

TC
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Hadiye ŞİRİN

**ALZHEİMER DEMANSLI OLGULARDA YÜRÜTÜCÜ
İŞLEV BOZUKLUKLARININ GRAFOMOTOR
DİZİLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.HABİBE ÖZOĞLAN

TEZ DANIŞMASI
PROF.DR.DİLEK EVYAPAN AKKUŞ

İZMİR 2013

TC
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Hadiye ŞİRİN

**ALZHEİMER DEMANSLI OLGULARDA YÜRÜTÜCÜ
İŞLEV BOZUKLUKLARININ GRAFOMOTOR
DİZİLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.HABİBE ÖZOĞLAN

TEZ DANIŞMASI
PROF.DR.DİLEK EVYAPAN AKKUŞ

İZMİR 2013

TEŐEKKÖR

Tezimin planlanması ve gerçekleştirilmesindeki katkıları, her aşamasında verdiği sonsuz desteğinden dolayı öncelikle saygıdeğer hocam Prof.Dr. Dilek EVYAPAN AKKUŞ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim ve nörolog olmam için emek veren EÜTF Nöroloji AD'ndaki saygıdeğer ve sevgili hocalarıma;

Bu süreci benimle paylaşan asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan ve destek veren ailemin bütün üyelerine;

Mesafeleri hiçe sayarak yanımda olan sevgili eşim Mehmet ÖZOĞLAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Habibe ÖZOĞLAN

ALZHEİMER DEMANSLI OLGULARDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEV BOZUKLUKLARININ GRAFOMOTOR DİZİLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular	2
2.2 Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi	6
2.3 Alzheimer Tipi Demansın Ayırıcı Tanısı.....	10
2.4 Alzheimer Hastalığında Kognitif Durum Değerlendirmesi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Olgular.....	19
3.2 Nöropsikolojik Değerlendirme.....	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	55
6. ÖZET.....	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlı popülasyonun arttığı toplumlarda en sık demans nedeni, tüm demansların %50-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığıdır. 65 yaş civarında sıklığı %6-10 arasında değişmektedir. Alzheimer hastalığının sıklığı, 60 yaş üzerinde her beş yılda ikiye katlanmaktadır. Patolojik olarak tüm beyinde atrofi, sulkuslarda genişleme, frontotemporal alanlarda ve parahipokampal giruslarda en belirgin olmak üzere giruslarda küçülme ve doku kaybına bağlı olarak ventrikül genişlemesi gözlenir. Mikroskopik bulgular arasında hücre içinde yerleşmiş nörofibriler yumaklar, hücre dışında yerleşmiş senil plaklar, granülovaküoler dejenerasyon, nöron kaybı ve amiloid anjiopatisi yer alır. İlk olarak hipokampal korteks etkilendiğinden bellek işlevi bozulur. Dejenerasyonun ilerlemesi ile, prefrontal korteks etkilenmesine bağlı olarak karmaşık dikkat ve yürütücü işlevler de bozulur.

Yürütücü işlevlerin, normal yaşlı kişilerde fiziksel aktivite ile korele olduğu; daha iyi düzeyde yürütücü işlevlere sahip bireylerin daha bağımsız bir yaşam sürdürebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca, Alzheimer olgularında yapılan çalışmalar, yürütücü işlev bozukluğunun prognostik bir değere sahip olduğunu ve bozukluk varlığında günlük yaşam aktivitelerinin de belirgin biçimde etkilendiğini ortaya koymuştur.

Alzheimer demansının her evresinde kolayca uygulanabilecek testlerin geliştirilmesi, hem tarama amaçlı uygulamaya uygun araçlar olarak kullanılabilmesi, hem de uygulayıcı ve hasta konforunun sağlanması yönünden önemlidir. Bu tür testler, gelecekte minimal kognitif defisit ve diğer kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde de kullanım alanına sahip olacaktır.

Grafomotor Diziler basit ve yatak başında uygulanabilen nöropsikolojik testlerdir. Bununla birlikte, nonverbal akıcılık, mental fleksibilite ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevleri gerektirdiğinden, frontal işlevlere oldukça duyarlı değerlendirme araçlarıdır.

Bu çalışmada Alzheimer demanslı olgularda ve normal kontrol olgularında, Luria Dizileri ve orijinal olarak geliştirilmiş Grafomotor Diziler kullanılarak, bu testlerin yürütücü işlev bozukluğunu belirlemedeki duyarlılıklarını saptamak ve standart olarak uygulanan Frontal Değerlendirme Bataryası ile korelasyonunu belirlemek hedeflenmiştir.

Literatürde grafomotor dizilerin tanı aracı olarak kullanıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır ve demans ile ilgili ayrıntılı bir araştırma bulunmamaktadır. Az sayıdaki çalışmada kullanılan diziler basit karakterdedir ve puanlama sistemi konusunda bir görüş birliği oluşmamıştır. Orijinal olarak tasarladığımız grafomotor dizilerden oluşan geniş bir bataryanın ortaya konması ve puanlama sistemi geliştirilmesi yönünden, çalışmamız özgün bir araştırma projesidir.

Bu çalışmada normal kontrollerle karşılaştırıldığında, Alzheimer hastalığı olgularında Luria Dizileri ve orijinal olarak geliştirilmiş Grafomotor Dizilerin yürütücü işlev bozukluklarını saptamada etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Alzheimer hastalığı (AH) demansın en sık nedenidir.¹ İlerleyici kognitif yıkım ilk olarak medial temporal lobda görülen patolojik tutulum sonucu bellek yıkımı ile başlamaktadır. Neokortikal tutulum ile birlikte daha sonra diğer bilişsel işlevlerdeki bozukluklar da tabloya eklenmektedir.² Alzheimer hastalığının nöropatolojik değişiklikleri; diffüz ekstrasellüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intrasellüler nörofibriler yumaklardır. Bu temel patolojiye sıklıkla reaktif mikrogliozis, nöron ve sinapsların kaybı eşlik etmektedir.³ Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik değişikliklerin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır.⁴

2.1 ALZHEİMER HASTALIĞINDA EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK BULGULAR:

EPİDEMİYOLOJİ

Alzheimer hastalığı, demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır.⁵ Yıllık insidans ve prevalansı yaş ile birlikte çarpıcı bir şekilde artmaktadır.⁶ İnsidans oranları 65-69 yaş grubu hastalar arasında yaklaşık olarak %0,4 iken, 90 yaş civarında %10'lara çıkabilmektedir.^{6,7} Alzheimer hastalığının prevalansı ise 65 yaşından sonra her 5 yılda bir, iki katına çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzerindeki her on kişiden birinde, 85 yaş ve üzerinde ise üç kişiden birinde demansiyel bulguların ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{6,8}

Dünyada yirmi beş milyondan fazla Alzheimer hastasının bulunduğu ve her yıl beş milyon yeni hastanın bu sayıya eklendiği düşünülmektedir.^{6,7,8} 2050 yılında AH prevalansının dört katına çıkarak, 106,8 milyona ulaşacağı düşünülmektedir.⁹ Çalışmalarda 75 yaş ve altı kişilerde AH insidansı nispeten benzer olarak bulunurken, ileri yaş gruplarında insidans oranları değişiklik gösterebilmektedir. Bu oranların coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişebileceği de düşünülmektedir.⁴ Bazı çalışmalarda insidansın 90 yaşından sonra azaldığı bildirilse de, yapılan son istatistiksel analizler bunun yetersiz veri kaynaklı olabileceğini, gerçekte demans insidansının artmaya devam ettiğini göstermektedir.^{8,10}

Yeterli veri bulunmamakla birlikte, Alzheimer hastalarının yaklaşık olarak %60 kadarının gelişmiş ülkelerde yaşadığı bilinmektedir.⁷ Düşük ve orta gelirli ülkelerde, ileri yaş nüfusunun artması ile birlikte AH olgu sayısında artış beklenmektedir.¹¹ Yapılan bir çalışmada %48 kadar hastanın Asya kıtasında yaşadığı, 2050 yılında ise bu oranın %59'lara çıkabileceği bildirilmektedir.⁹ Avrupa, Kuzey Amerika gibi ülkelerde %80-190 oranında; Latin Amerika, Hindistan, Çin, Kuzey Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde %300'den daha fazla oranda demanslı hasta sayısında artış beklenmektedir.^{6,7} Kuzey Amerika (%6,4) ve batı Avrupa'da (%5,4) demans yüksek prevalansda görülmekte, bunu Latin Amerika (%4,9), Çin ve batı Pasifik komşuları (%4) izlemektedir. Bununla birlikte yıllık demans insidansı oranları kuzey Amerika'da %10,5, batı Avrupa'da %8,8, Latin Amerikada %9,2, Çin ve komşu batı Pasifik bölgelerinde ise %8,0 olarak tahmin edilmektedir.⁷ İstanbul'un Kadıköy ilçesinde yapılan bir çalışmada, batı ülkeleri ile benzer olarak, Türk popülasyonunda 70 yaş üzerinde olası AH prevalansı %11, demans prevalansı ise %20 olarak bulunmuştur.¹²

Alzheimer hastalığında fiziksel aktivitenin azalması ile yaşam kalitesi etkilenmekte ve yaşam beklentisi azalmaktadır. Alzheimer hastalığı gelişmiş ülkelerde evde bakım hizmeti gerektiren hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. 60 yaş ve üstü Alzheimer hastalarında özürlülük, inme, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklardan daha yüksek oranda görülmektedir.⁶ Epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ülkelerde AH'nın, kötü seyrinden dolayı, malign tümörler kadar

evde bakım hizmeti gerektirdiği gösterilmiştir.¹³ Uzun süreli takip çalışmaları AH'nda mortalite ve morbiditenin yüksek oranda olduğunu göstermektedir.¹⁴ 2000-2008 yılları arasında kalp hastalıkları, inme ve prostat kanserinden ölüm oranlarında sırası ile %13, %20 ve %8 düşüş saptanırken, AH'nda %66 oranında artış gözlenmiştir.¹⁵ Alzheimer hastalığının 2008 yılındaki toplam maliyeti sadece Avrupa'da 177 milyar dolardan fazladır. Demanslı hastanın yıllık bakım maliyeti, yaklaşık 20.000 dolar olarak tahmin edilmektedir ve bu rakam, kanser veya kardiyovasküler hastalık tanısı olan hasta grubunun bakımı için gerekli miktardan fazladır.¹⁶

Alzheimer hastalığı sürekli bakım ve tedavi gerektirdiğinden, aileler ve toplumlar için ekonomik yönden ağır bir maliyete neden olmaktadır. Bu nedenle bu dejeneratif hastalığın kontrolü için koruyucu, tanı koyucu ve tedavi edici önlemlerin acilen alınması gerekmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Alzheimer hastalığının klinik özelliklerinin bilinmesi, tanı ve izlem açısından önemlidir. Alzheimer hastalığı çoğunlukla 65-70 yaşında başlayan, yavaş ilerleme gösteren, sinsiz başlangıçlı bir hastalıktır. Epizodik bellek, dil, adlandırma, görsel-uzamsal ve yürütücü işlevlerde ilerleyici yıkım ile karakterizedir.¹⁷ Histopatolojik olarak AH ve senil demanslı hastaların beyinlerinde plak ve yumaklar temel yapıyı oluşturmaktadır. Aslında plak ve yumakların yoğunluğuna bakılarak ileri yaş Alzheimer hastalarını aynı yaş grubundaki demansı olmayan hastalardan ayırmak zordur.³ Alzheimer hastalığı bulunan genç olgularda, ileri yaş Alzheimer hastalarına göre hastalığın şiddeti ile plak ve yumakların yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.¹⁸ Bilişsel yıkım, plak ve yumakların yoğunluğu ve kolinerjik defisitler senil demansa göre, erken başlangıçlı AH'nda daha belirgin olarak görülmektedir.¹⁹ Ancak bu veriler, erken başlangıçlı AH ile senil demansın ayrı birer hastalık ya da yoğun bir yaşlanma sürecinin bir uzantısı olup olmadıkları konusunda yeterli değildir.²⁰

Alzheimer hastalığında nörodejenerasyonun klinik belirtilerden 20-30 yıl önce başladığı düşünülmektedir.²¹ Bu prelinik evrede plak ve yumakların yoğunluğunun artışı ile birlikte ilk belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu evre sıklıkla hafif bilişsel bozukluk (HBB) olarak adlandırılır. Hastaların bellek kaybı yaş ve eğitime göre düzenlenmiş özel testlerle saptanmaktadır.²² Hafif bilişsel bozukluk etiyolojik olarak heterojen bir kavramdır. Hafif bilişsel bozukluk bulunan birçok hasta, AH'nın prodromal döneminde, normal bir yaşlanma sürecinin başlangıcında ya da vasküler demans olarak karşımıza çıkabilmektedir.¹¹ Bellek yıkımı ön planda olan HBB'un (amnestik HBB) normal yaşlanma süreci ile AH arasında bir geçiş dönemi olabileceği düşünülmektedir.²² Buna rağmen, amnestik HBB tanısı alan hastaların beyinlerinin incelenmesi sonucunda AH'nın erken evre nöropatolojik değişiklikleri ile uyumlu bulgular saptanmıştır ve aslında HBB'un erken evre Alzheimer hastalığını temsil ettiği düşünülmektedir.^{23,24} Hafif bilişsel bozukluk bulunan hastalarda AH'na dönüşme oranı %10-15'dir.^{22,25}

Alzheimer hastalığında en sıklıkla yeni bilgileri hatırlama yeteneğinde azalma görülür. Dejenerasyonun artışı ile birlikte hastalarda farklı bulgular da ortaya çıkmaktadır. Hastaların hafif evreden orta ve şiddetli evreye ilerleme süreçleri farklılık göstermektedir. Hastalık ilerledikçe bilişsel ve fonksiyonel yeteneklerde azalma meydana gelmektedir. Aşağıdaki bulgular AH'nin uyarıcı belirtileridir:¹⁵

- Günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bellek kaybı
- Planlama ve problem çözme yeteneğinde azalma

- Ev ya da işte yapılması gereken işleri yerine getirememe
- Yer, zaman kavramlarının karıştırılması
- Görsel-uzamsal algıda azalma
- Konuşma ve yazı yazarken sözcük bulmada güçlük
- Objelerin yerlerini değiştirme ve yanlış yere koyma
- Yargılama yeteneğinde azalma
- İş ya da sosyal aktivitelerde azalma
- Duygudurum ve kişilik değişiklikleri

İlerlemiş AH'nda hastalar yıkanma, yemek yeme gibi günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmek için yardıma ihtiyaç duyarlar. Hastalığın son aşamasında ise, çevresindeki sevdikleri kişileri tanıyamayabilir ve yatağa bağımlı hale gelebilirler.^{2,26} Hareket kısıtlılığının artması ile birlikte Alzheimer hastaları pnömoni gibi enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelirler. Alzheimer hastalığında vasküler hastalıkların varlığı ölüm riskini artırabilmektedir. En sık ölüm nedeni ise pnömonidir.²⁷

Alzheimer hastalığında evreleme sıklıkla Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) ile yapılmaktadır. Global Bozulma Ölçeği evreleri 1-7 arasındadır. GDS-1, hiç yakınması ve bulgusu olmayan yaşlı bireyleri; GDS-2, yaşla ilişkili bellek bozukluğunu; GDS-3, hafif bilişsel bozukluk olgularını; GDS 4-5-6-7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır demansı olan hastaları içermektedir.²⁸

Klinikte yaygın olarak kullanılan bir diğer ölçek olan CDR ise 0-3 arasında değerlendirilir. CDR 0, yaşla ilişkili bellek bozukluğunu da içeren normal yaşlılığı; CDR 1, 2 ve 3 ise hafif, orta ve ağır evre demansiyel süreçleri kapsamaktadır.²⁹ Şu anda kullanılmakta olan kriterlerden farklı olarak Alzheimer Birliği'nin yayınladığı 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures adlı rapor ise AH'nı prelinik AH, AH öncesi hafif bilişsel bozukluk dönemi ve AH'nın demans dönemi olmak üzere üç evreye ayırmaktadır. Bu evrelendirme şu anda kullanılmakta olan evrelemeden farklı olarak AH'nın hafif/erken evreden önce başladığını belirtmektedir. Yeni teknikler yardımı ile hafif/erken evre AH'ndan önce meydana gelen AH ile ilişkili beyin değişiklikleri saptanabilmektedir. Beyindeki bu çok erken değişiklikler saptandığında, yeni kriterler de kullanılarak, hastanın prelinik AH veya AH öncesi HBB sürecinde olup olmadığı hakkında daha kolay bilgi sahibi olunabilecektir. Üçüncü evre olan AH'nın demans dönemi ise bugün açıklandığı biçimde, hafif/erken evreden, şiddetli/ileri evreye kadar olan evreleri kapsamaktadır.^{1c}

PREKLİNİK ALZHEİMER HASTALIĞI

Bu evrede, hastalarda henüz bellek kaybı olmadan, beyin, serebrospinal sıvı ve/veya kanda hastalığın erken dönem belirtilerini gösterebilecek ölçülebilir değerler saptanabilmektedir. Bu prelinik veya presemptomatik evre AH'nda, hastalık belirtileri ortaya çıkmadan 20 yıldan daha fazla süre önce, beyinde değişiklikler ortaya çıkabilmektedir.²¹

ALZHEİMER HASTALIĞI ÖNCESİ HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

Hafif bilişsel bozukluk bulunan olguların bilişsel yeteneklerinde kendileri, aileleri ya da arkadaşları tarafından fark edilebilen, hafif, fakat testler ile tespit edilebilir değişiklikler olmasına rağmen, bu bozukluklar hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilememektedir. Bu olgular Global Bozulma Ölçeği'nde 2 ya da 3 puan alırlar. Çalışmalarda 65 yaş ve üzeri popülasyonda %10-20 oranında HBB saptanmıştır.³⁰⁻³² Hafif bilişsel bozukluk bulunan olguların %15'inin, demans gelişme riskinden dolayı

doktora kontrole gittiği tahmin edilmektedir. Kontrole giden hastaların yaklaşık yarısında 3-4 yıl içinde demans gelişmektedir.

Kaygıları nedeniyle doktora gitmeyen toplumdaki örneklemeden seçilmiş HBB olgularında tahmini rakamlar daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu olgular için ilerleme hızı yılda %10'a kadar ulaşmaktadır.³³ Ayrıca bilişsel yetilerdeki azalma bellek yıkımı ön planda olan HBB olgularında, bellek bozukluğu ön planda olmayanlara göre daha belirgindir. Bir yıl süresince HBB bulunan olgulara bakıldığında bilişsel olarak stabil oldukları, hatta bellek yıkımı olmayan olgularda bilişsel yetilerde düzelme olduğu gözlenmiştir.³⁴ Hafif bilişsel bozukluk olgularının neden bazılarında demans gelişip, bazılarında gelişmediği henüz net değildir. Bu olgularda demans bulguları gelişmeye başladığında, aslında HBB'un ayrı bir dönem olmadığı, demansın erken evresi olduğu düşünülmektedir.^{30,33,34} Yeni kriterler HBB olan olgularda AH gelişme riski yüksek olanları ortaya çıkarabilmek için, hastaların beyinlerinde patolojik değişiklikler olup olmadığını gösteren biyokimyasal testlerin gerekliliğini savunmaktadır. Eğer beyinde, serebrospinal sıvıda ya da kanda AH ile ilgili patolojik süreçlerin varlığı saptanabilirse, bu evrenin AH'nın demans dönemini düşündürmesi gerektiği bildirilmektedir.¹⁵

ALZHEİMER HASTALIĞININ DEMANS DÖNEMİ

Bu evre AH'nın neden olduğu, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bellek, dikkat ve davranışsal bozukluklar ile karakterizedir. Pratik açıdan hastalık hafif, orta ve ileri evre olmak üzere 3 döneme ayrılabilir:

1) Hafif Evre Alzheimer Hastalığı: Mini-mental skor değeri 20-25 arasındadır. GDS 4 ve CDR 1'e karşılık gelir. Genellikle yakın geçmişteki olaylar ile ilgili bellek kaybı, yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlük, zaman ve yer oryantasyon bozukluğu, isimleri unutma, sözcük bulmada güçlük, nesneleri koyduğu yeri unutma, iş verimliliğinde azalma, alışveriş yapmada güçlük, günlük yaşam aktivitelerinde azalma dikkat çekicidir.^{2,26}

2) Orta Evre Alzheimer Hastalığı: Mini-mental skor değeri 10-19 arasındadır. Klinik olarak GDS 5 ve CDR2'ye denk gelmektedir. Bellekteki bozulma daha belirgindir. Günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesinde belirgin bozulma, dışarı yalnız çıkamama, lisan sorunları, praksi ve gnozi bozuklukları, hezeyan, halüsinasyon gibi davranışsal sorunlar, giyinme ve yıkanma sırasında başkasının yardımına ihtiyaç duyma sıklığıdır.^{2,35}

3) İleri Evre Alzheimer Hastalığı: Mini-mental skor değeri 0-9 arasındadır. GDS 6-7 ve CDR 3 olarak evrelenir. Hasta günlük yaşam aktiviteleri için tamamen bağımlı hale gelir. Bellek iyice bozulmuştur; konuşma kısa cümleler ya da sözcüklerin tekrarı şeklindedir. Davranış bozuklukları daha belirginleşir. Yutma kusuru, idrar-gaita inkontinansı, motor kayıplar ile hasta yatağa bağımlı hale gelir.^{2,36}

ALZHEİMER HASTALIĞINDA DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLAR

Hasta yakınları bellek ve bilişsel yetilerdeki azalmadan çok, sıklıkla birtakım davranışsal belirtiler (psikoz, agresyon ve ajitasyon gibi) ve duygudurum bozuklukları (depresyon) ile ilgili semptomlar ile baş etmenin zorluklarından yakınmaktadır. Psikotik belirtiler (halüsinasyonlar, hezeyanlar gibi), yerinde duramama, saldırgan davranışlar ve psikomotor ajitasyon AH'nda sık olarak görülmekle birlikte bütün hastalarda görülmeyebilir.¹⁷ Bu davranış bozukluklarının farklı genetik komponentleri olabileceği düşünülmektedir.³⁷

a) Depresif belirtiler (üzüntü, karamsarlık, yaşamdan zevk alamama, anksiyete) AH'nda %40-50 oranında görülür. Bazı çalışmalarda, öncesinde depresyonu olan hastalarda AH ya da HBB gelişme riskinin arttığı; bazı çalışmalarda ise bununla ilgili bir bağlantı olmadığı belirtilmiştir.^{38,39} Bu durumun, depresyonun vasküler yollar ile hipokampus ya da hipotalamo-pituiter-adrenal aks üzerine olan etkileri sonucu gelişebileceği düşünülmektedir.^{4,20,40} DSM-IV kriterlerine göre belirlenmiş olan major depresyon ise daha az sıklıkta ve %15 hastada görülür.²⁷ Bununla birlikte major depresyon görülme prevalansı AH'nın ileri evrelerinde azalmaktadır.⁴¹ Alzheimer hastalığı ile birlikte görülen depresyonun hastalığa karşı gelişen psikolojik tepkiden çok, nörolojik hasarın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir.³⁷ Depresyonun eşlik ettiği AH'nda fronto-temporo-subkortikal bölgede patoloji (aminerjik nukleus) daha sık olarak görülmektedir. Major depresyon varlığının AH'nda ölüm riskini artırdığı düşünülmektedir.⁴²⁻⁴⁴

b) Psikotik davranış bozuklukları (halüsinasyonlar ve delüzyonlar) AH'nda %30'dan fazla oranda görülmektedir.³⁰ Psikotik bulgular, hastalığın ilerlemesine yol açabilmesi ve evde bakım hizmetlerini gerektirmesi açısından önemlidir.⁴⁵ Nörogörüntüleme yöntemleri ile psikozun çoğunlukla temporal ve frontal lob tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁴² Nöropatolojik çalışmalarda frontotemporal bölge tutulumu ile birlikte olan psikozlu hastalarda AH patolojisi daha sık görülmüştür.⁴⁶

Bir çalışmada psikoz eşlik eden AH olgularının hasta yakınlarında, psikozu olmayan AH olgularının yakınlarına göre daha yüksek oranda psikoz saptandığı bildirilmiştir.⁴⁷

c) Ajitasyon ve agresyon AH'nda sıkıntı verici bir durumdur. Hastalarda nörogörüntüleme yöntemleri ile orbitofrontal bölgede belirgin hasar saptanmıştır. Ajitasyon ve agresyonu olan hastalar daha yoğun şekilde evde hemşire bakımı ve psikiyatrik tedavi gerektirmektedirler.⁴⁵

ALZHEİMER HASTALIĞININ HASTA YAKINLARI VE BAKIMVERENLER ÜZERİNE OLAN PSİKOLOJİK ETKİLERİ

Nöropsikiyatrik envanter ve bakım veren yükü envanteri ile hasta yakınları ve hasta ile birlikte yaşayan bireyler üzerine olan psikolojik etkiler değerlendirilebilmektedir.⁴⁸ Bilişsel kayıptan ziyade ajitasyon, disfori, iritabilite, delüzyonlar ve apati gibi nöropsikiyatrik bulguların eşlik etmesi halinde, hasta yakınları ve bakımverenler üzerindeki stresin daha da arttığı belirlenmiştir.⁴⁹

2.2 ALZHEİMER HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Alzheimer hastalığının patogenezi ile ilgili bilginin artışında, hastalığın patolojik bulguları yol gösterici olmuştur. Makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampustaki diffüz atrofidir.⁵⁰ Histopatolojik olarak ise hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli nöritik (amiloid) plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp, ayrıca Meynert'in bazal nukleusu, hipokampus ve asosiyasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı klasik bulgular olarak bilinmektedir. Alzheimer hastalığı bir proteinopatidir.⁵¹ Hatalı kesilmiş proteinlerin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan patoloji, oksidatif ve inflamatuvar hasara, sinaptik fonksiyon bozukluğu ve enerji yoksunluğuna neden olmaktadır.⁵² Hastalığın ana patolojik belirteçleri amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır.^{50,51}

1. ALZHEİMER HASTALIĞINDA PROTEİN BİRİKİMİ VE AMİLOİD HİPOTEZİ

Amiloid plakların ana bileşeni olan β -amiloid peptid (40-42 amino asit içerir) büyük bir membran proteini olan ve 19. kromozomda kodlanan amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolitik enzimlerce kesilmesi sonucu oluşmaktadır. Amiloid prekürsör proteinin de hücre içi karboksi ucu, membran içinde seyreden 28 amino asitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu vardır. Amiloid prekürsör protein bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere α , β ve γ sekretaz adları verilir. α -sekretaz APP'yi amiloid β 'nin yaklaşık olarak ortasından keserken, diğer iki enzim (β ve γ -sekretazlar), APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksi ucundan (γ -sekretaz) böler ve son ürün olarak amiloid β oluşur. Oluşan amiloid β peptidleri 40 ya da 42 amino asit uzunluğundadır. Bunlardan daha fazla amiloidojenik olanı 42 amino asitlik formdur. Amiloid β 40 monomerleri agregre olmaya eğilimlidirler; monomerler daha sağlam yapıdaki 2-6 peptidlik oligomerlere dönüşmekte ve ekstrasellüler ortamda birikmektedirler. Beta amiloid suda çözünmeyen fibriler forma da evrilmektedir. Bunları izleyerek, amiloid β diffüz plaklar halinde agregre olmakta ve yoğun nöritik plaklara dönüşmektedir. Ailesel AH olgularında başlıca 3 gen tanımlanmıştır (APP, Presenilin I ve Presenilin II). Amiloid prekürsör protein geni 21. kromozomda kodlanmıştır. Presenilin I ve Presenilin II genleri γ -sekretazın katalitik subüniti olan presenilini kodlarlar. Her üç gende de çok sayıda mutasyon bildirilmiştir. Amiloid β birikimini takiben tau agregasyonu başlar.^{50,51}

2. TAU HİPERFOSFORİLYASYONU VE NÖROFİBRİLER YUMAK OLUŞUMU

Tau fizyolojik süreçlerde mikrotubulleri stabilize ederek hücrenin yapısal olarak sağlamlığını sağlayan ve aksonlarda bulunan çözünür bir proteindir. Alzheimer hastalığında ve taupatiler adı verilen bir grup nörodejeneratif hastalıkta tau hiperfosforilasyonu ve agregasyonu ile çözünmez bir yapıya dönüşür. Mikrotubul yapısı bozulur ve filamentöz inklüzyonlar biçiminde piramidal nöronlarda nörofibriler yumaklar oluşur.^{52,53} Nörofibriler yumakların sayıca fazlalığı AH'nın kliniğinin ağırlığı ile ilişkilidir. Amiloid β oligomerleri gibi sitotoksik özellikte olan yumaklar aksonal transportu bozarlar.⁵⁴⁻⁵⁶ Nörofibriler yumak patolojisi arttıkça BOS'nda total tau ve fosfo-tau düzeyleri artar. Günümüzde biyobelirteç olarak kullanılan bu ölçüt, hastalık tanısında ve HBB'dan AH'na geçişte öngördürücü güvenilir bir test olarak kabul edilmiştir.⁵⁷ Artmış oksidatif stresle birlikte proteazom aracılı otofaji mekanizmaları bozulur ve hatalı proteinler hücreden temizlenemez hale gelir.

3. SİNAPTİK HASAR

Alzheimer hastalığında önemli fizyopatogenetik süreçlerden biri de amiloid ve tau patolojilerini takiben ortaya çıkan sinaptik hasardır.⁵⁸ Hafif bilişsel bozukluk aşamasından itibaren hipokampal sinapslarda azalma başlamakta ve ileri evrelerde demans kliniğinin düzeyi ile korelasyon gösterir biçimde kayıp izlenmektedir.⁵⁹

4. NÖROTRUFİN VE NÖROTRANSMİTTERLERDE KAYIP

Nöron ve gliaların canlılığını, proliferasyon ve diferansiasyonunu sağlayan ve öğrenme, bellek ve davranışta rol alan bazal ön beyin kolinerjik nöronlarındaki nörotrofin reseptörleri ileri evrelerde belirgin olarak azalmaktadır. Kolinerjik nöronlardaki kayıp amiloid β ve tau patolojileri ile ilişkilidir. Asetilkolin nikotinik ve muskarinik reseptörlere bağlanır. Presinaptik α -7 nikotinik asetilkolin reseptörleri kognitif işleme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda ileri

evrelerde reseptör kaybının da arttığı ve amiloid β proteinin α -7 nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanabildiği ve asetilkolin salınımının bozulduğu; aynı zamanda muskarinik asetilkolin reseptörlerinin de kaybolduğu gösterilmiştir.⁶⁰

5. MİTOKONDRIYAL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Amiloid β potent bir mitokondriyal zehirdir.⁶¹ Beyinde ve mitokondri içindeki başta sitokrom c oksidaz olmak üzere, enzimleri inhibe eder.⁶²⁻⁶³ Böylece elektron transportu, ATP üretimi, oksijen tüketimi mitokondri membran potansiyelleri bozulur.⁶⁴ Mitokondri içinde süperoksit radikalleri oluşumu başlar; hidrojen perokside dönüşümüyle oksidatif stres baskın hale gelir; sitokrom c oksidaz salınır ve aktive proteazlarla kompleks oluşturur; kaspaz aktivasyonunu takiben fagositoz başlar; nükleer kromatin kondensasyonu ve fragmantasyonu ile sonlanan apoptotik hücre ölümü gerçekleşir.

6. OKSİDATİF STRES

Amiloid β lipid peroksidasyonunu artırarak reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin üretimini indükler. Mitokondriyal fonksiyonlar bozulunca serbest oksijen radikalleri salınmaya başlar ve oksidatif stres artar.^{65,66} Tüm deneysel modellerde oksidatif hasarın, patolojik değişikliklerin öncüsü olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Amiloid β 'nın, hasarın başlatıcıları olarak kabul gören reaktif oksijen ve nitrojen türleri üretimini tetiklediği bilinmektedir. Mitokondriyal hidrojen peroksit sitozol içine geçerek metal iyonlarıyla katalizlenen radikal formasyonu oluşumuna neden olur. Serbest radikaller hücrel ve moleküler hasarı tetiklerler. Bu reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin farklı moleküler hedefleri vardır. Tüm nöronal makromolekülleri, lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitleri etkilerler. Membranlardaki lipid peroksidasyonu ile ortaya çıkan toksik aldehitler mitokondriyal enzimleri hasara uğrattırır. Protein oksidasyonunda artış oluşur ve sonuçta kalsiyuma karşı geçirgenlik artar; iyonik denge ve glukoz transportu bozulur; enerji yetmezliği artar. Demir, bakır, çinko, alüminyum gibi artmış serbest metal iyonları da reaktif oksijen türevleriyle birleşip nörodejeneratif hasarı artırır.⁶⁸ Beyin dokusu yüksek oksijen tüketim oranları ve zengin lipid içeriği nedeniyle oksidatif hasardan oldukça etkilenmektedir. Oksidatif hasar proinflatuar sitokinlerin salınması ve tamir edilemez DNA hasarı ile ilişkilendirilebilir. Metal iyonlarının aynı zamanda tau agregasyonunu da artırıcı etkisi vardır.

7. İNSÜLİN

Fizyolojik koşullarda sinapsların korunması ve enerji dengelerinin sağlanmasında insülin sinyalizasyonu önem taşımaktadır. İleri evre AH olgularında periferik direnci gösterir biçimde tokluk insülin düzeylerinde artış ve glukoz, insülin reseptörleri ve aynı zamanda glukoz transport proteinlerinde düşüş gösterilmiştir.⁶⁹ Tip 2 diabet ve glukoz intoleransının AH için risk faktörü olduğu bildirilmektedir.⁷⁰ İnsülin sinyalizasyonuna direnç nedeniyle nöronlarda enerji yoksunluğu, oksidatif hasar ve sinaptik plastisitede bozulma daha da artar.

8. VASKÜLER ETKİLER

İnflatuar yanıt ve vasküler hasar protein agregasyonunu ve oksidasyonunu artırmaktadır. %60-90 olguda vasküler patoloji AH'na eşlik etmekte; vasküler demanslı olguların 1/3'ünde de eş zamanlı Alzheimer patolojisi dokuda gösterilmektedir. Alzheimer olgularında serebral amiloid anjiyopati patolojisine bağlı kapiller bozukluk, kan beyin engeli hasarı, büyük damar hastalığı bulguları görülür.⁷¹ Endotel ve düz kas hücresine toksik olan amiloid β nedeniyle ileri yaşta amiloid patolojisine bağlı lobar hematoma sıklığı da artmaktadır.⁷²

9. İNFLAMASYON

Beta amiloid, yumaklar ve hasarlı nöronlar inflamasyonu tetiklerler. Fizyopatogenetik olaylar sırasında aktive mikrogliya, reaktif astrositler ve biyokimyasal belirteçler beyin dokusunda artarlar.⁷³ Kronik süreçte aktive olmuş mikroglialardan interlökin 1, interlökin 6, tümör nekrozis faktör α gibi kemokinler salgılanır.⁷⁴ Kemokinler, monositlerin periferik kandan beyindeki plaklara doğru göçüne neden olur. Fibriler amiloid β ve glial aktivasyon klasik kompleman yolunu aktive eder. Uyarılmış astroglial hücrelerden aynı zamanda prostoglandinler, alfa antikomotripsin, alfa-2 mikroglobulin ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanları salınır ve bunlar inflamatuvar yanıtta, miyelin hasarına ve apoptotik hücre ölümüne neden olurlar. Oksidatif hasar ve inflamatuvar yanıt kan beyin engelinin bozulmasında da etkilidir.

10. KALSİYUM

Alzheimer hastalığının da içinde bulunduğu birçok nörodejeneratif hastalıkta kalsiyum regülasyonu bozulur. Sitozolik kalsiyum konsantrasyonu artışı amiloid β 'nin agregasyonunu ve dolayısıyla amiloidogenezini indükler.^{75,76}

Fizyolojik şartlarda presenilinler kalsiyum dengesini düzenlerler. Presenilin mutasyonu ile seyreden erken başlangıçlı ailesel AH olgularında, endoplazmik retikulumda kalsiyum dengesi bozulur. Önce amiloid β 2 düzeyi artar ve sonra hücre içine kalsiyum girişi olur.⁷⁷

11. GLUTAMATERJİK HİPOTEZ

Beyinde ana eksitator nörotransmitter olan glutamat, pre ve post sinaptik reseptörleriyle fizyopatogeneizde etkili olur. Postsinaptik NMDA reseptörleri aktivasyonu ile artan glutamat, voltaj kapılı kalsiyum kanallarını aktive ederek endoplazmik retikulumdan hücre içine toksik oranda kalsiyum akışına neden olur. Bununla birlikte glutamat APP üretimini de artırır; plak ve yumak oluşumunu indükler.

12. AKSONAL TRANSPORTTA YETMEZLİK

Alzheimer hastalığında sinaptik terminallerden, aksonal mikrotubuller boyunca uzanan protein transport işlevinde yetmezlik gelişir.

13. KOLESTEROL METABOLİZMASI

Kolesterolün AH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Beyin diğer organlara göre yüksek oranda kolesterol içermektedir. Artmış kolesterol düzeylerinde amiloid β üretimi artmaktadır. Kolesterol metabolizmasındaki defekt ile, amiloid üretimi ve agregasyonu ve vaskülopatinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Apolipoprotein E kolesterol transportunda görev almaktadır. İleri yaşta homozigot APOE ϵ 4 aleli taşıyıcılığının riski arttırdığı gösterilmiştir. Bu alelik form A β depolanmasını ve yumak oluşumunu indüklemekte; aynı zamanda membrandaki sağlıklı lipid döngüsünü de bozmaktadır. Bunun yanı sıra, orta yaştaki serum kolesterol yüksekliği AH riskini artırmakta ve statin kullanımının olumlu etkileri bildirilmektedir.

Alzheimer hastalığının patofizyolojisi çok faktörlü bir süreç olup; genetik ve çevresel indükleyicilerin bir aradalığı ile tetiklenen; amiloid β ve plak üretimi ile başlayıp, nörofibriler yumak oluşumu ile süren ve oksidatif hasar, sinaptik kayıp, inflamatuvar yanıt sonrası gerçekleşen önlenemez apoptotik nöron

ölümü ile sonlanan; makroskopik göstergesi serebral atrofi olan karmaşık bir dizi süreci içermektedir. Hastalığın tedavisinin gerçekleştirilebilmesi, bu patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve patolojinin henüz başladığı, ancak kliniğin ortaya çıkmadığı prelinik dönemde bu mekanizmalar üzerinden etkili olabilecek moleküllerin zamanında kullanımıyla olacaktır.

2.3 ALZHEİMER TİPİ DEMANSIN AYIRICI TANISI

Alzheimer hastalığı tanısı koyarken yapılması gerekenlerden biri demans varlığının kanıtlanması, diğeri de hastalığın yol açtığı bilişsel yıkımın derecesinin saptanmasıdır. Eğer hastalık “demans” tablosuna yol açmışsa, bu demansın bilişsel yıkıma yol açan diğer klinik durumlardan ayrılması ve diğer demanslarla da ayırıcı tanısının yapılması gereklidir.

Demansa benzer klinik tablolara en önemli iki örnek, demansın görüldüğü yaşlarda oldukça sık olarak karşılaşılan, deliryum ve depresyona bağlı bilişsel kayıptır.

Alzheimer hastalığına bağlı demans (AD) ve depresyon arasında oldukça yakın bir ilişki söz konusudur. Bu ilişki üç şekilde karşımıza çıkabilir. İlk durum en sık rastlanandır ve demansın ayırıcı tanısında en önemli yeri tutar. Geç yaş depresyonu AD için bir risk faktörüdür ve demans başlamadan önceki 2 yıla kadar gözlenebilir.⁷⁸ Bu hastalar diğer yakınmalarının yanı sıra bilişsel kayıptan da büyük oranda yakınırlar. Ayrıca çektikleri mental güçlük nedeniyle çevrelerinde olanlara karşı dikkatleri azalmıştır ve yeni bilgileri kayıt zorluğu yaşarlar. Ek olarak depresyon sırasında ortaya çıkan monoamin değişiklikleri ya da kortikal metabolizma değişimleri hastaların bilişsel kaybına katkıda bulunuyor olabilir. Alzheimer demansı ve depresyon birlikteliğinin ikinci şekli, özellikle bilişsel performans gerektiren işlerde çalışan yüksek eğitimli kişilerde demansın erken dönemlerinde kendi bilişsel yitimlerinin farkına varmaları ile reaktif olarak gözlenebilen depresyondur. Son olarak AD'nin gidişi sırasında ortaya çıkan beyindeki nörotransmitter değişiklikleri de hastalarda depresyona yol açabilir.⁷⁹

Depresyondaki bilişsel kayıpları AD'ndan ayıran en önemli özellikler aşağıdaki tabloda sıralanmıştır (Tablo 1).

DEMANS	DEPRESYON
Sinsi ve yavaş başlangıç Yakınmaları ölçülebilen bilişsel kayıplarından az	Ani başlangıç, bazen bir yaşam olayına ikincil Doktora sıklıkla yakınları getirir. Doktora sıklıkla kendileri başvurur. Yakınmaları kayıplarından daha fazla.
Sorulara yanıt vermeye çalışırlar	Sıklıkla “bilmiyorum” yanıtını kullanırlar
Yakın bellek başlangıçta daha çok etkilenmiş	Yakın ve uzak bellek eşit etkilenmiş
Ön planda tutulan alan epizodik bellektir	Ön planda tutulan alan yürütücü işlevlerdir, bellek bozukluğu ikincildir
Dil sorunları olabilir	Dil sorunları gözlenmez
Duygudurum değişkendir	Duygudurum sıklıkla keder yönündedir

Alzheimer demansından ayrılması gereken ikinci tablo, sıklıkla bu hastalıkla benzer yaşlarda ortaya çıkan ve çoğunlukla eşlik eden bir tıbbi durum, bir operasyon ya da çoklu ilaç kullanımının söz konusu olduğu deliryumdur. Bu tabloda esas bilişsel kayıp dikkat alanındadır. Dikkatin odaklanması, bir objeden diğerine kaydırılması ya da sürdürülmesinde bozukluk söz konusudur. Ek olarak yürütücü

işlevler ön planda olmak üzere, belleği (dikkat etkilenmesine ikincil) ve oryantasyon gibi diğer bilişsel alanları da tutabilir. Bu klinik tablo da hızlı başlangıçlıdır. Beraberinde ajitasyon ya da uykuya eğilim hali gözlenebilir. Dalgalı bir seyir göstermesi de temel özelliklerdendir. Uyku döngüsü bozuklukları sıklıkla tabloya eşlik eder. Hastalar gündüz uykuya eğilimli iken gece tamamen uyanık halde olabilirler. Tablonun, ortaya çıkaran durumun düzeltilmesi ile belli oranda düzelebilir olması AD'ndan ayırmada yardımcıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda önceden var olan demansın üzerine eklenmiş olması ayrımı daha da güçleştirebilir.⁸²⁻⁸⁴

Alzheimer tipi demans düşünülen bir hastada, yukarıda söz edilen depresyon ve deliryumun ardından ayrılması gereken klinik tablolar demansa yol açan diğer hastalıklardır.

Alzheimer demansından diğer demansları ayırt ederken kullanılacak birden çok yardımcı yöntem söz konusudur. Hastalığın öyküsü, hastanın nöropsikolojik değerlendirmesi, nörolojik muayene bulguları, yardımcı inceleme yöntemleri ve bu yöntemlerin de artık hastalığın tanımlamasına girmiş olduğu tanı ölçütleri bu yardımcı yöntemler arasında sayılabilir.

HASTALIK ÖYKÜSÜ VE EŞLİK EDEN NÖROLOJİK BULGULAR

Demansı ileri evreye ulaşmış bir hastanın etiolojisinin belirlenmesi, hastanın sadece o anki incelemesi ile yapılmaya çalışıldığında oldukça büyük güçlükler söz konusudur. Nedeni ne olursa olsun tüm demansların son dönem yakınmaları, belli bir orana kadar yardımcı tanı yöntemleri ve hatta nöropsikolojik değerlendirmeleri birbirlerine benzer. Bu nedenle hastalığın başlangıcındaki özelliklerin güvenilir bir hasta yakınından öğrenilmesi oldukça yararlı olacaktır. Ek olarak; hastada hastalığın başında ya da gidişi sırasında ortaya çıkabilecek nörolojik muayene bulguları da; tanıda bize yardım edebilir.

Alzheimer demansı söz konusu olduğunda ilk ortaya çıkan ve hastalık boyunca ön planda olan yakınma sıklıkla bellek bozukluğudur. Başlangıçta tek başına olabilen bellek bozukluğuna hastalık ilerledikçe diğer bilişsel alanlarda bozuklukların da eklenmesi söz konusudur. Dikkat, oryantasyon, lisan, görsel-uzamsal yetiler ve yürütücü işlevlerdeki bozukluklar, hastalık ilerledikçe hastadan hastaya değişen bir sıra ve ağırlıkta gözlenir.⁸⁵

En büyük güçlüklerden biri, hastalığın zaman geçtikçe daha iyi tanımlanan atipik yerleşimli klinik alt tiplerinin ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bunların içinde özellikle görsel-uzamsal yetilerin ön planda etkilendiği posteriyor kortikal atrofi, davranışsal belirtilerin ve yürütücü işlev bozukluklarının ön planda olduğu frontal varyant ve gramatik olarak doğru, ancak tutuk bir dil bozukluğunun ön planda olduğu logopenik ilerleyici afazi formları sayılabilir.⁸⁶⁻⁸⁸ Bu tablolar ile başvuran hastaların en önemli özelliği klinik tutulumun bir süre için adı geçen alanlarda gözlenmesine karşın, uzun vadede tam bir AD haline gelmesi ve yapılan nöropatolojik tetkiklerde klinikle ilişkili bölgelerde (örneğin davranışsal varyantta ağırlıklı olarak prefrontal kortekste) Alzheimer patolojisine rastlanmasıdır. Bu alt tipler Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans ve ilerleyici afazilerin diğer alt tiplerinden ayrılmalıdır.

Nörolojik muayene bulguları açısından AD ileri evrelere kadar oldukça fakir bir hastalıktır. Ancak hastalık ilerleyip nörofibriler yumak patolojisi motor kortekse ulaştığında hastada piramidal bulgular, miyoklonus, epileptik nöbetler, hareket kaybı ve inkontinans gözlenebilir.^{89,90} Orta ve ileri evredeki hastalarda davranışsal bozukluklar nedeni ile nöroleptik kullanımı söz konusu olduğunda, tabloya parkinsonizm eklenerek nörolojik bulgular daha komplike hale gelebilir. Hastalığın erken

dönemlerinde yürüyüş bozukluğu, düşmeler, inkontinans, nöbet varlığı, fokal nörolojik bulguların muayenede çok belirgin olması AD dışında bir demans nedenini akla getirmelidir.

NÖROPSİKOLOJİK ÖZELLİKLER

En erken nörofibriler yumak birikimi mediyal temporal yapılarda ortaya çıktığından, ilk gözlenen bilişsel sorun epizodik bellek bozukluğudur. Belleğin hem kayıt, hem de geri çağırma işlevi etkilenmiştir. Ek olarak semantik enformasyonun da kullanılması bozuk olduğundan hastaların ipucu ile hatırlamaları da etkilenmiş durumdadır. Uzunlamasına yaşlanma çalışmalarında, epizodik bellek bozukluğunun çok hafif biçimlerinin hastalığın yerleşmesinden birkaç yıl önce başladığı saptanmıştır ve bu da demans öncesi bir tablo olan hafif bilişsel bozukluğun bir klinik tablo olarak ortaya atılmasına neden olmuştur.^{85,91}

Dil ve semantik bilgi de AD'nda etkilenen bilişsel alanlardandır. Başlangıçta hafif adlandırma bozukluğu tarzında olan bu sorun, giderek sözcüklerin anlamlarını yitirmesi ve ileri evrede ise konuşmanın giderek içeriksiz (semantik bilgidен yoksun) hale gelmesine yol açar. Hastalar bir objeyi isimlendiremedikleri gibi o objenin hangi semantik gruptan olduğunu da saptayamazlar. Bu yüzden hastalar harf akıcılığına göre daha kötü bir kategori (örneğin hayvan) akıcılığı performansına sahiptirler.

Yürütücü işlevler hastalığın erken dönemlerinde tutulmuş olsa da bu tutulum önceleri hafif ve geri plandadır. Dikkat ve çalışma belleği de etkilenmiş durumdadır. Bu yüzden AD olan hastalar erken dönemde karmaşık görevleri yapamaz hale gelirler. Gerek bellek tutulumu gerekse yürütücü işlev bozuklukları AD olan hastaları normal yaşlanmadan ayırmada yararlıdır.

Tutulan son alan ise görsel-uzamsal yetilerdir. Daha çok hastalığın biraz ilerlemiş dönemlerinde ortaya çıkar ve posteriyor kortikal atrofi alt tipi dışında ön plandaki bulgu değildir.

ALZHEİMER TİPİ DEMANSIN DİĞER DEMANSLARDAN AYRILAN YÖNLERİ

1. ALZHEİMER DEMANSI VE LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Lewy cisimcikli demans (LCD), alfa-sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin Parkinson hastalığında olduğu gibi subkortikal yapılarda ve buna ek olarak limbik sistem ve neokortikal bölgelerde yerleşmesi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Sıklıkla bir arada Alzheimer patolojisi de söz konusudur. Bu yüzden yaşayan demanslı hastalarda bu iki tablo klinik olarak sıklıkla birbirine karıştırılır. Bununla birlikte, hafif spontan parkinsonizm (tremor nadir) varlığı, tekrarlayan iyi şekillenmiş görsel halüsinasyonlar, dikkatte, uyanıklıkta ve bilişsel belirtilerde sık gözlenen dalgalanmalar tabloyu AD'ndan ayırmakta yardımcıdır.⁹²

Alzheimer demansı ve LCD nöropsikolojik olarak da farklı özelliklere sahiptir. Otopsi çalışmaları ile patolojileri kanıtlanmış ve benzer demans şiddetine sahip hastaların nöropsikolojik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; LCD hastalarında dikkat, görsel-uzamsal yetiler ve yürütücü işlevler daha fazla etkilenmiş olarak bulunmuştur.⁹³

Bu hasta grubunda yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) tetkiklerinde, yukarıdaki verilerle uyumlu olarak primer görme korteksi ve görsel asosiyasyon korteksinde hipometabolizma ve hipoperfüzyon saptanmıştır.⁹⁴

Lewy cisimcikli demans hastalarındaki bellek sorunları AD hastaları ile karşılaştırıldığında daha az orandadır ve yeti kayıplarındaki katkı payı daha düşüktür. Lewy cisimcikli demans hastaları bellek kaybı göstermelerine karşın, AD hastalarından daha iyi bir saklama ve geri çağırma performansına sahiptirler.⁹⁵

2. ALZHEİMER DEMANSI VE FRONTOTEMPORAL LOBAR DEJENERASYON

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) aralarında frontotemporal demansın da bulunduğu, bir grup hastalığın bir arada olduğu bir tablodur. Dil sorununun ön planda olduğu ve davranışsal sorunların ön planda olduğu iki alt grubu vardır. Bu her iki grubun da ortak özelliği, hastalığın en azından başlangıç aşamalarında gerçek amnezinin tablonun bir parçası olmamasıdır. İlk tablo primer ilerleyici afazi olarak adlandırılırken, ikinci tabloya frontotemporal demansın davranışsal varyantı (bvFTD) ismi verilir.⁹⁶⁻⁹⁹

Frontotemporal demansın davranışsal varyantının erken belirtisi kişilik değişikliğidir. Sosyal ilişkiler bozuk ve uygunsuzdur; içe kapanma, umursamazlık, dizinhibisyon, perseveratif davranışlar, içgörü kaybı, apati ve hiperoralite değişen oranlarda görülür. Konuşmanın akıcılığı çoğu hastada bozuktur. Sonraları yargı bozuklukları, problem çözme sorunları, yürütücü işlev bozuklukları ortaya çıkar. Epizodik bellek ve görsel-uzamsal yetiler görece korunmuştur. Hafif-orta evre demans hastalarının karşılaştırıldığı otopsi ile doğrulanmış FTLD ve AD gruplarında, sözcük üretme gibi daha çok “frontal” özellikli testlerde FTLD grubu daha kötü performans gösterirken, bellek ve görsel-uzamsal yetiler gibi mediyal temporal ve pariyetal bölgelere özgü testlerde AD grubu daha kötü performans göstermiştir.¹⁰⁰

Primer ilerleyici afazi hastaları ile ayırıcı tanıda, beklenildiği üzere dil işlevleri ön planda rol oynar. Bu tablo 3 şekilde karşımıza çıkar. Birinci form akıcı olmayan agramatik formdur (PPA-G). Belirgin gramer hataları ile beraber tutuk bir konuşma dikkati çeker. İkinci tablo ise akıcı bir konuşma varlığına karşın tek kelime anlamının bozulduğu semantik formdur (PPA-S). Bu spektrumdaki son tablo ise anlamının korunmuş olduğu, gramer açısından doğru ancak tutuk bir konuşmanın varlığı ile karakterize logopenik formdur (PPA-L). Patolojik olarak PPA-G sıklıkla bir taupati iken, PPA-S TDP43 proteini birikimi ile gider. PPA-L ise sıklıkla Alzheimer patolojisi gösterir.^{88,101}

Ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem ise nörogörüntülemedir. Afazi tablolarında sıklıkla sol perisilviyan dil alanlarında atrofi ve hipometabolizma gözlenirken, bvFTD hastalarında iki taraflı frontal ve anterior temporal atrofi ve hipometabolizma saptanır. Alzheimer hastalarında ise klasik mediyal temporal lob atrofisi ve PET’de iki taraflı temporo pariyetal ve posteriyor singulat bölge hipometabolizması saptanır.^{88,102-104}

3. ALZHEİMER DEMANSI VE VASKÜLER DEMANS

Vasküler demans (VaD), birden çok infarktın birikici etkisine, stratejik bölgelerde yerleşmiş infarktlara, yaygın ak madde iskemisine ya da serebral hemorajilere bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel bozukluktur. Çoğu tanı ölçüt seti, birden çok alandaki bilişsel bozukluğun varlığını ve serebrovasküler hastalığın klinik ya da laboratuvar olarak (örneğin görüntüleme) kanıtlanmasını gerekli kılar. İki olay arasında zamansal ilişki de gereklidir.¹⁰⁵

Demans sıklıkla inme sonrasındaki birkaç ay içinde ortaya çıkmışsa, yerleşim ani ise ve gidış basamaklı ise multi infarkt demans tanısı konulur. Bununla birlikte, daha sık karşılaşılan bir diğer form yaygın

subkortikal iskemi ile gider. Bu tablo ilkinin aksine sıklıkla sinsi başlangıçlı ve yavaş gidişlidir. Ek olarak ilk tabloda bilişsel kayıplar sıklıkla tutulan alan ile ilişkili iken (örneğin sol perisilviyan bölge lezyonlarında afazi oluşması), ikinci tabloda klinik daha çok frontal-subkortikal yolların tutulumuna bağlıdır ve yürütücü işlev bozukluğu daha ön plandadır. Alzheimer demansı hastaları ile karşılaştırıldıklarında, epizodik bellek açısından daha iyi durumdadırlar. Bununla birlikte otopsi ile doğrulanmış olgular ile yapılan çalışmalarda, nöropsikolojik özellikler büyük oranda örtüşme göstermektedir. Vasküler demans hastalarının %45'i bellek tutulumundan daha baskın bir yürütücü işlev bozukluğu gösterirken; AD hastalarının %71'inde yürütücü işlev bozukluğundan daha baskın bir epizodik bellek sorunu saptanmıştır.^{106,107}

Ayırıcı tanıda kullanılabilecek araçların bir diğeri ise, hastalığın çok erken döneminde var olmaya başlayan ve çoğunluğu gidiş sırasında dinamik değişiklikler gösteren biyokimyasal, yapısal ve işlevsel biyobelirteçlerdir.

Alzheimer hastalığında ortaya çıkan biyobelirteçlerin en bilinenleri, prelinik evrede ortaya çıkıp sonradan çok belirgin değişiklik göstermeyen beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid β 1-42 düzey düşüklüğü ve bunun yansıması olan amiloid bağlayan ligandlarla yapılmış PET tetkikidir. Burada kullanılan en bilinen ligand Pittsburgh bileşenidir. Daha sonra ortaya çıkan belirteçler arasında nöronal işlev bozukluğu ve yıkımın göstergeleri olan BOS tau ve fosfotau artışı, sinaptik aktivite azalması ve nörodejenerasyonun bir göstergesi olan florodeoksiglukoz (FDG) PET ile gösterilen posteriyor singulat bölge ve temporopariyetal bölge hipometobalizması sayılabilir. Son olarak ortaya çıkan, ancak hastalık boyunca klinik yıkımla en sıkı ilişkiyi gösteren biyobelirteç ise; mediyal temporal yapılardan başlayıp hastalık ilerledikçe hemen hemen tüm beyne yayılan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilebilen beyin atrofisidir.¹⁰⁸

Bu biyobelirteçler ile ilişkili çalışmalar büyük bir hızla ilerlemekte olup, Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nün yeni tanı ölçüt setlerinde gerek Alzheimer hastalığının çeşitli evrelerde tanınmasında, gerekse hastalığın tanısının kesinleştirilmesinde biyobelirteç kullanımı, özellikle araştırma koşullarında önerilmektedir.¹⁰⁹

Bununla beraber hastalığın öyküsünün ayrıntılı bir şekilde alınması, hastaların olanak olduğu ölçüde nöropsikolojik değerlendirilmelerinin yapılması ve hastaların aralıklı izlenmesi ayırıcı tanı sorununu büyük oranda ortadan kaldıracaktır.

2.4 ALZHEİMER HASTALIĞINDA KOGNİTİF DURUM DEĞERLENDİRMESİ

ALZHEİMER HASTALIĞINDA KLİNİK EVRELERLE BİLİŞSEL BOZUKLUKLARIN İLİŞKİSİ

Alzheimer hastalığı için günümüzde iki evrelendirme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan biri "Global Bozulma Ölçeği" (Global Deterioration Scale-GDS) olup, hastalığı "Normal", "Yaşla Uyumlu Bellek Bozukluğu", "Hafif Bilişsel Bozukluk", "Hafif Demans", "Orta Demans", "Orta-İleri Demans" ve "İleri Demans" olmak üzere yedi evrede tanımlar. Bir diğer evrelendirme sistemi ise yukarıda da adı geçen "Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR)"dir. CDR evrelerinde 0, normal yaşlılığa; 0.5, hafif bilişsel bozukluğa (HBB); 1, erken evre demansa; 2, orta evre demansa; 3, ileri evre demansa karşılık gelmektedir.^{110,111} Amnestik hafif bilişsel bozukluğun (aHBB) AH'nın ilk evresi olabileceğini belirten kaynaklar mevcuttur.¹¹²

Alzheimer hastalığı, ilk evresinde epizodik bellekteki ilerleyici bozukluk ile kendini gösterir ve diğer kognitif bozukluklar hemen hemen yoktur; yalnızca adlandırma ve yürütücü işlev güçlükleri ilk evrede bellek bozukluğuna eşlik edebilmektedir. Hastalar bu dönemde işlerini ve çalışmalarını sürdürmeye devam ederler; problemlerinin pek farkında değildirler ve yaşadıkları güçlükleri stres, uykusuzluk ve yorgunluk gibi nedenlere bağlama eğilimindedirler.¹¹³ Hastalık süreci ilerlediğinde ise diğer kognitif bozukluklar da tabloya eklenmektedir. Hastalığın ilk evresinde yaşanan güçlükler ile ilgili farkındalık yaşayan hastalar hastalığı reddedilmekte ya da rasyonalize etmeye çalışmakta ve depresyona girebilmektedirler. Bu aşamadaki depresyonun ivedilikle tedavi edilmesi önemlidir.¹¹⁴

Hastalığın orta evresinde, hastalığın klinik belirtileri daha belirginleşir ve hasta bellek bozukluğu dışında, yargılama becerileri, net düşünme yetisinde de güçlük çekmeye başlar. Bu evre hastanın hekime başvurmasının zorunlu olduğu evredir. Hasta ütü, fırın gibi ev aletlerini kapatmayı unutabilmekte, okuma-yazma da dahil iletişim becerilerinde kayıplar yaşamakta, ilaçlarını almayı unutabilmektedir.

İleri evrede ise, düşünme, akıl yürütme gibi becerilerdeki kognitif yıkımların yanı sıra hasta giyinme, tuvalete gitme gibi temel yaşam aktivitelerinde de yardıma ihtiyaç duymaktadır. Tam bellek kaybı, konuşma ve anlama güçlüğü, çiğneme, yutma güçlüğü, duygu ifadelerinin kaybı tabloya eklenen diğer bulgular arasındadır.¹¹⁵

Alzheimer hastalığının henüz klinik belirtilerinin öne çıkmadığı erken evresinde nöropsikolojik değerlendirme ile hastada var olan bilişsel kayıplar ortaya koyulabilmektedir. Nöropsikolojik değerlendirmede hastalığın nöroanatominin bilişsel işlevler bağlamında sergilenmesi amaçlanır. Nörodejeneratif hastalıkların klinik profilleri ileri evrede birbirine yaklaşıcağı için nöropsikolojik değerlendirmeler erken evrelerde daha çok bilgi vermektedir.¹¹¹

Nöropsikolojik Değerlendirmenin Hedefleri:

- 1- Ayırt Edici Tanı Koyma: Örneğin hastada görülen bir semptomun psikiyatrik mi yoksa nörolojik bir sendromdan mı kaynaklandığını anlayabilmek,¹¹⁵
- 2- Hastayı Bilgilendirme ve Yaşam Planı Yapabilme: Hastayı içinde bulunduğu durum hakkında bilgilendirme, yeti kayıpları ve kapasitesi doğrultusunda oluşturabileceği gerçekçi bir yaşam planı belirleme,
- 3- Tedavi Planlama ve İyileştirme: Hasta için uygun olan tedavi planını ortaya koyabilmek ve var olan süreci iyileştirebilmek,
- 4- Tedavi Gelişimi: Rehabilitasyon ve eğitim çalışmaları pahalı ve zaman açısından uzun süreli olabildiğinden klinisyenlerin, yapılan çalışmaların hastalarda davranışsal bir değişme ve gelişime yol açıp açmadığı sorusuna yanıt bulmak,¹¹⁶
- 5- Araştırma: Hasta grupları veya normal popülasyonla bilişsel işlevlerin doğası üzerine araştırmalar yapmak,¹¹⁵
- 6- Adli Nöropsikoloji: Suçlunun bilişsel yetilerinin değerlendirebilmesi veya herhangi bir rehabilitasyondan fayda görüp göremeyeceğinin belirlenebilmesi¹¹⁶ gibi amaçlar ile nöropsikolojik değerlendirme yapılabilmektedir.

Hasta nöropsikolojik değerlendirme sırasında uygulamalara tamamıyla koopere bir şekilde katılım gösterdiği takdirde test sonuçları daha kullanışlı ve güvenilir olacaktır. İkincil olarak, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim vb.) bakımından benzer bireyler dahi bireysel farklılıklar gösterebilmektedirler ve bu da bilişsel performanslarda çeşitlilikle sonuçlanmaktadır.¹¹²

ALZHEİMER HASTALIĞINDA NÖROPSİKOLOJİK BOZULMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilindiği gibi Alzheimer patolojisi önce seçici olarak limbik bölgelerde başlamakta; zamanla diğer neokortikal bölgelere de yayıldığında tam olarak demans sendromu ortaya çıkmaktadır.¹¹⁷ Preklinik dönem ve HBB evresinde ılımlı bellek bozukluğu saptanır. Erken demans evresinde buna bir ya da daha çok bilişsel yetide bozulma eklenir. Orta ve ileri evrelerde bu bozulma daha çok alandadır ve daha ciddidir. Bu nedenle nöropsikolojik değerlendirmenin bütün bilişsel alanları değerlendirecek şekilde yapılması gereklidir. En erken ve tutulumun en az olduğu dönemde dahi değerlendirme böyle yapılmalıdır; böylece klinisyenin elinde ilerleyen dönemlerde hastanın durumunu karşılaştırabileceği bir temel çerçeve bulunmuş olur.

A. BELLEK

Alzheimer hastalığına özgü patolojilerden biri olan nörofibriler yumakların, nedeni bilinmese de, en önce medial temporal lobda, hipokampus ve enthorinal korteks gibi yapılarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle de AH'nda ilk bozulan kognitif işlev, "yeni bilgiyi uzun süreli belleğe kaydetme" işlevi olmaktadır. Bu bölgelerde amiloid birikimi ve hücre ölümü sonucunda "uzun süreli bellek kaydı yapma", "bu kaydı sağlamlaştırma" ve " yeni bilgi öğrenme" ciddi şekilde etkilenir.^{118,119} Alzheimer hastalığındaki bellek profili diğer demanslardaki unutkanlıklardan şöyle ayrılır:

Diğer demanslarda "kayıt (registration)" bozulmamıştır, sadece "geri getirme (recall)" bozulmuştur, bu nedenle "tanıma (recognition)" korunur. Alzheimer hastalığında ise kayıt fonksiyonu bozulduğu için, gerek geri getirme gerekse tanıma fonksiyonları bozuktur. "Tanıma" ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur.^{116,120,121}

Belleğe hem görsel modalitede Wechsler Bellek Ölçeği'nin Görsel Üretim Alt Testi ve Rey Karmaşık Figür Testi gibi testlerle,^{116,122} hem de sözel modalitede ve özellikle de California Sözel Öğrenme Testi^{116,121} ya da Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi¹²¹ gibi sözcük listesi öğrenme testleriyle bakılabilir. Sözcük listesi öğrenme testleri, AH'nın kendine özgü bellek bozulması özelliklerini ortaya çıkarmak için çok elverişlidir. 120 Alzheimer hastası ve unutkanlıkla giden diğer bazı hasta gruplarını karşılaştıran bir çalışmada, öğrenilen materyalin Gecikmeli Hatırlama deneyinde, Kendiliğinden Hatırlama ve Tanıyarak Hatırlama puanlarının toplamından oluşan Toplam Hatırlama puanının Alzheimer grubunda, diğer bütün gruplardan anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur.¹²¹

Çünkü diğer olgular, hatırlayamadıkları sözcükleri çoktan seçmeli tanıma sırasında tanıyabilirken, Alzheimer hastaları bunu yapamamaktadır. Bunun nedeni de, diğer olgulardan farklı olarak bu sözcükleri zaten kaydetmemiş olmalarıdır¹²¹ ya da geçen süre içinde sağlamlaştıramamış ve kaybetmiş olmalarıdır.¹²⁰ Sözcük listesini öğrenme çalışmaları sırasında da Alzheimer hastalarının kontrol grubuna göre çok sayıda yanlış kelime söylediğine dikkat çekilir.^{117,123} Gerçekten de sözü geçen 120 Alzheimer hastası ile yapılan çalışmada da bu görülmüştür.¹²¹ Ayrıca Gecikmeli Hatırlama sırasında, seçenekler arasından tanıma yapmaya sıra geldiğinde, Alzheimer hastaları gene en yüksek sayıda "yanlış tanıma" yapan grup olarak göze çarpar.¹²¹ Bu durum da gerçek, çalışılmış kelimelerin kayıt ve

sağlamlaştırma süreçlerindeki bozulmadan dolayı zaten uzun süreli bellek deposunda bulunmamasıyla açıklanabilir.

Sözcük listesi öğrenme sırasında AH'na özgü bir özelliğin de, bu hastaların sözcükleri öğrenmek için, sözcükler arasında semantik bağlantılar kuramamaları olduğu söylenebilir.¹²¹ Alzheimer hastaları dışındaki amnestik gruplarda hastalar ya da normal kontroller, sözcük listesinde aralıklarla yer alsın bile örneğin zil-okul-bahçe ya da anne-bahçe-kahve gibi sözcükler arasında anlamsal bağlantılar kurarak bunları bir arada öğrenip söylerler; Alzheimer olguları ise bunu yapamaz. Alzheimer hastaları, hatırlama denemelerini listenin son sözcüklerinden başlayarak gerçekleştirirler.¹²³

B. DİKKAT VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEMLER

Yürütücü işlemlerdeki bozukluklar erken klinik dönemde epizodik bellek bozukluklarını izler.¹²⁴⁻¹²⁶ Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde yürütücü işlemlerdeki bozulma, soyutlama yeteneğindeki yetersizlikte kendini gösterir.

Soyutlama yeteneğini ölçmede; atasözü yorumlama ve iki şey arasındaki benzerliği bulma görevleri kullanılabilir. Erken dönemde Alzheimer hastası somutlaştırma şeklinde bozukluk gösterirken, orta evrede nitelsiz cevaplar vermekte ya da ikincil özelliklere takılmaktadır. İleri evrede ise hasta sadece nesnelere arasındaki farkı söyleyebilmektedir.¹¹⁵ Soyutlama yeteneği Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)'in Benzerlikler Alt Testi ile de değerlendirilebilir.¹¹³ Planlamaya Saat Çizme Testi ile bakılabilir.¹¹³ Portakal ve Muz arasındaki, Batı ile Kuzey arasındaki vb. temel benzerliğin ne olduğunu sorgulayan Benzerlikler Alt Testi, belki semantik sistemin sağlıklı olmasını gerektirdiği için, AH'nda erken dönemden başlayarak bozulur. Buna karşılık, çok öğrenilmiş olan atasözleri, daha ilerleyen evrelerde bozulmaya ve somutlaşmaya başlar.

Planlama için kullanılan Saat Çizme Testi'nde bilindiği gibi, verilen yuvarlağın içine saat rakamlarının planlı bir şekilde yerleştirilip yerleştirilemediğine bakılacaktır. Alzheimer hastaları bir süre bu beceriyi korusalar da, "saatin 11'i 10 geç"yi göstermesi istenildiği zaman, genellikle bir somutlaştırma yaparlar ve saatin akreğini 11'i gösterecek şekilde yerleştirdikten sonra, yanına "10" yazabilirler. Bu, hastanın soyut düşünmede güçlük çektiğinin bir göstergesidir.

Alzheimer hastalığı tanısı konulan hastalarda, yürütücü işlemlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini gerektiren planlama, sıralama ve dizileme becerilerinin de bozulduğu görülmektedir. Bu bozulma hastanın günlük yaşamında yemek pişirme, giyinme, alışverişe çıkmak gibi yürütücü işlemlere dayanan günlük eylemlerinin gerçekleşmesinde görülen başarısızlık olarak ortaya çıkmaktadır. Birden fazla işi bir arada yürütme ya da birkaç kişi arasındaki konuşmaları izleme gibi, yürütücü işlemlere dayanan davranışlar da AH evreleri boyunca ilerleyerek bozulmaktadır. Yine yürütücü işlev bozukluğuna işaret eden perseverasyon ve konfabulasyon da, evreler boyunca artmaktadır.^{116,121} Farklı bellek türlerinin AH'nın klinik evrelerine göre değişiminin incelendiği bir çalışmada AH'nın orta evresinde hafif evreye oranla, perseverasyon ve kavramsallaştırma puanlarında düşme olduğu görülmüş, ileri evrede puanlardaki bu düşme artmıştır.¹¹⁷ Ancak bu bozukluklarda çeşitli bellek türlerinde giderek artan bir yıkımın da rol oynadığı gözden kaçırılmamalıdır.^{117,118}

"Basit Dikkat" değerlendirmesinde "Sayı Menzili Testi" kullanışlı, kolay uygulanabilen bir testtir. Alzheimer hastalarının büyük kısmında, normal yaşlılara göre ilk evreden başlayarak daralma gösterir.¹¹⁶ Bu durum, ilerleyerek devam eder ve geriye doğru menzil daha çok etkilenir.

Yürütücü işlevler arasında yer alan “Karmaşık Dikkat” işlevleri, bellekteki bozulmadan sonra belki de hemen ikinci olarak bozulan alandır.¹²⁷ Bu tip dikkat işlevlerinden birisi “Dikkati Sürdürme” (Sustained Attention)dir. Dikkati sürdürme işlevlerine klinikte akıcılık testleriyle (bir dakika boyunca sözcük söyleme) bakılır. Semantik akıcılık testinde hastadan 1 dakika boyunca belli bir kategoriden isimler (mesela hayvanlar) sayması istenir; fonemik akıcılık testinde ise 1 dakika boyunca belli bir harfle (örneğin ayrı ayrı K, A, S harfleriyle) başlayan sözcükler sayması istenir. Alzheimer hastaları, özellikle semantik akıcılık testinde çok başarısızdırlar, fonemik akıcılığı ise daha rahat yaparlar.^{117,125} Geri sayım testleriyle de (100’den 7’şer çıkarmak, 50’den 3’er çıkarmak, ayları geri saymak, günleri geri saymak, 20’den geriye doğru saymak) dikkati sürdürme becerisine bakılabilir.¹²² Erken dönemden itibaren Alzheimer hastaları bu işlevlerde giderek daha fazla zorlanırlar. Amaç, perseverasyona düşmeden dikkati sürdürebilmek olduğu için, bu alana Luria’nın Alternan Çizim Testi ile de bakılabilir.¹²⁶

Karmaşık dikkat alanlarından diğerleri “aynı anda iki şeye birden dikkat etmek”, “set değiştirebilmek”, “çeldirici uyarıların dikkat alanı dışında tutabilmek” şeklinde özetlenebilir ki, bunlara da İz Sürme (Trail Making) Testi (B formu) ile ve Stroop Testi ile bakılabilir.^{117,122} Alzheimer hastalığında Çalışma Belleği (İşleyen Bellek/Working Memory) de bozulduğu için, hastalar yürütücü işlevlerden “Akıl Yürütme”de de, göz önünde tutulması gereken bilgi birden çoksa başarısız olurlar.^{108,118} Yürütücü işlevlerin birçoğunu değerlendirmek için tasarlanmış Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) kavramsallaştırma, mental esneklik, programlama, tezat duyarlılığı, inhibitör kontrol ve çevresel otonominin bir arada değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca Türkçe’ye çevirisi yapılmış ve duyarlılığı çalışılmıştır. Bu işlevleri değerlendirmede Wisconsin Kart Eşleştirme testi, Londra Kulesi Testi ve Kumar Testi de oldukça değerli diğer testlerdir.¹²⁷

C. DİL

Görerek adlandırma (konfrontasyon ile adlandırma), genellikle Boston Adlandırma Testi ile değerlendirilir.¹²² Türkiye’de birçok klinikte bu testin kısaltılmış hali kullanılmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği’nde, Türk kültürüne uymayan itemler ayıklanarak ve kolaydan zora doğru yeni bir sıralama yaparak bu testin 30 maddelik kısa bir formu geliştirilmiştir ve bu form kullanılmaktadır. Orta döneme ulaşmış Alzheimer hastaları nesne adlandırma testlerinde genellikle bozulma gösterirler.¹¹⁷ Semantik sistemdeki bozulmanın buna neden olabileceği düşünülmektedir.^{117,128}

D. GÖRSEL-UZAMSAL BECERİLER

Patolojinin arkaya doğru neokortekse yayılmasıyla, Alzheimer hastaları erken ya da daha sıklıkla sonraki evreler içinde, görsel-uzamsal işlevlerde bozulma göstermeye başlarlar. Bu işlevler Yapılandırma (konstrüksiyon) ve Karmaşık Görsel Algı diye iki bölümde ele alınabilir. Yapılandırma hastanın karmaşık şekilleri kopya etmesi ile (örneğin yukarıda görsel bellek değerlendirmesinde adı geçen Rey Karmaşık Figür Testi’ni kopya etmesi, uygulayıcının çizeceği bir küp resmini ya da iç içe geçmiş beşgenleri bakarak çizmesi, vb.) veya WAIS’in Küp Desen Alt Testi (küplerle oluşturulmuş desenleri hastanın kendi küpleriyle aynen oluşturması) ile değerlendirilebilir.¹²² Yapılandırma fonksiyonu, Karmaşık Görsel Algı’dan önce bozulmaktadır. Çünkü, "yapılandırma" için organizasyon, sıralama, planlama gibi prefrontal sistem işlevlerinin sağlam olması gerekir.

Karmaşık Görsel Algı için, patolojinin yalnızca alt pariyetal veya yalnızca üst pariyetal kortekse yayılmış olması olasılığına karşılık, bu iki bölgenin işlevlerine ayrı ayrı bakmak uygun olur. Bilindiği gibi alt pariyetal bölgede nesnelere, yüzler, renkler gibi hareketsiz görsel uyaranlar algılanır ve “Ne Yolu”

denilen ventral yolla bu bilgi öne doğru iletilir. Benton ve arkadaşlarının geliştirdiği, Türkiye’de de yaygın olarak kullanılan Yüz Tanıma Testi, bu bölgenin işlevlerini değerlendirmede uygun bir testtir. Üst pariyetal bölge ise harekete duyarlıdır; hareketi işler. “Nerede Yolu” denilen dorsal yolla bu bilgi öne doğru iletilir. Gene Benton ve arkadaşlarının geliştirdiği ve Türkiye’de yaygın kullanımı olan Çizgi Yönü Belirleme testi, bu işlevi değerlendirmede uygun bir testtir.¹¹⁶⁻¹¹⁷

DEMANSI DEĞERLENDİRMEDE BAZI ÖNEMLİ NOKTALAR

Alzheimer hastasını değerlendirecek olan nöropsikologun dikkat etmesi gereken üç noktaya değinmek uygun olur. Bunlardan birincisi, uygulamanın yapılan hastanın “en iyi performansını göstermesini” sağlamaktır.¹¹⁶

Zaten kayıplarının farkında olan hasta, değerlendiriliyor olduğunu bilmenin de verdiği endişe ile, özellikle nöropsikolog kendisine soğuk ve uzak davranıyorsa, normalde yapabileceğini de yapamaz hale gelir. Oysa bir nöropsikologun işi, Lezak’ın deyişiyle “hasta neyi yapabilir ile şu anda ne yapabiliyor” arasındaki farkı en aza indirmektir.¹¹⁶ Bunun için hastaya sıcak ve yakın davranmak, sık sık “evet”, “güzel”, “peki” gibi sözcüklerle onu cesaretlendirmek gerekir.

İkinci bir nokta, nöropsikologun uygulanan testin Türkiye standardizasyonunun yapılmış olduğunu bilmenin rahatlığına kapılmaması gereğidir. Hastanın aldığı puanın “normal” olması yeterli değildir; hastanın eski, premorbid “kişisel normal”nin de ne olduğu göz önünde tutulmalıdır. Unutkanlıktan yakınan, fakat eskiden çok yüksek mental kapasitesi olan bir kişi, bugün hâlâ o testten “normal” sınırlar içinde bir puan alıyor olabilir; ancak bu puan kendi eski normalinin altında kalan bir puan olabilir. Bunun tam tersi ile de karşılaşılabilir. Bu nedenle, çok iyi bir öykü alarak ve hastanın eski iş yaşamını sorgulayarak hastanın eski düzeyini doğruya en yakın şekilde belirlemek değerlendiricinin görevidir.

Bir üçüncü nokta da, hastanın zaten geri bir düzeyden geliyor olması nedeniyle ya da hastalık çok ileri düzeylere vardığı için, var olan standardizasyonu yapılmış ya da normatif verileri toplanmış olan testlerin hiç birini yapamıyor olması durumudur. Bu durum için Lezak’ın önerisi, mutlaka hastanın yapabileceği basitlikte bir test uydurup ona vermektir. Örneğin geri sayımların hiç birini yapamayan hastaya 10’dan geriye doğru saydırmak, bunu hatasız mı ya da kaç hatayla kaç saniyede yaptığını kaydetmek önemlidir. Eğer bu yapılmazsa, 6 ay sonraki kontrolde hastalığın daha da ilerlemiş olup olmadığını gösterecek çok önemli bir bilgi kaçırılmış olur.¹¹⁶

Aynı şekilde bellek testleri sırasında da, 15 sözcükle başa çıkamayan hastayla 10 sözcük denemek, o da olmuyorsa 5 sözcük ile çalışmak ve belki 20 dakikalık bir aradan sonra hatırlamasına ve tanınmasına bakmak gerekir. Hastanın bellek bozukluğunun tipi, ancak bunu yaparak anlaşılabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGULAR

Çalışmaya 65 yaş üzerindeki, revize NINCDS-ADRDA kriterlerine göre¹⁰⁹ olası Alzheimer hastalığı tanısı almış, CDR düzeyleri 0.5, 1 ve 2 olan 30 hasta ile aynı yaş grubunda, benzer eğitim düzeyinde 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 1- Majör kafa travması öyküsü olan,
- 2- Beynin geniş alanında hasara yol açan inme geçirmiş olan,
- 3- Belirgin affektif bozukluğu ya da ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olan,
- 4- Bilişsel fonksiyonları etkileyen psikostimülan ya da psikotropik ilaç kullanan,
- 5- Alkol ve madde bağımlılığı olan,
- 6- Geçmişinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü tanısı olan,
- 7- Nöropsikolojik testlerin uygulanmasını engelleyici ciddi vizüel fonksiyon bozukluğu ya da işitme kaybı olan,
- 8- Dominant elini kullanamayan,
- 9- Geriyatrik Depresyon Ölçeği ile depresyon varlığı saptanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastalar eğitim düzeylerine göre sınıflandırılmıştır (düşük [8 yıl ve altı], orta [9 ve 12 yıl arası] ve yüksek eğitim [12 yıl ve üstü]). Çalışma kapsamına alınan sağlıklı kontrollerin hastalarla benzer eğitim düzeylerinde olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce hastalar Kısa Mental Durum Muayenesi (EK-1)¹²⁹, Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (EK-2)²⁹ ve Geriyatrik Depresyon Ölçeği (EK-3)¹³⁰ ile değerlendirilmiştir. Bundan sonra Frontal Değerlendirme Bataryası (EK-4)¹³¹, Luria Dizileri¹³² ve Orijinal Grafomotor Diziler (EK-5) ile nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır.

Çalışma protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya alınan kişiler çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, hasta ve hasta yakınlarından yazılı onam formu alınmıştır.

3.2NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

1. Frontal Değerlendirme Bataryası (Frontal Assesment Battery, FAB, EK-4):

a) Kavramsallaştırma: Verilen 3 kelime grubunun benzerliklerinin belirtilmesi istenir. Doğruluğuna göre 0-3 arası puanlandırılır.

b) Mental Esneklik: 60 saniye içinde 'A' harfi ile başlayan sözcüklerin türetilmesi istenir. Sözel akıcılık sözcük sayısına göre <3 sözcük = 0 , >9 sözcük = 3 puan olacak şekilde değerlendirilir.

c) Ardışık Hareketleri Programlama Becerisi: Hastadan ardışık olarak "yumruk –el kenarı-avuç içi" dizisini masaya vurarak tekrarlaması istenir ve 6 doğru tekrar = 3puan, yardıma rağmen tekrarlayamaması = 0 puan olarak değerlendirilmek üzere, 0-3 puan arası puanlandırılır.









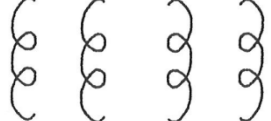

d) *Tezat Duyarlılığı*: Muayenecinin elinin masaya 1 kez vurulması halinde olgunun 2 kez vurmasının istendiği 10 emire karşı hastanın verdiği yanıtlar 0-3 puan arası puanlandırılır.

e) *İnhibitör Kontrol*: Hastadan muayenecinin tek uyarımında bir kez masaya vurması, çift uyarımında ise hiç vurmaması istenerek değerlendirilir. Yanıtlar 0-3 puan arası puanlandırılır.

f) *Çevresel Otonomi*: Yakalama davranışı yanıtına göre değerlendirilir ve 0-3 arası puanlandırılır.

2. Luria Dizileri ve Orijinal Grafomotor Diziler (EK-5):

Yürütücü işlevleri değerlendiren bu testte Luria dizileri ve onlardan türetilen orijinal grafomotor diziler ile figür akıcılığının sürdürülebilmesi ve perseverasyon yanıtı değerlendirilir. Olgudan on adet grafomotor dizinin kopyalanması istenir. Her bir olgu için, herhangi bir dizideki perseverasyon varlığı araştırılıp perseverasyon tiplerine göre olgular kategorize edilir. Ayrıca, her bir grafomotor dizi için, perseverasyon hangi tipte olursa olsun, perseverasyonların total sayısının üretilen total figür elemanı sayısına bölünmesiyle bir perseverasyon oranı hesaplanır. On adet dizi için hesaplanan perseverasyon oranları toplanarak, "total perseverasyon puanı" oluşturulur. Bunlar yanında her bir grafomotor dizi için 0-4 puan arası değerlendirilen "süreklilik ve uygunluk puanı" bulunup 10 dizi için total puan hesaplanır. Bir diğer puanlama ise yine 0-4 arası puanlanan "üste kapanma fenomeni puanı"dır. Bu da her bir dizi için hesaplanıp 10 dizi için total puan oluşturulur.

1 	6 
2 	7 
3 	8 
4 	9 
5 	10 

Luria Dizileri ve Orijinal Olarak Geliştirilmiş Grafomotor Dizilerin Değerlendirilmesi

A. Perseverasyon Varlığı:

1 - Her bir olgu için, herhangi bir dizideki perseverasyon varlığı araştırılıp, perseverasyon tiplerine göre olgular kategorize edilmiştir. Perseverasyonlar sürekli, tekrarlayıcı ve takılma perseverasyonu olarak sınıflandırılmıştır.

2 - On adet dizi için hesaplanan perseverasyon oranları toplanarak, total perseverasyon puanı oluşturulmuştur.

Bu değerlendirmede, normal kontrollerin aldığı puan ortalamasına göre puan aralıkları belirlenmiştir. 0 - 0.2 puan : başarılı, 0.2 - 0.6 puan : az başarılı ve 0.6 – 1 puan : başarısız olarak gruplandırılmıştır.

B. Süreklilik ve Uygunluk Değerlendirmesi:

4 puan: Kare ve üçgen komponentler doğru olarak alternan biçimde çizilmiştir.

3 puan : Komponentler doğru olarak alternedir; ancak birbiriyle bağlantısı bozuk olarak çizilmiştir.

2 puan : Paternde 1 ya da 2 perseverasyon vardır ya da ilişkisiz detaylar eklenmiştir.

1 puan : İki'den fazla perseverasyon vardır.

0 puan : Alternan olarak kare-üçgen paterni yerine, tümüyle perseveratif üçgenler vardır ya da harfler yazma gibi özellikler vardır veya hasta diziyi hiç çizememiştir ya da sayfa sonuna gelmeden çizmeyi bırakmıştır.

Süreklilik ve uygunluğun değerlendirilmesinde ise 4 puan : başarılı, 2-3 puan : az başarılı, 0 - 1 puan : başarısız olarak değerlendirilerek gruplandırılmıştır. Her bir grafomotor dizi için puanlama yapılarak, 10 dizi için total puan hesaplanmıştır.

C. Üste Kapanma Fenomeni (closing-in)

4 puan : Kopya modelden belirgin biçimde ayrılmıştır (en kısa uzaklık >10 mm).

3 puan : Kopya modele yaklaşmıştır (en kısa uzaklık <10 mm).

2 puan : Kopya modelin kenarına bir ya da daha fazla noktada dokunmaktadır.

1 puan : Kopya parsiyel olarak modelin üzerinde yer almaktadır.

0 puan : Kopya tümüyle modelle örtüşmektedir.

Değerlendirme sonunda 3 veya 4 puan : başarılı, 2 puan : az başarılı ve 0 veya 1 puan alan : başarısız olarak gruplandırılmıştır. Her bir grafomotor dizi için puanlama yapılarak, 10 dizi için total puan hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 65 yaş üzerindeki, revize NINCDS/ADRA kriterlerine göre olası Alzheimer hastalığı tanısı almış 30 hasta ve aynı yaş grubunda, benzer eğitim düzeyinde 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulları sağlanmadığında ise Fisher testi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Uyum analizinde Kappa analizi kullanılmıştır. Analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Vaka ve kontrol grupları hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı ve eğitim dağılımı yönünden anlamlı ($p < 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Tablo-1. Vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Yaş		75,13 ± 5,48		73,00 ± 5,81		0,149
Cinsiyet	Kadın	14	46,7%	14	46,7%	1,000
	Erkek	16	53,3%	16	53,3%	
Eğitim	5 yıl ve altı	15	50,0%	18	60,0%	p > 0,05
	5-8 yıl	12	40,0%	8	26,7%	
	8-11 yıl	3	10,0%	3	10,0%	
	11 yıl üstü	0	0,0%	1	3,3%	

Ki-kare test (Fischer test) / Bağımsız örneklem t test

Vaka grubunda CDR evrelemesine göre olgular CDR 0.5 : demans yok, CDR 1: hafif demans, CDR 2 : ağır demans olarak gruplandırılmıştır ve hafif-ağır demans oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 2).

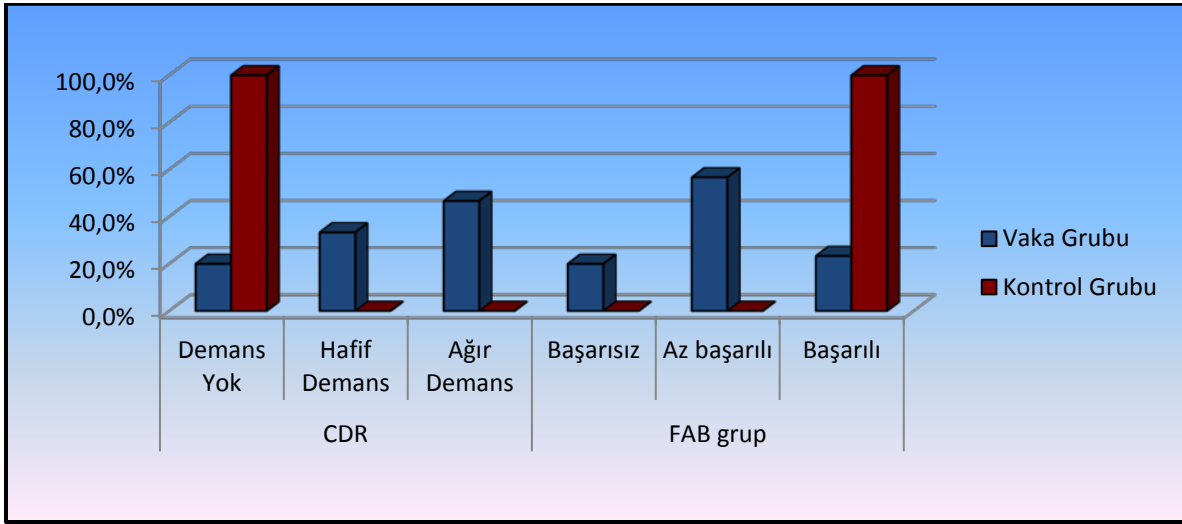
Frontal Değerlendirme Bataryası testi sonuçları literatüre^{113,118} ve vaka grubumuzda da CDR evrelemesine uygun olarak saptanan ortalama puanlara göre başarısız, az başarılı ve başarılı olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Frontal Değerlendirme Bataryası testinde 15 ve üstü puan alanlar : başarılı, 7-14 puan arası alanlar : az başarılı ve 7 ve altında puan alanlar : başarısız olarak gruplandırılmıştır.

Vaka grubunda FAB testinde başarısızlık ve az başarı oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Resim 1). Vaka grubunda FAB skoru kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktür. Vaka grubunda MMT skoru da kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktür (Tablo 2)

Tablo-2. Vaka ve kontrol gruplarının CDR düzeyleri, FAB ve MMT puanları yönünden karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	Ort.±s.s. / n-%	
CDR	Demans Yok	6	20,0%	30	100,0%	0,000
	Hafif Demans	10	33,3%	0	0,0%	
	Ağır Demans	14	46,7%	0	0,0%	
FAB	Başarısız	6	20,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	17	56,7%	0	0,0%	
	Başarılı	7	23,3%	30	100,0%	
FAB		10,03 ± 4,00		17,13 ± 0,94	0,000	
MMT		16,23 ± 3,90		27,93 ± 1,14	0,000	

Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test



Resim 1. Vaka ve kontrol gruplarının FAB testindeki başarı oranları.



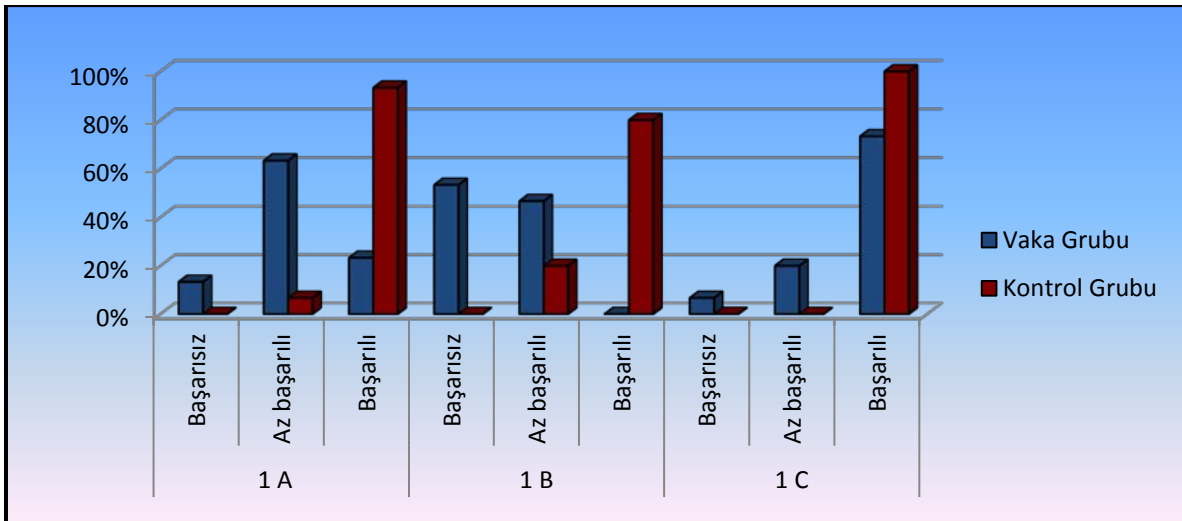
ŞEKİL - 1

Vaka grubunda 1. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 3, Resim 2).

Tablo-3. 1. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
1 A	Başarısız	4	13,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	19	63,3%	2	6,7%	
	Başarılı	7	23,3%	28	93,3%	
1 B	Başarısız	16	53,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	14	46,7%	6	20,0%	
	Başarılı	0	0,0%	24	80,0%	
1 C	Başarısız	2	6,7%	0	0,0%	0,002
	Az başarılı	6	20,0%	0	0,0%	
	Başarılı	22	73,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 2. Vaka ve kontrol gruplarının 1. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



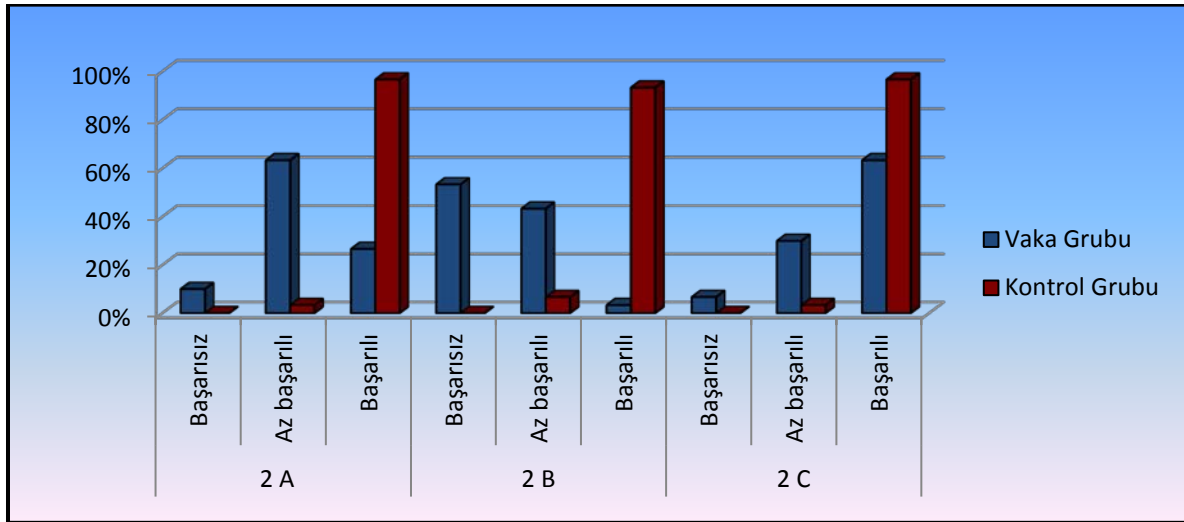
ŞEKİL - 2

Vaka grubunda 2. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 4, Resim 3).

Tablo-4. 2. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
2 A	Başarısız	3	10,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	19	63,3%	1	3,3%	
	Başarılı	8	26,7%	29	96,7%	
2 B	Başarısız	16	53,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	13	43,3%	2	6,7%	
	Başarılı	1	3,3%	28	93,3%	
2 C	Başarısız	2	6,7%	0	0,0%	0,001
	Az başarılı	9	30,0%	1	3,3%	
	Başarılı	19	63,3%	29	96,7%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 3. Vaka ve kontrol gruplarının 2. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



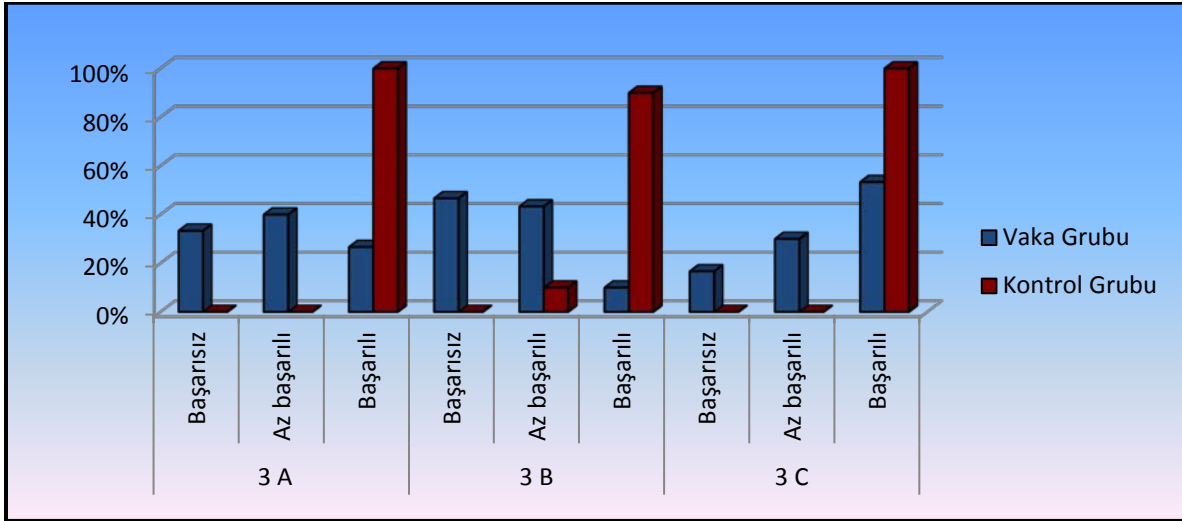
ŞEKİL - 3

Vaka grubunda 3. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 5, Resim 4).

Tablo-5. 3. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
3 A	Başarısız	10	33,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	12	40,0%	0	0,0%	
	Başarılı	8	26,7%	30	100,0%	
3 B	Başarısız	14	46,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	13	43,3%	3	10,0%	
	Başarılı	3	10,0%	27	90,0%	
3 C	Başarısız	5	16,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	0	0,0%	
	Başarılı	16	53,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 4. Vaka ve kontrol gruplarının 3. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



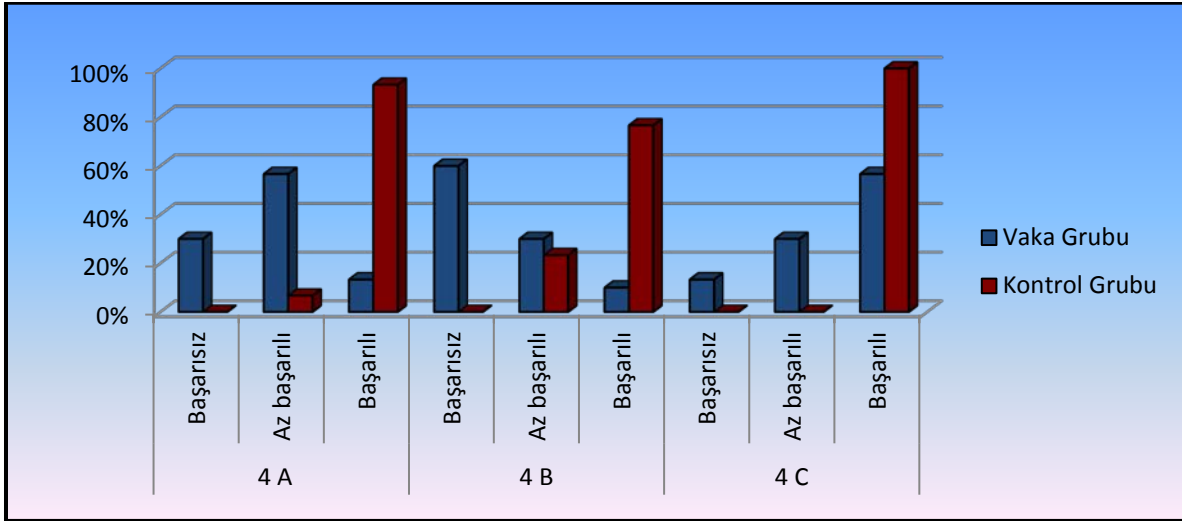
ŞEKİL - 4

Vaka grubunda 4. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 6, Resim 5).

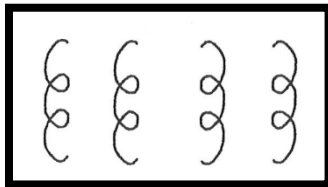
Tablo-6. 4. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
4 A	Başarısız	9	30,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	17	56,7%	2	6,7%	
	Başarılı	4	13,3%	28	93,3%	
4 B	Başarısız	18	60,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	7	23,3%	
	Başarılı	3	10,0%	23	76,7%	
4 C	Başarısız	4	13,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	0	0,0%	
	Başarılı	17	56,7%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 5. Vaka ve kontrol gruplarının 4. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



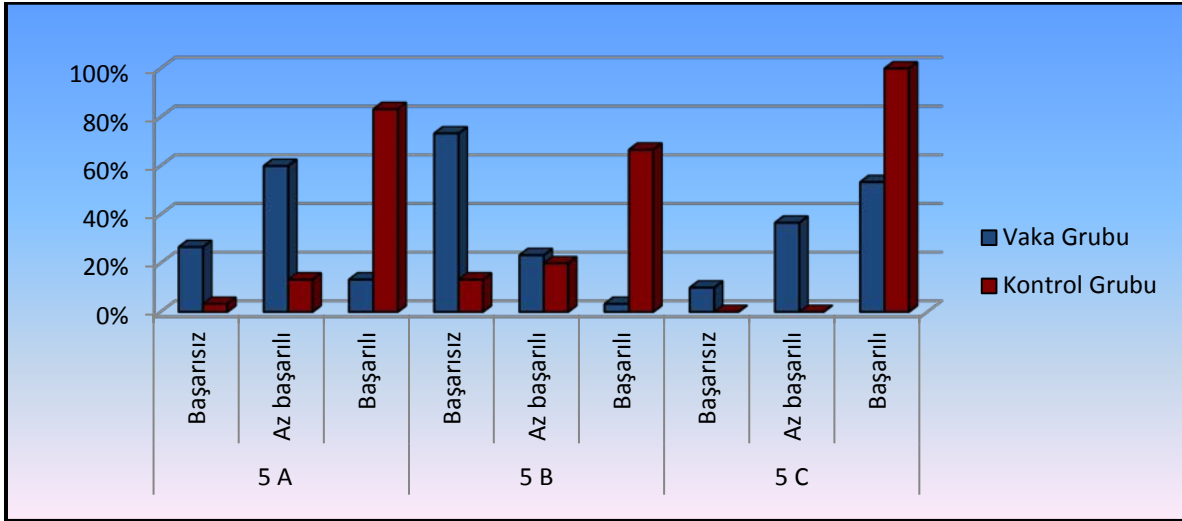
ŞEKİL - 5

Vaka grubunda 5. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 7, Resim 6).

Tablo-7. 5. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
5 A	Başarısız	8	26,7%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	18	60,0%	4	13,3%	
	Başarılı	4	13,3%	25	83,3%	
5 B	Başarısız	22	73,3%	4	13,3%	0,000
	Az başarılı	7	23,3%	6	20,0%	
	Başarılı	1	3,3%	20	66,7%	
5 C	Başarısız	3	10,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	11	36,7%	0	0,0%	
	Başarılı	16	53,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 6. Vaka ve kontrol gruplarının 5. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



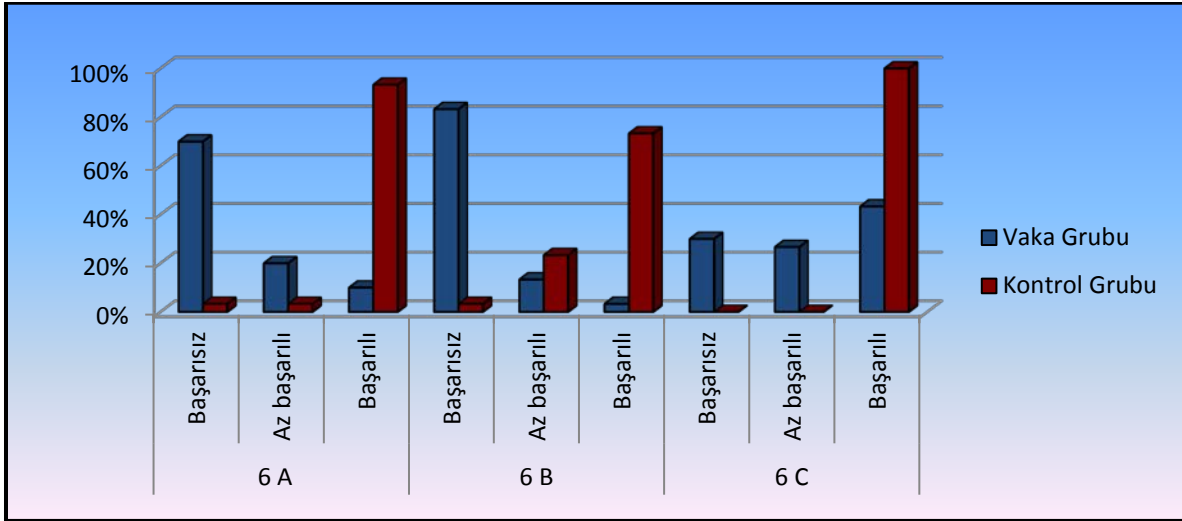
ŞEKİL - 6

Vaka grubunda 6. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 8, Resim 7).

Tablo-8. 6 şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
6 A	Başarısız	21	70,0%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	6	20,0%	1	3,3%	
	Başarılı	3	10,0%	28	93,3%	
6 B	Başarısız	25	83,3%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	4	13,3%	7	23,3%	
	Başarılı	1	3,3%	22	73,3%	
6 C	Başarısız	9	30,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	8	26,7%	0	0,0%	
	Başarılı	13	43,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 7. Vaka ve kontrol gruplarının 6. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



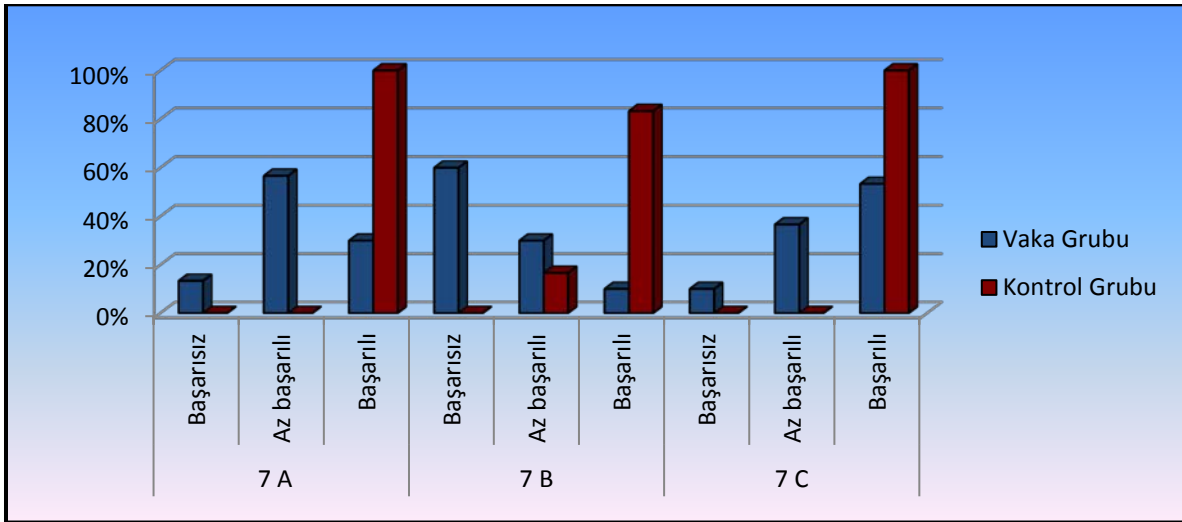
ŞEKİL - 7

Vaka grubunda 7. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 9, Resim 8).

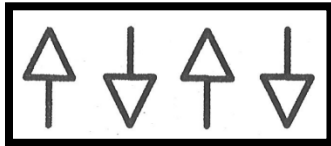
Tablo-9. 7. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
7 A	Başarısız	4	13,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	17	56,7%	0	0,0%	
	Başarılı	9	30,0%	30	100,0%	
7 B	Başarısız	18	60,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	5	16,7%	
	Başarılı	3	10,0%	25	83,3%	
7 C	Başarısız	3	10,0%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	11	36,7%	0	0,0%	
	Başarılı	16	53,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 8. Vaka ve kontrol gruplarının 7. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



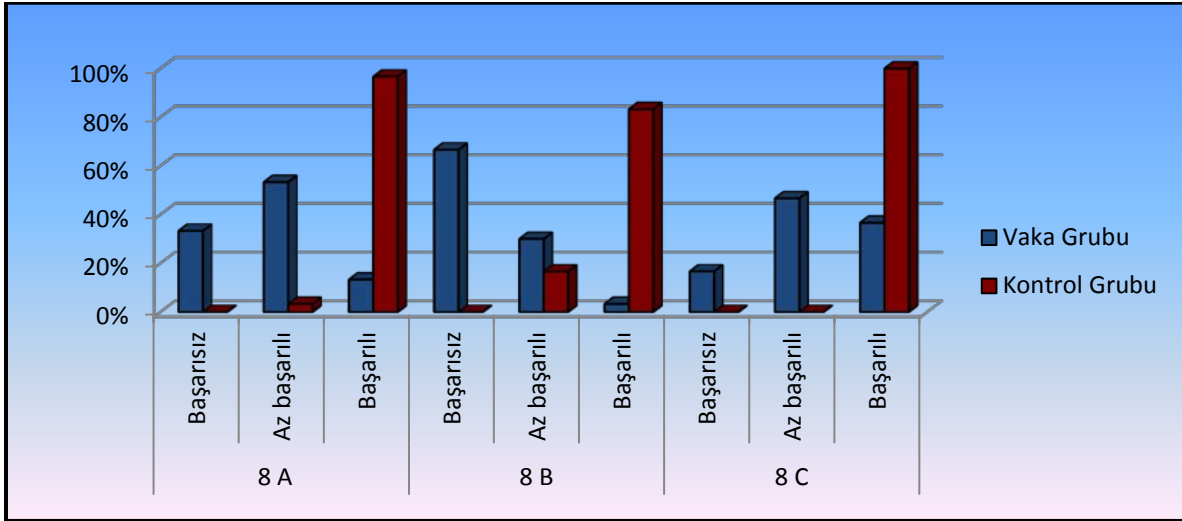
ŞEKİL - 8

Vaka grubunda 8. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 10, Resim 9).

Tablo-10. 8. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
8 A	Başarısız	10	33,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	16	53,3%	1	3,3%	
	Başarılı	4	13,3%	29	96,7%	
8 B	Başarısız	20	66,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	5	16,7%	
	Başarılı	1	3,3%	25	83,3%	
8 C	Başarısız	5	16,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	14	46,7%	0	0,0%	
	Başarılı	11	36,7%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 9. Vaka ve kontrol gruplarının 8. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



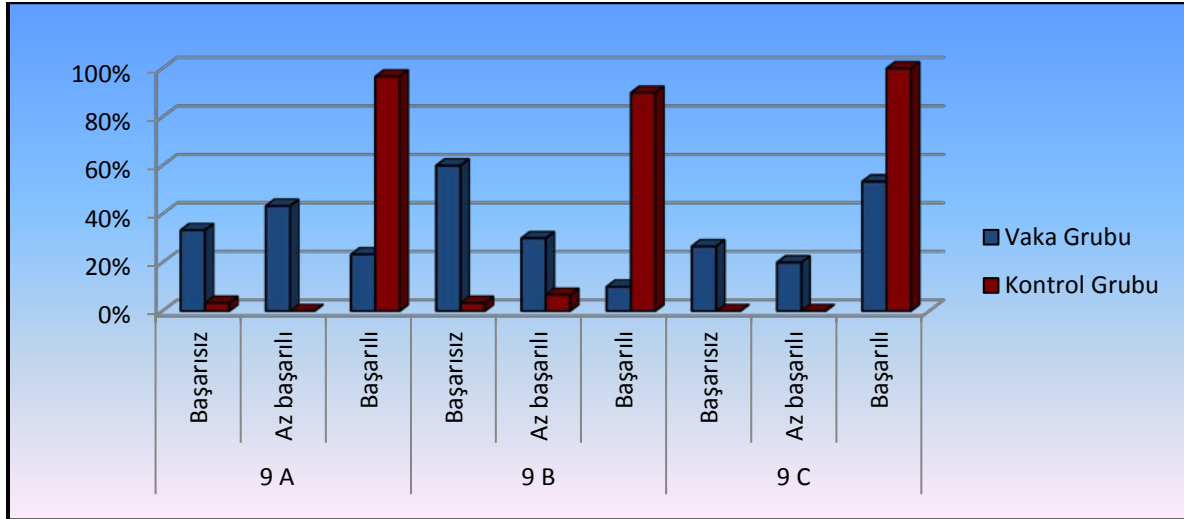
ŞEKİL - 9

Vaka grubunda 9. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 11, Resim 10).

Tablo-11. 9. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
9 A	Başarısız	10	33,3%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	13	43,3%	0	0,0%	
	Başarılı	7	23,3%	29	96,7%	
9 B	Başarısız	18	60,0%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	9	30,0%	2	6,7%	
	Başarılı	3	10,0%	27	90,0%	
9 C	Başarısız	8	26,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	6	20,0%	0	0,0%	
	Başarılı	16	53,3%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



Resim 10. Vaka ve kontrol gruplarının 9. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.



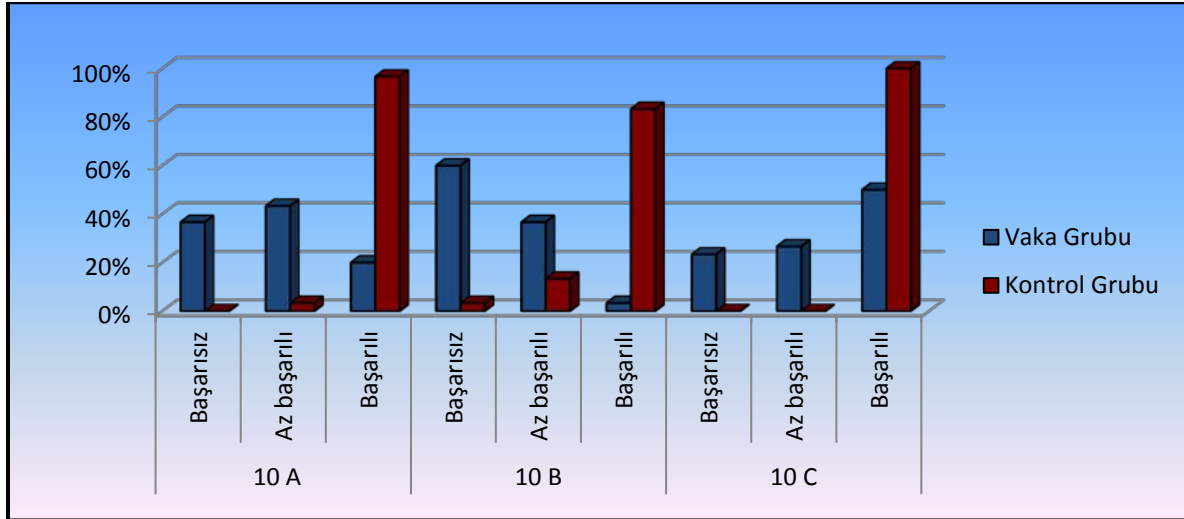
ŞEKİL - 10

Vaka grubunda 10. şekilde 3 alt madde değerlendirmesi için az başarılı ve başarısız oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksektir (Tablo 12, Resim 11).

Tablo-12. 10. şekil için vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
10 A	Başarısız	11	36,7%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	13	43,3%	1	3,3%	
	Başarılı	6	20,0%	29	96,7%	
10 B	Başarısız	18	60,0%	1	3,3%	0,000
	Az başarılı	11	36,7%	4	13,3%	
	Başarılı	1	3,3%	25	83,3%	
10 C	Başarısız	7	23,3%	0	0,0%	0,000
	Az başarılı	8	26,7%	0	0,0%	
	Başarılı	15	50,0%	30	100,0%	

Ki-kare test (Fischer test)



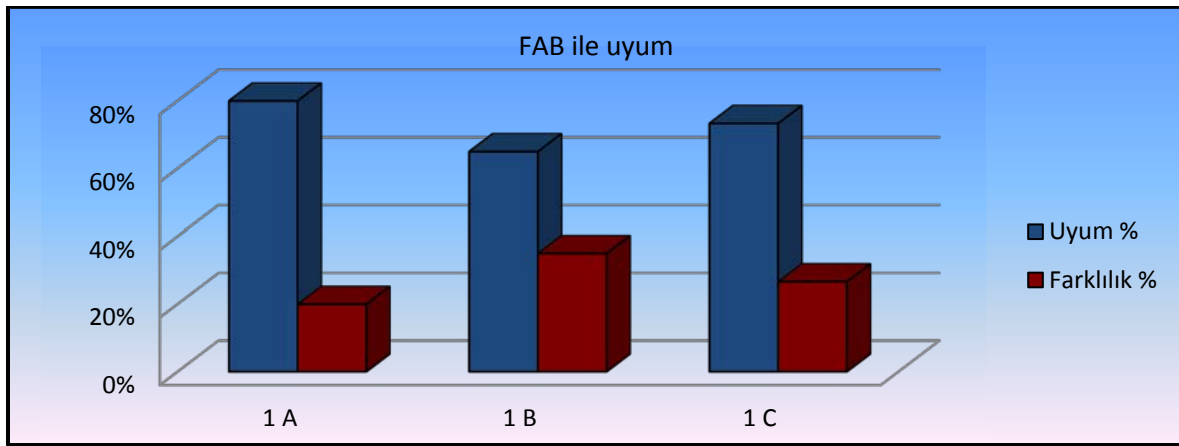
Resim 11. Vaka ve kontrol gruplarının 10. şekil değerlendirmesindeki başarı oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 1 A değerlendirmesinin uyum oranı % 80'dir ve anlamlı (Kappa: 0,626 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 1 B değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,446 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 1 C değerlendirmesinin uyum oranı % 73,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,385 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 13, Resim 12).

Tablo-13. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 1. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
1 A	Başarısız	4	0	0	80,0%	20,0%	0,626	0,000
	Az başarılı	2	13	6				
	Başarılı	0	4	31				
1 B	Başarısız	6	8	2	65,0%	35,0%	0,446	0,000
	Az başarılı	0	9	11				
	Başarılı	0	0	24				
1 C	Başarısız	2	0	0	73,3%	26,7%	0,385	0,000
	Az başarılı	1	5	0				
	Başarılı	3	12	37				

Kappa uyum analizi



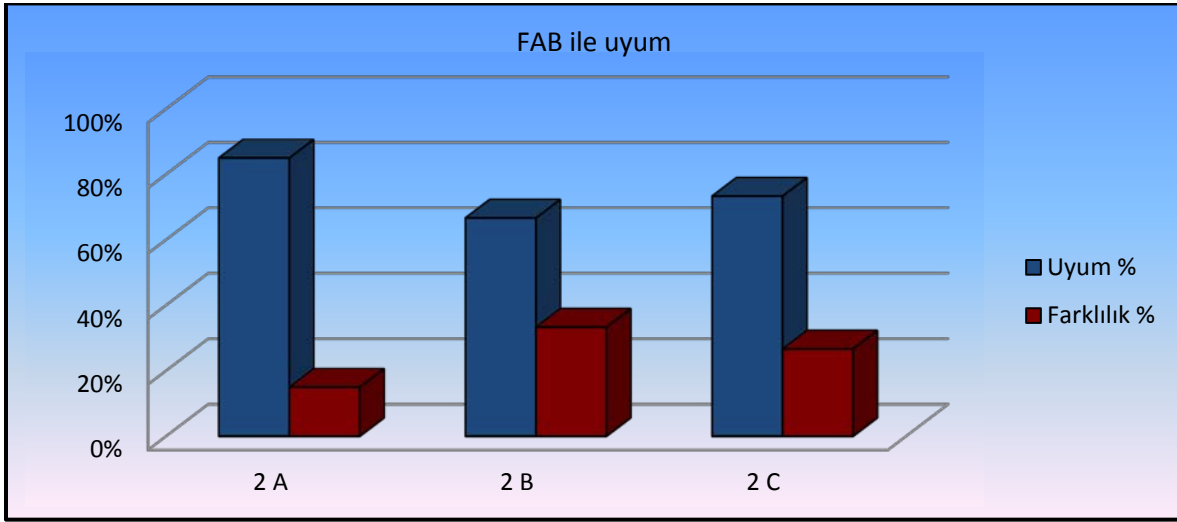
Resim 12. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 1. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 2 A değerlendirmesinin uyum oranı % 85'dir ve anlamlı (Kappa: 0,712 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 2 B değerlendirmesinin uyum oranı % 66,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,449 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 2 C değerlendirmesinin uyum oranı % 73,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,415 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 14, Resim 13).

Tablo-14. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 2. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
2 A	Başarısız	1	2	0	85,0%	15,0%	0,712	0,000
	Az başarılı	5	14	1				
	Başarılı	0	1	36				
2 B	Başarısız	5	11	0	66,7%	33,3%	0,449	0,000
	Az başarılı	1	6	8				
	Başarılı	0	0	29				
2 C	Başarısız	1	1	0	73,3%	26,7%	0,415	0,000
	Az başarılı	2	7	1				
	Başarılı	3	9	36				

Kappa uyum analizi



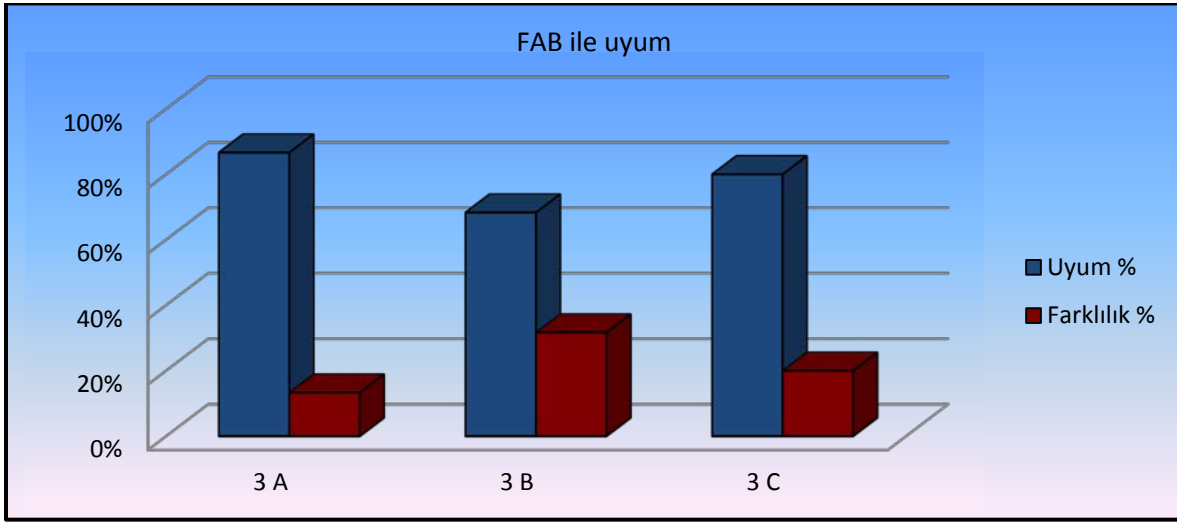
Resim 13. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 2. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 3 A değerlendirmesinin uyum oranı % 86,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,751 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 3 B değerlendirmesinin uyum oranı % 68,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,466 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 3 C değerlendirmesinin uyum oranı % 80'dir ve anlamlı (Kappa: 0,580 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 15, Resim 14).

Tablo-15. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 3. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
3 A	Başarısız	5	5	0	86,7%	13,3%	0,751	0,000
	Az başarılı	0	11	1				
	Başarılı	1	1	36				
3 B	Başarısız	4	10	0	68,3%	31,7%	0,466	0,000
	Az başarılı	2	7	7				
	Başarılı	0	0	30				
3 C	Başarısız	3	2	0	80,0%	20,0%	0,580	0,000
	Az başarılı	1	8	0				
	Başarılı	2	7	37				

Kappa uyum analizi



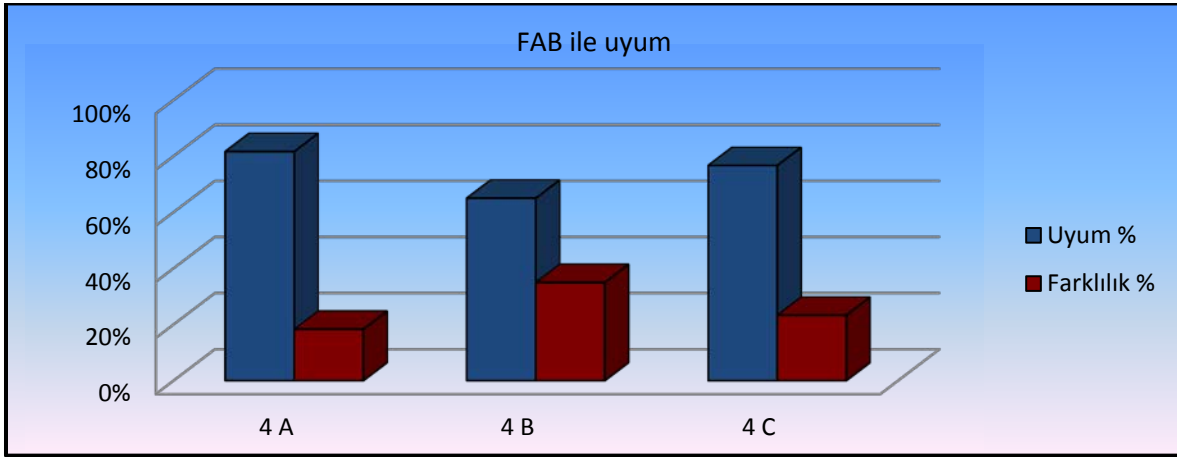
Resim 14. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 3. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 4 A değerlendirmesinin uyum oranı % 81,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,676 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası ile 4 B değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,442 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 4 C değerlendirmesinin uyum oranı % 76,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,501 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 16, Resim 15).

Tablo-16. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 4. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
4 A	Başarısız	4	4	1	81,7%	18,3%	0,676	0,000
	Az başarılı	2	13	4				
	Başarılı	0	0	32				
4 B	Başarısız	6	10	2	65,0%	35,0%	0,442	0,000
	Az başarılı	0	7	9				
	Başarılı	0	0	26				
4 C	Başarısız	2	2	0	76,7%	23,3%	0,501	0,000
	Az başarılı	2	7	0				
	Başarılı	2	8	37				

Kappa uyum analizi



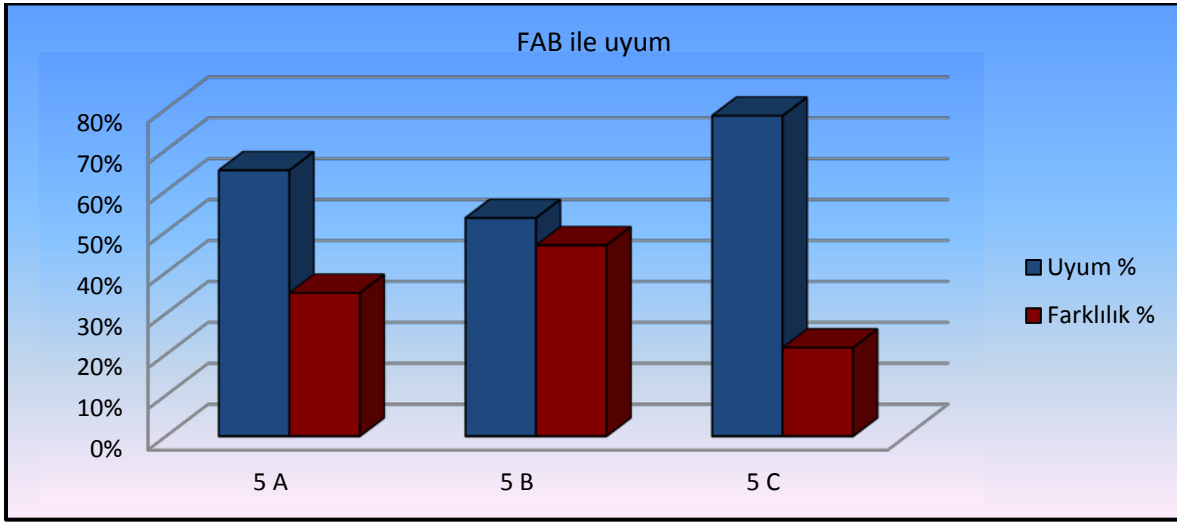
Resim 15. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 4. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 5 A değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,400 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 5 B değerlendirmesinin uyum oranı % 53,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,313/ $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 5 C değerlendirmesinin uyum oranı % 78,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,539 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 17, Resim 16).

Tablo-17. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 5. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
5 A	Başarısız	2	6	1	65,0%	35,0%	0,400	0,000
	Az başarılı	3	10	9				
	Başarılı	1	1	27				
5 B	Başarısız	6	12	8	53,3%	46,7%	0,313	0,000
	Az başarılı	0	5	8				
	Başarılı	0	0	21				
5 C	Başarısız	1	2	0	78,3%	21,7%	0,539	0,000
	Az başarılı	2	9	0				
	Başarılı	3	6	37				

Kappa uyum analizi



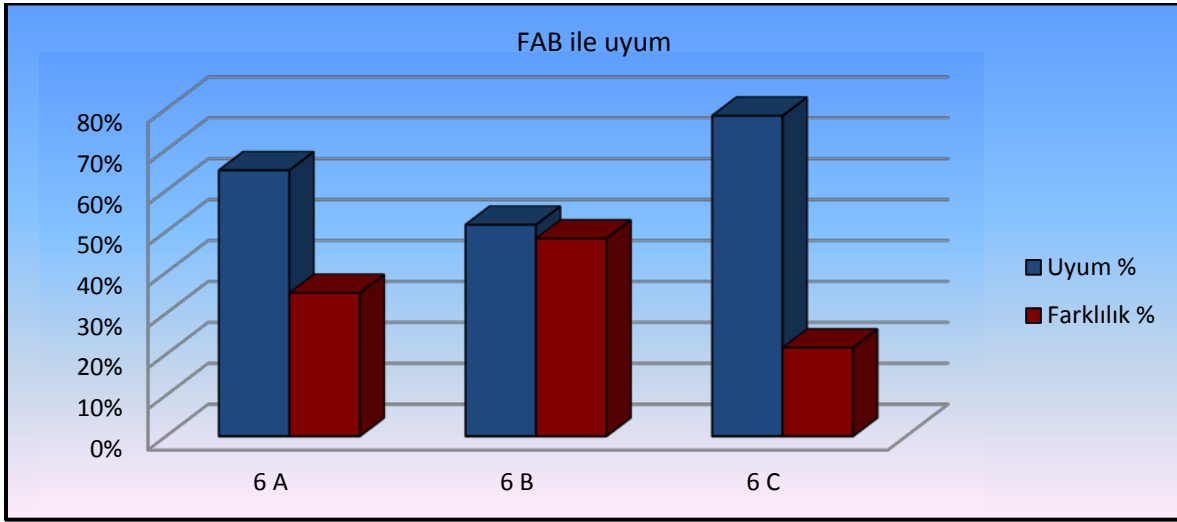
Resim 16. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 5. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 6 A değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,428 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 6 B değerlendirmesinin uyum oranı % 51,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,277 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 6 C değerlendirmesinin uyum oranı % 78,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,539 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 18, Resim 17).

Tablo-18. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 6. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
6 A	Başarısız	6	13	3	65,0%	35,0%	0,428	0,000
	Az başarılı	0	3	4				
	Başarılı	0	1	30				
6 B	Başarısız	6	15	5	51,7%	48,3%	0,277	0,000
	Az başarılı	0	2	9				
	Başarılı	0	0	23				
6 C	Başarısız	4	5	0	78,3%	21,7%	0,571	0,000
	Az başarılı	2	6	0				
	Başarılı	0	6	37				

Kappa uyum analizi



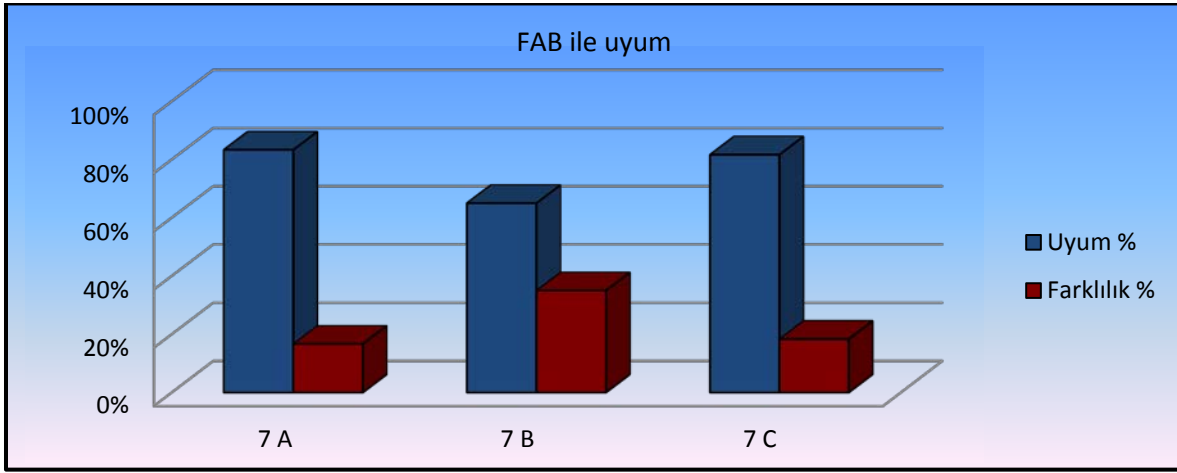
Resim 17. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 6. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 7 A değerlendirmesinin uyum oranı % 83,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,675 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 7 B değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,432 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 7 C değerlendirmesinin uyum oranı % 81,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,610 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 19, Resim 18).

Tablo-19. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 7. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
7 A	Başarısız	3	1	0	83,3%	16,7%	0,675	0,000
	Az başarılı	3	12	2				
	Başarılı	0	4	35				
7 B	Başarısız	5	11	2	65,0%	35,0%	0,432	0,000
	Az başarılı	1	6	7				
	Başarılı	0	0	28				
7 C	Başarısız	3	0	0	81,7%	18,3%	0,610	0,000
	Az başarılı	2	9	0				
	Başarılı	1	8	37				

Kappa uyum analizi



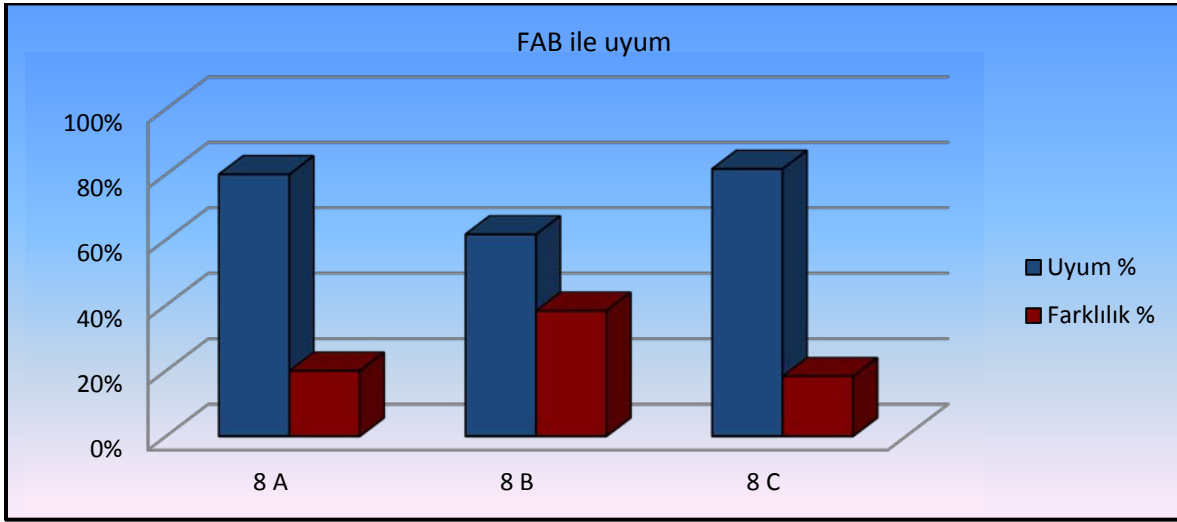
Resim 18. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 7. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 8 A değerlendirmesinin uyum oranı % 80'dir ve anlamlı (Kappa: 0,645 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 8 B değerlendirmesinin uyum oranı % 61,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,395 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 8 C değerlendirmesinin uyum oranı % 81,7'dir ve anlamlı (Kappa: 0,636 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 20, Resim 19).

Tablo-20. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 8. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
8 A	Başarısız	5	5	0	80,0%	20,0%	0,645	0,000
	Az başarılı	1	11	5				
	Başarılı	0	1	32				
8 B	Başarısız	6	12	2	61,7%	38,3%	0,395	0,000
	Az başarılı	0	5	9				
	Başarılı	0	0	26				
8 C	Başarısız	3	2	0	81,7%	18,3%	0,636	0,000
	Az başarılı	1	11	2				
	Başarılı	2	4	35				

Kappa uyum analizi



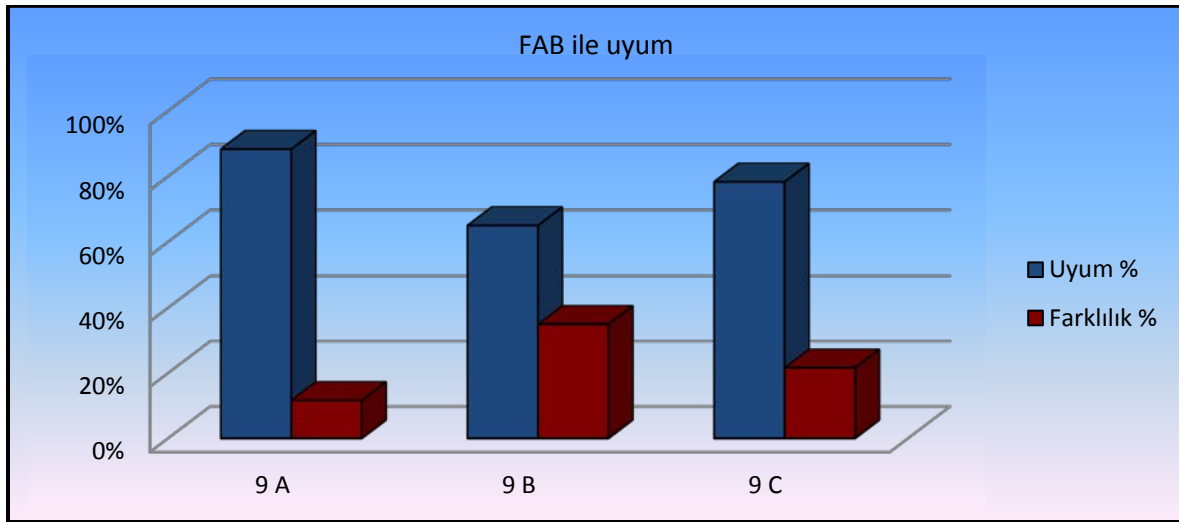
Resim 19. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 8. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 9 A değerlendirmesinin uyum oranı % 88,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,788 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 9 B değerlendirmesinin uyum oranı % 65'dir ve anlamlı (Kappa: 0,424 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 9 C değerlendirmesinin uyum oranı % 78,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,554 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 21, Resim 20).

Tablo-21. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 9. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
9 A	Başarısız	6	4	1	88,3%	11,7%	0,788	0,000
	Az başarılı	0	12	1				
	Başarılı	0	1	35				
9 B	Başarısız	6	12	1	65,0%	35,0%	0,424	0,000
	Az başarılı	0	4	7				
	Başarılı	0	1	29				
9 C	Başarısız	4	4	0	78,3%	21,7%	0,554	0,000
	Az başarılı	0	6	0				
	Başarılı	2	7	37				

Kappa uyum analizi



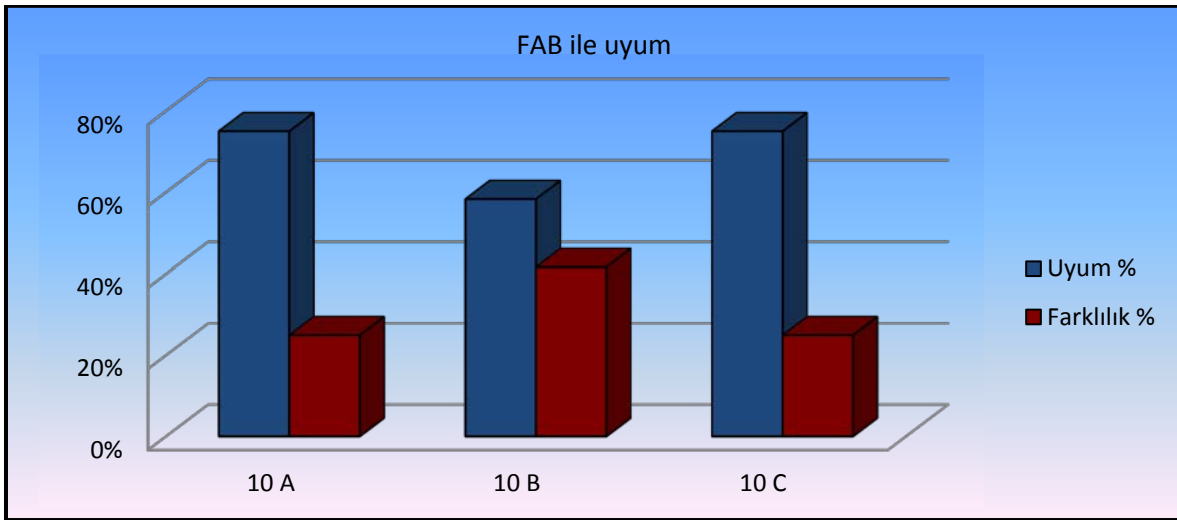
Resim 20. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 9. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.

Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 10 A değerlendirmesinin uyum oranı % 75'dir ve anlamlı (Kappa: 0,550/ $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 10 B değerlendirmesinin uyum oranı % 58,3'dür ve anlamlı (Kappa: 0,339 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 10 C değerlendirmesinin uyum oranı % 75'dir ve anlamlı (Kappa: 0,488 / $p < 0,001$) uyum mevcuttur (Tablo 22, Resim 21).

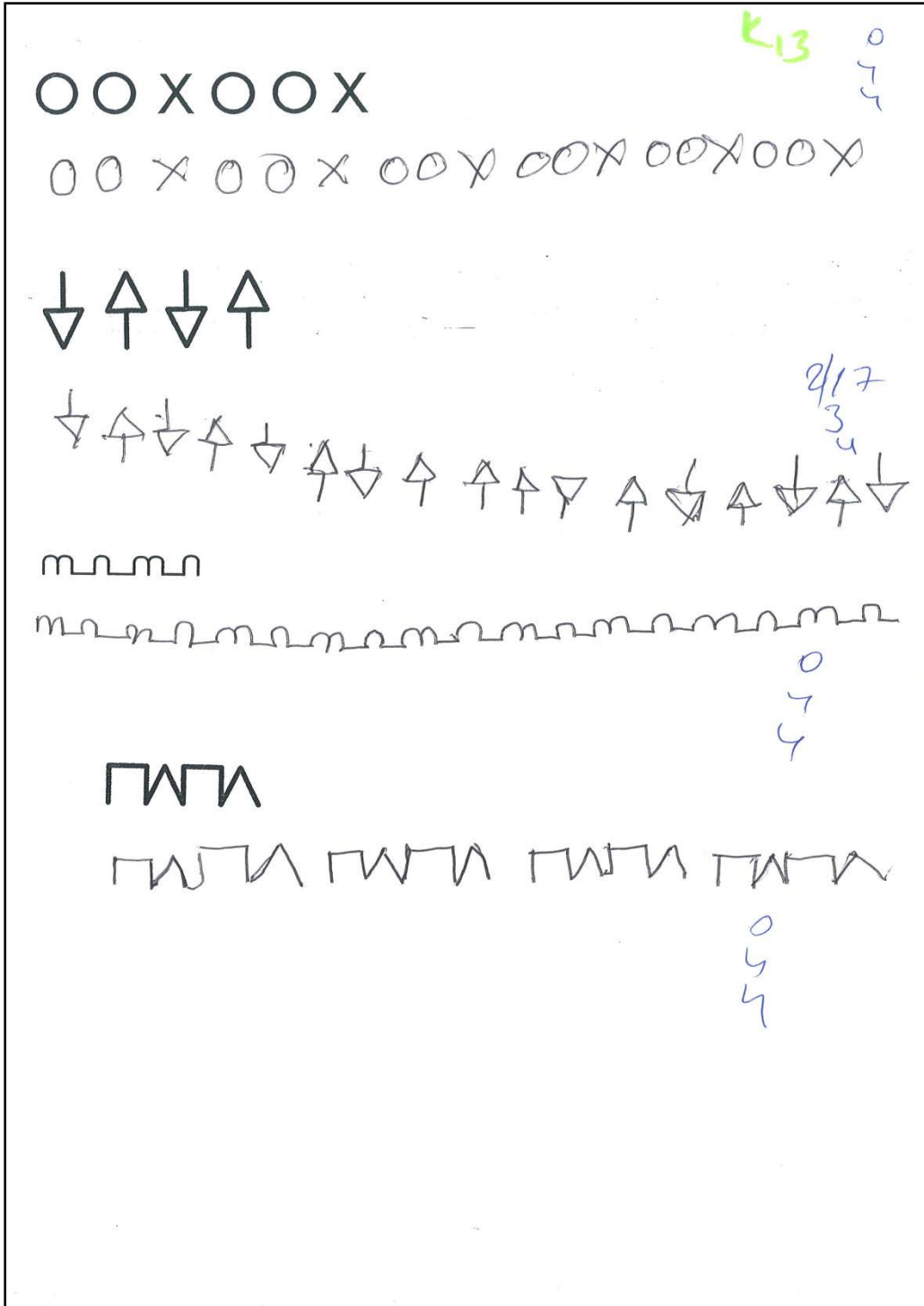
Tablo-22. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 10. şeklin uyum oranları.

		FAB			Uyum %	Farklılık %	Kappa Değeri	p
		Başarısız	Az başarılı	Başarılı				
10 A	Başarısız	4	7	0	75,0%	25,0%	0,550	0,000
	Az başarılı	2	8	4				
	Başarılı	0	2	33				
10 B	Başarısız	5	13	1	58,3%	41,7%	0,339	0,000
	Az başarılı	1	4	10				
	Başarılı	0	0	26				
10 C	Başarısız	2	5	0	75,0%	25,0%	0,488	0,000
	Az başarılı	2	6	0				
	Başarılı	2	6	37				

Kappa uyum analizi



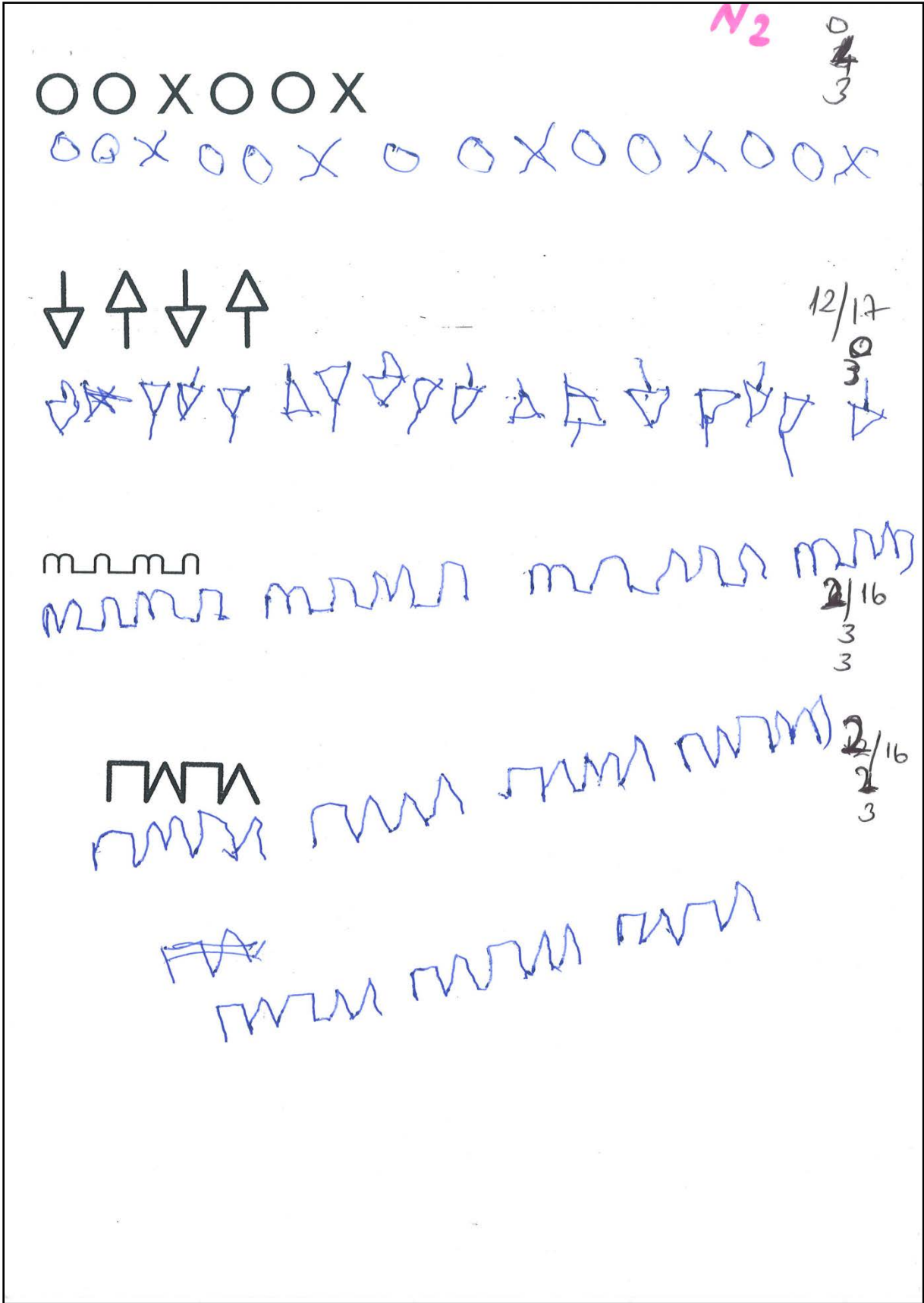
Resim 21. Frontal Değerlendirme Bataryası testi ile 10. şekil değerlendirmelerinin uyum oranları.



ŞEKİL 12. 70 yaşında kadın, normal kontrol

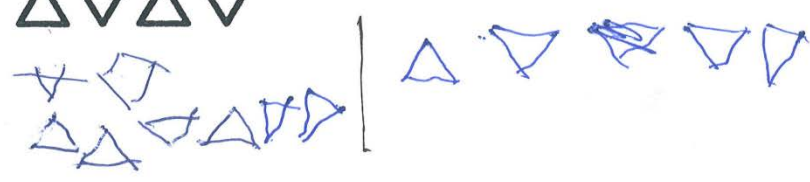



ŞEKİL 14. 82 yaşında erkek, normal kontrol





ŞEKİL 15. 72 yaşında kadın, CDR 0,5 (1.sayfa)

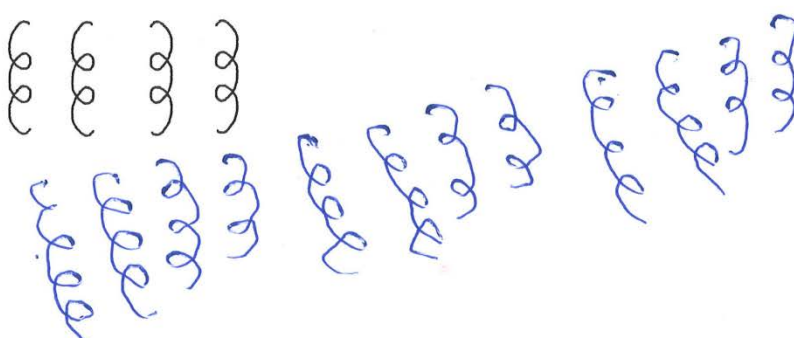
N₂

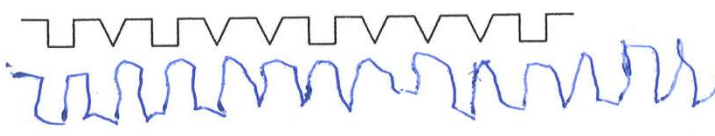
$\Delta \nabla \Delta \nabla$ 6/13
 $\frac{1}{3}$

$XXOXXO$ 3/15
 $\frac{2}{4}$

LMN  3/12
 $\frac{2}{3}$

 13/15
0
3

 7/12
1
3

 9/10
0
3

ŞEKİL 16. 72 yaşında kadın, CDR 0,5 (2.sayfa)

N4

OOXOOX

0

OOXOOXOOXOOX

2

4

↓↑↓↑

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

↓

0

3

mmmm

mmmm mmmm

6/8

↓

3

mmmm

2/6

mmmm

0

4

mm

ŞEKİL 18. 71 yaşında kadın, CDR 1 (2.sayfa)

N12

△▽△▽

Handwritten scribbles and symbols, including a square and various lines.

6/8
0
3

XXOXXO

Handwritten symbols including 'X', 'T', and 'O' with various markings.

5/9
0
3

LMN

Handwritten scribbles and symbols, including 'M' and 'U'.

1
0
3

Handwritten symbols including 'w', 'X', and 'E' with various markings.

1
0
3

Handwritten symbols including 'e', 'o', and 'P' with various markings.

1
0
3

Handwritten zigzag lines and scribbles.

1
0
1

ŞEKİL 19. 77yaşında erkek, CDR 2 (1.sayfa)

OOXOOX

N/2
1
0
1

↓ ↑ ↓ ↑
□ △ □ △
OOXOX

1
0
3

mmmm
mm

1
1
3

mmmm
mm

2/6
2
3

ŞEKİL 20. 77yaşında erkek, CDR 2 (2 .sayfa)

5. TARTIŞMA

Demansın en sık nedeni olan **Alzheimer hastalığında dejenerasyonun** ilerlemesi ile, prefrontal korteks etkilenmesine bağlı olarak karmaşık dikkat ve yürütücü işlevler de bozulur. Alzheimer olgularında yapılan çalışmalar, yürütücü işlev bozukluğunun prognostik bir değere sahip olduğunu ve bozukluk varlığında günlük yaşam aktivitelerinin de belirgin biçimde etkilendiğini ortaya koymuştur.^{116,119,121} **Alzheimer hastalığı tanısı konulan hastalarda, yürütücü işlevlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini gerektiren planlama, sıralama ve dizileme becerilerinin de etkilendiği görülmektedir. Bu bozulma hastanın günlük yaşamında yemek pişirme, giyinme, alışverişe çıkmak gibi yürütücü işlevlere dayanan günlük eylemlerin gerçekleştirilmesinde başarısızlık olarak ortaya çıkmaktadır. Birden fazla işi bir arada yürütme ya da birkaç kişi arasındaki konuşmaları izleme gibi, yürütücü işlevlere dayanan davranışlar da AH evreleri boyunca ilerleyerek bozulmaktadır.**

Bu işlevleri değerlendirmeye yönelik kapsamlı bir batarya, Frontal Değerlendirme Bataryası'dır ve Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olan bir testtir.¹³¹

Grafomotor Diziler ise, nonverbal akıcılık, mental fleksibilite ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevlerin değerlendirmesinde oldukça duyarlı değerlendirme araçlarıdır. Literatürde grafomotor dizilerin tanı aracı olarak kullanıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu araştırmalarda kullanılan diziler basit karakterdedir ve puanlama sistemi konusunda bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, Luria Dizileri ve orijinal olarak tasarladığımız grafomotor dizilerden oluşan geniş bir bataryanın ortaya konması, puanlama sistemi geliştirilmesi ve hem hasta hem de kontrol olgularına ait verilerin elde edilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda, Alzheimer demanslı olgularda ve normal kontrol olgularında, Luria Dizileri ve orijinal olarak geliştirdiğimiz grafomotor dizilerden oluşan test bataryasının yürütücü işlev bozukluğunu belirlemedeki duyarlılığını saptamak ve standart olarak uygulanan Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) ile korelasyonunu doğrulamak başlıca amaçlarımızı oluşturmuştur. Bunun için de test bataryasındaki her bir dizi, farklı yürütücü işlevlerin değerlendirmesi hedeflenerek puanlandırılmıştır ve yine her bir dizinin FAB testi ile korelasyonu araştırılmıştır. Çalışmamızın ikincil amacı ise, yürütücü işlev bozukluğuna duyarlı dizileri ayırt ederek pratik kullanıma sunmaktır.

Grafomotor dizilerin kopyalanmasında devamlılığın sağlanamaması ve perseverasyonların varlığı nonverbal akıcılıktaki etkilenmeyi göstermektedir.^{126,133-135} Perseverasyonlar, bir önceki dizinin bir bölümünün yapılmakta olan diziyeye eklenmesi, belirtilen limitlerin aynı şekiller yapılarak aşılması veya çizdiği yanlış şekli iptal etmeden yeniden çizmeye çalışmak şeklinde olabilir. Bir olguda bu üç perseverasyon çeşidinden biri veya birkaçı birden gözlenebilir.¹³⁶ Çalışmamızda tüm perseverasyon tipleri puanlamaya dahil edilmiştir ve persevere edilen figür sayısı o dizi için çizilebilen toplam figür sayısına oranlanarak değerlendirilmiştir. Olgu grubunda, kontroller ile karşılaştırıldığında her bir dizi için dikkatin sürdürülemediği perseverasyona düşme oranı anlamlı olarak ($p < 0,05$) yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, HBB olguları da dahil olmak üzere, kognitif bozukluk bulunan bireylerin değerlendirmesinde test bataryamızın duyarlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca perseverasyonlar yönünden bakıldığında da, bu diziler dikkatin sürdürülmesindeki ve inhibitör kontroldeki bozukluklara duyarlı görünmektedir.

Görsel - mekansal işlevlerin sağlanabilmesi için yapılandırma becerisinin de sağlam olması gerekmektedir. Bu beceri için organizasyon, sıralama ve planlama gibi prefrontal işlevlerin sağlam

olması gereklidir.¹¹³ Bu nedenle, grafomotor dizilerde değerlendirilen diğer işlevler organizasyon, sıralama ve planlama gibi yürütücü süreçlerdir. Diziyi oluşturan figürlerin dizi içinde hizalanmaması, orijinal diziye yaklaşması veya diziden uzaklaşması, boyutun orijinal diziden aşırı büyük veya küçük olması kopyalamanın programlanmadığını ortaya koymaktadır.¹¹⁷

Çalışmamızda, olguların kognitif bozukluk derecesinin artışıyla daha belirginleşmek üzere, sürekliliğin sağlanamayarak fragmente diziler çizildiği ve/veya testte hiç yer almayan figürlerin diziye eklenmeye çalışıldığı, stimulusa bağımlı yanıtların ortaya çıktığı ve orijinal şeklin üzerinden geçerek dizilerin kopyalanmaya çalışıldığı gözlenmiştir. Normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta grubundaki yapılandırma işlev bozukluğu ve başarısızlık oranları anlamlı oranda yüksektir. Test bataryamızın ölçtüğü yürütücü disfonksiyon ölçütlerinin, FAB testiyle anlamlı olarak korelasyon göstermesi, duyarlı ve pratik bir kullanıma sahip olduğunu göstermiştir.


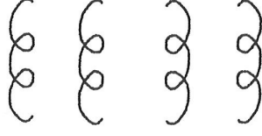




Normal yürütücü işlev sürecinde, ardı sıra gelen zıt uyarılarda self regülasyon ile yapılmakta olan emir durdurulur ve zıt uyarı yapılır. Yürütücü işlev bozukluğunda ise, tezat uyarana uyum bozulmuştur. Test bataryamızdaki bazı grafomotor dizilerde tezat duyarlılığının da değerlendirmesi hedeflenerek, diziye aynı figürün zıt yönlü halleri eklenmiştir (dizi no: 1, 5, 8). Bu dizilerin FAB ile uyumunun diğer dizilere göre daha yüksek oranda olması, pratiğe sunulması amaçlanan tarama testinde bu dizilerin yer alması gerektiğini düşündürmüştür.

Alzheimer hastalığında, hastalığın ilerleyişine paralel olarak bellek bozukluğuna dikkat, dil, yürütücü işlevler ve görsel – mekansal alanlardaki bozukluklar eklenmektedir. Ortaya çıkan bu bilişsel değişikliklerin nöropsikolojik testler yoluyla değerlendirilmesi önemlidir. Ancak değerlendirmede kullanılacak olan nöropsikolojik testlerin sağlıklı bilgi verebilmesinin, bunların Türk kültürüne standardizasyonunun yapılmış olmasına bağlı olduğu unutulmamalıdır. Testlerin değerlendirilmek istenen işlev alanına özgü olması, yani geçerlilik, göz ardı edilemeyecek bir diğer husustur. Ön çalışma olarak ele alınması gereken verilerimizin, daha da genişletilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızla yürütücü işlevlerin kısa sürede, yatak başında kolayca değerlendirilmesini sağlayacak basit ve etkin bir test geliştirmek hedeflenmiştir. Ayrıca birçok nöropsikolojik testte olduğu gibi, ardı sıra sorulan birçok soru hastaya endişe ve konsantrasyon kaybı yaşatabildiği için, sosyo-kültürel özelliklerden belirgin derecede etkilenmeyecek non-verbal bir batarya oluşturmaya özen gösterilmiştir. Bu tür bir batarya, nöropsikolojik değerlendirmelerin başında verilerek, hastanın rahatlamasını ve uyumunu sağlamada da yararlı olabilir. Pratik kullanıma sunmak üzere, tasarım aşamasında 10 şekil değerlendirip, aralarından duyarlılıkları daha fazla olanların seçilmesi, böylece hem etkin hem de kısa sürede uygulanabilen bir batarya oluşturulması amaçlanmıştır.

Klinik nöropsikoloji pratiğine sunulması planlanan batarya oluşturulurken, Luria'nın orijinal grafomotor dizisi (dizi no: 6) yanı sıra, orijinal olarak oluşturduğumuz grafomotor dizilerden seçilen 5 dizinin de kullanılması düşünülmüştür. Sonuçlar ışığında, tezat duyarlılığını da ölçen ve FAB ile uyum oranlarının diğerlerinden daha fazla olduğu görülen diziler (dizi no: 1, 5, 8) alınmış; 1 ve 8. dizinin aynı figürlerin farklı düzenlenmesinden oluşması ve benzer uyumda olması nedeniyle, daha kompleks bir kopyalama gerektiren 8. dizi tercih edilmiştir. Ayrıca, aynı figürün farklı biçimlerde sıralandığı 2. - 7. diziler, 3. - 10. diziler ve 4. - 9. dizilerden birer dizi seçilmiştir. Bu seçim, FAB ile uyum oranları benzer düzeyde olduğundan rastgele yapılmıştır. Sonuç olarak, 6 farklı diziden oluşan bir batarya (Şekil 21) oluşturulmuştur.

ŞEKİL – 21. Orijinal tasarımdan seçilen dizilerden oluşturulmuş test bataryası (dizi no: 2, 4, 5, 6, 8, 10).

Literatürde grafomotor dizilerin yürütücü işlevler üzerine etkinliğini tek başına ölçen benzer bir bataryanın olmaması nedeniyle, çalışmamız bu alandaki bilgilerimizi artırması açısından önemli bulunmuştur. Hafif bilişsel bozukluğu olan olgularda da bu fonksiyonların etkilenmiş olması, hastalığın her evresinde kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bataryamızın, Alzheimer hastalığının her aşamasında etkilendiği bilinen yürütücü işlevlerin kolayca değerlendirmesinde güvenilir bir ölçek olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Test bataryasının hastalığın farklı dönemlerde uygulanması ile objektif olarak karşılaştırma imkanı sağlaması, hastalık progresyonu hakkında çok önemli bilgiler verebilecektir.

Çalışmamız yürütücü işlevlerden kavramsallaştırma ve soyutlama yeteneğine ilişkin değerlendirmeyi kapsamaması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması yönlerinden kısıtlılıklar içermektedir. Ancak, burada sunulan veriler bir ön çalışma olarak kabul edilmelidir. Veriler arttıkça, eksik yönlerin tamamlanması ve revize edilmesi olasıdır.

ÖZET

Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığında dejenerasyonun ilerlemesi ile, prefrontal korteks etkilenmesine bağlı olarak karmaşık dikkat ve yürütücü işlevler de bozulur. Alzheimer olgularında yapılan çalışmalar, yürütücü işlev bozukluğunun prognostik bir değere sahip olduğunu ve bozukluk varlığında günlük yaşam aktivitelerinin de belirgin biçimde etkilendiğini ortaya koymuştur.

Grafomotor Diziler ise, nonverbal akıcılık, mental fleksibilite ve yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı değerlendirme araçlarıdır. Literatürde grafomotor dizilerin tanı aracı olarak kullanıldığı çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu araştırmalarda kullanılan diziler basit karakterdedir ve puanlama sistemi konusunda bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, Luria Dizileri ve orijinal olarak tasarladığımız grafomotor dizilerden oluşan geniş bir bataryanın ortaya konması, puanlama sistemi geliştirilmesi ve hem hasta hem de kontrol olgularına ait verilerin elde edilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda, Alzheimer demanslı olgularda ve normal kontrol olgularında, Luria Dizileri ve orijinal olarak geliştirdiğimiz grafomotor dizilerden oluşan test bataryasının yürütücü işlev bozukluğunu belirlemedeki duyarlılığını saptamak ve standart olarak uygulanan Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) ile korelasyonunu doğrulamak başlıca amaçlarımızı oluşturmuştur. Bunun için de test bataryasındaki her bir dizi, farklı yürütücü işlevlerin değerlendirmesi hedeflenerek puanlandırılmıştır ve yine her bir dizinin FAB testi ile korelasyonu araştırılmıştır. Çalışmamızın ikincil amacı ise, yürütücü işlev bozukluğuna duyarlı dizileri ayırt ederek pratik kullanıma sunmaktır.

Literatürde grafomotor dizilerin yürütücü işlevler üzerine etkinliğini tek başına ölçen benzer bir bataryanın olmaması nedeniyle, çalışmamız bu alandaki bilgilerimizi artırması açısından önemli bulunmuştur. Hafif bilişsel bozukluğu olan olgularda da bu fonksiyonların etkilenmiş olması, hastalığın her evresinde kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bataryamızın, Alzheimer hastalığının her aşamasında etkilendiği bilinen yürütücü işlevlerin kolayca değerlendirilmesinde güvenilir bir ölçek olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Test bataryasının hastalığın farklı dönemlerde uygulanması ile objektif olarak karşılaştırma imkanı sağlaması, hastalık progresyonu hakkında çok önemli bilgiler verebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Fița IG, Enciu AM, Stănoiu BP. New insights on Alzheimer's disease diagnostic. Rom J Morphol Embryol 2011; 52 (3 Suppl): 975-979.
2. Gürvit Hİ. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. Öge AE, editör. Nöroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004; s: 367-415.
3. Wilcock GK, Esiri MM. Plaques, tangles and dementia. A quantitative study. J Neurol Sci 1982; 56 (2-3): 343-356.
4. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2011; 7 (3): 137-152.
5. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. Türk Geriatri Dergisi 2010; 13 (Özel Sayı 3): 9-14.
6. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci 2009; 11 (2): 111-128.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366 (9503): 2112-2117.
8. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. Ann Neurol 2010; 67 (1): 114-121.
9. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2007; 3 (3): 186-191.
10. Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. Neurology 2002; 58 (2): 209-218.
11. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, et al.; German Task Force on Alzheimer's Disease (GTF-AD). The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. Prog Neurobiol 2011; 95 (4): 718-728.
12. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008; 23 (1): 67-76.
13. Katzman R, Hill LR, Yu ES, et al. The malignancy of dementia. Predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China. Arch Neurol 1994; 51 (12): 1220-1225.
14. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. Neurology 2008; 71 (19): 1489-1495.
15. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2012; 8 (2): 131-168.
16. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26 (8): 825-832.

17. Lopez OL. The growing burden of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 13: S339-S345.
18. Prohovnik I, Perl DP, Davis KL, Libow L, Lesser G, Haroutunian V. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66 (1): 49-55.
19. Roth M. The association of clinical and neurological findings and its bearing on the classification and aetiology of Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986; 42 (1): 42-50.
20. Brayne C, Calloway P. Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? *Lancet* 1988; 1 (8597): 1265-1267.
21. Davies L, Wolska B, Hilbich C, et al. A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease: prevalence in aged brains determined by immunocytochemistry compared with conventional neuropathologic techniques. *Neurology* 1988; 38 (11): 1688-1693.
22. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256 (3): 183-194.
23. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al.; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367 (9518): 1262-1270.
24. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006; 63 (1): 38-46.
25. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (10): 1348-1354.
26. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (6): 288-290.
27. Lopez OL, Becker JT, Klunk W, et al. Research evaluation and diagnosis of possible Alzheimer's disease over the last two decades: II. *Neurology* 2000; 55 (12): 1863-1869.
28. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (9): 1136-1139.
29. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43 (11): 2412-2414.
30. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; 60 (10): 1385-1389
31. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008; 30 (1): 58-69.
32. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106 (3): 148-154.

33. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63 (4): 494-506.
34. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol* 2011; 68 (6): 761-767.
35. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 15-34.
36. Kinkingnéhun S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart-Gomez E, Hergueta T, Dubois B. VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. *Neurology* 2008; 70 (23): 2201-2211.
37. Bacanu SA, Devlin B, Chowdari KV, DeKosky ST, Nimgaonkar VL, Sweet RA. Heritability of psychosis in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13 (7): 624-627.
38. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (3): 273-279.
39. Becker JT, Chang YF, Lopez OL, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17 (8): 653-663.
40. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 81-104.
41. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (1): 37-44.
42. Lopez OL, Zivkovic S, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (1): 56-60.
43. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R. Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1991; 21 (2): 363-370.
44. Jagger C, Clarke M, Stone A. Predictors of survival with Alzheimer's disease: a community-based study. *Psychol Med* 1995; 25 (1): 171-177.
45. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (8): 1049-1051.
46. Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, et al. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991; 48 (6): 619-624.
47. Wilkosz PA, Miyahara S, Lopez OL, Dekosky ST, Sweet RA. Prediction of psychosis onset in Alzheimer disease: The role of cognitive impairment, depressive symptoms, and further evidence for psychosis subtypes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14 (4): 352-360.

48. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48 (5 Suppl 6): S10-S6.
49. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (2): 210-215.
50. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003; 39 (3): 409-421.
51. Götz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001; 293 (5534): 1491-1495.
52. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1121-1159.
53. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739 (2-3): 198-210.
54. Santacruz K, Lewis J, Spires T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005; 309 (5733): 476-481.
55. Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem* 2006; 281 (51): 39413-39423.
56. Andorfer C, Kress Y, Espinoza M, et al. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem* 2003; 86 (3): 582-590.
57. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302 (4): 385-393.
58. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298 (5594): 789-791.
59. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68 (18): 1501-1508.
60. Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, Peterson PA, Shank RP, Reitz AB. beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000; 275 (8): 5626-5632.
61. Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Morán J, Arias C. beta-Amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res* 2002; 68 (1): 89-96.
62. Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Bonert A, Eckert A, Müller WE. Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2006; 41 (7): 668-673.

- 63.** Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008; 14 (2): 45-53.
- 64.** Caspersen C, Wang N, Yao J, et al. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J* 2005; 19 (14): 2040-2041.
- 65.** Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 149 (1): 21-28.
- 66.** Smith MA, Perry G, Richey PL, et al. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature* 1996; 382 (6587): 120-121.
- 67.** Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60 (8): 759-767.
- 68.** Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29 (12): 609-615.
- 69.** Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998; 50 (1): 164-168.
- 70.** Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61 (5): 661-666.
- 71.** Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke* 2004; 35 (11 Suppl 1): 2623-2627.
- 72.** Paris D, Patel N, DelleDonne A, Quadros A, Smeed R, Mullan M. Impaired angiogenesis in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *Neurosci Lett* 2004; 366 (1): 80-85.
- 73.** Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron* 2002; 35 (3): 419-432.
- 74.** Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (3): 383-421.
- 75.** Isaacs AM, Senn DB, Yuan M, Shine JP, Yankner BA. Acceleration of amyloid beta-peptide aggregation by physiological concentrations of calcium. *J Biol Chem* 2006; 281 (38): 27916-27923.
- 76.** Pierrot N, Ghisdal P, Caumont AS, Octave JN. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem* 2004; 88 (5): 1140-1150.
- 77.** LaFerla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3 (11): 862-872.

- 78.** Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44 (9): 1078-1081.
- 79.** Mesulam MM. Aging, Alzheimer's disease, and dementia: Clinical and neurobiological perspectives. Mesulam MM, editor. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2000; p: 439-522.
- 80.** Wright SL, Persad C. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20 (4): 189-198.
- 81.** Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, et al. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (4): 265-280.
- 82.** Mendez MF, Gershfield DN. Delirium. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice. Principles of Diagnosis and Management*. 4th edition. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004; p. 29-41.
- 83.** Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354 (11): 1157-1165.
- 84.** Erkol G. Deliryum (Akut Konfüzyonel Durum). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3 (5): 24-29.
- 85.** Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (4): a006171.
- 86.** Caine D. Posterior cortical atrophy: a review of the literature. *Neurocase* 2004; 10 (5): 382-385.
- 87.** Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2004; 18 (2): 296-305.
- 88.** Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 335-346.
- 89.** Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1996; 165: 3-12.
- 90.** Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82 (4): 239-259.
- 91.** Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58 (12): 1985-1992.
- 92.** McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65 (12): 1863-1872.
- 93.** Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40 (1): 1-8.

- 94.** Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50 (3): 358-365.
- 95.** Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10 (5): 689-697.
- 96.** Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49 (4): 425-432.
- 97.** Mesulam MM. Primary progressive aphasia--a language-based dementia. *N Engl J Med* 2003; 349 (16): 1535-1542.
- 98.** Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21 (4): S14-S8.
- 99.** Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): 2456-2477.
- 100.** Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology* 2002; 58 (12): 1801-1808.
- 101.** Mesulam M. Primary progressive aphasia pathology. *Ann Neurol* 2008; 63 (1): 124-125.
- 102.** Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology* 2009; 72 (21): 1843-1849.
- 103.** Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49 (3): 786-794.
- 104.** Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983; 33 (8): 961-965.
- 105.** Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43 (2): 250-260.
- 106.** Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2009; 23 (4): 411-423.
- 107.** Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 3): 731-739.
- 108.** Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9 (1): 119-128.
- 109.** McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (3): 263-269.

- 110.** Mesulam MM. Yaşlanma, Alzheimer Hastalığı ve Demans: Klinik ve Nöropatolojik Bakış Açılıarı. Gürvit İH, çeviri editörü. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin Temel İlkeleri. 2. Baskı. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004; s: 460-463.
- 111.** Öge AE, Baykan B, Bahar BZ. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Öge AE, Baykan B, editörler. Nöroloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010; s: 443-512.
- 112.** Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. Eur J Pharmacol 2004; 490 (1-3): 83-86.
- 113.** Petersen R. Alzheimer Hastalığı'nı Anlamak. Bingöl A, çeviri editörü. Mayo Clinic Alzheimer Hastalığı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004; s: 32-37.
- 114.** Berger AK, Fratiglioni L, Winblad B, Bäckman L. Alzheimer's disease and depression: preclinical comorbidity effects on cognitive functioning. Cortex 2005; 41 (4): 603-612.
- 115.** Öktem Ö. Klinik Nöropsikoloji Bakış Açısıyla. Karakaş S, editör. BİLNOT Bataryası El Kitabı. Ankara: Dizayn Ofset; 2004; s: 115-116.
- 116.** Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 4th edition. New York: Oxford University Press; 2004; p: 3-11; 130-132; 214-216; 361; 485-486; 429-434.
- 117.** Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2 (4): a006171.
- 118.** Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. J Neurosci 2005; 25 (34): 7709-7717.
- 119.** Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 2008; 1124: 1-38.
- 120.** Delis DC, Massman PJ, Butters N, Salmon DP, Cermak LS, Kramer JH. Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: implications for the assessment of memory disorders. Psychological Assessment 1991; 3: 19-26.
- 121.** Tanör ÖÖ. Hasta Örneklemi Bulgularına İlişkin Yorumlar. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem SBST) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2011; s: 62-72.
- 122.** Spreen O, Strauss E. Rey-Osterrieth complex figure test; Boston naming test; clock drawing. Spreen O, Strauss E, editors. A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press; 1991; p: 157-167; 213-216; 279-282.
- 123.** Salmon DP. Disorders of memory in Alzheimer's disease. Cermak LS, editor. Handbook of neuropsychology (Vol. 2). 2nd edition. New York: Elsevier; 2000; p: 155-195.

- 124.** Parasuraman R, Haxby JV. Attention and brain function in Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology* 1993; 7 (3): 242-272.
- 125.** Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004; 42 (9): 1212-1222.
- 126.** Luria AR. Sensory, motor and premotor zones and the organization of movement. *The Working Brain*. Harmondsworth: Penguin Books Ltd; 1973; p: 180-182.
- 127.** Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2004; 18 (2): 296-305.
- 128.** Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995; 33 (4): 441-459.
- 129.** Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13 (4): 273-281.
- 130.** Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1997; 34 (1): 62-71.
- 131.** Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55 (11): 1621-1626.
- 132.** Luria AR. *Human Brain and Psychological Processes*. New York: Harper & Row, 1966.
- 133.** Simard M, van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1999; 14 (3): 197-230.
- 134.** Tekin S. Bellek işlevleri ve bozuklukları. Yazgan Y, Özge A, editörler. *Nöropsikiyatri Seminerleri*. İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 1998.
- 135.** Ramage A, Bayles K, Helm-Estabrooks N, Cruz R. Frequency of perseveration in normal subjects. *Brain Lang* 1999; 66 (3): 329-340.
- 136.** Huff FJ. Language in normal aging and age-related neurological diseases. Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier; 1990; p: 251-264.

EKLER

EK - 1 STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM: (Toplam Puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ?()
Hangi mevsimdeyiz ?()
Hangi aydayız ?()
Bugün ayın kaçı ?()
Hangi gündeyiz ?()

Hangi ülkede yaşıyoruz ?()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ?()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ?()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ?()

KAYIT HAFIZASI : (Toplam Puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.
(MASA, BAYRAK, ELBİSE) 20 sn süre tanınır. Her doğru isim 1 puan()

DİKKAT VE HESAP YAPMA : (Toplam Puan 5)

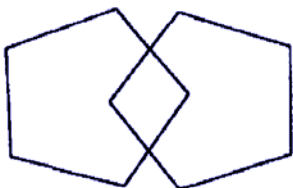
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan (100, 93, 86, 79, 72, 65).....()

HATIRLAMA : (Toplam Puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz ? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(MASA, BAYRAK, ELBİSE).....()

LİSAN : (Toplam Puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir ? (saat, kalem) (20sn tut) **2 puan**.....()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum." (10sn tut) **1 puan**()
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın , ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen."
30 sn verin, her bir doğru işlem 1 puan (**toplam 3 puan**)()
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. **1 puan**.....()
" GÖZLERİNİZİ KAPATIN "
- Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. **1 puan**.....()
- Şimdi göstereceğim şeklin aynısını çizin. **1 puan**()



CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitirilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelerle götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabilir; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelerle götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle inkontinandır

Evrelendirme: Bellek ekseninin dışındaki eksenlerden en az üçü bellek ekseninden farklı değilse, evre bellek eksenine aynıdır. Farklı olduğu durumda ise, evre bellek ekseninin üstünde ya da altında kalan bu 3 eksenin derecesidir. Bu kuralın tek istisnası bellek eksenini dışında kalan 5 eksenden üçünün belleğin bir tarafında geri kalan ikisinin diğer tarafında olmasıdır ki bu durumda da evre bellek eksenine aynıdır. Bellek eksenini 0,5 ise evre 0 olamaz; diğer eksenlerin derecesine bağlı olarak 0,5 ya da 1 olmalıdır. Bellek 0, fakat en az iki eksen 1 ya da daha fazla ise, evre 0,5 olmalıdır.

Lütfen yaşamınızın son bir haftasında kendinizi nasıl hissettiğinize ilişkin aşağıdaki soruları kendiniz için uygun olan yanıtı işaretleyerek yanıtlayınız.

Evet **Hayır**

- 1) Yaşamınızdan temelde memnun musunuz?
- 2) Kişisel etkinlik ve ilgi alanlarınızın çoğunu halen sürdürüyor musunuz?
- 3) Yaşamınızın bomboş olduğunu hissediyor musunuz?
- 4) Sık sık canınız sıkılır mı?
- 5) Gelecekte umutsuz musunuz?
- 6) Kafanızdan atamadığınız düşünceler nedeniyle rahatsızlık duyduğunuz olur mu?
- 7) Genellikle keyfiniz yerinde midir?
- 8) Başınıza kötü bir şey geleceğinden korkuyor musunuz?
- 9) Çoğunlukla kendinizi mutlu hissediyor musunuz?
- 10) Sık sık kendinizi çaresiz hissediyor musunuz?
- 11) Sık sık huzursuz ve yerinde duramayan biri olur musunuz?
- 12) Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaktansa, evde kalmayı tercih eder misiniz?
- 13) Sıklıkla gelecekte endişe duyuyor musunuz?
- 14) Hafızanızın çoğu kişiden daha zayıf olduğunu hissediyor musunuz?
- 15) Sizce şu anda yaşıyor olmak çok güzel bir şey midir?
- 16) Kendinizi sıklıkla kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?
- 17) Kendinizi şu andaki halinizle değersiz hissediyor musunuz?
- 18) Geçmişle ilgili olarak çokça üzülüyor musunuz?
- 19) Yaşamı zevk ve heyecan verici buluyor musunuz?
- 20) Yeni projelere başlamak sizin için zor mudur?
- 21) Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?
- 22) Çözumsuz bir durum içinde bulunduğunuzu düşünüyor musunuz?
- 23) Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?
- 24) Sık sık küçük şeylerden dolayı üzülür müsünüz?
- 25) Sık sık kendinizi ağlayacakmış gibi hisseder misiniz?
- 26) Dikkatinizi toplamakta güçlük çekiyor musunuz?
- 27) Sabahları güne başlamak hoşunuza gidiyor mu?
- 28) Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınır mısınız?
- 29) Karar vermek sizin için kolay oluyor mu?
- 30) Zihniniz eskiden olduğu kadar berrak mıdır?

0-11 Puan Arası : Normal

11-14 Puan Arası : Kuşkulu depresyon varlığı

14 Puan Üstü : Depresyon varlığı

1. Benzerlikler (Kavramsallaştırma) : (Puan : 0, 1, 2, 3)

1) Muz, elma, portakal

2) Lale, papatya, gül

3) Masa, sandalye

PUAN :

2. Sözel Akıcılık (Mental Esneklik) :

PUAN :

(Puan : >9 sözcük = 3 , 6-9 sözcük = 2 , 3-5 sözcük = 1 , <3 sözcük = 0)

'A' ile başlayan sözcükler sayınız (Özel isim, soyisim veya aynı kökten türetilen sözcükler olmayacak).**3. Ardışık Hareketler (Programlama) :**

(Puan : Seriyi 6 kez doğru tekrarlama = 3 , En az 3 doğru tekrar = 2 , Yardımla 3 kez tekrar =1 , Yardıma rağmen 3 kez tekrar edememe = 0)

Yumruk – El kenarı – Avuç içi

PUAN

4. Zıt Öğrenimler (Tezat Duyarlılığı) : (Puan : Hatasız = 3, 1-2 hata = 2 , >2 hata = 1, En az 4 ardışık kez test uygulayıcının aynısını yaparsa = 0)

1 kez vurulduğunda 2 kez ,2 kez vurulduğunda 1 kez vurulacak.

1 – 1 – 2 – 1 – 2 – 2 – 2 – 1 – 1 – 2

PUAN :

5. Yap – Yapma (İnhibisyon Kontrolü) : (Puan : Hatasız = 3, 1-2 hata = 2, >2 hata = 1, En az 4 ardışık kez test uygulayıcının aynısını yaparsa = 0)

1 kez vurulduğunda 1 kez vurulacak,2 kez vurulduğunda hiç vurulmayacak

1 – 1 – 2 – 1 – 2 – 2 – 2 – 1 – 1 – 2

PUAN :

6. Yakalama Davranışı (Çevresel Otonomi) :

(Puan : Eli tutmazsa = 3, Ne yapacağını bilemeyip sorarsa = 2 , Tereddüt etmeden tutarsa = 1, Uyarıya rağmen tutarsa = 0)

'Elimi yakalama – tutma ! '

PUAN :

ŞEKİL - 1



ŞEKİL - 2



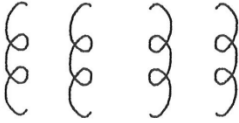
ŞEKİL - 3



ŞEKİL - 4



ŞEKİL - 5



ŞEKİL - 6



ŞEKİL - 7



ŞEKİL - 8



ŞEKİL - 9



ŞEKİL - 10

