıç             | 2               |
| Basamaksı Kötüleşme       | 1               |
| Dalgalanan Seyir          | 2               |
| Nokturnal Konfüzyon       | 1               |
| Kişiliğin Korunması       | 1               |
| Depresyon                 | 1               |
| Somatik Yakınmalar        | 1               |
| Emosyonel İnkontinans     | 1               |
| Hipertansiyon Öyküsü      | 1               |
| İnme Öyküsü               | 2               |
| Jeneralize Ateroskleroz   | 1               |
| Fokal Nöroloji Belirtiler | 2               |
| Fokal Nörolojik Bulgular  | 2               |

[Metni yazın]

Vasküler sınır: 7-18

**Tablo 8. Muhtemel vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN Kriterleri<sup>77</sup>.**

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 bozukluklarında galanan tarzda basamaklı ilerleyişi.

Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu olacak klinik özellikler şunlardır:

1. Erken dönemde yürüyüş bozukluğu.

2. Dengesizlik veya kendiliğinden düşmeler öyküsü.

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

4. Psödobulber paralizi.

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

Vasküler demans tanısı ihtimalini azaltan özellikler şunlardır:

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.

**2.3.4. Klinik Seyir**

Akut iskemik ataktan sonra kognitif bozukluk gelişen her hastada VaD gelişmez. İnme sonrası kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VaD teşhisi inme başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir<sup>106,107</sup>. Vasküler demansların sözel

[Metni yazın]

öğrenme ve bellek performansı daha iyi, gecikmiş hatırlama performansları daha yüksek, unutma, yanlış kelime hatırlama, karıştırma oranları daha azdır. Bellek bozulmaları daha çok, hatırlamanın azalması, ancak tanıma veya ipucuyla tanımanın sağlam olması şeklindedir. En sık karşılaşılan kognitif bozukluklar afazidir. İnme sonrası görülen dil bozukluklarında demans sendromunu teşhis etmek problemlidir. Bunun nedeni: 1) Afazik hastalar diğer kognitif alanları değerlendirmede kullanılan basit nöropsikolojik testlerin tanımlanmasını anlamada problem yaşayabilirler, 2) Davranışsal ve psikiyatrik problemlerle birlikte olan farklı afazi türleri kişinin günlük yaşam aktivitelerini bozabilir, 3) Ciddi dil bozukluklarının olması hastanın günlük yaşam aktivitelerini belirgin derecede bozmuş olsa da hastanın VaD'ı olduğu anlamına gelmez. Bazı hastaların bulguları, demansın normal tanımı olan kognisyonun iki alanında bozulmaya (Örn: bellek, dil fonksiyonu, yürütücü işlevler, vizüo-spasyal işlevler) uyar<sup>109</sup>. Tipik bir VaD için, inme gibi vasküler olay sonrasında akut başlangıç, ayırt edilebilir bir vasküler olaya kadar bir ölçüde düzelmeye birlikte durağan bir plato dönemi ve yeni olay sonrasında basamaklı kötüleşme ile seyreden kognitif yıkım öyküsü esastır<sup>110</sup>.

Klinik tablo VaD demans alt tiplerine özgü değişiklikler gösterir. Vasküler demans alt tipleri tablo 7'de gösterilmiştir<sup>111</sup>.

Tablo 9. Vasküler Demans Alt Tipleri<sup>111</sup>.

1. Kortikal İnfarkt Demans (Multi-İnfarkt demans).
2. Subkortikal iskemik vasküler demans (Binswanger hastalığı ve laküner durum).
3. Stratejik infarkt demansı.
4. Hipoperfüzyon demansı.
5. İntraserebral kanama nedeni ile oluşan demans.
6. Spesifik arteriopatiler nedeni ile oluşan demans.

Vasküler Demans için beklenen klinik seyir akut başlangıç ve basamaklı ilerlemedir. Davranışsal özellikler arasında bradifreniden apatiye giden psikomotor yavaşlama ve emosyonel labilite ön plandadır. Somatik nörolojik bulgular ağırlıklı olarak hemiparezi, sekilleri, piramidal bulgular, alt beden yarısı (veya vasküler) parkinsonizm şeklinde yürüyüş bozuklukları, psödobulber paralizi ve dizatri tarzındadır. Üriner inkontinans erken dönemde gözlenir. Afazi ve hemianopsi gibi 'kortikal' kognitif ve algısal bulguların görülmesi

[Metni yazın]

beklenmez. Beyin görüntülemesinde tabloyla ilişkilendirilebilecek derin gri madde yapıları ve frontal ak madde içindeki laküner lezyonların varlığı tanı koydurucu olacaktır. Ancak tablo her zaman bu kadar tipik olmayabilir<sup>110</sup>.

Medial talamus, kaudat çekirdek başı, kapsüla interna genusunun ventral bölümünü içeren stratejiklokalizasyonlu infarktlar bazen tek başlarına demans tablosunu ortaya çıkarabilirler(stratejik enfarkt demansı)<sup>94</sup>.

Notch proteini genindeki mutasyonlar klinik tablo ve görüntüleme açılarından Binswanger Hastalığı'na (BH) çok benzeyen 'Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökoensefalopati' (CADASIL) isimli ailevi hastalığa neden olur. Bu ailelerde migren öyküsü ile birlikte BH benzeri demans,otozomal dominant kalıtım tarzıyla birlikte bulunur. Vasküler demans tanısı pratik olarak iskemik vasküler lezyonlara bağlıdemanslara karşılık olarak kullanılsa da, hasta büyük bir hemorajik inmeyi takiben (intraserebral kanama, subaraknoid kanama) sekel tablo demans ile uyumlu statik bir ensefalopati olabilir<sup>110</sup>.

### **2.3.5.Tedavi**

Vasküler demans tedavisi serebrovasküler hastalık tedavisi ilkelerini izler. Başta hipertansiyon ve diyabet olmak üzere vasküler risk faktörlerinin kontrolü, asetilsalisilik asit ve benzeri anti-agregan uygulama, kardiyak ve arteriyal emboli riskinde anti-koagulasyon, kritik ekstra-kranial karotis interna daralmalarında uygun olgularda stent ve endartektomi VaD'nin önlenmesi ve takibinde de etkili olacaktır. Bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti memantin, ginkgobiloba ekstresi ve AH'da kullanılan kolin-esteraz inhibitörleri VD'de etkinlikleri denenen diğer ajanlardır<sup>110</sup>.

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **Olgu Grubu**

Çalışmaya; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Demans Polikliniği'ne 2007–2011 tarihleri arasında başvuran olgular arasından tarafımızdan yapılan değerlendirme sonucunda AH, HKB veya VaD tanısı alan

[Metni yazın]

hastalar dahil edildi. Bu kişilere ve yasal vasilerine çalışma protokolü aktarılarak, kabul eden bireyler izleme alındı.

Çalışma protokolü Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruluna sunulurak onay alındı (Mart 2009, 96).

Çalışmaya dahil edilen toplam 360 başlangıç olgusundan, çalışmaya devam eden ve ortalama altı aylık periyotlarda en az 2 kez izlemi yapılabilen 144 olgu ile çalışmayı tamamladık. Bu olguların 72'si AH (DSM-IV ve NINCDS-ARDA tanı kriterlerine göre)<sup>1</sup>, 16'sı VaD (NINDS-AIREN tanı kriterlerine göre)<sup>3</sup> ve 32'siHKB(Peterson kriterlerine göre)<sup>4</sup> olmak üzere 120 hasta ve hastaların eşlerinden veya sağlıklı gönüllülerden oluşan 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm bireylerin detaylı anamnez ve muayenelerisonrasında özel bir veri tabanına kayıtlı olan özgün nöropsikolojik test bataryaları(Blessed Demans Özürlük Ölçeği, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Hachinski İskemi Skalası, Minimental Durum Değerlendirme Testi (Eğitimli ve Eğitimsiz Versiyonları), Nöropsikiyatrik Envanter, Klinik Demans Dereceleme Ölçeği, Global Bozulma Ölçeği, Sayı Menzili Testi, Kelime Listesi Belleği, Praksi Testleri, Kısaltılmış Boston İsimlendirme Ölçeği, Görsel Bellek Testi, Saat Çizme Testi)uygulandı. Demans ayırıcı tanısı için gerekli laboratuvar incelemeleri yapıldı ve tanılar danışman öğretim üyesi gözlemi altında konuldu.

Hastalar 6 aylık periyotlarda (mümkün olabildiği sürece), sağlıklı bireyler ise yıllık periyotlarda kontrol vizitlerine davet edildi. Kontrol vizitlerinde standart değerlendirmeler nöropsikolojik test bataryası ile tamamlandı. Uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak her bir tanı grubu için hastalık doğal seyri, tanı değişimleri ve doğal seyri etkileyen değişkenler belirlendi.

## **GEREÇLER**

### **Sosyodemografik Veri Formları:**

Olguların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, hastalığın var oluş süresi, fiziksel hastalık öyküsü, ailede demans öyküsü ile değerlendirilmiştir.

### **Minimental Durum Değerlendirme Testi-MMSE (eğitimli ve eğitimsiz versiyonları)**

[Metni yazın]

En yaygın kullanılan kognitif tarama testidir. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiş, kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliğin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla (alternatifi DÜNYA kelimesinin tersten) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de, bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan enstrümanın pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlıdır.

### **Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği-EGYA**

Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiş 7 sorudan oluşur. 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. Sorular normal ise 0, hafif bozuk ise 1, tam bozukse 2 olarak puanlanır. Toplam puan 0 (normal) ile 14 arası değişir. İşlevsellik azaldıkça puan artar.

### **Blessed Alışkanlık ve Demans Skalası**

Blessed demans skalasının iki ayrı formu (blessed yatenek kaybı ve blessed alışkanlık) bulunmaktadır. İlk olarak hastalara günlük basit işleri yapabilme yeteneğinde kayıp derecesi sorulur. Bunlar; basit ev işlerini yapabilme, az miktarda para ile baş edebilme, bir listeyi hatırlama, evde odaların yerlerini bulabilme, tanıdık sokakta yol bulabilme, çevreyi yorumlama, yakın dönemi hatırlama ve geçmişte yaşam eğilimleridir. Hastalar kayıp derecelerine göre (hiç kayıp yok, biraz kayıp, ağır kayıp) skorlanır. Toplam puan 0 ile 8 arasında skorlanır. İkinci kısımda ise hastalara yemek yeme, giyinme işlevleri ve idrar kaçırma şikayeti sorgulanır. Toplam puan 0 ile 9 arasında skorlanır.

### **Nöropsikiyatrik Envanter – NPI**

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçektir. Hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12

[Metni yazın]

davranışsal alan (1.Hezeyanlar, 2.Hallüsinasyonlar, 3.Ajitasyon/Saldırganlık, 4.Depresyon/Disfori, 5.Anksiyete, 6.Elasyon/Öfori, 7.Apati/Kayıtsızlık, 8.Disinhibisyon, 9.İrritabilite/Labilite, 10.Anormal motor davranış, 11.Uyku/Gece davranışları, 12. İştah ve Yeme değişimleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili semptomun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o semptomun varlığını onaylarsa, o alana ait daha spesifik sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da semptomun sıklığı (“1 nadir”den, “4 çok sık-hergün”e) ve şiddeti (“1 hafif”ten, “3 ağır”a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144 olabilir. Her madde için o semptomun hasta yakını için doğurduğu sıkıntı 6 puan üzerinden (0 hiçten 5 çok ağır) ayrıca hesaplanır.

#### **Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği – CDR**

Alzheimer tipi demansı olduğu gibi diğer demans biçimlerinin de evrelendirmek için kullanılabilecek nispeten eski bir ölçektir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Halen kullanılan skorlama sistemi Morris ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Toplam 6 eksen (bellek,oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım), görüşme ve muayene sonuçları yargılanarak 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir.

Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik taşır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bunun istisnalarından 1.si 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Diğer istisna ise bellek eksenini puanı 0.5 ise evre 0 olamaz. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 kuşku demans, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır evre demans anlamına gelir.

Evre 0.5 klinik tanı olarak çoğunlukla hafif kognitif bozukluğa (MCI) karşılık gelirken bu evredeki hastalar bazen çok hafif evre Alzheimer tipi demans kriterlerini de doldururlar. Altı eksenin puanlarının toplamı (CDR-KTS: kutu toplamları skoru) bir işlevsel bozulma ölçeği olarak da kullanılabilir.



[Metni yazın]

### **Global Bozulma Ölçeği – GBO**

Normal yaşlanma, amnestik MCI, Alzheimer tipi demans ilerleyici bellek bozukluğu sürekliliğini derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde derecelendirilir. Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek sonrasında aynı ekip tarafından yine 7'lik şiddet ölçeğine dayandırılan işlevsel (Fonksiyonel Değerlendirme Evrelendirmesi - FAST) ve kognitif (Kısa Kognitif Derecelendirme Ölçeği – BCRS) değerlendirme ölçeklerinde de temel alınmıştır. GBO 1 bellek yakınması olmayan normal yaşlıya, GBO 2 ise subjektif bellek yakınmaları objektif olarak gösterilemeyen kaygılı yaşlıya, her ikisi birden ise CDR Evre 0'a karşılık gelir. GBO 3 bellek yakınmaları objektif olarak da gösterilen, GBO 4 bellek dışında da taşan sorunları olan hastaları karşılar. GBO 5'de orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluk örnekleri sıralanır. GBO 6 ve GBO 7 ise ağır evreye karşılık gelecek şekilde, önce ağır davranışsal sorunlar sergileyen, sonrasında da giderek yatağa bağlanan hastaları tanımlar. Genellikle CDR 0.5, GBO 3'e karşılık gelirken, CDR 1 ise GBO 4'tür. CDR 0.5'ler arasında daha yüksek CDR-KTS skoruna sahip olanlar (örn., 3,5'tan fazla) GBO 4 de olabilirler. Benzer şekilde GBO 5 daha büyük sıklıkla CDR 2 iken bazen yüksek CDR-KTS'li Evre 1 hastalar da GBO 5 olabilir. CDR 3, GBO 6 ve GBO 7'ye karşılık gelir. CDR'da olduğu gibi GBO 3'ler genellikle MCI tanısı alan hastalar olmakla birlikte bunlar arasında çok erken evre AH'li hastalarda olabilir. Bu nedenle demans tanısı ile evrelendirilmesinin birbirinden farklı şeyler olduğu, birinin diğerinin yerine kullanılamayacağı unutulmamalıdır.

GBO, TAPS çalışmasında bir diğer evrelendirme aracı olarak kullanılmışsa da bu veriler henüz analiz edilmemiştir. Güngen ve arkadaşlarının yukarıda anılan SMMT standardizasyon çalışması da GBO evrelendirmesine dayanmaktadır<sup>88</sup>.

### **Saat Çizme Testi**

Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarayan Saat Çizme Testi (SÇT) kısa zamanda, kolaylıkla uygulanabilir oluşu nedeniyle demans için tarama amaçlı olarak sıkça kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan SÇT'nde katılımcıdan, bir saat resmi çizmesi ve resmin üzerine rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirmesi istenir. Saat yuvarlağı verilmez, yuvarlağı katılımcının kendisinin çizmesi ve rakamları dairenin içine yerleştirdikten sonra, saatin akrep ve yelkovanını on biri on geçeyi (11:10) gösterecek şekilde

[Metni yazın]

izmesi istenir. Buna göre testin yönergesi Őyledir: “AŞağıdaki boŐ alana bir saat resmi izin ve rakamları doğru konumda olacak Şekilde yerleŐitirin. Ardından, saatin akrep ve yelkovanını on biri on geeyi gösterecek Şekilde izin”. Test malzemesi A4 büyüklüğünde tek bir sayfa, kalem ve silgiden oluşmaktadır. Testte süre sınırlaması yoktur. Puanlamada 10=en iyi, 1=en kötü olmak üzere değerlendirme yapılıır.

[Metni yazın]

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran, HKB tanısı almış 32 hasta, AH tanısı almış 72 hasta, VaD tanısı almış 16 hasta ve 24 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $68.66 \pm 8.28$  yıl idi. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $74.53 \pm 8.57$  idi. Vasküler demans tanısı alan hastaların yaş ortalamaları  $74.81 \pm 9.37$  idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları  $55.79 \pm 10.07$  idi. (Tablo 10) (Grafik 1).

Çalışmaya katılan hastaların %65.3'ü kadın, % 34.7'si erkekti. Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların 17'si (%53.1) kadın, 15'si (%46.9) erkekti. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların 49'u kadın (%68.1), 23'ü erkekti (%31.9). Vasküler demans tanısı alan hastaların 10'u kadın (%62.5), 6'sı erkekti (%37.5). Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunun 18'i kadın (%75), 6'si erkekti (%25). Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı olarak kadınlar çoğunlukta idi. ( $p < 0.001$ ) (Tablo 10).

Çalışmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri, hafif kognitif bozukluk tanısı alanlarda  $0.25 \pm 1.41$  yıl, Alzheimer hastalığı tanısı alanlarda  $1.57 \pm 3.51$  yıl, vasküler demans tanısı alanlarda  $0.31 \pm 1.25$  yıl idi. Sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi  $5.20 \pm 5.40$  yıl idi. Çalışma gruplarının eğitim düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 10).

[Metni yazın]

**Tablo 10. Hastalar ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri.**

| Özellik                        | Kontrol<br>n=24 | HKB<br>n=32 | AH<br>n=72  | VaD<br>n=16  | p                |
|--------------------------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|------------------|
| Yaş (ort±SS)                   | 55.79±10.07     | 68.66±8.28  | 74.53±8.57  | 74.81±9.37   | <b>&lt;0.001</b> |
| (min-Max)                      | 32.00-76.00     | 54.00-88.00 | 56.00-109.0 | 58.00-89.00  |                  |
| Cinsiyet (n,K/E)               | 18/6            | 17/15       | 49/23       | 10/ 6        | <b>&lt;0.001</b> |
| (%)                            | %75, %25        | %53.1/%4.9  | %68.1,%31.9 | %62.5, %37.5 |                  |
| Eğitim süresi<br>(yıl)(ort±SS) | 5.20±5.40       | 0.25±1.41   | 1.57±3.51   | 0.31±1.25    | <b>&lt;0.001</b> |

Çalışmaya alınan hastaların ortalama hastalık süreleri; HKB grubunda 2.98±1.9 yıl , AH grubunda 2.59±1.79 yıl, VaD grubunda 1.84±1.17 yıl idi. Hastaların ortalama takip süreleri ise; HKB grubunda 1.46±0.97 yıl, AH grubunda 1.25±0.76 yıl, VaD grubunda 1.51±0.98 yıl idi.

Hasta gruplarında ailede demans öyküsü varlığı sorgulandı. Hafif kognitif bozukluk grubunda %12.5, AH grubunda %23.6, VaD grubunda %25 hastada ailede demans öyküsü tespit edildi.

Hastaların başvurularında saptanan BDS-İşlevsellik skorları; HKB grubunda 1.47±0.89, AH grubunda 4.11±2.17, VaD grubunda 4.25±1.97 idi. Başvurularında saptanan BDS-alışkanlık skorları HKB grubunda 0.22±0.61, AH grubunda 1.29±1.62, VaD grubunda 1.62±1.54 idi. EGYA skorları ise; HKB grubunda 19.77±3.76, AH grubunda 10.58±6.94, VaD grubunda 9.73±7.41 idi. Hasta gruplarının kontrol grubuna göre BDS alışkanlık ve BDS işlevsellik skorları anlamlı derecede yüksek, GYA skorları ise anlamlı derecede düşük saptandı. Hasta grupları arasında skorlarda farklılık anlamlı saptandı (p<0.001) (Tablo 11).

[Metni yazın]

Çalışma gruplarını ortalama takip süreleri sağlıklı kontrol grubunda 17.17 ay, HKB grubunda 14.67 ay, AH grubunda 17.94 ay ve VaD grubunda 14.75 ay idi (Tablo 11).

**Tablo 11. Çalışma Gruplarının Başvurudaki Klinik Özellikleri.**

| Özellik                              | Kontrol<br>n=24           | HKB<br>n=32              | AH<br>n=72               | VaD<br>n=16               | p      |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| Hastalık süresi (yıl)                | -                         | 2.59±1.79                | 2.98±1.91                | 1.84±1.17                 | <0.001 |
| Ortalama takip süresi (ay) (min-max) | 17.17±5.84<br>12.00-28.00 | 14.67±8.43<br>3.00-28.00 | 17.94±9.59<br>4.00-47.00 | 14.75±5.12<br>10.00-20.00 | 0.651  |
| Ailede demans öyküsü (n, %)          | -                         | 4/%12.5                  | 17/%23.6                 | 4/%25                     | <0.001 |
| BDS-İşlevsellik                      | 0.44±0.90                 | 1.47±0.89                | 4.11±2.17                | 4.25±1.97                 | <0.001 |
| BDS-alışkanlık                       | 0.12±0.34                 | 0.22±0.61                | 1.29±1.62                | 1.62±1.54                 | <0.001 |
| EGYA                                 | 21.54±3.24                | 19.77±3.76               | 10.58±6.94               | 9.73±7.41                 | <0.001 |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. BDS: Belssed Demans skalası , EGYA: Enstürümental Günlük Yaşam Aktiviteleri.

Çalışma gruplarının başvurularındaki kognitif değerlendirme skorları tablo 12’te gösterilmiştir. Çalışma grupları arasında kognitif test skorlarının farkları istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001). Hafif kognitif bozukluk grubunda MMSE, ileri ve geri sayı menzili, hesaplama, soyutlama, praksiş, kelime listesi belleği, anlama, konstrüksiyon, saat çizme skorları diğer gruplara göre yüksek, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptandı. Çalışma gruplarının praksiş skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.007). VaD grubunda kognitif test skorları diğer hasta gruplarına göre daha düşük saptandı (p<0.001).

[Metni yazın]

**Tablo 12. Çalışma gruplarının kognitif değerlendirme skorlarının dağılımı.**

| Özellik                 | Kontrol<br>n=24 | HKB<br>n= 32 | AH<br>n= 72 | VaD<br>n= 16 | p      |
|-------------------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|--------|
| Mmse                    | 26,33±3,62      | 26,33±1,88   | 18,84±5,70  | 17,75±7,37   |        |
| Sayı Menzili- İleri     | 4.95±0.78       | 4.59±0.59    | 3.91±1.41   | 3.62±1.15    | <0.001 |
| Sayı Menzili- Geri      | 3.64±1.09       | 3.27±0.83    | 1.98±1.51   | 1.25±1.18    | <0.001 |
| Hesaplama               | 3.46±1.92       | 3.54±1.18    | 1.68±1.66   | 1.25±1.53    | <0.001 |
| Soyutlama               | 2.83±0.47       | 2.56±0.59    | 1.83±1.58   | 1.33±0.98    | <0.001 |
| Praksis                 | 11.68±3.01      | 12.21±1.62   | 9.32±5.01   | 10.00±5.13   | 0.007  |
| Kelime Listesi Belleği  |                 |              |             |              |        |
| Öğrenme                 | 3.91±1.31       | 3.37±1.27    | 1.64±1.64   | 1.25±1.44    | <0.001 |
| Hatırlama               | 5.36±1.30       | 4.70±1.45    | 2.32±1.78   | 2.06±1.95    | <0.001 |
| Tanıma                  | 6.41±1.74       | 5.35±1.84    | 2.78±2.08   | 1.94±2.27    | <0.001 |
| Liste Hatırlama         | 3.55±1.74       | 2.68±2.08    | 0.84±1.33   | 0.53±1.26    | <0.001 |
| Liste Tanıma            | 17.09±4.29      | 16.74±3.38   | 8.98±6.85   | 8.44±7.22    | <0.001 |
| Boston Adlandırma Skoru | 12.41±2.17      | 11.10±2.31   | 8.07±3.70   | 6.79±3.66    | <0.001 |
| Anlama Skoru            | 5.71±0.90       | 6.00±0.00    | 4.95±1.90   | 4.73±1.94    | <0.005 |
| Konstrüksiyon Skoru     | 9.05±2.96       | 8.19±2.89    | 4.78±3.20   | 3.81±3.51    | <0.001 |
| Saat Çizme Skoru        | 8.38±3.40       | 7.95±2.60    | 4.74±3.29   | 2.87±2.63    | <0.001 |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. MMSE: Minimental Durum Değerlendirme testi

Çalışma gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirme ve global değerlendirme sonuçları tablo 13'te gösterilmiştir. Çalışma grupları arasında skorlardaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001). Hafif kognif bozukluk grubunda toplam NPI ve NPI sıkıntı skorları diğer gruplara göre düşük saptandı. Vasküler demans grubunda toplam NPI skorları AH ve HKB grubuna göre yüksek saptandı. Toplam NPI sıkıntı skoru ise AH grubunda VaD ve HKB grubuna göre yüksek saptandı.

Hasta gruplarının başvurudaki kognitif değerlerine göre CDR ve GBO skorlamaları kullanılarak hastalık evreleri belirlendi. Hafif kognitif bozukluk grubundaki hastaların CDR skorlamasına göre % 95.6'sı erken evre, %4.3'ü orta evre idi. Alzheimer hastalığı grubunda

[Metni yazın]

hastaların %76'sı erken evre, %14'ü orta evre, %3'ü ağır evre idi. Vasküler demans grubunda hastaların %87.6'sı erken evre, %20'si orta evre, % 3'ü ağır evre idi. Gruplar arası fark anlamlı kabul edildi (p<0.001).

**Tablo 13. Çalışma gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirme ve global değerlendirme sonuçları.**

| Özellik                    | HKB<br>n= 32 | AH<br>n= 72 | VaD<br>n= 16 | p      |
|----------------------------|--------------|-------------|--------------|--------|
| Toplam NPI skoru *         | 0.67±2.83    | 3.76±12.02  | 8.00±11.31   | <0.005 |
| Toplam NPI sıkıntı skoru * | 2.00±2.81    | 10.67±9.87  | 4.00±2.83    | <0.001 |
| CDR skoru                  |              |             |              | <0.001 |
| Erken (n, %)               | 22, %95.6    | 54, %76     | 14, %87.6    | -      |
| Orta (n, %)                | 1, %4.3      | 14, %20     | 2, %12.5     | -      |
| Ağır (n, %)                | -            | 3, %4       | -            | -      |
| GBO skoru                  |              |             |              | <0,001 |
| Evre 3 (n, %)              | 10, %43.5    | 24, %30.8   | 4, %25       | -      |
| Evre 4 (n, %)              | 1, %4.3      | 36, %46.2   | 12, %75      | -      |
| Evre 5 (n, %)              | -            | 11, %14.1   | -            | -      |
| Evre 6 (n, %)              | -            | 4, %5.1     | -            | -      |
| Evre 7 (n, %)              | -            | -           | -            | -      |

\* Değerler ort±SS olarak verilmiştir. NPI: Nöropsikiyatrik Envanter, CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği, GBO: Global Bozulma Ölçeği.

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubu ve hastalara mümkün olabildiği kadarı ile her 6 ayda bir kognitif ve nöropsikiyatrik test bataryaları uygulandı. Hastaların başlangıç test skorları ve 2. vizitlerindeki test skorları analizleri yapıldı. Çalışmaya katılan grupların başvuru ve 2. vizit sonrası kognitif skorları değerlendirildi (Tablo 14,15,16,17). HKB grubunda kelime listesi belleği skorlarında 1. ve 3. denemelerde, istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p: 0.015, p: 0.011). Alzheimer hastalığı grubunda BDS işlevsellik, BDS alışkanlık, EGAY, MMSE, ileri sayı menzili, praksis skoru, kelime listesi belleği 2. ve 3. deneme, Boston

[Metni yazın]

adlandırma skoru, anlama skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Vasküler demans grubunda ise soyutlama, praksis, Boston adlandırma ve anlama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 14. HKB grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri.**

| Özellik                 | Başlangıç değeri | Sonuç değeri | p            |
|-------------------------|------------------|--------------|--------------|
| BDS-İşlevsellik         | 1.41±0.91        | 1.88±1.61    | 0.150        |
| BDS- alışkanlık         | 0.26±0.66        | 0.37±0.69    | 0.502        |
| EGYA                    | 19.73±3.98       | 17.35±6.79   | 0.065        |
| MMSE                    | 26.33±1.89       | 26.47±2.85   | 0.841        |
| Sayı menzili- ileri     | 4.68±0.78        | 4.68±0.78    | 1.00         |
| Sayı menzili- geri      | 3.23±1.15        | 2.77±1.19    | 0.153        |
| Hesaplama               | 3.48±1.36        | 3.24±1.73    | 0.204        |
| Soyutlama               | 2.50±0.60        | 2.32±0.89    | 0.104        |
| Praksis                 | 11.93±3.35       | 11.67±3.29   | 0.164        |
| Kelime listesi belleği  |                  |              |              |
| Öğrenme                 | 3.32±1.20        | 2.63±1.61    | <b>0.015</b> |
| Hatırlama               | 4.25±1.8         | 3.85±1.87    | 0.214        |
| Tanıma                  | 5.21±1.78        | 4.11±2.40    | <b>0.011</b> |
| Boston adlandırma skoru | 10.85±2.23       | 10.70±2.97   | 0.778        |
| Anlama skoru            | 6.00±0.00        | 5.68±0.91    | 0.163        |
| Konstrüksiyon skoru     | 8.65±2.13        | 8.25±3.32    | 0.636        |
| Saat çizme skoru        | 8.10±2.75        | 8.05±3.38    | 0.947        |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. MMSE: Minimal Durum Değerlendirme Testi, EGYA: Enstürimental Günlük Yaşam Aktiviteleri , BDS: Blessed Demans Skalası.



[Metni yazın]

**Tablo 15. AH grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri.**

| <b>Özellik</b>          | <b>Başlangıç değeri</b> | <b>Sonuç değeri</b> | <b>p</b>         |
|-------------------------|-------------------------|---------------------|------------------|
| BDS-İşlevsellik         | 4.12±2.13               | 4.88±2.32           | <b>0.001</b>     |
| BDS- alışkanlık         | 1.38±1.66               | 2.25±2.37           | <b>&lt;0.001</b> |
| EGYA                    | 10.30±7.01              | 7.38±7.07           | <b>&lt;0.001</b> |
| MMSE                    | 18.84±5.70              | 14.29±8.16          | <b>0.000</b>     |
| Sayı menzili- ileri     | 3.80±1.42               | 3.46±1.38           | <b>0.012</b>     |
| Sayı menzili- geri      | 1.91±1.39               | 1.68±1.25           | 0.184            |
| Hesaplama               | 1.58±1.64               | 1.44±1.62           | 0.244            |
| Soyutlama               | 1.78±1.11               | 1.56±1.18           | 0.071            |
| Praksis                 | 9.67±4.66               | 6.13±6.26           | <b>&lt;0.001</b> |
| Kelime listesi belleği  |                         |                     |                  |
| Öğrenme                 | 1.58±1.6                | 1.23±1.44           | 0.099            |
| Hatırlama               | 2.23±1.71               | 1.54±1.94           | <b>0.029</b>     |
| Tanıma                  | 2.73±2.14               | 1.55±2.07           | <b>&lt;0.001</b> |
| Boston adlandırma skoru | 7.83±3.58               | 6.13±3.94           | <b>&lt;0.001</b> |
| Anlama skoru            | 5.12±1.89               | 3.41±2.31           | <b>&lt;0.001</b> |
| Konstrüksiyon skoru     | 4.74±2.99               | 4.03±3.77           | 0.214            |
| Saat çizme skoru        | 5.15±3.41               | 4.74±3.58           | 0.485            |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. MMSE: Minimental Durum Değerlendirme Testi.

[Metni yazın]

**Tablo 16. VaD grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri.**

| <b>Özellik</b>          | <b>Başlangıç değeri</b> | <b>Sonuç değeri</b> | <b>P</b>     |
|-------------------------|-------------------------|---------------------|--------------|
| BDS-İşlevsellik         | 4.17±2.01               | 3.83±2.77           | 0.388        |
| BDS- alışkanlık         | 1.64±1.55               | 1.79±1.97           | 0.635        |
| EGYA                    | 10.07±7.57              | 8.43±7.46           | 0.087        |
| MMSE                    | 17.75±7.37              | 15.00±8.45          | 0.089        |
| Sayı menzili- ileri     | 3.71±1.14               | 3.14±1.41           | 0.150        |
| Sayı menzili- geri      | 1.38±1.19               | 0.77±1.30           | 0.151        |
| Hesaplama               | 1.36±1.6                | 0.93±1.44           | 0.111        |
| Soyutlama               | 1.38±0.96               | 0.69±1.11           | <b>0.002</b> |
| Praksis                 | 10.54±4.61              | 5.38±6.32           | <b>0.010</b> |
| Kelime listesi belleği  |                         |                     |              |
| Öğrenme                 | 1.43±1.45               | 0.93±1.21           | 0.089        |
| Hatırlama               | 2.14±1.99               | 1.36±1.69           | 0.151        |
| Tanıma                  | 2.00±2.24               | 1.31±1.84           | 0.201        |
| Boston adlandırma skoru | 7.08±3.50               | 4.58±3.92           | <b>0.001</b> |
| Anlama skoru            | 4.83±1.8                | 2.5±1.57            | <b>0.002</b> |
| Konstrüksiyon skoru     | 4.14±3.59               | 3.57±4.13           | 0.283        |
| Saat çizme skoru        | 3.14±2.68               | 3.43±3.63           | 0.659        |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. MMSE: Minimental Durum Değerlendirme Testi.

[Metni yazın]

**Tablo 17. Sağlıklı kontrollerde izlemde saptanan klinik değişim özellikleri.**

| Özellik                 | Başlangıç değeri | Sonuç değeri | p     |
|-------------------------|------------------|--------------|-------|
| BDS-İşlevsellik         | 0.46±0.92        | 0.46±0.58    | 1.000 |
| BDS- alışkanlık         | 0.13±0.34        | 0.04±0.21    | 0.162 |
| EGYA                    | 21.48±3.30       | 21.65±2.50   | 0.752 |
| MMSE                    | 26.33±3.62       | 27.17±2.86   | 0.141 |
| Sayı menzili- ileri     | 5.00±0.84        | 5.00±0.63    | 1.00  |
| Sayı menzili- geri      | 3.71±1.23        | 3.67±0.86    | 0.841 |
| Hesaplama               | 3.40±2.01        | 3.55±1.77    | 0.379 |
| Soyutlama               | 2.86±0.48        | 2.71±0.78    | 0.329 |
| Praksis                 | 11.62±3.07       | 12.67±0.58   | 0.155 |
| Kelime listesi belleği  |                  |              |       |
| Öğrenme                 | 3.76±1.22        | 4.00±1.41    | 0.459 |
| Hatırlama               | 5.24±1.26        | 5.43±2.06    | 0.658 |
| Tanıma                  | 6.33±1.8         | 6.52±2.18    | 0.550 |
| Boston adlandırma skoru | 12.48±2.25       | 12.24±2.72   | 0.624 |
| Anlama skoru            | 5.85±0.67        | 5.70±0.92    | 0.330 |
| Konstrüksiyon skoru     | 8.76±3.18        | 9.00±3.54    | 0.586 |
| Saat çizme skoru        | 8.30±3.47        | 8.25±3.43    | 0,947 |

Değerler ort±SS olarak verilmiştir. MMSE: Minimental Durum Değerlendirme Testi, EGYA: Enstürimental Günlük Yaşam Aktiviteleri , BDS: Blessed Demans Skalası.

Alzheimer hastalağı tanısı alan hastaların takiplerinde CDR ve GBO evreleme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p<0,001). HKB ve VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası CDR ve GBO evreleme skorlarında değerleri arasında anlamlı düşüş saptanmadı. Hasta gruplarının total NPI skorlamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo18).

[Metni yazın]

**Tablo 18. Çalışma gruplarının nöropsikiyatrik envanter ve klinik evreleme ölçeklerinin takip süresince değişimi.**

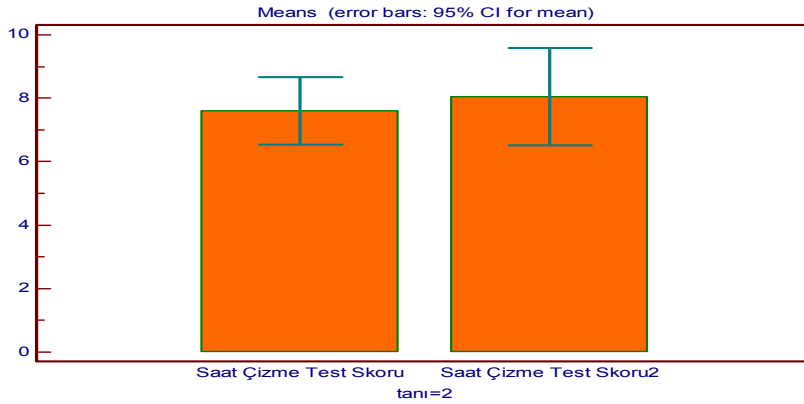
| Özellik                | HKB (n= 32) |           | AH(n= 72) |             | VaD(n= 16) |           |
|------------------------|-------------|-----------|-----------|-------------|------------|-----------|
|                        | Başlangıç   | Sonuç     | Başlangıç | Sonuç       | Başlangıç  | Sonuç     |
| NPI-total <sup>#</sup> | 0.00±0.00   | 1.58±5.48 | 3.26±9.50 | 3.10±7.33   | 1.69±3.84  | 2.62±6.02 |
| CDR                    | 0.52±0.32   | 0.52±0.32 | 1.14±0.63 | 1.31±0.69*  | 0.85±0.43  | 0.88±0.42 |
| GBO                    | 2.56±0.58   | 2.78±0.75 | 4.00±0.92 | 4.44±0.93** | 3.64±0.50  | 3.91±0.83 |

<sup>#</sup> Değerler ort±SSolarak verilmiştir. NPI: Nöropsikiyatrik Envanter. CDR: Klinik demans

Derecelendirme Ölçeği. GBO: Global Bozulma Ölçeği.

\* p<0.05. \*\* p<0.001.

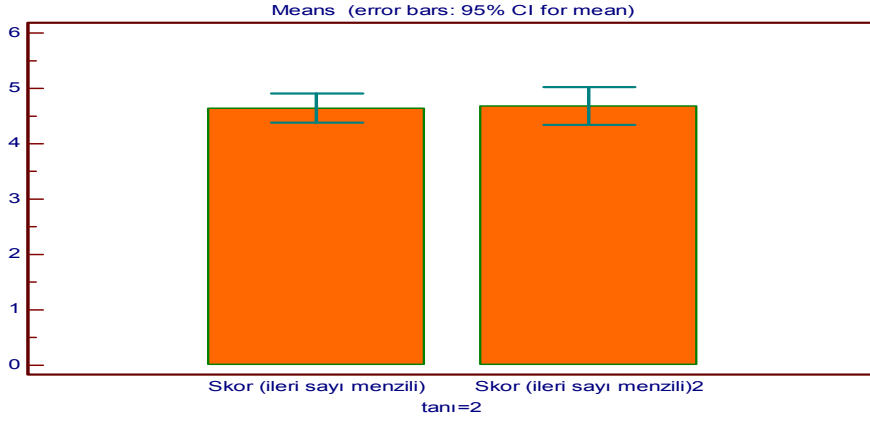
Hafif kognitif bozukluk grubunda takipte yapılan değerlendirmede saat çizme skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 1).



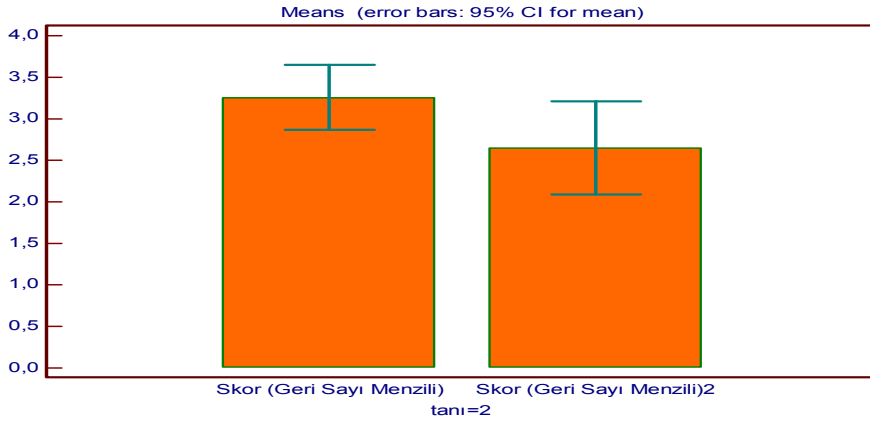
Grafik 1.HKB grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması

Hafif kognitif bozukluk grubunda takipte yapılan değerlendirmede ileri ve geri sayı menzili skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 2-3).

[Metni yazın]



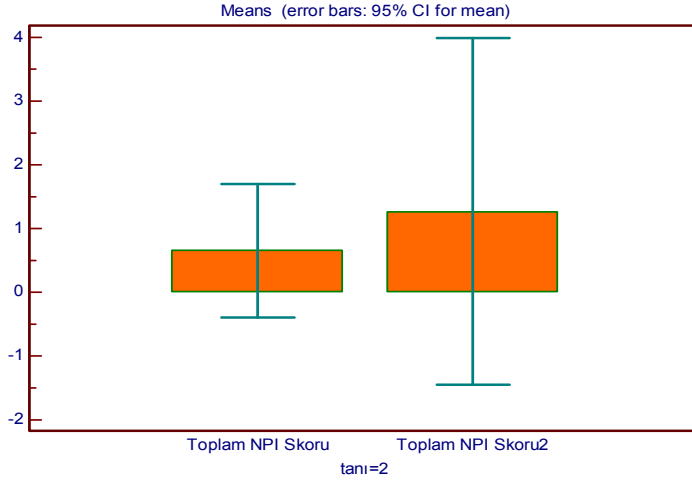
Grafik 2.HKB grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası ileri sayı menzili test skorları kıyaslaması.



Grafik 3.HKB grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası geri sayı menzili test skorları kıyaslaması.

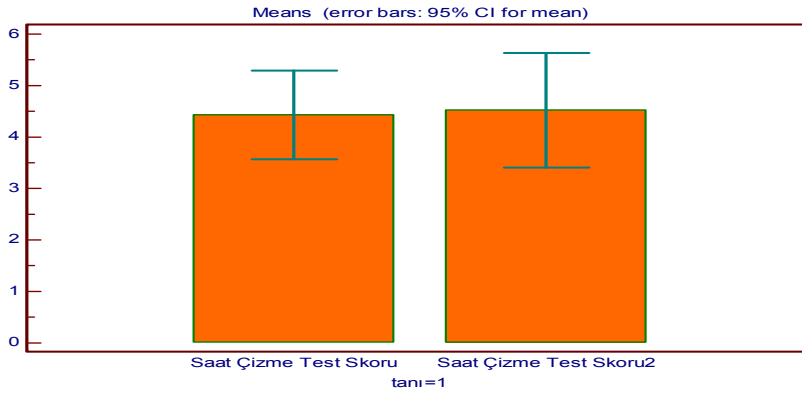
Hafif kognitif bozukluk grubunda takipte yapılan değerlendirmede toplam NPI test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 4).

[Metni yazın]



Grafik 4.HKB grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası NPI test skorları kıyaslaması.

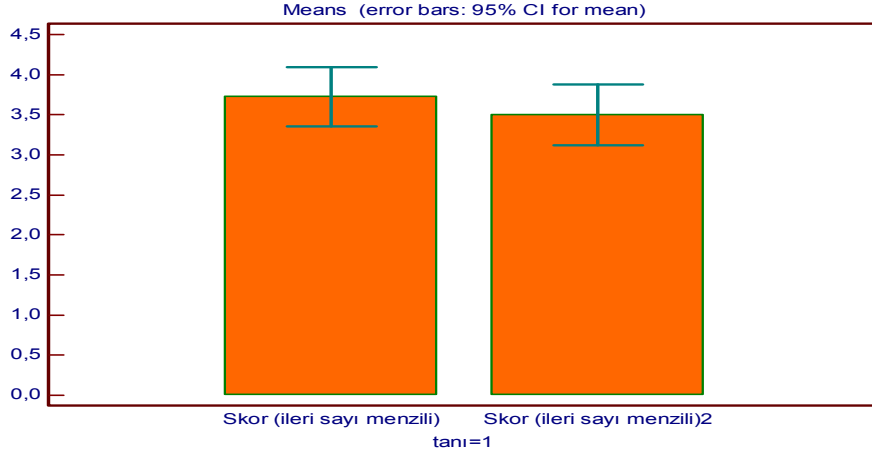
Alzheimer hastalığı grubunda takipte yapılan değerlendirmede saat çizme skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Grafik 5) .



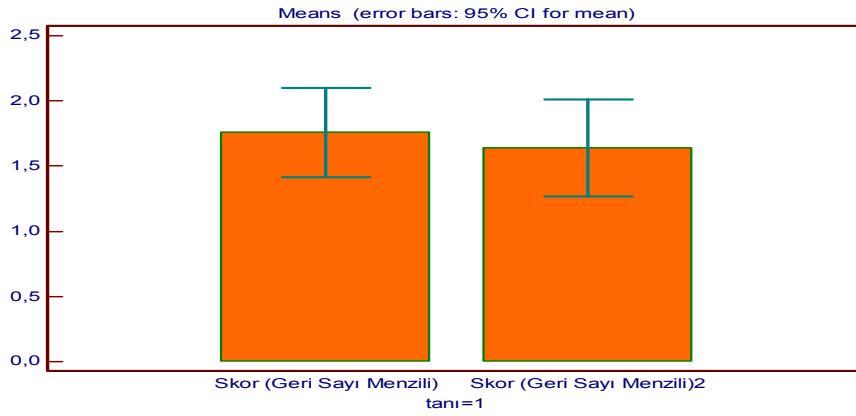
Grafik5. AH grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması.

Alzheimer hastalığı grubunda takipte yapılan değerlendirmede ileri sayı menzili skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Geri sayım skorlarında anlamlı değişiklik saptanmadı (Grafik 6-7).

[Metni yazın]



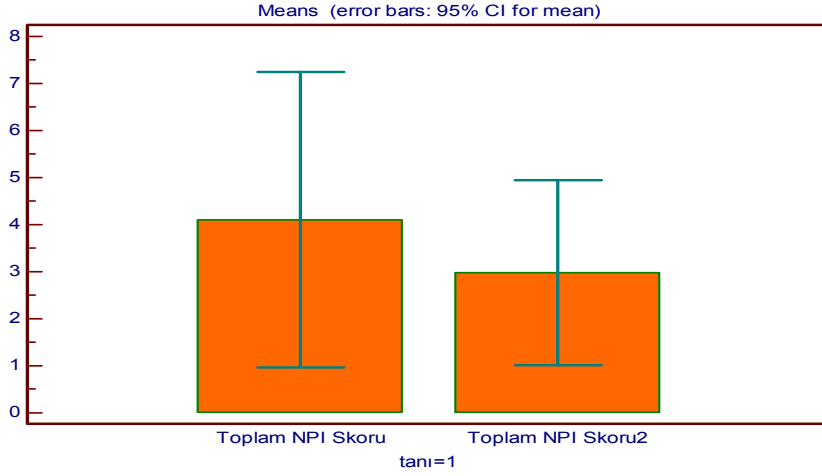
Grafik 6. AH grubunda başlangıç ve 2. viziit sonrası ileri sayı menzili skorları kıyaslaması.



Grafik 7. AH grubunda başlangıç ve 2. viziit sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması.

Alzheimer hastalığı grubunda takipte yapılan değerlendirmede toplam NPI skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (Grafik 8).

[Metni yazın]



Grafik 8. AH grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası NPI test skorları kıyaslaması.

Vasküler demans grubunda takipte yapılan değerlendirmede saat çizme test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 9).

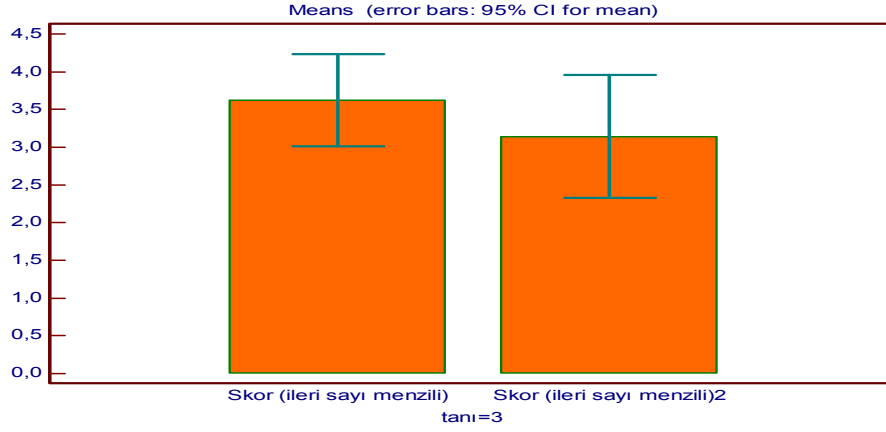


Grafik 9. VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması.

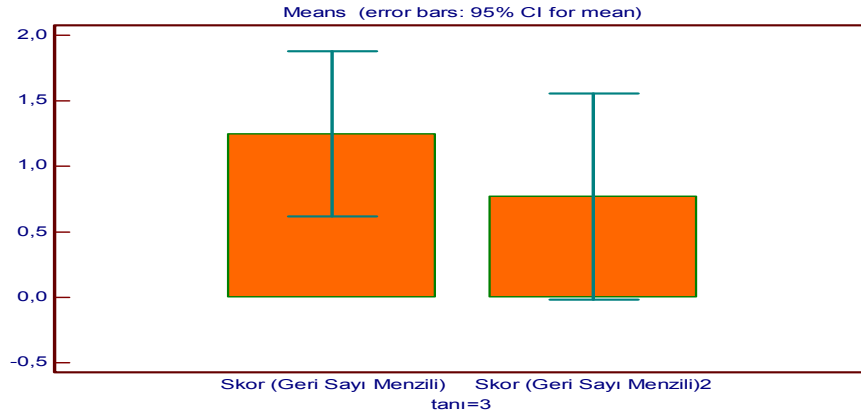
Vasküler demans grubunda takipte yapılan değerlendirmede ileri ve geri sayı menzili test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 10-11).



[Metni yazın]



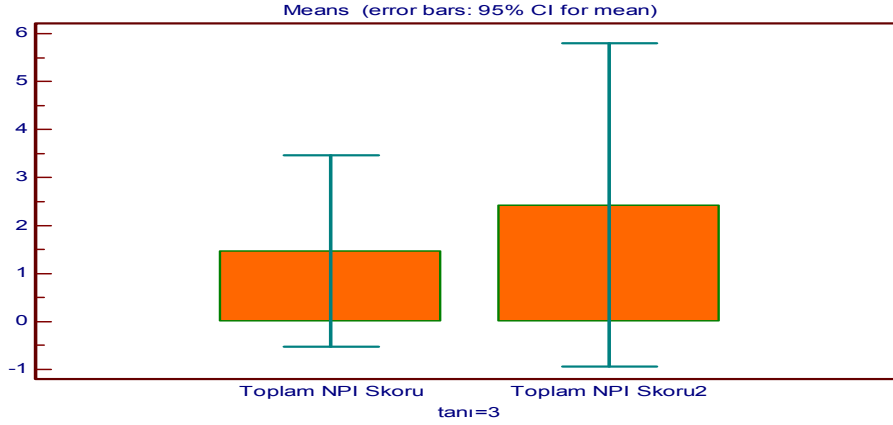
Grafik 10. VaD grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası ileri sayı menzili skorları kıyaslaması.



Grafik 11. VaD grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması.

Vasküler demans grubunda takipte yapılan değerlendirmede toplam NPI test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 12).

[Metni yazın]



Grafik 12. VaD grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası NPI skorları kıyaslaması.

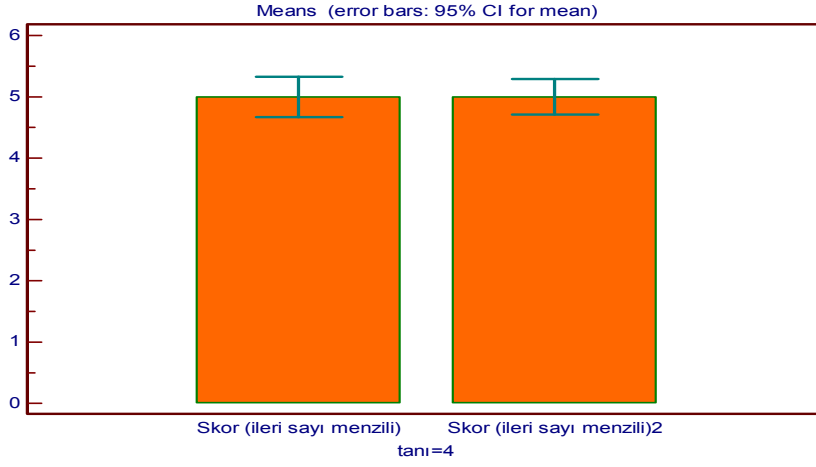
Sağlıklı kontrol grubunda takipte yapılan değerlendirilmede saat çizme test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 13).



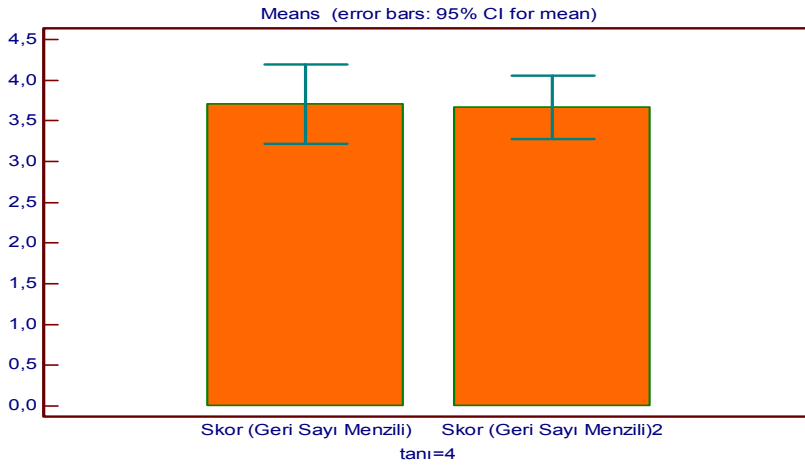
Grafik 13.Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması.

Sağlıklı kontrol grubunda takipte yapılan değerlendirilmede değerlendirilmede ileri ve geri sayı menzili test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 14-15).

[Metni yazın]



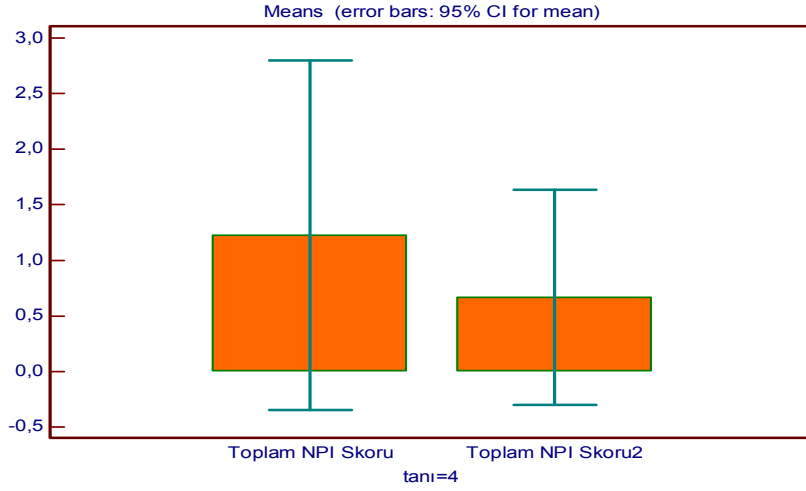
Grafik 14. Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası ileri sayı menzili test skorları kıyaslaması.



Grafik 15. Sağlıklı Kontrol grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması.

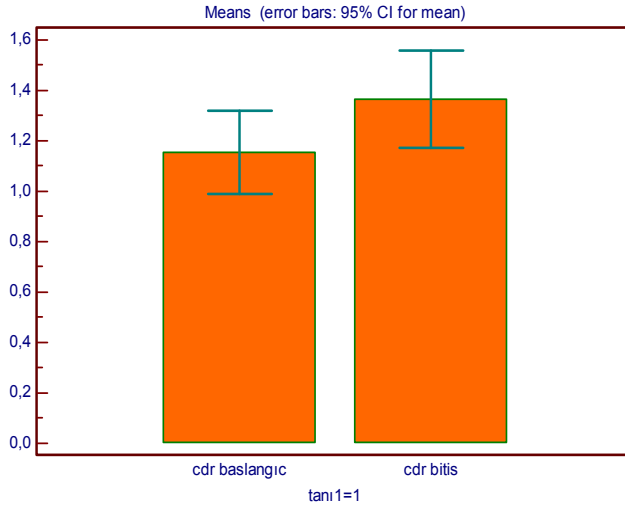
Sağlıklı kontrol grubunda takipte yapılan değerlendirmede toplam NPI test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 16).

[Metni yazın]



Grafik 16.Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. ziyaret sonrası NPI test skorları kıyaslaması.

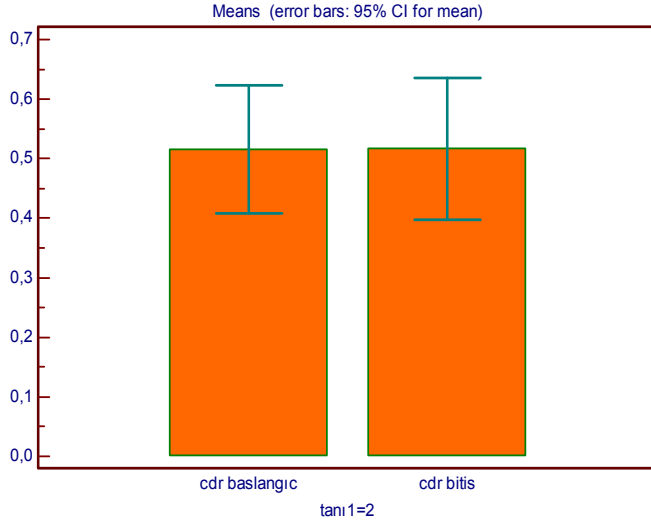
Alzheimer hastalığı grubunda takipte yapılan değerlendirmede CDR test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı(Grafik 17).



Grafik 17. Alzheimer hastalığı grubunda başlangıç ve 2. ziyaret CDR test skorları kıyaslaması.

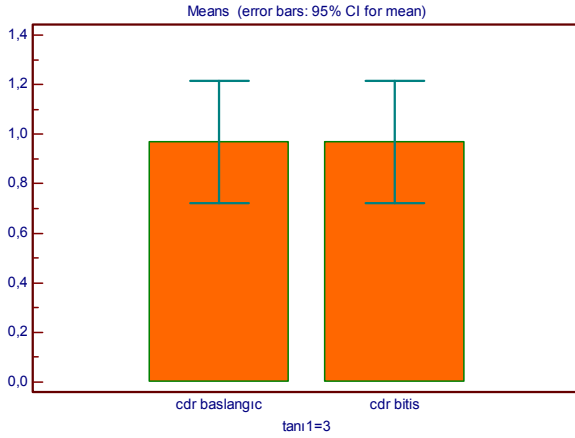
Hafif kognitif bozukluk grubunda takipte yapılan değerlendirmede CDR test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı (Grafik 18).

[Metni yazın]



Grafik 18. HKB grubunda başlangıç ve 2. viziit CDR test skorları kıyaslaması.

Vasküler demans grubunda takipte yapılan değerlendirmede CDR test skorlarında başlangıç değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Grafik 19).



Grafik 19. VaD grubunda başlangıç ve 2. viziit CDR test skorları kıyaslaması.

Tanısı değişmeyen hastaların aynı tanı ile seyrinde saat çizme test skoru. NPI skoru. CDR.GBO skorları. Blessed yetenek–alışkanlık skorları. GYA ve MMSE skorlarındaki değişimler anlamlı bulundu. Hastaların HKB veya AH tanısı almalarında ve takiplerinde aynı tanı ile devam etmelerinde bu skorlardaki değişimler anlamlı bulundu (Tablo 19).

[Metni yazın]

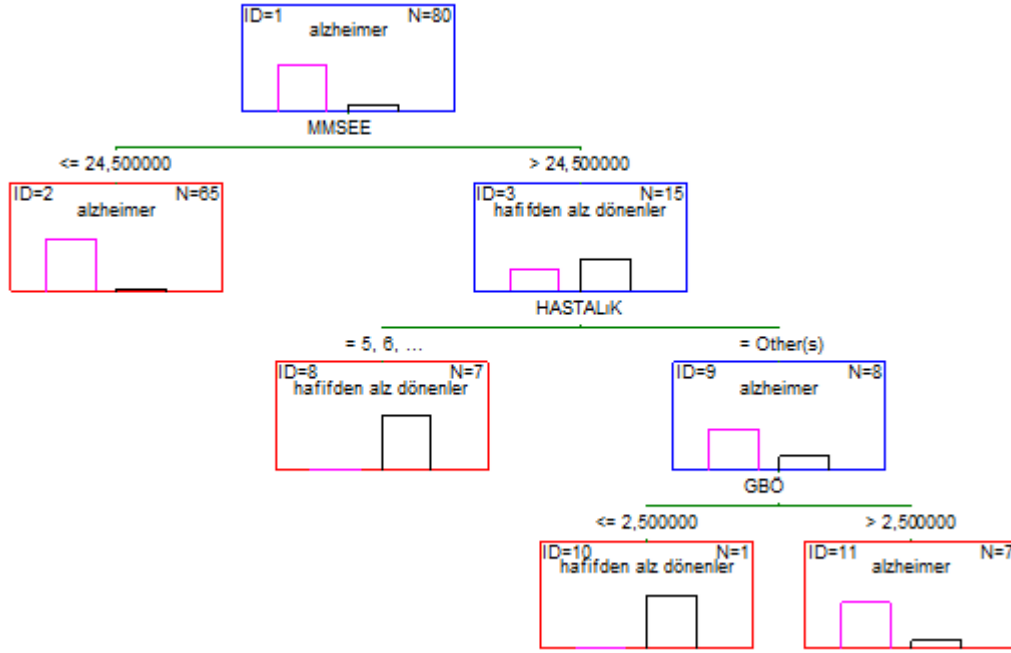
**Tablo 19. Tanısı değişmeyen gruplarda hastaların AH ve HKB tanısı almasında belirleyici olan parametreler**

| Özellik            | HKB<br>(n=20) |       | AH<br>(n=71) |       | P      |
|--------------------|---------------|-------|--------------|-------|--------|
|                    | Ort           | SS    | Ort          | SS    |        |
| SÇTEST             | 7.90          | 2.613 | 4.08         | 3.29  | <0.001 |
| TNPI               | 3.00          | 4.86  | 19.87        | 20.39 | <0.001 |
| CDR                | 0.47          | 0.11  | 1.15         | 0.69  | <0.001 |
| GBO                | 2.45          | 0.60  | 4.02         | 0.84  | <0.001 |
| Blessed- yetenek   | 1.35          | 1.02  | 4.11         | 2.16  | <0.001 |
| Blessed-alışkanlık | 0.25          | 0.63  | 1.29         | 1.62  | <0.001 |
| EGYA               | 20.84         | 2.98  | 10.57        | 6.94  | <0.001 |
| MMSEE              | 26.52         | 1.74  | 17.21        | 6.86  | <0.001 |

SÇTEST: Saat Çizme Testi. TNPI: Total Nöropsikiyatrik Envanter. CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği. GBO: Global Bozulma Ölçeği. MMSE Minimal Durum Testi. EGYA: enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri.

Hastalık grupları arasında takip süreleri boyunca HKB iken AH tanısı alan hasta gruplarının analizi yapıldı. Başlangıçta bütün bireylerin risk faktörü HKB hastalık grubundan AH hastalık grubuna dönüşüm olarak kabul edildi ve CART modeli ona göre kuruldu. Hastaların HKB iken AH dönüşümlerinde MMSE, GBO skorlarının ve ek hastalık varlığının belirleyici parametreler olduğu saptandı (Grafik 20).

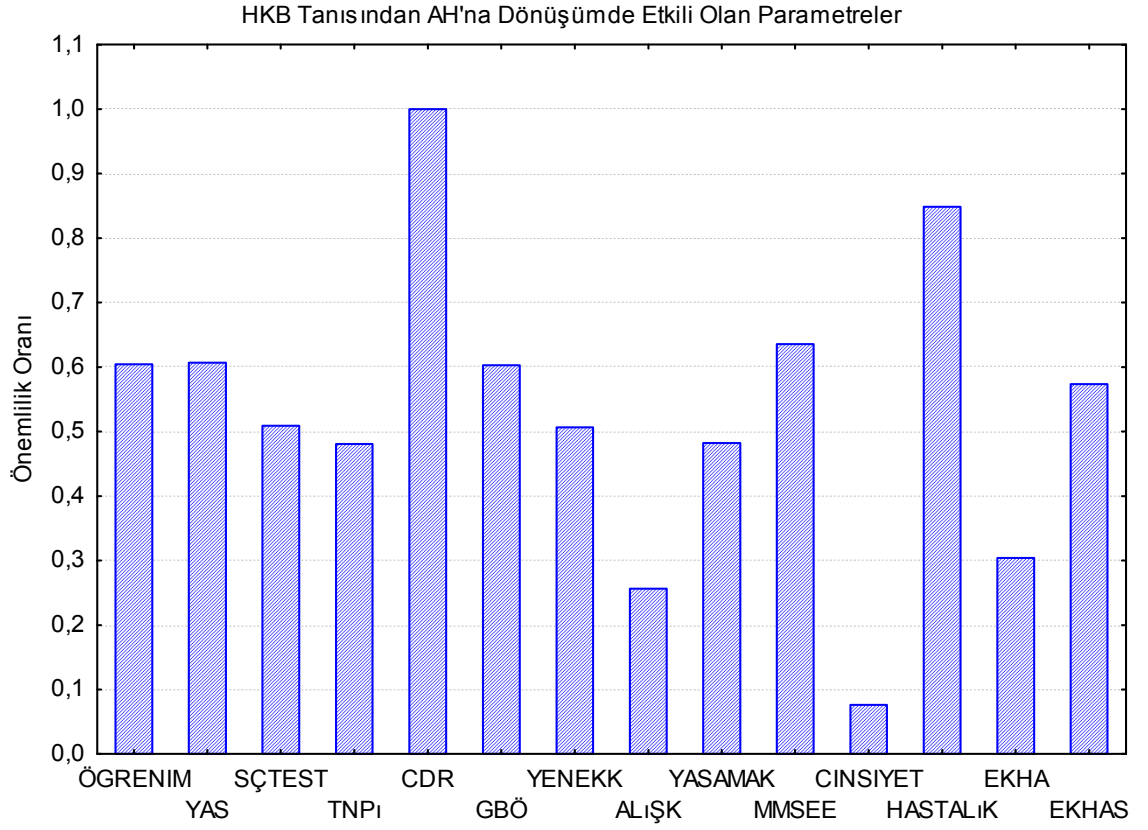
[Metni yazın]



Grafik 20. HKB tanısı alan ve takiplerinde AH grubuna giren hastalarda bu dönüşümün belirleyicilerini gösteren Ağaç grafiği

Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların 2. vizit sonrası tanıları tekrar değerlendirildi. Hastaların 2. vizit sonrası tanıları AH olanlar belirlendi. HKB tanısı alıp takiplerde AH tanısı alan hastaların değişen kognitif ve nöropsikiyatrik skorları analiz edildi. Hastaların AH dönüşümünde öğrenim düzeyleri, yaşları, Saat Çizme Testi, toplam NPI, CDR, GBO, Blessed Yetenek-Alışkanlık Testi, EGYA, MMSE skorları ve cinsiyet farklarının önemlilik dereceleri belirlendi. Sonuçlarda CDR evreleme %100, MMSE %64, saat çizme testi %61, GBO ve öğrenim durumu %60, toplam NPI skorları için %51 önemlilik oranı saptandı (Tablo 20. Grafik 21).

[Metni yazın]



Grafik 21 . HKB tanısı alan ve AH tanısına dönüşümde tanısal değeri olan parametreler



[Metni yazın]

**Tablo 20.** HKB tanısı alan ve 2. ziyaret sonrası AH tanısına dönüşümde etkili olan parametreler

| Değişken           | Önemlilik Derecesi(%) | Önemlilik Oranı |
|--------------------|-----------------------|-----------------|
| Öğrenim            | 60                    | 0.60            |
| SÇTEST             | 61                    | 0.61            |
| TNP <sub>1</sub>   | 51                    | 0.51            |
| CDR                | 100                   | 1:00            |
| GBO                | 60                    | 0.60            |
| Blessed-yetenek    | 51                    | 0.51            |
| Blessed-alışkanlık | 26                    | 0.26            |
| EGYA               | 48                    | 0.48            |
| MMSE               | 64                    | 0.64            |
| Cinsiyet           | 8                     | 0.08            |

Çalışma gruplarının MMSE test skorları kadın ve erkek cinsiyet için başlangıç ve 2. ziyaret sonrası değerler analiz edildi. Test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ . Tablo 21).

**Tablo 21.** Kadın ve erkek cinsiyet başlangıç ve 2. ziyaret sonrası MMSE test skorları analizi

| Özellik    | MMSE       |            | p           |
|------------|------------|------------|-------------|
|            | Başlangıç  | Sonuç      |             |
| Kadın n:91 | 20.84±5.90 | 17.69±9.40 | <b>0.00</b> |
| Erkek n:53 | 22.54±6.26 | 20.71±8.05 | <b>0.00</b> |

[Metni yazın]

## 5.TARTIŞMA

Demansiyel sendromlarda doğal seyir analizi kültürel ve sosyodemografik değişkenlere göre belirlenmesi gereken önemli bir incelemedir. Bu analizler demans ünitelerine başvuran hastalara uygulanacak tedavi seçimi ve takipleri için ışık tutar. Ayrıca söz konusu analizler ulusal çapta sağlık ilişkili planlamalara ait projeksiyonlarda ve sigorta sistemleri açısından hayati önem taşımaktadır. Keza hasta yakınları hastaları ve kendi hayatlarına ait planlamalar yaparken beklenen doğal seyri ve bu seyri etkileyen değişkenleri bilmek isterler. Çalışmamız ifade edilen bu ihtiyaçlara cevap verecek bir tasarımla ve klinik ve sosyodemografik değişkenleri gözetecek bir tasarımda planlanmıştır. Çalışmamızda HKB, AH ve VaD olgularının doğal seyri tedaviye ait bir yönerge olmasının klinik ve nöropsikolojik bataryalar eşliğinde incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 360 başlangıç olgusundan çalışmaya devam eden ve ortalama altı aylık periyotlarda en az 2 kez izlemi yapılabilen 144 olgu ile çalışma tamamlanmıştır. Bu olguların 72'si AH (DSM-IV ve NINCDS-ARDA tanı kriterlerine göre)<sup>1,2</sup>, 16'sı VaD (NINDS-AIREN tanı kriterlerine göre)<sup>3</sup> ve 32'si HKB (Peterson Kriterlerine göre)<sup>4</sup> olmak üzere 120 hasta ve hastaların eşlerinden veya sağlıklı gönüllülerden oluşan 24 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm bireylerin detaylı anamnez ve muayeneleri sonrasında özel bir veri tabanına kayıtlı olan özgün nöropsikolojik test bataryaları (Blessed Demans Skalası, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, Hachinski İskemik Skalası, Minimental Durum Değerlendirme Testi, Nöropsikolojik Envanter, Klinik Değerlendirme Ölçeği, Global Bozulma Ölçeği, Sayı Menzili Testi, Kelime Listesi Belleği, Praksi Testleri, Kısaltılmış Boston Adlandırma Testi, Dört Şekil Testi, Saat Çizme Testi) uygulandı.

Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların %65.3'ü kadın, % 34.7'si erkekti. Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların 17'si (%53.1) kadın, 15'i (%46.9) erkekti. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların 49'u (%68.1) kadın , 23'ü (%31.9) erkekti. Vasküler demans tanısı alan hastaların 10'u (%62.5) kadın, 6'sı (%37.5) erkekti. Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunun 18'si (%75) kadın, 6'si (%25) erkekti. Her üç grupta da istatistiksel anlamlı olarak kadın cinsiyet çoğunlukta idi (Tablo 1, p<0.01). Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların yaş ortalamaları 68.66±8.28 idi. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların yaş ortalamaları 74.53±8.57 idi. Vasküler demans tanısı alan hastaların yaş ortalamaları

[Metni yazın]

74.81±9.37 idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları 55.79±10.07 idi. Hasta grubunun istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yaşlı olduğu saptandı (p <0.001) (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri, HKB tanısı alanlarda 0.25±1.41 yıl, AH tanısı alanlarda 1.57±3.51 yıl, VaD tanısı alanlarda 0.31±1.25 yıl idi. Sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi 5.20±5.40 yıl idi. Çalışma gruplarının eğitim düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo , p<0.001). Yapılan çalışmalar düşük eğitim düzeyi ve yaşın demansla ilişkili olduğu göstermiştir<sup>113.114</sup>. Eğitim yetersizliği, bellek kaybının hızlı ve erken yaşlarda gelişmesine yol açabilmektedir. Erken yaşlarda alınan eğitimin, neokortikal sinaptik dansiteyi etkileyerek bilişsel kapasiteyi arttırdığı ve demans açısından koruyuculuk sağladığı bilinmektedir<sup>112-118</sup>.

Bizim çalışmamızda sonuçlar ilerleyen yaşla beraber demans sıklığının arttığını ve düşük eğitim düzeyinin demans açısından risk oluşturduğunu bildiren literatürdeki diğer çalışmalara benzemektedir.

ATD 'nin ilerleyişine paralel olarak dikkat, yönetici işlevle, dil, görsel-mekansal alan gibi diğer bilişsel alanlarda da bozulmalar görülmektedir. İlerleyen dönemlerde kısa süreli bellekte ve duysal-motor performansa ilişkin bazı görevlerde hastalığa bağlı bozulma; hastalığın iyice ilerlemiş aşamalarında ise apraksi ve agnoziler gözlenmektedir<sup>119.120</sup>. ATD'de dille ilişkili erken belirtiler kelime geri çağırma, nesne adlandırma ya da doğru kelimeyi bulmada zorlanmadır<sup>121</sup>. ATD'nin erken dönemlerinde yönetici işlevlerdeki bozulma, soyutlama yeteneğindeki yetersizlikte kendini gösterir. Soyutlama yeteneğini ölçmede; atasözünü yorumlama ve iki şey arasındaki benzerliği bulma görevleri kullanılabilir. Erken dönemde ATD hastası somutlaştırma şeklinde bozukluk gösterirken, orta evrede niteliksiz cevaplar vermekte veya ikincil özelliklere takılmaktadır. İleri evrede ise hasta sadece nesnel arasındaki farkı söyleyebilmektedir. Erken evrede görsel-mekansal işlevlerdeki hafif düzeydeki bozukluk orta evrede belirginleşir. İleri evrede bozukluğun şiddeti artar. Önce sokakta kaybolan, gideceği yeri bulamayan, yön tayin edemeyen ATD hastalar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte evin içinde de mutfak, tuvalet ve yatak odasının yerini karıştırmaya başlar<sup>122</sup>. ATD'nin orta evresinde gözlenmeye başlanan apraksiler hastalık ilerledikçe daha belirginleşir, hasta bilinen hareketleri dahi yapamamaya başlar<sup>123</sup>. Orta evrede hafif evreye kıyasla sözel bellek, görsel bellek, anında hatırlama, gecikmeli hatırlama puanlarında da düşme olduğu görülmüştür<sup>124</sup>. Bellek alanındaki bozulmayı takiben dikkat ve yönetici

[Metni yazın]

işlevler, dil ve görsel-mekansal işlevler gibi diğer bilişsel alanlarda da bozulma gözlenmektedir<sup>5</sup>. İleri evrede orta evreye kıyasla, görsel bellek, anında hatırlama, gecikmeli hatırlamadaki bozulma daha da belirginleşir<sup>124</sup>. Bizim çalışmamızda Alzheimer hastalığı grubunda EGYA, MMSE, MMSEE, ileri sayı menzili, praksis skoru, kelime listesi belleği **2. ve 3. deneme**, Boston Adlandırma skoru, anlama skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş, BDS-işlevsellik, BDS-alışkanlık skorlarında anlamlı artış saptandı (Tablo 7, p<0.001). Ancak literatürdeki çalışmalara bakıldığında ATD'de bilişsel süreçlerdeki bozukluğu ele alan pek çok çalışma olmakla birlikte çalışmaların daha fazla ayrıntılandırılmaya ihtiyacı olduğu görülmektedir. ATD'de bilişsel süreçlerdeki birden çok bileşeni olan değişikliklerin evrelerine göre çalışılması; evrelendirmekte kullanılan ölçeklerin geçerliliği, bellek, dikkat, görsel-mekansal ve yönetici işlevlerin hangi bileşeninden bahsedildiğinin netleştirilmesinde yarar vardır. Aksi takdirde bu alanda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular çok değerli olmakla birlikte ayırt edici özellik taşıyamayacaktır.

HKB'li hastaların seyri değişiktir. Bunların bir kısmı zamanla Alzheimer hastalığına dönüştüğü gibi, bir kısmı stabil kalır veya düzelebilir. Günümüzde hangi hastaların HKB seyrinde AH'na dönüştüğü öngörülememektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığına dönüşme oranı değişkenlik göstermektedir. Bu oran "The Mayo Alzheimer's Disease Center"a göre yıllık %10-15 civarındadır<sup>8</sup>. Yapılan çalışmalarda MCI hastalarının yıllık AH dönüşümleri yıllık %10-15 civarındadır. Hastaların %5'inde ise MCI tanısı değişmemiştir. Yapılan 6 yıllık izlem çalışmalarında ise MCI hastalarının %80 inde AH dönüş saptanmıştır<sup>125.126</sup>.

Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından bu oran yıllık %6-25 arasında verilmiştir . Bu oranlar normal yaşlı kişilerdeki yıllık Alzheimer'a yakalanma oranı %1-2'ye göre çok yüksektir. Altı yıllık sürede bu kişilerin demansa yakalanma oranı %80 olarak bildirilmiştir.

Fransa'da yürütülen geniş ölçekli bir epidemiyolojik çalışma (Eugeria Çalışması) HKB için %3.2'lik bir yaygınlık ortaya koymuştur<sup>129</sup>.

Petersen bir yıl içinde HKB olan hastaların %12'sinin, 6 yıllık izlem ile %80'inin demansa dönüştüğünü belirtmiştir<sup>84</sup>. Morris CDR skoruna göre 0 olanların %60'ında 15 yıl sonra 0.5 skoru olanların 5 yıl içinde özellikle MMSE 24 olanlarda %60 demans geliştiğini görmüştür<sup>77</sup>.

[Metni yazın]

MMSE ile 29 puan alanlarda bile 5 yılda %20 demans gelişmektedir. Ritchie ve Tierney bir yıllık izleme HKE olanlarda %12 ve %13 demans geliştiğini belirtmişlerdir<sup>113.129</sup>. Petersen bir yıllık izlem ile %8.3 bulmuştur<sup>82</sup>. Wahrung LO 3 yıllık izlem ile %35 demans geliştiğini, %53 ünün stabil kaldığını, %11 inin kognitif düzelme gösterdiğini bulmuştur<sup>130</sup>. Geslani ve ark. 2 yıl boyunca izledikleri HKB tablosundaki hastaların AH'a dönüş sıklığı 1 yıl sonunda %41, 2 yıl sonunda ise %64 gibi yüksek bulmuşlardır. İki yıl içinde HKE'den demansa progresyon hızı kontrollere göre 11 kat, dört yıl ve üzerinde 7 kat fazladır<sup>43.131</sup>. Devamında şüpheli demans olan olguların iki yıllık izlemi sonucu %41'inde demans görülmüştür. İki yıl inceleme ile HKB'dan demansa geçiş yılda %10-15 kadardır<sup>92</sup>. Small bu yüzdeyi %38 bulmuştur<sup>132</sup>. Dört yılda %48'inde ciddi bellek kaybı görülmüştür. İki yıldan daha fazla izlem sonuçları MMSE skorları 24-25 olanlar üç yıl izlenmiş, yaşayanların %40'ında demans görülmüştür. Üç yıldan daha fazla izlemlerde demans görülme oranları %18 ile %70 değişmektedir. Bozoki izole hafıza kusuru olarak belirtilen tablodaki ve ayrıca buna ilaveten kognitif bozukluğu olan (dikkat, lisan, vizüospasyal ihmal gibi) vakaları karşılaştırarak incelemiştir. İzole hafıza bozukluğu olanlarda iki yılda %6, üç yılda %15, beş yılda %44 demans geliştiğini bulurken buna ek kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda (yani hafızayla birlikte diğer kognitif bozukluklar) iki yılda %24, üç yılda %69, beş yılda %91 demans geliştiğini bulmuştur. Özellikle sözel bellek bozukluğu olan HKB'nin AH için bir risk faktörü veya çok kuvvetli aday olduğu belirtilmiştir. Beş yıl izlem sonucu HKB'den demansa geçiş %42 bulunmuştur<sup>133.134.135</sup>.

Kungsholmen çalışmasında demans tanısı almayan ve kognitif azalması olan vakaların üç yıl izlenmesiyle %35 AH'na gidış görülürken, bu sürede %25 iyileşme olduğu ancak iyileşme görülen vakaların üç yıl daha izlenmesi sonucu bunların da %15'inde yine demansa geçiş olduğu gözlenmiştir<sup>136</sup>.

Wolf üç yıllık bir gözlemede bütün kognitif fonksiyonlarda normal seviyede olacak kadar %20 iyileşme tesbit etmiştir<sup>137</sup>. Ritchie bir yılda %7, Daly üç yılda %15, Helkala 1.5 yılda %12 iyileşme gözlemlemişlerdir. Anlaşıldığı gibi ortalama 2-3 yıllık bir gözlem sonucu demansa dönüşen vakaların oranı kadar herhangi bir tedavi görmeden iyiye giden ve stabil kalan vakalar vardır<sup>26.100.138</sup>.

Biz çalışmamızda HKB tanısı alan hastaların ortalama 14.67±8.83 ayda AH tanısına dönüşüm oranlarını %11.1 saptadık. Hafif kognitif bozukluk tanısı alıp takiplerinde VaD

[Metni yazın]

tansına dönüşen hasta grubu saptamadık. Sağlıklı kontrol grubunda takip edilen hastalarda AH, HKB veya VaD dönüşüm saptamadık.

Hangi HKB'li kişi ileride demans geliştirmektedir? Sorusu halen açıklığa kavuşturulamamıştır. "The Mayo Alzheimer's Disease Center" çalışmalarına göre "apolipoprotein E4" taşıyıcılar, taşımayanlara göre daha süratle demansa dönüşmektedir. Ayrıca semantik bellek testlerinde kötü performans gösterenlerde de yıkım daha süratli olmaktadır<sup>8</sup>. Benzer şekilde Tierney ve arkadaşları "gecikmiş bellek testi" ve "mental kontrol için indeks" testlerinin kimin Alzheimer hastalığına döneceğini gösterdiğini kaydetmişlerdir. Ayrıca APOE'nin bellek testleri ile birlikte kombine edildiğinde güvenilir bir prognostik indikatör olduğunu belirtmişlerdir<sup>113</sup>.

Lopez ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan ve HKB geliştirme risk faktörlerinin araştırıldığı "Cardiovascular Health Study Cognition Study" çalışmasında APOE4 genotipi (amnestik HKB için), depresyon, ırksal ve konstitüsyonel faktörler ile serebrovasküler hastalık varlığının risk faktörleri olduğu saptanmıştır<sup>65</sup>.

Davis ve arkadaşları "Clinical Dementia Rating (CDR)" skalasına göre 0.5 skorlu HKB'li kişilerin otopsilerinde CERAD kriterleri kullanarak, olguların %60'ında Alzheimer hastalığının patolojik bulgularını saptamışlardır<sup>127</sup>.

HKB tanısı koymak için skorlama testlerini kullanmak gerekebilir. Bu konuda popüler bir enstrüman "Clinical Dementia Rating (CDR)"dir. Burada 0 normal, 0.5 şüpheli demans, 1. 2. 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır demansı tanımlar. HKB'li hastaların çoğu 0.5 ile sınıflandırılabilir. Fakat 0.5 skoru aynı zamanda Alzheimer hastalığı klinik tanısına da uyabilir. Dolayısıyla CDR skoru hastalığın şiddetinin skoru olup, diagnostik sınıflandırma değildir ve HKB tanısı ile CDR 0.5 skoru birbirinin eşdeğeri değildir. Literatürde demans şiddetini derecelendirmek için kullanılan diğer bir test "Global Deterioration Scale (GDS)"dir. Bu skalada 1 ve 2 normal varyasyonları, 3'ten 7'ye kadar olanlar da kognitif bozukluklardaki artmanın derecelerini gösterir. GDS 3 skoru aynı CDR 0.5'te olduğu gibi hem HKB'si hem de Alzheimer hastalığını gösterebilir<sup>128</sup>. Bu skorlamalar ile hastalık progresyonu belirlenir. Bizim çalışmamızda da hasta grupları CDR ve GBO skorlarına göre evrelendirildi. Hasta gruplarının çoğunluğu erken evre idi. Alzheimer hastalığı grubunda CDR ve GBO skorlarında 2. vizit sonrası anlamlı düşük saptandı ( $p<0.001$ ). Ancak VD ve HKB grubunda 2. vizit sonrası CDR ve GBO evre skorlarında anlamlı düşüş saptanmadı ( $p<0.001$ , Tablo 18).

[Metni yazın]

Motor ve psikomotor değerlendirmeler (praksi) çok erken dönemlerde AH bulunanların tespit edilmesinde veya HKB olan vakaların prognozunun anlaşılmasında yararlı olabilir. HKB'den demansa dönüş yüzdeleri yapılan araştırmalarda gerçekten birbirlerine uymayacak kadar değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedenlerinden en önemlisi bir kavram birliğinin bu konuda henüz oturmamış olmasıyla birlikte uygulanan prosedür ve nöropsikolojik testlerin farklılığı olabilir. Bizim çalışmamızda HKB, VaD hasta grubunun prognozunda HKB tanısı alan ve AH tanısına dönüşen hasta gruplarında praksi skorlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7,  $p > 0.05$ ). Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların 2. vizit kontrollerinde ise praksi skorlarında anlamlı düşüş saptandı ( Tablo 7,  $p < 0.001$ ).

Demansiyel sendromların seyri esnasında nöropsikolojik semptomlar görülebilmektedir. Demansta gözlenebilen nöropsikiyatrik bulgular arasında depresyon, apati, ajitasyon, halusinasyonlar, deluzyonlar, uyku bozuklukları sayılabilir. HKB ile ilişkili sık görülen noropsikiyatrik semptomlar anksiyete bozukluğu ve duygudurum bozuklukları olarak bildirilmektedir . Ayrıca HKB hastalarında nöropsikiyatrik semptomların varlığı AH gelişimi için bir risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>140</sup> . Bu bulgular AH'ta nöropsikiyatrik semptomların hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu ve hastalık sürecinin bir parçası olduğu görüşlerini desteklemektedir. Yapılan bazı karşılaştırmalı çalışmalarda AH ve VaD'da gözlenen nöropsikiyatrik semptomların benzer olduğu gözlenmiştir ancak literatürde bu konuda yapılan geniş ölçekli çalışmalar az sayıdadır<sup>141</sup> . Demans hastalarında nöropsikiyatrik semptomların dikkatli araştırılması bu hastaların değerlendirilmesinde tanı ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Literatürde demansta nöropsikiyatrik semptomlar açısından çok sayıda veri bulunmakla beraber AH, VaD ve HKB hastalarının karşılaştırılması hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda HKB, AH ve VaD tanısı alan hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında NPI ve NPI sıkıntı skorları karşılaştırılmıştır. Toplam NPI ve NPI sıkıntı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptandı. Vasküler demans grubunda NPI skorları en yüksek idi ( $p < 0.001$ , Tablo 13) . HKB hasta grubunda NPI ve NPI sıkıntı skorları diğer hasta gruplarına göre en düşük idi ( $p < 0.001$ , Tablo 13). Toplam NPI sıkıntı skorları ise AH grubunda diğer hasta gruplarına göre yüksek saptandı ( $p < 0.001$ , Tablo 13). Özge A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AH grubunda toplam NPI skorları en yüksek saptanmıştır<sup>142</sup> .

[Metni yazın]

Klinik tablonun seyrini vakaların yaşı, nöropsikolojik özellikleri, günlük yaşam aktivitesi, özellikle komplike aktiviteler, diğer sistemik ve serebral hastalıkların varlığı, görüntüleme metodlarındaki değişiklikler, bazı biyolojik işaretleyicilerin varlığına göre belirlemekte yarar vardır. Bu durum HKB’de prognozun tam olarak belirlenemeyeceğini ve halen tedavisi konusunda bazı tartışmaların olduğunu göstermektedir<sup>136</sup>.

Bizim çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grupları mümkün olabildiği sürece 6 ayda bir olmak üzere kognitif ve nöropsikiyatrik test bataryası uygulandı. İlk başvuru ve 2. ziyaret sonrası test skorları karşılaştırıldı. Çalışma gruplarını ortalama takip süreleri, sağlıklı kontrol grubunda 17.17 ay, HKB grubunda 14.67 ay, AH grubunda 17.94 ay ve VaD grubunda 14.75 ay idi (Tablo 11). Hafif kognitif bozukluk grubunda kelime belleği 1-3, tekrarlama skorları anlamlı düşük, AH grubunda BDS alışkanlık-işlevsellik, EGYA, MMSE, ileri sayı menzili, praksi, kelime listesi hatırlama ve tanıma, Boston adlandırma ve anlama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Vasküler demans grubunda ise soyutlama, praksis, Boston adlandırma, anlama skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p< 0.001, Tablo 14,15,16).

Yapılan çalışmalarda amaç prelinik dönemde hastaları tanımak, MCI-AH dönüşümün fizyopatolojik mekanizmalarını belirlemek ve bu dönüşümü engellemektir<sup>138</sup>. Alzheimer hastalığı veya HKB klinik semptomları ortaya çıkmadan önce beyinde başlayan patofizyolojik değişimlerin (prelinik faz) önceden saptanması, sonrasında AH veya HKB kliniğine ilerlemesinin önlenmesi temel amaçtır. Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı tanısı kriterlerinin karşılanmadığı ancak beyindeki nöropatolojik sürecin başladığı prelinik dönemde hastaların tanınması için spesifik bir biyomarker veya nöropsikolojik test bataryası bulunmamaktadır<sup>143</sup>.

Bizim çalışmamızda saat çizme testi, total NPI skorları, CDR, GBO, yetenek, alışkanlık, EGYA ve MMSE test skorlarının HKB ve AH ile normalleri ayırmada tanısız olarak istatistiksel anlamlı olduğu saptandı (Tablo 9. p<0.001).

Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların 2. ziyaret sonrası tanıları tekrar değerlendirildi. Tanıları 2. ziyaret sonrası AH olanlar belirlendi. HKB tanısı alıp takiplerde AH tanısı alan hastaların değişen kognitif ve nöropsikiyatrik skorları analiz edildi. Hastaların AH dönüşümünde öğrenim düzeyleri, yaşları, saat çizme test skorları, toplam NPI skorları, CDR ve GBO evreleme skorları, Blessed yetenek ve alışkanlık skorları, EGYA skorları, MMSE



[Metni yazın]

skorları ve cinsiyet farklarının önemlilik dereceleri belirlendi. Sonuçlarda CDR evreleme %100, MMSE %64, saat çizme testi %61, GBO ve öğrenim durumu %60, toplam NPI skorları %51 oranında önemli saptandı (Tablo 20).

Bizim çalışmamızdaki örneklem hacminin küçük olması ve literatürdeki bilgilerin çelişkili olması nedeni ile demans alt tiplerinin tanımlanması ve klinik özelliklerinin belirlenmesi için bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız literatürde bildiğimiz kadarı ile birebir örtüşen çalışmanın olmadığı üç ayrı demansiyel sendroma ait doğal seyrin aynı yöntemsel düzenekte incelendiği ilk çalışmadır. Bununla birlikte çalışmamız literatüre önemli ölçüde katkı sağlayacak güçlü yanıtlar içermektedir. Şöyle ki;

1. Randomize seçilmiş hasta örneklerinin hiçbir tanı-tedavi yönergesi olmaksızın anlamlı bir sponsor desteği olmadan yürütüldüğü ilk çalışmadır.
2. Tüm dünyada en çok üzerinde durulan grup olan HKB olgularının klinik doğal seyrine ait veriler içeren ilk ulusal çalışmadır.
3. Hastalık doğal seyrinin yalnızca klinik değişkenler değil geniş bir nöropsikiyatrik test bataryası ile desteklendiği bir veri tabanı çalışmasıdır.
4. Yapılan izlemler sonucunda daha sonra yapılacak çalışmalara rehberlik edecek ideal test bataryası oluşturulması sağlanmıştır.
5. Bizim çalışmamızın sınırlılıkları örneklem sayısının düşük olması, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile desteklenmemesi (serebral MRG,SPECT ve PET), hastaların ek sistemik hastalıklarının prognoza etkisinin örneklem çapı nedeni ile ayırt edilememesi ve sağlıklı kontrollerin sayısının ve sosyodemografik özelliklerinin hasta sayısı ile birebir eşleşmemesidir.

[Metni yazın]

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Demans bütün dünyada giderek yaygınlaşan ve sağlık giderlerinde oldukça büyük yer tutan hastalık grubudur. Demans hastalarının sağlık ve sosyal destek hizmetinden etkin bir şekilde yararlanabilmesi için etkin bir planlama, doğru planlama için de hastalık özelinde akılcı prognoz göstergelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın erken dönemde tanı ve tedavisi önemli bir halk sağlığı problemidir.
2. Ülkemizde demansiyel sendromların prevalans çalışmaları yetersizdir ve önemli bir hasta grubun tanı almadığı düşünülebilir.
3. Demansiyel sendromlarının tanısı klinisyenin kanaati ile konur. Tek başına tanı koyduracak nöropsikolojik bir test veya batarya yoktur. Yine de HKB varlığının nöropsikolojik testlerle objektif olarak desteklenmesi gerekir. Bu amaç için kullanılan bazı nöropsikolojik testlerin güvenilirliklerine ait yeterli çalışma bulunmamaktadır. Skorlama testleri daha çok hastalık progresyonunun takibinde kullanılmaktadır.
4. Hafif kognitif bozukluk tanısı almış hastaların tedavi süreçleri halen belirsizdir. Bu hastalık tanısı almış hastaların takiplerinin düzenli yapılması, hangi hastaların AH ve diğer demansiyel sendromlara dönüştüğünün belirlenmesi gerekmektedir.
5. Yapılan çalışmalar düşük eğitim düzeyi ve yaşın demansla ilişkili olduğu göstermiştir. Bizim çalışmamızda sonuçlar ilerleyen yaşla beraber demans sıklığının arttığını ve düşük eğitim düzeyinin demans açısından risk oluşturduğunu bildiren çalışmalara benzemektedir.
6. Hafif kognitif bozukluk (HKB), normal yaşlanma ile Alzheimer hastalığı arasındaki klinik durumu tanımlar. Bu kişilerde yaşına göre umulandan daha fazla unutkanlık vardır. Fakat Alzheimer hastalığı tanı kriterlerini karşılamaz. Bugün HKB'si olan kişilerin yüksek oranda Alzheimer hastalığına yakalanma riski taşıdığına inanılmaktadır. Bu bakımdan bu kişilerin tanınması, izlenmesi ve tedavisi önem taşır. Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların ilerleyen dönemlerde demansiyel sendroma dönüşüm yüzdelerinin saptamak, bu hastaları demansiyel sendrom geliştirmeden tanımak ve tedavi etmek amaçlanmalıdır. Bizim çalışmamızda HKB tanısı alan hastaların ortalama  $1.46 \pm 0.97$  yıllık izlemlerinde AH tanısına dönüşüm oranları %11.1 saptandı. Hafif kognitif bozukluk tanısı alıp takiplerinde VaD tanısına

[Metni yazın]

dönüşen hasta grubu saptamadık. Sağlıklı kontrol grubunda takip edilen hastalarda AH, HKB veya VaD dönüşüm saptamadık.

7. Bizim çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak kadınlarda kognif test skorlalamalarını erkelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir.
8. Bu çalışmada örneklem sayısı yetersiz, hasta takip süreleri kısa olması nedeniyle HKB kliniğinden VaD ve AH kliniğine dönüşüm oranları literatür bilgileri çelişkilidir, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.
9. Bizim çalışmamızdaki örneklem hacminin küçük olması ve literatürdeki bilgilerin çelişkili olması nedeni ile demans alt tiplerinin tanımlanması ve klinik özelliklerinin belirlenmesi için bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **McKhann G. Drachman D. Folstein M. Katzman R. Price D. Stadlan EM (1984).** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA WorkGroup under the auspices of Department of Health and Human Services TaskForce on Alzheimer's Disease. *Neurology.*; 34(7): 939–44.
2. **Amerikan Psikiyatri Birliği (1994)** Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara.
3. **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.
4. **Petersen RC. Morris JC.** Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* **2005**; 62:1160–1163. [PubMed: 16009779]. 1010.
5. **Current Population Reports and Special Studies (1996)** Sixty-five and over in the United States (P23–190) U.S. Government Printing Office. Washington. DC.
6. **Soygür H (2000).** Bakımevlerinde yaşlı bakımı ve psikolojik değerlendirme. *Demans Dizisi*; 2:32-40.
7. **Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia:** Introduction. Introducing a seriesbased on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *CMAJ* **2008**; 178:316-21.
8. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment. *Continuum. Dementia* **2004**; 10:9-28.
9. **Feldman HH. Jacova C. Robillard A. et al.** Diagnosis and treatment of dementia:2. Diagnosis. *CMAJ* **2008**; 178:825-36.
10. **Gurvit İH:** Demans sendromu. Alzheimer Hastalığı ve Alzheimerdışı demanslar. Nöroloji Ders Kitabı. Güneş Kitabevi. **2002**: 367-415.
11. **Ferri CP. Prince M. Brayne C.. et al.** Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* **2005**; 366: 2112-7
12. **Selekler K (2003)** Alzheimer Hastalığı.
13. **Prof. Dr. İlkin İÇELLİ (2001)** Demans ve Komorbid Durumları.
14. **CP Ferri. M Prince. C Brayne et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study** *Lancet.* 366 (2005). pp. 2112–2117.
15. **Military Medical Academy Printing Office; 1999:** 31-80. Evans DA. Funkenstein H. Albert Ms et al.
16. **Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement** **20095.** 234-270.
17. **CP Ferri. M Prince. C Brayne et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study** *Lancet.* 366 (2005). pp. 2112–2117.
18. **WHO. Active ageing: a policy framework. 2002 health report. Geneva: World Health Organization. 2002. prigerson HG 2003.** costs to society of family caregiving for patients with end-stage Alzheimer disesase. *N.Engl. of Med.* 349:1891-1892
19. **Gürvit H. emre M. Tinaz S. ve ark.** The prevelence in an urban Turkish population. *Am J Alzh Dis Oth Demen.* **2008**; 23(1): 67-76.
20. **Amaducci L. Falcini M. Lippi A:** Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* **1992**; 139v

[Metni yazın]

21. **Kawas CH**: Epidemiology of Alzheimer's Disease. in: Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19.1997 Boston. MA:1997. American Academy of Neurology Press. USA. 1997: 23-38
22. **Van Duijn CM. Stijnen T. Hofman A**: Risk factors for Alzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. International Journal of Epidemiology **1991**; 20:S4-S12.
23. **Relkin NR**; The clinical utility of Apolipoprotein E genotyping in neurological practice. In; Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19. 1997 Boston. MA: 1997. American Academy of Neurology Press. USA.1997:63-75.
24. **La i F. Williams RS**: A prospective study of Alzheimer disease in Down Syndrome. Arch Neurol **1989**; 46:849-853
25. **Rocca WA. van Duijn CM. Clayton D. ve ark**: Maternal age and Alzheimer's disease; A collaborative re-analysis of casecontrol studies. International Journal of Epidemiology **1991**;20:S21-S27.
26. **McGeer PL. Schulzer M. McGeer EG**; Arthritis and antiinflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. Neurology **1997**; 47:425-432.
27. **Riggs JE**; Smoking and Alzheimer's disease: Protective effect or differential survival bias? Lancet **1993**; 342:793-794.
28. **RJ Harvey. M Skelton-Robinson. MN Rossor** the prevalence and causes of dementia in people under.
29. **A Goate. MC Chartier-Harlin. M Mullan et al**. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease Nature. 349 **1991**. pp. 704–706.
30. **R Sherrington. EI Rogaev. Y Liang et al**. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease Nature. 375 (**1995**). pp. 754-760.
31. **E Levy-Lahad. W Wasco. P Poorkaj et al**. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus Science. 269 (**1995**). pp. 973–977.
32. **EH Corder. AM Saunders. WJ Strittmatter et al**. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families Meta-analizler.
33. **LA Farrer. LA Cupples. JL Haines et al**. Effects of age. sex. and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis JAMA. 278 (**1997**). pp. 1349–1356.v
34. **J Poirier** Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease Trends Neurosci. 17 (**1994**). pp. 525–530.
35. **DM Holtzman. KR Bales. T Tenkova et al**. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease Proc Natl Acad Sci USA. 97 (**2000**). pp. 2892–2897.
36. **J Raber. Y Huang. JW Ashford** ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology Neurobiol Aging. 25 (**2004**). pp. 641–650.
37. **ME Blomqvist. C Reynolds. H Katzov et al**. Towards compendia of negative genetic association studies: an example for Alzheimer disease Hum Genet. 119 (**2006**). pp. 29–37
38. **Braak H. Braak E**: Pathology of Alzheimer's disease. Calne DB (Ed): Neurodegenerative Diseases. Saunders. Philadelphia.1994: 585-613.
39. National Institute on Aging. Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations

[Metni yazın]

- for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18 (4 suppl): S1-2.
40. **Markesbery WR.** Oxidative stres hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med.* 23:134-147.1997.
  41. **Mecocci P.** Oxidative stres in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A continuum. *Journal of Alzheimer's Disease.* 6:159-163.2004.
  42. **Adams C;** Alzheimer's Disease Research; A game of connect the dots. *Gerontology* 1997; 43:8-19
  43. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19.1997 Boston. MA: 1997. American Academy of Neurology Press. USA.1997: 39- 61. 28.
  44. **K Iqbal. C Alonso Adel. S Chen et al.**Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies *Biochim Biophys Acta.* 1739 (2005). pp. 198-210.
  45. **Silvestrelli G. Lanari A. Parnetti L. Tomassoni D. Amenta F.** Treatment of Alzheimer's disease: From Pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. *Mechanisms of Aging and Devolopment.* 127(2):148-157.2006.
  46. **Selkoe DJ. Schenk D.** Alzheimer's Disease: molecular understanding predicts amyloidbased therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 43: 545-584. 2003.
  47. **Selkoe D J:** Neuropathology and molecular biology of Alzheimer Disease. In *Dementia Update.* American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. April 12-19.1997 Boston. MA: 1997. American Academy of Neurology Press. USA.1997: 39-61.
  48. **Fraser SP. Suh YH. Djamgoz MBA:** Ionic effects of the Alzheimer's disease B-amyloid precursor protein and its metabolic fragments. *Trends Neurosci* 117; 20(2):67-72.
  49. **Markesbery WR.** Oxidative stres hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med.* 23:134-147.1997.
  50. **Coleman P. Federoff H. Kurlan R.** A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology.* 63: 1155-1162.2004.
  51. **Zlokovic BV.** Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Neurosci.* 2011 Nov. 3;12(12):723-38.
  52. **Bailey P.** Biological markers in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34 (Suppl 1): S72-76.
  53. **Waldemar G. Dubois B. Emre M ve ark.** Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007; 14(1): 1-26.
  54. **Sperling R. Salloway S. Brooks DJ. Tampieri D. Baroks J. Fox NC. Raskind M. Sabbagh M. Hoing LS.. Porsteinsson AP. Lieberburg I. Arrighi HM. Morris KA. Lu Y. Liu E. Gregg KM; Brasher HR; Kinney GG. Black R. Grudman M.** *Lancet Neurol.* 2012; Mar; 11(3):241-9. Epub 2012 Feb 3.
  55. **Bjelakovic G. Nikova D. Gluud LL. Simonetti RG. Gluud C.** mortality in randomize trials of antioksidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta analysis. *JAMA* 2007;297;842-57
  56. **Levy R.** Aging-Associated Cognitive Decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-68.
  57. **Ebly EM. Hogan DB. Parhad IM.** Cognitive impairment in thenon-demented elderly: results from the Canadian study of healthand aging. *Arch Neurol* 1995; 52:612-19.

[Metni yazın]

58. **Flicker C. Ferris SH. Reisberg B.** Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* **1991**; 41: 1006–09.
59. **Petersen RC. Smith GE. Waring SC. Ivnik RJ. Tangalos EG. Kokmen E.** Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **1999**; 56:303–08.
60. **Ritchie K. Artero S. Touchon J** **2001.** Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *neurology* 56:37-42
61. **Unverzagt FW et al.** **2001.** prevalence of cognitive impairment: *neurology* 57:1655-1662
62. **Larrieu S et al.** **2002.** Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population based prospective cohort. *Neurology* 59:1594-1599
63. **Lopez et al.** **2003.** Risk factors of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. part 2. *Arch. neurol.* 60:1394-1399
64. **Petersen RC.** Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist* **1995**; 1:326–344.
65. **Morris JC. Storandt M. Miller JP. et al:** Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2001**; 58:397–405.
66. **Morris JC. Cummings J.** Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alz Dis* **2005**; 7:235-239.
67. **Smith CD. Snowdon DA. Wang H. Markesbery WR.** White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* **2000**; 54:838–842.
68. **Dannhauser TM. Walker Z. Stevens T. Lee L. Seal M. Shirkill S.** The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* **2005**; 128:1418-1427.
69. **Petersen RC. Stevens JC. Ganguli M. Tangalos EG. Cummings JL. Dekosky ST.** 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**;56:1133–1142
70. **Shah Y. Tangalos EG. Petersen RC.** Mild cognitive impairment: when is it a precursor to Alzheimer's Disease? *Geriatrics* **2000**;55:62–68.
71. **Palmer K. Backman L. Winblad B. Fratiglioni L.** Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population-based cohort study. *Brit Med J* **2003**; 326:245.
72. **Braak H. Braak E** **1991.** Neuropathological staging of Alzheimer's disease related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-259.
73. **Small BJ. Herlitz A. Fratiglioni L. Almkvist O. Backman L.** Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology* **1997**;11:413–420.
74. **Tierney MC. Szalai JP. Snow WG.** Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* **1996**;46:661–665.
75. **Roman GC. Sachdev P. Royall DR. Bullock RA.** Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* **2004**;226:81-87.
76. **World Health Organization (WHO).** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Diagnostic Criteria for Research. Geneva. WHO. **1992.**

[Metni yazın]

77. **Daly E. Zaitchik D. Copeland M. Schmahmann J. Gunther J. Albert M.** Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* **2000**;57:675–680.
78. **Hughes RA. Berg L. Danziger WL. Coben LA. Martin RL.** A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychol* **1982**;140:556–572.
79. **Chen P. Ratcliff G. Belle SH. Cauley JA. Dekosky ST. Ganguli M.** Patterns of decline in pre-symptomatic Alzheimer's Disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatr* **2001**;58:853–858.
80. **Devanand DP. Folz M. Gorlyn M. Moeller JR. Stern Y. Ebly EM. Hogan DB. Parhad IM.** Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian study on health .
81. **Graham JE. Rockwood K. Beattie BL.** Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* **1997**;349:1793–1796. and aging. *Arch Neurol* **1995**; 52:612–619.
82. **Lopez OL. Becker JT. Jagoust WJ.** Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2006**;77:159-165.
83. **Fabrigoule C. Rouch I. Taberly A.** Cognitive processes in preclinical phase of dementia. *Brain* **1998**;121:135–141.
84. **Jacobs DM. Sano M. Dooneif G. Marder K. Bell KL. Stern Y.** Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* **1995**; 45:317–324.
85. **Grober E. Dickson D. Sliwinski MJ. et al.** Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging* **1999**; 20:573-9.
86. **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**.
87. **DeCarli C.** Mild cognitive impairment: prevalence. prognosis. aetiology. and treatment. *Lancet Neurology* **2003**; 2:15-21.
88. **Golomb J. Kluger A. Garrard P. et al.** Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd. **2001**.
89. **Hachinski V:** Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* **1992**;340:645-648.
90. **Skoog I (2000)** Risk factors for dementia after stroke. Fifth Annual Advances in stroke symposium. Proceedings Highlights. Bermuda. 27-28.
91. Zhou DH. Wang JY. Li J ve ark. (2004) Study on frequency and predictors of dementia after ischemic stroke: the Chongqing stroke study. *J Neurol.* 251:421-427.
92. **Leys D. Henon H. Mackowiak-Cordoliani MA ve ark. (2005)** Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 4:752-759.
93. **Sacco RL. Shi T. Zamanillo MC. Kargman DE:** Predictors of onset and occurrence of dementia after hospitalized cerebral infarctions in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* **1994**; 44:626-634.
94. **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.



[Metni yazın]

95. **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.
96. **Kokmen E. Whisnant JP. O'Fallon WM. Chu CP. Beard CM:** Dementia after ischemic stroke: a population based study in Rochester. Minnesota (1960-1984). *Neurology* **1996**;46:154-159.
97. **Censori B. Manara O. Agostinis C. Camerlingo M. Casto L. Galavotti B. et al:** Dementia after first stroke. *Stroke* **1996**;27:1205-1210.
98. **Chui H:** Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* **2001**;3:40-51.
99. **Leys D. Henon H. Pasquier F:** White matter changes and poststroke dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* **1998**;9 (suppl 1):25-29.
100. **Pohjasvaara T. Erkinjuntti T. Vataja R. Kaste M:** Dementia three months after stroke: Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* **1997**;28:785-792.
101. **Tatemichi TK. Desmond DW. Prohovnik I. Cross DT. Gropen TI. Mohr JP. et al:** Confusion and memory loss from capsular genu infarction: A thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology* **1992**; 42:1966-1979.
102. **Verhey FR. Lodder J. Rozendaal N. Jolles J:** Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology* **1996**; 15:166-172.
103. **Hijdra A (1991)** Vascular dementia. *Neurology In Clinical Practice. The Neurological Disorders. Cilt 2. WG Bradley (Ed). Butterworth-Heinemann. s.1425-1432.*
104. **Hebert R. Brayne C (1995)** Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology. 14:240-257.*
105. **Vermeer SE. Prins ND. den Heijer T. Hofman A. Koudstaal PJ. Breteler MM.** Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* **2003**; 348:1215–22.
106. **Shui HC. Victoroff JI. Margolin D. et al:** Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* **1992**; 42:473-480.
107. **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.
108. **Moroney JT. Bagiella E. Desmond DW. Hachinski VC. Mölsä PK. Gustafson L. et al.** Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology.* **1997**; 49:1096–105.
109. **Rockwood K.** Vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences.* **2002**; pp 23-27.203-4. 203-204. 23-7.
110. **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
111. **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.

[Metni yazın]

112. **Argyriadou S. Melissopoulou H. Krania E. Karagiannidou A. Vlachonicolis I. Lionis C.** Dementia and depression: two frequent disorders of the aged in primary health care in Greece. *Fam Pract* **2001**; 18:87-91.
113. **Richards SS. Hendrie HC.** Diagnosis, management and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist. *Arch Intern Med* **1999**; 159:789-798.
114. **Di Carlo A. Baldereschi M. Amaducci L. Maggi S. Grigoletto F. Scarlato G. et al.** Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc* **2000**; 48:775-782.
115. **Geerlings MI. Jonker C. Bouter LM. Adèr HJ. Schmand B.** Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry* **1999**; 156:531-537.
116. **den Heijer T. Geerlings MI. Hoebeek FE. Hofman A. Koudstaal PJ. Breteler MM.** Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry* **2006**; 63:57-6240.
117. **Colucci M. Cammarata S. Assini A. Croce R. Clerici F. Novello C. et al.** The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **2006**; 13:1374-1377.
118. **McDowell I. Xi G. Lindsay J. Tierney M.** Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29:127-141.
119. **Perry RJ. Watson P. Hodges JR (2000)** The nature of attention dysfunction in early Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologica*. 38: 252-271.
120. **Almkvist O (1996)** Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand Suppl*. 165: 63-71.
121. **Helmes E. Ostbye T (2002)** Beyond memory impairment cognitive changes in Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 17: 179-193.
122. **Peters. F. Collette. F. Degueldre. C. et al.** The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain* **2009**; 132:1833.
123. **Pasquier F (1999)** Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *J Neurol*. 246 (1): 6-15.
124. **Can H (2004)** Farklı Bellek Türlerinin Alzheimer Hastalığının Klinik Evrelerine Göre Değişimi Ankara: Hacettepe Üniversitesi.
125. **Bennett DA. Wilson RS. Schneider JA. Evans DA. Beckett LA. Aggarwal NT. Barnes LL. Fox JH. Bach J (2002)** Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 59. 198-205.
126. **DeCarli C (2003)** Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2. 15-21.
127. **Davis KL. Mohs RC. Marin D. et al.** Cholinergic markers in elderly patient with early sign of Alzheimer disease. *JAMA* **1999**; 281:1401-6.
128. **Grundman M. Petersen RC. Ferris SH. et al.** Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* **2004**; 61:59-66.
129. **Ritchie. K. Touchon. J.** Prodromal cognitive disorder in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. **2000**; 14: 556-563.

[Metni yazın]

130. **Wahlund L-O. Pihlstrand E. Eriksdotter Jonhagen M.** Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand* **2003**; 107(Suppl. 179): 21–2.
131. **Johansson B. Zarit SH.** Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry* **1997**;12:53–59.
132. **Small BJ. Fratiglioni L. Viitanen M. Winblad B. Backman L.** The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: 3- and 6-year follow-up of a population based sample. *Arch Neurol* **2000**; 57:839–844.
133. **Bozoki A. Giordani B. Heidebrink JL. Berent S. Foster NL.** Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* **2001**; 58:411–416
134. **Luis CA. Barker WW. Loewenstein DA.** Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment . A Preliminary report . *Dement Geriatr Cogn Disord* **2004**; 18:307 313.
135. **Maruf P. Collie A. Darby D.** Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2004**.18:342-348.
136. **Palmer K. Wang H-X. Backman L. Winblad B. Fratiglioni L.** Differential evolution in non demented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* **2002**;159:436–442.
137. **Wolf H. Jelic V. Gertz H-J. Nordberg A. Julin P. Wahlund LO.** A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* **2003**; 107:52-76.
138. **Helkala EL. Koivisto K. Hanninen T.** Stability of age-associated memory impairment during a longitudinal population-based study. *J Am Geriatr Soc* **1997**;45:120–122.
139. **Mark A. Lovell .** Sanders-Brown Center on Aging and Alzheimer's Disease Center. Department of Chemistry. University of Kentucky. Lexington. Kentucky. USA. *Journal of Alzheimer's Disease* 19 (2010) 219 DOI 10.3233/JAD-2010-1263.
140. **Palmer K. Berger AK. Monastero R ve ark.** Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:1596-602
141. **Fuh JL. Wang SJ. Cummings JL.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2005;76:1337-41. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia-Srikanth S. Nagaraja AV. Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency. relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease. vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* 2005;15;236:43-8.
142. The Effect of Cognitive Decline and Neuropsychiatric Symptoms on Activities of Daily Living in the Dementia Patients. **Aynur OZGE. Osman OZGUR YALIN. Hakan KALEAĞASI. Seda BAYRAM. Çiğdem KUDAKLI.** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Noroloji Anabilim Dalı ve \*Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü. Mersin. Türkiye
143. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease **Reisa A. Sperlinga. Paul S. Aisenb. Laurel A. Beckett. David A. Bennett. Suzanne Craft. Anne M. Fagan. Takeshi Iwatsubo. Clifford R. Jack. Jr. Jeffrey Kaye. Thomas J. Montine. Denise C. Park. Eric M. Reiman. Christopher C. Rowem. Eric Siemers. Yaakov Stern. Kristine Yaffe. Maria C. Carrillo. Bill Thies. Marcelle Morrison-Bogoradz. Molly V. Wagster. Creighton H. Phelps.** *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 280–292).

[Metni yazın]

## 8.SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|             |   |
|-------------|---|
| ABD:        | :Amerika Birleşik Devletleri  |
| ADDTC:      | :Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers   |
| AH:         | :Alzheimer Hastalığı  |
| ALS         | : Amiyotirfik Lateral Skleroz   |
| APOE        | :Apolipoprotein E   |
| APP         | :Amiloid Prekürsör Protein  |
| BCRS        | :Kısa Kognitif Derecelendirme Ölçeği  |
| BDS         | :Blessed Demans Skalası   |
| BOS         | :Beyin Omurilik Sıvısı  |
| BT          | :Bilgisayarlı Tomografi   |
| CADASIL     | :Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökoensefalopati)           |
| CDR         | :Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği(Clinical Dementia Rating Scale)  |
| DSM-IV      | : Tanısal ve Sayımsal El Kitabı(Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. Fourth Edition)   |
| EEG         | :Elektroensefalografi   |
| EGYA        | :Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri   |
| FAST        | :Fonksiyonel Değerlendirme Evrelendirmesi   |
| GDS. GBO    | : Global Deterioration Scale. Global Bozulma Ölçeği   |
| HIS         | :Hachinski iskemik skalası  |
| HIV         | :Human Immunodeficiency Virus. İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü  |
| HKB         | :Hafif Kognitif Bozukluk  |
| ICD-10      | :International Classification of Diseases   |
| MAP $\tau$  | :Hiperfosforile mikrotübül-ilişkili protein $\tau$  |
| MID         | : Multi-infarkt Demans  |
| MMSE        | :Eğitimsiz Minimental Test  |
| MRG         | :Magnetik Rezonans Görüntüleme  |
| NFY         | :Nörofibriler yumak   |
| NINCDS-ARDA | : Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği(National Institute of Neurological and |

[Metni yazın]

Communicative Disorders and Stroke -Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

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

NMDA :N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti

NPI :Nöropsikolojik Envanter

PET :Pozitron emisyon tomografi

PHF :Paired Helical Filament

PSEN1 :Pesenilin 1

PSEN2 :Presenilin 2

SÇT :Saat Çizme Testi

SPECT :Single Photon Emission Computerized Tomography

VaD :Vasküler Demans

VKA :Vasküler Kognitif Azalma

WHO :World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

[Metni yazın]

## 9.ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

### ŞEKİL

Sayfa No

Şekil 1. (Alzheimer Hastalığı Gelişim Evreleri)

Şekil 2. (Nörofibriler Yumaklar)

Şekil 3. (Amiloid Plaklar)

Şekil 4.(Nörodejeneratif AH'nda patofizyolojik olaylar)

Şekil 5. (Alzheimer Hastalığı Klinik Seyri)

Şekil 6. (Demans Skorlama Testleri)

### GRAFİK

Sayfa No

Grafik 1.HKB grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması

Grafik 2.HKB grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası ileri sayı menzili test skorları kıyaslaması

Grafik 3.HKB grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası geri sayı menzili test skorları kıyaslaması

Grafik 4.HKB grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası NPI test skorları kıyaslaması

Grafik5. AH grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması

Grafik 6. AH grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası ileri sayı menzili skorları kıyaslaması

Grafik 7. AH grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması

Grafik 8. AH grubunda başlangıç ve 2.vizit sonrası NPI test skorları kıyaslaması

Grafik 9. VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması

Grafik 10.VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası ileri sayı menzili skorları kıyaslaması

Grafik 11. VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması

Grafik 12. VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası NPI skorları kıyaslaması

Grafik 13.Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası saat çizme test skorları kıyaslaması

Grafik 14. Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası ileri sayı menzili test skorları kıyaslaması

[Metni yazın]

Grafik 15.Sağlıklı Kontrol grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası geri sayı menzili skorları kıyaslaması

Grafik 16.Sağlıklı kontrol grubunda başlangıç ve 2. vizit sonrası NPI test skorları kıyaslaması

Grafik 17. Alzheimer hastalığı grubunda başlangıç ve 2. vizit CDR test skorları kıyaslaması

Grafik 18. HKB grubunda başlangıç ve 2. vizit CDR test skorları kıyaslaması

Grafik 19. VaD grubunda başlangıç ve 2. vizit CDR test skorları kıyaslaması

Grafik 20. HKB tanısı alan ve takiplerinde AH grubuna giren hastalarda bu dönüşümün belirleyicilerini gösteren Ağaç grafiği

Grafik 21 . HKB tanısı alan ve AH tanısına dönüşümde tanısal değeri olan parametreler

[Metni yazın]

## 10. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 Demans nedenlerinin sınıflandırılması

Tablo 2. Alzheimer Hastalığı Klinik evreleri

Tablo 3. Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular

Tablo 4. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri

Tablo 5. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri

Tablo 6. HKB için önerilen Peterson Kriterleri

Tablo 7. Modifiye Hachinski İskemi Skalası

Tablo 8. Muhtemel vasküler demans tanısı için NINDS-AIREN Kriterleri

Tablo 9. Vasküler Demans Alt Tipleri

Tablo 10. Hastalar ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri

Tablo 11. Çalışma Gruplarının Başvurudaki Klinik Özellikleri

Tablo 12. Çalışma gruplarının kognitif değerlendirme skorlarının dağılımı

Tablo 13. Çalışma gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirme ve global değerlendirme sonuçları

Tablo 14. HKB grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri

Tablo 15. AH grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri

Tablo 16. VaD grubunda izlemde saptanan klinik değişim özellikleri

Tablo 17. Sağlıklı kontrollerde izlemde saptanan klinik değişim özellikleri

Tablo 18. Çalışma gruplarının nöropsikiyatrik envanter ve klinik evreleme ölçeklerinin takip süresince değişimi

Tablo 19. Tanısı değişmeyen gruplarda hastaların AH ve HKB tanısı almasında belirleyici olan parametreler

Tablo 20. HKB tanısı alan ve 2. ziyaret sonrası AH tanısına dönüşümde etkili olan parametreler

Tablo 21. Kadın ve erkek cinsiyet başlangıç ve 2. ziyaret sonrası MMSE test skorları analizi