

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER DEMANS HASTALARINDA BEYİN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
VOLUMETRİ ÖLÇÜMLERİ İLE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN ve BEYİN
OMURİLİK SIVISI BİYOBELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ANIL TANBUROĞLU

Bu araştırma TÜBİTAK 112S335 destek yardımı ile
gerçekleştirilmiştir.

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER DEMANS HASTALARINDA BEYİN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
VOLUMETRİ ÖLÇÜMLERİ İLE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN ve BEYİN
OMURİLİK SIVISI BİYOBELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ANIL TANBUROĞLU**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. GÖRSEV YENER

İZMİR 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	5
1.2. Araştırmanın Amacı	6
1.3. Araştırmanın Hipotezi	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Alzheimer Hastalığı Genel Özellikler	7
2.2. Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji	7
2.3. Alzheimer Hastalığında Patofizyoloji	8
2.4. Alzheimer Hastalığı Genetik Kökeni	9
2.5. Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular, Evreler ve Tanı Kriterleri	10
2.6. Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri	18
2.6.1. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Biyobelirteçleri	20
2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Belirteçleri	21
2.6.3. Pozitron Emisyon Tomografisi	22
2.7. Alzheimer Hastalığında Nöropsikolojik Değerlendirme (NPD)	23
3. GEREÇ-YÖNTEM	27

3.1. Araştırmanın Tipi	27
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	27
3.3. Araştırmanın Örneklemi	27
3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları	27
3.5. Etik Kurul Onayı	27
3.6. Verinin Toplanma Yöntemi	28
3.6.1. Lomber ponksiyon	28
3.6.2. Kognitif Ölçekler	28
3.6.2.1. Mini-Mental Durum Muayenesi	29
3.6.2.2. Sözel Bellek Süreçleri Testi	29
3.6.2.3. WMS-R Görsel Üretim Testi	30
3.6.2.4. WMS-R Sayı Menzili Testi	30
3.6.2.5. Stroop Testi	31
3.6.2.6. Sözel Kategorik Akıcılık Testi	32
3.6.2.7. Saat Çizme Testi	32
3.6.2.8. Boston Adlandırma Testi	33
3.6.2.9. Klinik Demans Evreleme Ölçeği	33
3.6.2.10. Davranışsal ölçek, Nöropsikiyatrik Envanter	33
3.6.2.11. İşlevsel ölçek, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	34
3.6.3. MRG Ölçümleri	34
3.6.3.1. ADNI MRG Protokolü	34
3.7. Veri Analizi	35
3.8. Araştırmanın Planı ve Zaman Çizelgesi	35

4.BULGULAR	36
4.1.Grup Özellikleri	36
4.2. NPD Testleri Ölçüm Bulguları	38
4.3. BOS Protein Değerleri Bulguları	40
4.4 MRG Volüm Ölçüm Bulguları	40
4.5. MRG Volüm Ölçümleri ile NPD Testleri İlişkisi	41
4.6. BOS Protein Değerleri ile MRG Volumetri İlişkisi	48
4.7. BOS Protein Değerleri ile NPD Testleri İlişkisi	49
4.8. MRG Volüm Oranlarının Yordanması	49
5. TARTIŞMA	50
5.1. Grup Karakteristikleri	51
5.1.1. Başlangıç Yaşı ve Aile öyküsü	51
5.2. Nöropsikolojik Değerlendirme, Davranış ve İşlevsellik Bulguları	52
5.3. MRG Volümetri Ölçüm Bulguları	53
5.4. NPD Testleri ile MRG Volümetri Ölçümleri İlişkisi	54
5.5. BOS Biyobelirteç Bulguları ile NPD ve MRG Volüm İlişkileri	55
5.6. MRG Volüm Oranlarının Yordanması	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKÇA	59
8. EKLER	67

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri
- Tablo 2.** AH demansı için biyobelirteçleri içeren kriterler
- Tablo 3.** Araştırmanın planı ve zaman çizelgesi
- Tablo 4** Grup Karakteristikleri
- Tablo 5.** Nöropsikolojik Değerlendirme, Davranış ve İşlevsellik Testleri puan ortalamaları ve norm değerleri
- Tablo 6.** Beyin Omurilik Sıvısı proteinleri düzey ortalamaları ve norm değerleri
- Tablo 7.** Manyetik rezonans Görüntüleme volüm değer ve oran ortalamaları ve norm değerleri
- Tablo 8.** Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme testleri ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** AH-P evresinde biyobelirteçlerin zamansal evrelemesi
- Şekil 2.** AH tüm evrelerde biyobelirteçlerin zamansal seyri
- Şekil 3.** MRG tüm ile MMSE ilişki grafiği
- Şekil 4.** MRG tüm ile SBST tanıma puan ilişki grafiği
- Şekil 5.** MRG tüm ile Semantik akıcılık (hayvan listesi) testi ilişki grafiği
- Şekil 6.** MRG tüm ile Boston adlandırma testi ilişki grafiği
- Şekil 7.** MRG tüm ile görsel spontan hatırlama puanı ilişki grafiği
- Şekil 8.** MRG tüm ile geri sayı menzili testi ilişki grafiği
- Şekil 9.** MRG oran ile görsel spontan hatırlama puanı ilişki grafiği
- Şekil 10.** MRG oran ile fonemik akıcılık (KAS) testi ilişki grafiği
- Şekil 11.** MRG oran ile ileri sayı menzili ilişki grafiği
- Şekil 12.** MRG oran ile SBST anlık bellek puanı ilişki grafiği
- Şekil 13.** MRG oran ile Boston adlandırma testi ilişki grafiği
- Şekil 14.** MRG oran ile Semantik akıcılık (hayvan listesi) testi ilişki grafiği

KISALTMALAR

AD	Anlamalı değil
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AH	Alzheimer hastalığı
AH-D	Alzheimer hastalığı demans evresi
AH-HKB	Alzheimer hastalığı hafif kognitif bozukluk evresi
AH-P	Alzheimer hastalığı prelinik evresi
ApoE4	Apolipoprotein epsilon 4
APP	Amiloid prekürsor protein
Aβ	Amiloid beta
BOS	Beyin omurilik sıvısı
EBAH	Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı
EGYA/IADL	Enstrümental günlük yaşam aktivitesi/Instrumental activity of daily life
FDG	¹⁸ Florodeoksiglikoz
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GBAH	Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı
GSM	Geri sayı menzili
HKB	Hafif kognitif bozukluk
İSM	İleri sayı menzili
KDE/CDR	Klinik demans evrelemesi/Clinical dementia rating scale
MMSE	Minimetal durum muayenesi
MR oran	Manyetik rezonans görüntüleme intrakranial hacim/tüm beyin hacmi
MR tüm	Manyetik rezonans görüntüleme tüm beyin hacmi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NFY	Nörofibriler yumak
NIA-AA	Ulusal yaşlanma enstitüsü-Alzheimer derneği
NPD	Nöropsikolojik değerlendirme
NPI	Nöropsikiyatrik envanter
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PIB	Pittsburgh bileşeni
PosAD	Mümkün Alzheimer hastalığı
PRAD	Muhtemel Alzheimer hastalığı
PSEN	Presenilin geni
P-tau	Fosforile tau
SBST	Sözel bellek süreçleri testi
SÇT	Saat çizimi testi
SD	Standard deviasyon
SMT	Sayı menzili testi
v-MRG	Volümetrik manyetik rezonans görüntüleme
WAIS	Wechsler erişkin zeka skalası
WMS-R	Wechsler hafıza skalası-revize edilmiş

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve ilgilerini bana aktaran değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev G.Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof .Dr. İbrahim Öztura, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün ve Doç.Dr. Erdem Yaka'ya saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen, bilgisi ve anlayışını her durumda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Görsev G.Yener'e teşekkür ederim.

Tez süreci boyunca yardım ve desteği için değerli arkadaşım ve fikirdaşım Nörofizyoloji Yandal Uzmanlık Arş.Gör. Dr. Nurhak Demir'e, eşkıdemlim, eğitimim boyunca ve tez süreci içerisinde birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşım Dr. Gülşah Gökçe'ye ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde destekleri için DEÜTF Sinir Bilimleri sorumlusu Prof. Dr. Şermin Genç'e, Sinir Bilimleri Enstitüsü doktora öğrencisi Erden Eren, Uğur Tüfekçi ve diğer biyolog öğrenci arkadaşlara, Sinir Bilimleri Enstitüsü Uzman Psikolog Derya Durusu Emek'e, tezimin görüntüleme basamağında yardımları için Prof.Dr. Emel Ada'ya ve Sinir Bilimleri Enstitüsü doktora öğrencisi Berrin Çavuşoğlu'na teşekkür ederim.

Hayatımızın en önemli anlarını paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin hayatımdaki en önemli katkısı olan biricik eşim Başak' a ve 25 yıldır öğretimime desteklerini hiç esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Anıl Tanburoğlu

ÖZET

Giriş: Alzheimer Hastalığı (AH) dünya genelinde yaşlanan nüfus ile birlikte ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir. AH konusunda artan ilgi ve çalışmalar neticesinde, hastalığın tanı ve tedavisinde gelişmeler yaşanmaktadır. AH'nın semptom vermeden uzun yıllar önce başlayan patofizyolojik süreci biyobelirteçler adı verilen beyin omurilik sıvısı (BOS) biyopeptidleriyle saptanabilmektedir. AH bu prelinik evreden, hafif kognitif bozukluk evresine, ardından da demans evresine ilerlemektedir. AH demansı subjektif ve sosyokültürel durumdan etkilenen kognitif testler ve işlevsel ölçekler ile takip edilmektedir. Yeni biyobelirteçler, ölçülebilir, objektif izlem yöntemleri, klinisyenler açısından hastalığın takibini kolaylaştıracak ve yeni tedavilere cevabın monitorize edilmesine katkı koyacaktır. Biyobelirteçler; BOS' da bulunan moleküller, genler, radyolojik ve nükleer görüntüleme yöntemleri gibi çeşitlilik göstermektedir. Bu çalışma AH demansı tanısı almış hastalarda BOS biyobelirteçleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volüm ölçümleri ile NPD alt testleri arasındaki ilişkiyi tartışmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2012-2013 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenen, 2011 NIA-AA tanı kriterlerine göre patofizyolojik kanıtla desteklenen muhtemel AH demansı tanısı almış 29 hasta alınmıştır. NPD testlerinden oluşturulan batarya ile minimal durum muayenesi (MMSE), sözel ve görsel bellek, frontal lob ve lisan ilişkili testler yapılmış, nöropsikiyatrik envanter (NPI), klinik demans evrelemesi(KDE) ve enstrumental günlük yaşam aktivitesi (EGYA) ölçekleri hesaplanmıştır. Sözel bellek için sözel bellek süreçleri testi(SBST) ve görsel bellek için Wechsler hafıza skalası (WMS-R) görsel üretim alt testi, frontal lob ilişkili testlerden semantik akıcılık için hayvan listesi testi, fonemik akıcılık için KAS testi, planlama için Watson saat çizimi testi, karmaşık dikkat için ileri ve geri sayı menzili testleri, enterferans direnci için Stroop testi, lisan değerlendirme için Boston adlandırma testi kullanılmıştır. Yirmi dört hastaya ADNI protokolü ile MRG incelemesi yapılmış ve 27 hastadan BOS örnekleri alınmıştır.. Çekilen MRG'lerin DEU Sinirbilimleri Anabilim dalında mim-Lava programı kullanılarak tüm beyin ve intrakranial hacimleri ölçülmüştür. BOS materyallerinden A β ve p-tau (fosforile tau) düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Analiz sonucunda MMSE, sözel ve görsel bellek puanları, frontal lob test puanları ve Boston adlandırma testi puanları norm değerlere düşük saptanmıştır. MRG volüm ölçümleri ile tüm beyin volümü ve intrakranial volüme bölünerek bulunan oran, norm değerlere göre düşük bulunmuştur. BOS A β düzeyleri norm değerlere göre düşük ve p-tau

düzeyleri ile p-tau/A β oranı ise yüksek bulunmuştur. MRG volümleri ölçümleri ile NPD testleri arasında yapılan ilişki analizi sonucu SBST anlık bellek ve tanıma puanları, görsel spontan hatırlama puanları, ileri ve geri sayı menzili, semantik ve fonemik akıcılık testleri ile Boston adlandırma testleri ile volüm ölçümleri arasında yüksek derecede ilişki saptanmıştır. BOS proteinleri ile gerek NPD testleri, gerekse MRG volüm ölçümleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Tartışma: Bulgular MRG volüm ölçümlerinde ortaya konan değerler ile beyin atrofisinin, amiloidoz, nörodejenerasyonu ve kognitif kötüleşmeyi işaret ettiğini göstermektedir. NPI ölçeği, davranış bozukluğunu, EGYA ölçeği ise işlevsellik kaybını yansıtmaktaydı. Çalışmada 21 Erken başlangıçlı AH (EBAH) olgusu bulunmaktaydı EBAH hastaları nadir görülmesine rağmen çalışmamızda yüksek oranda bulunmaktadır. MRG volüm incelemeleri ile NPD testleri arasındaki yüksek derecede ilişki saptandı. Çalışmamızın bulguları, NPD testleri ile MRG volüm oranları birbiri yerine kullanılabilir ve MRG volümü klinik takipte yarar sağlamaktadır sonucuna ulaştırmaktadır. BOS biyobelirteçlerinin MRG volümleri ve NPD testleri ile ilişkili bulunmaması biyobelirteçlerin ön planda diagnoz amaçlı kullanılması ve prognostik göstergeler olarak değerinin sorgulanabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır. Literatürde özellikle p-tau için AH klinik ağırlığını yansıttığı varsayımına karşı, A β ve p-tau'nun demans evresinde stabil kaldıkları ve hastalık hızını yansıtmadıkları varsayımına katkı sunan sonuçlar saptandı.

Sonuç ve Öneriler: Olgu grubunun EBAH ağırlıklı olması, çalışmanın literatüre katkısını güçlendirmektedir. Fakat genetik çalışma yapılmamış olması ve örneklem sayısı çalışmanın kısıtlılarındanındır. Avrupa Birliği bünyesinde yapılan bir çalışmanın Türkiye ayağında gerçekleştirilen bu çalışmanın verilerinin daha geniş olgu gruplarına katkı koyacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak MRG volümetrik incelemesi klinik parametrelerle korele iken, BOS biyobelirteçleri tanı amaçlı kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, A β , p-tau, nöropsikolojik değerlendirme, MRG volüm, BOS, biyobelirteç, Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) became a worldwide healthcare problem because of aging population. There is novel diagnostic and therapeutic approaches due to accelerating clinical studies and interest on the disease. Pathophysiological processes begin long years before clinical signs and can be diagnosed by cerebrospinal fluid biomarker peptides. AD progresses from preclinical stage to mild cognitive impairment stage, then progresses to dementia stage. Current clinical follow up tools include cognitive tests and functionality scales that are subjective and can change according to socio-cultural status. New biomarkers for diagnostic or prognostic purposes must be measurable and objective, and should contribute to clinicians' treatment approach. Biomarker candidates for AD include cerebrospinal fluid (CSF) peptides, genes, radiological and nuclear imaging techniques. In this study we aim to explore the association between CSF biomarkers, neuropsychologic assessment (NPA) and magnetic resonance imaging (MRI) volumetry for using biomarkers.

Method: Twenty nine consecutive AD subjects who were followed in DEUTF Neurology Department Dementia Clinic between 2012 and 2013 were included to the study. The clinical diagnosis was based on the NIA-AA Criteria (McKhann et al, 2011). Neuropsychological assessment includes Mini-Mental State Examination (MMSE), Öktem's Verbal Memory Test, Wechsler Memory Scale (WMS-R) visual reproduction test for visual memory, Stroop test, verbal categorical fluency test, Watson's clock drawing test, and digit span tests for frontal lobe functions, and Boston naming test for language skills. Clinical severity of dementia was rated by Clinical Dementia Rating (CDR), behavioral scale was chosen as Neuropsychiatric Inventory, (NPI) and functionality was assessed by Brody-Lawton's Instrumental Daily Living Scale (IADL). Twenty four subjects underwent MRI imaging with ADNI protocol for neuroimaging and CSF sample was collected from twenty seven subjects. Images were analysed according to mimLAVA program for measuring total brain volume in Neuroscience Department. CSF samples are analysed for A β and phospho tau (p-tau) levels.

Results: MMSE, all verbal and visual memory tests, all frontal lobe function tests and Boston naming test scores were worse than the normative data. MRI total brain volume and volume rates showed decreased volume in all subjects comparison to normative values. CSF A β

levels were lower, and p-tau levels were higher than normative data. Correlation between MRI volumetry measurements and NPA tests were highly remarkable for digit span tests, verbal fluency tests, Boston naming test, visual recall test and verbal recognition test. There found no association between CSF biomarkers and MRI volumetry or NPA tests.

Discussion: The results in the present data indicate that brain volumetry is decreased which implicates amyloidosis, neurodegeneration and cognitive decline. Behavioral disturbance as showed by NPI and loss of functionality by IADL are common and well known findings in AD. In our study group, twenty one subjects were diagnosed as early onset AD. Early onset AD is a rare subgroup, in this regard the literature related to this subgroup is scarce. In the present study we found a high level of association between MRI volumetry and NPA tests. Our results implied that each can be used for predicting the other. It seems reasonable to use MRI volumetry for clinical follow up. On the other hand, CSF biomarker results suggests that they can be useful for diagnosis, but not for prognosis or clinical follow up. P-tau results contribute to the literature that p-tau is stable across dementia stage.

Conclusion: In the present study, majority of the subjects were EOAD, this empowers the study for contribution to the literature. The main limitations of this study included the lack of genetic investigation and the sample size. However, it is a part of European Union research project which will collect the multicenter data. As to conclude, MRI volumetry is associated to clinical parameters, whereas CSF measurements are useful for diagnosis in AD.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarker, A β , MRI volumetry, p-tau, neuropsychologic assessment, CSF

1.GİRİŞ ve AMAC

1.1.Problemin Tanımı ve Önemi

Dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte yaş ile ilişkili görülen hastalıklarda da artış gözlenmektedir. Bu hastalıkların içinde en sık ve yaygın görülenlerden biri de bellek kusurunun yanında, günlük yaşam işlevlerinde ve yönelim, planlama, lisan, öğrenme, yargılama gibi yüksek kortikal işlevlerde bozulma ile kendini gösteren Alzheimer Hastalığı (AH)'dır (Jorm ve ark, 2004). Alzheimer hastalığı geri dönüşsüz ve ilerleyici bilişsel yıkımın yol açtığı klinikle seyredir. Bu yüzden Alzheimer hastalığının erken tanısı ve bu progresif gidişin durdurulabilmesi ya da yavaşlatılabilmesi hem hasta ve hasta yakınları açısından hem de ülke ekonomisi yönünden büyük öneme sahiptir. AH tanısı, progresyonu ve tedavisi konusunda yeni gelişmelere hastalığın patofizyolojik sürecindeki kavrayış yol göstermektedir. Bu bakış açısı ile AH tanısı koyabilmek için geliştirilen kriterler 1984 yılından sonra 2011 yılında yeniden güncellenmiştir (McKhann ve ark, 1984 ve 2011). Gelişmeler özetle, AH patofizyolojisinin ışığında biyobelirteçlerin saptanması, yeni genetik lokusların belirlenmesi, AH başlangıcının hastalığın semptomlarından çok uzun yıllar öncesine uzanıyor olduğunun saptanmasıdır. Teknolojik gelişmelerde yaşanan hız göz önünde bulundurulursa, biyobelirteçlerin klinik kullanımda yaygınlaşmaya başlayacağı şimdiden öngörülebilir. Bu sebeple farklı mekanizmaları aydınlatan farklı biyobelirteçler arasındaki ilişkinin ortaya konulması gerekmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) protein biyobelirteçleri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır fakat literatürde BOS proteinleri ile nöropsikolojik değerlendirme (NPD) arasında ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi kullanılarak hacimsel (volüm) ölçümlerin yapılmaya başlanması sonrası AH temelinde yer alan nörodejenerasyon ve hücre ölümünün morfolojik olarak atrofi ile sonuçlanması artık ölçülebilir hale gelmiştir (Frisoni ve ark, 2009). MRG volümetri adı verilen bu metodun BOS proteinleri ve NPD ile ilişkisi konusunda yapılmış olan çalışmalar hala yeterli düzeye ulaşmamıştır. Biyolojik süreçlerin klinik yansımalarını ölçülebilir hale getirmek, hem erken tanı çabaları hem de hastalık progresyonu konusunda daha ucuz, daha objektif, daha yaygın kullanılabilir yöntemlerin önünü açmaktadır.

1.2.Araştırmanın Amacı

Bu alışma AH tanısı almış hastalarda BOS biyobelirteçleri, MRG volüm ölçümleri ile NPD alt testleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktadır.

1.3.Araştırmanın Hipotezi

Hipotezler;

1.MRG ve NPD ilişkilidir. Her ikisi de nörodejenerasyonu yansıtır.

2.BOS biyobelirteçleri ile MRG volumetri ilişkilidir.

3.BOS biyobelirteçleri ve NPD ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı Genel Özellikler

Alzheimer hastalığı (AH) öncelikle yaşlı popülasyonu etkileyen, etyolojisi ve patogenezi tam anlamıyla ortaya konamamış, nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, demansın en sık nedenidir (Ballard ve ark, 2011). Temel klinik özelliği, selektif bellek yıkımıdır. Neokortikal tutulum ile diğer bilişsel işlev bozuklukları klinik tabloya eklenmektedir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Tedavi ile bazı semptomlar kontrol altına alınabilse de kür sağlayan tedavisi yoktur ve tüm hastalarda hastalık progresif seyretmektedir. AH'de nöropatolojik değişiklikler, diffüz ekstraselüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklardır (Brosch ve ark, 2014). Bu temel patolojiye sıklıkla reaktif mikrogliozis, nöron ve sinapsların kaybı eşlik etmektedir (Selkoe, 2013).

2.2. Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji

Tüm dünya üzerinde beklenen yaşam süresinin uzaması yaşlı popülasyonda görülen kronik hastalıkların artışını beraberinde getirmiştir. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzerinde her on kişiden birinde, 85 yaş ve üzerinde ise her üç kişiden birinde demansiyel bulguların ortaya çıktığı bildirilmektedir. Demans olgularının % 50-80'ini AH oluşturmaktadır. AH'nin ana risk faktörü ileri yaştır (Braak ve ark, 1997). Hastalığın insidans ve prevalansı yaş ile ekspanansiyel olarak artmaktadır. AH prevalansı her beş yılda iki katına çıkmaktadır. İnsidans oranları 65-69 yaş grubu hastalar arasında yaklaşık olarak % 0.4 iken, 90 yaş civarında % 10'lara çıkabilmekte; prevalans oranları ise 65-69 yaş grubu hastalarda yaklaşık % 2 iken, 90 yaşında bu oran % 25'lere çıkmaktadır (World Alzheimer Report, 2011).

AH kadınlarda erkeklere göre 1.5 kat daha sık görülmektedir (Fratiglioni ve ark, 1997). AH'nin otozomal dominant geçişli kalıtsal formları 65 yaşından erken ortaya çıkmakta ve bu sebeple erken başlangıçlı AH (EBAH) grubunda sınıflandırılmaktadır. Altmış beş yaşından sonra ortaya çıkan AH olgularına ise geç başlangıçlı AH (GBAH) adı verilmektedir. EBAH Tüm AH olgularının % 1-6' sını oluşturmaktadır (Hollingworth ve ark, 2011).

2.3. Alzheimer Hastalığında Patofizyoloji

Makroskopik patoloji bulguları özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. Histolojik olarak ise hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli nöritik (amiloid) plaklar, granovakuoler dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nukleusu, hipokampus, asosiyasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybıdır. Bir proteionopati olması nedeniyle hatalı kesilmiş protein birikimleri oksidatif ve inflamatuvar hasar aracılığı ile sinaptik disfonksiyona ve enerji yoksunluğuna neden olmaktadır. Ana patolojik belirteçler amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır (Sissodia ve ark, 1993).

Amiloid Birikimi

Amiloid plakların ana bileşeni olan A β peptid (40-42 aminoasit içerir) büyük bir membran proteinidir. On dokuzuncu kromozomda kodlanan amiloid prekursor proteinin (APP) proteolitik enzimlerce kesilmesi sonucu oluşur. APP α , β ve γ sekretazlar ile kesilir. Oluşan amiloid β , 40 veya 42 aminoasit içerir. 42 aminoasitlik olanı daha amiloidojeniktir. A β 40 monomerleri agrege olmaya eğilimlidir. Monomerler daha sağlam yapıdaki oligomere dönüşmekte ve ekstrasellüler ortamda birikmektedir. Takiben diffüz plaklar halinde agrege olup nöritik plaklara dönüşmektedir. Amiloid akümüasyonu arttıkça BOS amiloid düzeyleri düşer. Amiloid birikimini takiben tau agregasyonu başlar (Oddo S, 2003).

Tau Hiperfosforilasyonu ve Nörofibriler Yumak Oluşumu

Tau fizyolojik süreçlerde mikrotübül stabilizasyonu yapmaktadır. Hücrenin yapısal olarak sağlamlığını sağlayan aksonlarda bulunan çözünür bir proteindir. AH ve taupatiler adı verilen bir grup nörodejeneratif hastalıkta mikrotübül stabilizasyonu bozulur, tau hiperfosforile olur ve agrege olarak çözünemez bir yapıya dönüşür. Bu çözünemez yapı filamentöz inklüzyonlar olarak piramidal nöronlarda nörofibriler yumakları (NFY) oluşturur (Lee ve ark, 2001). Yumaklar sitotoksik etkilidir ve aksonal transportun bozulmasına sebep olurlar (Oddo ve ark, 2006). NFY patolojisi arttıkça BOS total ve fosforile tau (p-tau) düzeyleri artar. Artmış oksidatif stresle birlikte proteozom aktivitelerinin bozulması ile otofaji bozulur ve hatalı protein temizlenmesi ortadan kalkarak nöronal hasar ortaya çıkar.

Sinaptik Hasar

AH'de önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi sinaptik hasardır. Hipokampal sinaps azalması ileri evre demans kliniği ile korelasyon göstermektedir (Scheff ve ark, 2007).

Diğer Mekanizmalar

AH'de sayılan süreçlerin dışında nörotransmitter kaybı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, gliozis, inflamasyon ve kolesterol metabolizma bozuklukları patogeneizde rol almaktadır (Whang ve ark, 2000).

Sonuç olarak, AH patofizyolojisi çok faktörlü olup; genetik ve çevresel indükleyicilerin bir aradalığı ile tetiklenen A 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; makroskobik göstergesi serebral atrofi olan karmaşık bir süreçtir.

2.4. Alzheimer Hastalığı Genetik Kökeni

AH genetik kökenlerini iki ayrı grup halinde incelemek gerekir. İlk nadir görülen grup mutasyonların neden olduğu otozomal dominant (OD) geçişli ailevi AH' dir. Bu gruptaki hastalar genellikle EBAH ile ilişkilidir (Campion ve ark, 1999). İkinci grup ise sporadik AH'ye neden olabilecek risk faktörlerini içerir.

Otozomal Dominant AH

Tüm vakaların %1'inden azını oluşturur. EBAH hastalarının yaklaşık %60'ında aile öyküsü vardır. OD paternine sahip 3 gen tanımlanmıştır. Amiloid Prekursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN 1) ve Presenilin 2 (PSEN 2) genlerinin ortak özelliği A β 42 peptid artışına sebep olmalarıdır (Bekris ve ark, 2010).

Sporadik AH

En çok bilinen apolipoprotein ϵ 4 (ApoE4) allel taşıyıcılığı başta olmak üzere son yıllarda 10'dan fazla sayıda mutasyon tanımlanmıştır (European Alzheimer's Disease Initiative, 2013). Allel varlığı hem hastalığa yakalanma riskini artırır hem de başlangıç yaşını erkene çeker (Corder ve ark, 1993). ApoE4 homozigot taşıyıcılığı 12 kat, heterozigot taşıyıcılığı ise

üç kat AH risk artışına neden olmaktadır. Çok sayıda genetik risk faktörünün saptanması patofizyolojik anlayışımızı ve tedavi ufuklarımızı geliştirecektir. İlerleyen yıllarda ApoE4 ve diğer genetik lokus kombinasyonlarının bir biyobelirteç olarak kullanılması mümkün görünmektedir (Van der Flier ve ark, 2011). Apolipoprotein ε2 allelinin ise koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (Brickell ve ark, 2006).

2.5. Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular, Evreler ve Tanı Kriterleri

AH klinik tablosunun temel özelliğini oluşturan sinsi başlangıçlı, yavaş progresif amnestik demanstır. Progresif amnestik demans tablosu dışında atipik presentasyonlar ile başvuran hastaların daha sıklıkla EBAH olduğu görülmektedir (Galton ve ark, 2000). Progresif amnestik demans epizodik bellek ile başlayan, ardından dil, isimlendirme, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde ilerleyici yıkım ile karakterizedir. AH'de en sık yeni bilgileri hatırlama yeteneğinde zayıflama görülür. Dejenerasyonun artışı ile hastalarda farklı kognitif kötüleşme bulguları tabloya eklenir (Weintraub ve ark, 2012). Hastalık ilerledikçe, hastalığın başlangıcında bulunan fonksiyonel yeteneklerde kayıp, günlük yaşam aktivitelerini yardımsız idame edilemeyecek hale getirir. AH'de bilişsel ve fonksiyonel kayıpların yanı sıra, depresif belirtiler gibi duygudurum bozuklukları, psikotik belirtiler ve ajitasyon/agresyon gibi davranışsal sorunlar gözlenir (Lyketsos ve ark, 2011).

Atipik klinik presentasyonlarda ortaya çıkan tablolar; bellekten önce görsel-uzaysal alanın etkilendiği Balint sendromu bileşenlerini içerebilen posterior kortikal atrofi, dil alanının öncelikle etkilendiği ve daha çok frontotemporal demans kliniğinde görülen primer progresif afazi ile apraksi ile presente olan biparyetal sendrom gibi tablolardır (Galton ve ark, 2000).

Günümüzde iki klinik evreleme sistemi "Demansın Klinik Evrelendirilmesi" (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) (Hughes ve ark, 1982) ve "Global Bozulma Ölçeği" (Global Deterioration Scale-GDS) (Reisberg ve ark, 1982) AH'yi evrelemeye yarayan ölçekler arasındadır. AH dışı demanslarda AH'ye özgüllüğü dolayısıyla kullanılamaz. GDS evreleri 1-7 arasında değişir. Kabaca, GDS1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS2'ye yaşla ilişkili bellek bozukluğu, GDS3'e ise Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) evreleri denilebilir. GDS 4-5-6-7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir.

Demansın Klinik Evrelendirilmesi (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) ise yaygın olarak kullanılan ikinci bir ölçektir. CDR'da bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. CDR evreleri 0-0,5-1-2-3 olarak sıralanırlar. CDR 0, yaşla ilgili bellek bozukluğunu da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 0,5 HKB veya erken evre demansa karşılık gelir. CDR 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir.

AH tanısı öncelikle klinik yaklaşım ile konulmaktadır fakat kesin tanı patoloji veya genetik çalışma ile konabilmektedir. Ayrıntılı anamnez hasta ve hasta yakınından alındıktan sonra, kognitif ve genel nörolojik muayene sonrası AH düşünülen hastada istenen laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları dışlanması gereken hastalık ve durumları dışlamak için, nöropsikolojik değerlendirme ise destekleyici olması için kullanılmaktadır. Demans evresi için günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme derecesi en temel belirleyicidir (McKhann ve ark, 2011).

Bugüne kadar kullanılan tanı kriterleri yerine değişen paradigmlar ile oluşturulan yeni tanı kriterlerinin gerekliliği, eski tanı kriterlerinin AH'nin geç bir aşamasına denk gelen bir klinik tablo tanımlamasından kaynaklanmaktadır. Böyle bir tabloya yol açabilecek sekonder nedenlerin (sistemik, nörolojik, psikiyatrik) ekarte edilebiliyor olması kriterlerde zorunlu dışlama kriteridir. Eski kriterler 1984'de tanımlanmış NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterleridir (McKhann ve ark, 1984) (Tablo 1). NINCDS-ADRDA kriterlerinde tipik AH bulgularının adı "Muhtemel Alzheimer Hastalığı" (Probable AD-PRAD) olarak adlandırılır. Kriterlerin kliniko-patolojik serilerdeki tanı özgüllüğü %90'a yaklaşmaktadır. NINCDS-ADRDA, başlangıç ve seyirde beklenmedik özellikler (akut başlangıç ve/veya hızlı seyir), demansa neden olabilecek fakat klinisyenin demans nedeni olarak düşünmediği ikinci bir durumun varlığı (örneğin, inme, hipotiroidi, vb.) ve izole tek bir ilerleyici kognitif bozukluk olarak sıraladığı atipik tablolar için "Mümkün Alzheimer Hastalığı" (Possible AD-PosAD) tanımını kullanır. PosAD tanısıyla duyarlılık artar, yani tanı konulmayan olguların sayıları azalırken özgüllük azalmakta, yani yanlış tanıların sayısı artmaktadır(Gürvit , 2008)

Tablo 1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann ve ark, 1984)

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

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

- Hastalığın seyrinde platolar;

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

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

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

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı kullanılabilir.

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Değişen Paradigmalar, Yeni Evreleme ve Tanı Kriterleri

AH'ye özgü biyobelirteçlerle yapılan çalışmalarda hastalığın daha hiç bir klinik belirtisinin olmadığı evrede (preklinik AH) serebral amiloidoza özgü değişikliklerin giderek arttığı, bir kez ilk bellek problemleri ortaya çıktığında (HKB-AH veya prodromal AH) amiloidoz yükünün artık daha fazla değişmediği, fakat bu kez de patolojik tau proteini birikimine ait belirteçlerin devreye girdiği ve HKB-demans sürekliliğinde giderek etki dozlarını arttırdıkları ortaya konmuştur (Jack ve ark, 2010). Özgüllüğü arttırmak ve hastalığın çok erken evrelerini de tanıyabilmek ve bu evreleri birbirinden ayırabilmek için laboratuvar çalışmalarından elde edilecek kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllükte biyobelirteçlerin de, bu zamansal silsileyi de göz önünde tutarak yeni tanı kriterlerine eklenmesi kaçınılmaz olmuştur.

Yeni evrelemede AH için pre-klinik (AH-P), HKB (AH-HKB) ve demans (AH-D) olmak üzere 3 ayrı evre kabul edilmiştir (Sperling ve ark, 2011). Bu evrelendirme şu anda kullanılmakta olan evrelendirmeden farklı olarak AH'nin hafif evreden önce başladığını belirtmektedir. Yeni teknikler ile hafif evre öncesi meydana gelen değişiklikler tespit edilebilmektedir. Bu erken değişiklikler saptandığında yeni oluşturulan kriterler ile (aşağıda açıklanmıştır) hastanın AH-P veya AH-HKB sürecinde olup olmadığı belirlenebilecektir. AH-D evresinde ise hafif, orta ve ileri AH sınıflaması yapılmasına devam edilmektedir (McKhann ve ark, 2011).

AH-P; henüz hafıza kaybı olmadan, BOS ve/veya kanda erken dönem belirtileri gösterebilecek ölçüde değerler saptanabilmektedir. Bu dönem hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl öncesinde beyinde değişikliklerin ortaya çıktığı dönemdir.

AH-HKB; hastanın kendisi ya da yakınları tarafından gözlemlenen, hafif fakat testler ile tespit edilebilir değişiklikler olmasına rağmen bunların günlük yaşam aktivitesini etkilemediği dönemdir. Yeni kriterler AH-HKB olan hastalarda AH-D geliştirme riski yüksek olanları ortaya çıkarabilmek için biyobelirteçlerin kullanılmasını gerekli olduğunu savunmaktadır (Albert ve ark, 2011).

AH-D; günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yaratan kognitif yıkımın olduğu dönemdir. CDR 1 puana karşılık gelen, Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) Skoru 20-25 arasında olan hafif evre ilk evredir. CDR 2 puanına karşılık gelen, MMSE 10-19 arasında olduğu evre

orta evre olarak, CDR 3 ve MMSE 0-9 arasına karşılık gelen evre ise ileri evre olarak kabul edilmektedir (Terry ve ark, 2001).

Sporadik AH vakalarında artan ve aşağıda ayrıntısına yer verilecek biyobelirteçler ve nörogörüntüleme verileri ile tekrar tanımlanarak 2011 yılında yeni tanı kriterleri setleri oluşturulmuştur. Yeni tanı kriterlerinde var olan, yeniden düzenlenmiş Muhtemel AH demansı ve Mümkün AH demansı tanılarına ek olarak getirilen “patofizyolojik kanıt ile desteklenen Muhtemel ve AH demansı ve Mümkün AH demansı” tanı grubu biyobelirteç çalışmalarının kanıtları ile desteklenen ve hastalığın patofizyolojisini ortaya koyan biyobelirteçlere verilen önemin artık belirleyici olduğunu göstermektedir. Yine de imkan dahilinde biyobelirteç çalışmalarının yapılamadığı yerlerde kullanılacak kliniğe dayalı çekirdek kriterleri içermektedir. Ayrıca biyobelirteç varlıkları sınıflanarak tanı kanıt düzeylerini kademeli hale getirilmiştir (McKhann ve ark, 2011).

Sonuç olarak ortaya 5 adet tanı çıkmaktadır.

1. Muhtemel AH demansı ve alt başlıkları
2. Mümkün AH demansı ve alt başlıkları
3. Patofizyolojik kanıt ile desteklenen Muhtemel AH demansı
4. Patofizyolojik kanıt ile desteklenen Mümkün AH demansı
5. Patolojik tanı almış AH demansı

Muhtemel AH-D

1. Demans kriterlerini karşılamaına ek olarak aşağıdaki karakterisitikleri içermesi gerekir

A. Sinsi başlangıç

B. Gözlem ya da kanıtla saptanan kognitif beceri değişikliği

C. Anamnez ya da muayenede saptanan aşağıdaki kriterlerden en az biri

a. Amnestik başlangıçlı: yeni bilgi öğrenme ve geri çağırma bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b.Non-amnestik başlangıçlı:

b1.Lisan bozukluğu başlangıçlı: baskın olarak kelime bulma güçlüğü, diğer lisan problemleri de olabilir ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b2.Görsel-mekansal bozukluk ile başlangıçlı: obje agnozisi, bozulmuş yüz tanıma, simultanagnozi, aleksi ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b3.Yürütücü işlev bozukluğu başlangıçlı: soyutlama, yargılama, problem çözmede bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

D.Bu bulguları açıklayacak başka bir hastalık olmaması

1984 kriterlerine göre muhtemel AH-D tanısı alan tüm hastalar yeni muhtemel AH-D tanısını karşılamaktadır.

Kesinlik seviyesi yüksek Muhtemel AH-D

1.Kognitif tutulumda ilerlemenin kanıtı: MMTS ya da NPD testleri ile ortaya konan puanlarda kötüleşme

2.Genetik mutasyon taşıyıcılığı kanıtı: APP, PSEN 1 ve PSEN2 allel taşıyıcılıklarının kanıtı olması. ApoE4 allel varlığı bu tanı kriterini sağlamaz.

Mümkün AH-D

1.Atipik Başlangıç: AH demansı kriterlerini karşılamasına rağmen ani başlangıç gibi, yetersiz hasta hikayesi detayları gibi özellikler içerir

2.Etyolojik olarak miks başlangıç: AH demansı kriterlerini karşılamasına rağmen

a. Konkomitan serebrovasküler hastalık ile zamansal olarak ilişkili kognitif kötüleşme olması ya da multienfarkt bulgularının olması

b.Lewy cisimcikli demans özellikleri göstermesi

c.Kognisyona etki edebilecek başka bir patoloji veya medikasyonun olması durumu

1984 kriterlerinde Mümkün AH-D kriterlerini karşılayan hastaların tümü yeni kriterleri karşılamamaktadır.

Patofizyolojik Kanıtlı Muhtemel/Mümkün AH-D

Klinik kriterlerin karşılanması yanı sıra amiloid birikimi ve nöronal hasar kanıtlarının olması durumunda ortaya çıkan 3 dereceli hale getirilmiş kanıtlardır. Amiloid birikim kanıtları düşük BOS A β düzeyleri ve artmış PIB-PET tutulumudur. Nöronal hasar ise düşük BOS tau düzeyleri, selektif bölgelerde FDG-PET hipometabolizması ve yapısal MRD'de saptanan atrofidir.

Tablo 2. AH demansı için biyobelirteçleri içeren kriterler

Tanı Kategorisi	AH etyolojisinde Biyobelirteç olasılıkları	Amiloid PET)	β(BOS, Nöronal hasar(BOS tau,FDG-PET,yapısal MRG)
Muhtemel AH demansı			
Klinik kriterlere dayalı	Bilgi yok	ulaşamıyor, belirsiz	ulaşamıyor, belirsiz
AH demansı patofizyolojik kanıt kategorileri	Orta	ulaşamıyor, belirsiz	Pozitif
	Orta	Pozitif	ulaşamıyor, belirsiz
	Yüksek	Pozitif	Pozitif
Mümkün AH demansı			
Klinik kriterlere dayalı	Bilgi yok	ulaşamıyor, belirsiz	ulaşamıyor, belirsiz
AH demansı patofizyolojik kanıt kategorisi	Yüksek, fakat sekonder etyolojiyi dışlatmaz	Pozitif	Pozitif
	Düşük	Negatif	Negatif
AH'ye bağlı olmayan demansın özellikleri			

Kaynak: Mc Khann ve ark, 2011'den çeviri

Kısaltmalar: AH: Alzheimer hastalığı, BOS: Beyin omurilik sıvısı, PET: Pozitron emisyon tomografisi, FDG: ¹⁸Florodeoksiglukoz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

2.6. Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri

Biyobelirteç kavramı normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya bir tedavi girişiminin farmakolojik cevaplarını objektif olarak ölçen ve değerlendiren karakteristik biyolojik belirteçler olarak tanımlanmaktadır (Biomarkers definition working group, 2001)

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (National Institute on Aging-NIA) kriterlerine göre AH için ideal biyobelirtecin aşağıdaki kriterleri doldurması beklenir (NIA ve Alzheimer Derneği Ronald ve Nancy Reagan Enstitüsü, 1998):

1.SSS patofizyolojisinin temel özelliklerini saptamalı ve nöropatolojik olarak doğrulanmış vakalarda geçerliliği yapılmalı

2.AH saptamasında tanısal duyarlılığının >%85 diğer demanslardan ayırt etmede özgüllüğünün >%75 olması

3.Hastalığı modifiye edici tedavilerin yararlarını saptayabilmeli

4.Güvenilir, tekrarlanabilir, non invazif, basit uygulanabilir ve ucuz olmalı

5.Güvenilir araştırmacılarla yapılmış en az iki bağımsız çalışmada doğrulanmalı ve sonuçları hakemli dergilerde yayınlanmalı

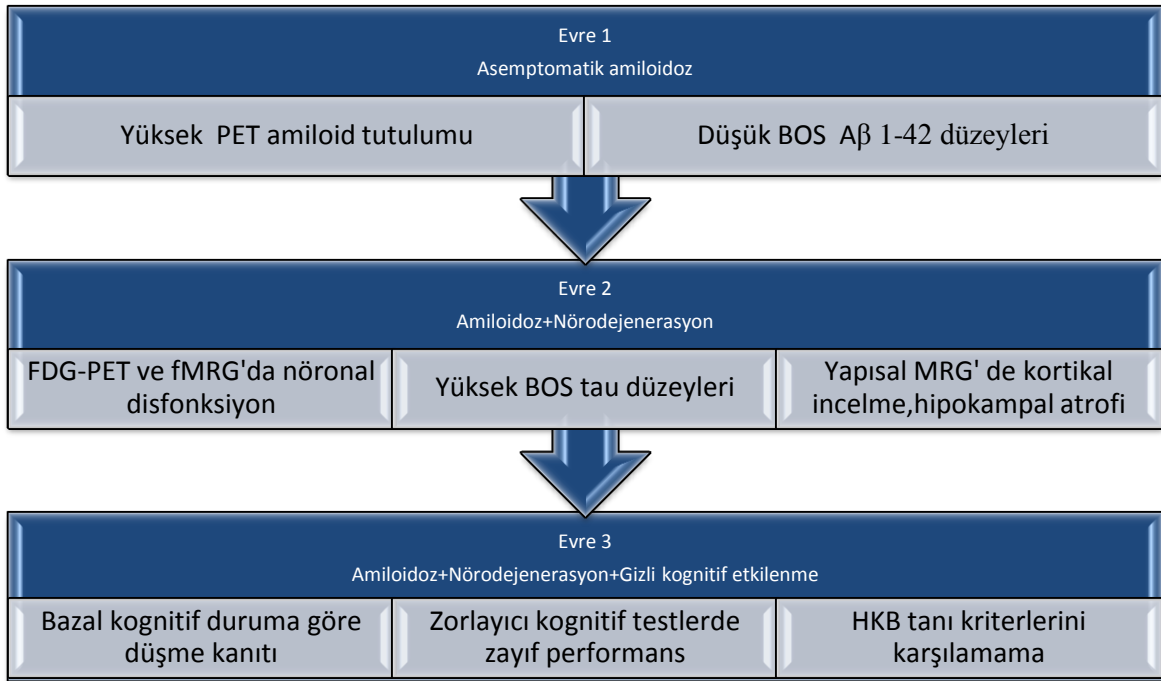
Tüm bu kriterleri karşılayan biyobelirteç henüz elimizde yoktur. Ancak aşağıda anlatılacak olan AH mekanizmalarının anlama, erken tanı koyma ve tedavi denemelerini takip etmede çok önemli bazı biyobelirteçler günlük kullanıma girmiştir.

Biyobelirteçlere Genel Bakış

AH için geliştirilen modele göre biyobelirteçler A β birikim (amiloidoz) belirteçleri ve nörodejenerasyon belirteçleri olarak iki grupta sınıflanırlar. Birinci grup içinde BOS A β 42 düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntülemeye serebral amiloid yükünün artması bulunmaktadır. İkinci grup ise nöronal hasarı yansıtan BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, sinaptik disfonksiyonu yansıtan FDG-PET ile posteriyor singulat, prekuneus ve temporopariyetal hipometabolizma, nörodejenerasyonu yansıtan yapısal MRG'de medyal temporal, paralimbik ve temporopariyetal atrofidir (Sperling ve ark, 2011).

Bu belirteçler zamansal bir sıralamayla pozitifleşirler. Amiloidoz belirteçleri daha önce pozitifleşirler ve prelinik evre boyunca birikimlerini arttırarak yaklaşık 10 yıl içinde zirveye ulaşırlar. Nörodejenerasyon belirteçlerinden öncelikle FDG-PET, ikinci olarak BOS tau ve son olarak da yapısal MRG pozitifleşir. Bu bulgular AH-P evresinde ortaya çıkarlar. Kognitif etkilenmenin ortaya çıkışı ve dokümente edilmesi ile AH-M evresine geçiş olur. Ardından günlük yaşam aktivitelerinin bozulması ise AH-D evresinde gerçekleşir.

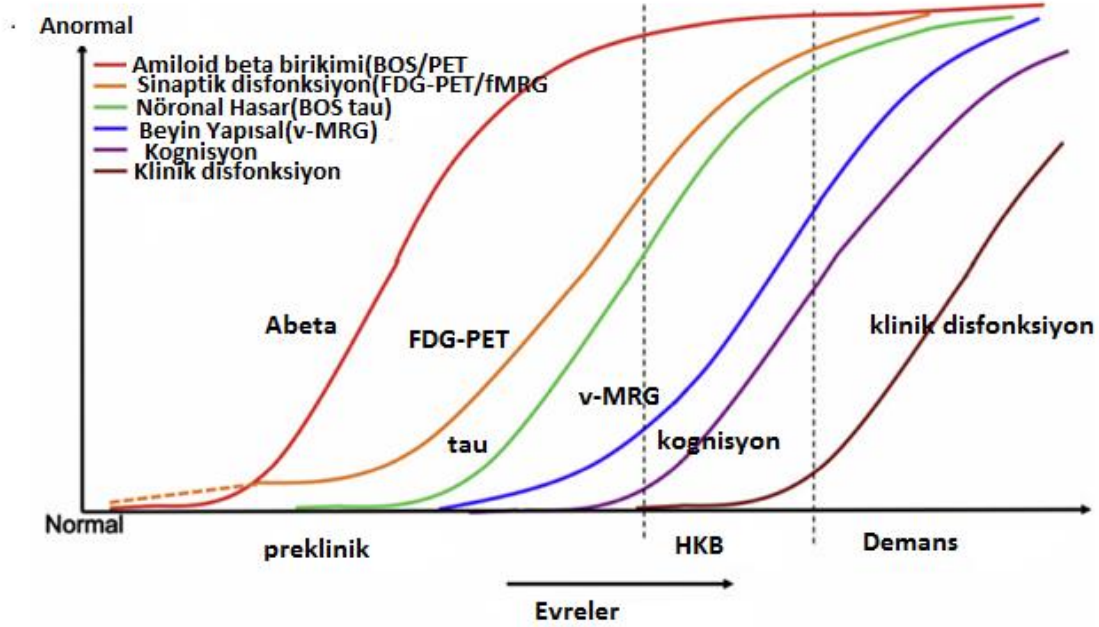
Şekil 1. AH-P evresinde biyobelirteçlerin zamansal evrelemesi



Kaynak: Sperling ve ark, 2011'den çeviri

Kısaltmalar: BOS: Beyin omurilik sıvısı, PET: Pozitron emisyon tomografisi, FDG: ¹⁸Florodeoksiglikoz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Şekil 2. AH tüm evrelerde biyobelirteçlerin zamansal seyri



Kaynak: Sperling ve ark, 2011'den çeviri

Kısaltmalar: BOS: Beyin omurilik sıvısı, PET: Pozitron emisyon tomografisi, FDG: ¹⁸Florodeoksizlikoz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, HKB: Hafif kognitif bozukluk, v-MRG: Volumetrik manyetik rezonans görüntüleme

2.6.1. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Biyobelirteçleri

Alzheimer'in klinik belirtileri görülmeden 20-30 sene öncesinde beyinde dejenerasyon başlamıştır (Blennow ve ark, 2003). Fakat, dejenerasyonun değerlendirilmesi ancak klinik ortaya çıktıktan sonra yapılmaktadır. Bu anlamda, günümüzde kullanılan BOS belirteçleri: A β 42, Total tau (T-tau), ve Phospho-tau (P-tau) dur.

BOS içindeki tau proteini nöronal hasar ve dejenarasyonun yoğunluğu hakkında bilgi verir. Ancak t-tau inme ve CJD hastalarında da oldukça fazla görülür. Bu sebeple tek başına AH tanısında yeterli değildir. Yine de HKB ve AH ayırımında %81 duyarlılık ve %91 özgüllük ile sonuç verir (Blennow ve ark, 2004).

P-tau ise Alzheimer beyni içindeki nörofibriler yumakları yansıtır. Bu belirteç diğer nörolojik hastalıklarda çok görülmemesi sebebiyle daha çok AH'ye özgü bir belirteç olarak %81 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahiptir.

BOS içindeki A β 42'nin A β 40'a oranla daha hızlı agrege olduğu görülmüştür (Blennow ve ark, 2004). BOS içinde azalmış A β 42'nin, A β 'nin plaklar içinde birikmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Belirteç olarak A β 42, %86 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahiptir. A β metabolizmasını ve plak patolojisini anlamak için PIB-PET ve BOS A β 42'nin kombine bakılması tamamlayıcı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, PIB+ hastaların A β 42 değerleri daha düşük iken, PIB- olanların normal BOS A β 42 değerleri gösterdiği saptanmıştır (Blennow ve ark, 2007). Bu belirteçlerin kombine kullanımı duyarlılık ve özgüllük oranlarını arttırarak daha güvenilir bilgi sağlamaktadır. T-tau ve A β 42: %89 duyarlılık ve %90 özgüllük; p-tau ve A β 42: %86 duyarlılık, %97 özgüllük; t-tau ve p-tau ise: %96 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermektedir (Reitz ve ark, 2014). Düşük A β ile birlikte yüksek t- veya p-tau görüldüğü durumlarda AH'nin tanımlanması %80 üzeri duyarlılık ve özgüllük ile yapılabilmektedir (Blennow ve ark, 2010).

BOS belirteçleri sadece diagnostik bilgi sağlarken hastalığın seyri ile ilgili fikir vermemektedir. Çünkü BOS içindeki A β 42 ve tau birikimleri zaman içinde fazla artış göstermemektedir (Blennow ve ark, 2007). Erken evre AH ve ilerlemiş olguların BOS tau ve A β 42 değerleri farklılık göstermemektedir. Fakat, HKB olgularının AH ve non-AH olarak ayrılması %90 duyarlılık ve %100 özgüllük ile sağlanabilir (Blennow ve ark, 2004). BOS içinde yüksek t-tau ve düşük A β 42 olan olguların %90'ı AH dönüşüm gösterirken sadece %10'u stabil HKB olgusu olarak kalmıştır. Bu belirteçler klinik HKB aşamasında iken hastalığın prodromal AH ya da durağan HKB'ye bağlı olduğunu ayırt etmede önem taşıyan belirteçlerdir.

2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Belirteçleri

İlerleyici kortikal atrofi bir biyobelirteç olarak nörodejenerasyonun önemli bir göstergesidir. AH'da öncelikle medyal temporal doku kaybı olmaktadır ve klinik ile negatif korelasyon göstermektedir. AH-M döneminde başlayan hipokampal ve entorinal korteks atrofisi hastalık şiddeti arttıkça daha yaygın hale gelmektedir. Mediyal temporal atrofi amnestik HKB hastalarının AH dönüşümünde %80 üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yıllık

hipokampal atrofi oranları AH için %3-6 iken normal yaşlılarda bu oran %0.3-2.2 arasındadır. Benzer şekilde tüm beyin hacmi veya ventriküler hacimdeki değişiklik oranları da AH klinik ilerleyişi ile uyumlu birer biyobelirteçtir. Yaşlı bireylerde ventriküler büyüme oranı $1.3 \text{ cm}^3/\text{yıl}$ iken AH'da $7.7 \text{ cm}^3/\text{yıl}$ dir. Atrofi oranları kognitif ölçekler ve NFY yükü ile korelasyon göstermektedir. Kortikal incelme ise %83 duyarlılık ve %93 özgüllük ile AH 'yi sağlıklı kontrollerden ayırabilmektedir (Frisoni ve ark, 2010).

Yapısal görüntülemeler dışında kognitif bir ödev yerine getirilirken ölçülen beyin kan oksijen düzeyine bağımlı (BOLD) yanıtlarını ölçen fonksiyonel MRG'de kullanılabilir. fMRG'de yapılan kayıtlamalarda elde edilen en önemli bilgilerden birisi mediyal temporal yapılarıdaki BOLD yanıtının kayıt ve hatırlama sırasında AH hastalarında azalmasıdır (Petralla ve ark, 2007).

Diğer bir işlevsel yaklaşım ise beyin istirahat aktivitesi sırasında yapılan fMR görüntülemesidir. "Default mode" adı verilen beyin istirahat aktivitesi için posterior singulat, mediyal frontal ve pariyetal alanlar çalışmalarda tutarlı bir şekilde bu aktivite ile ilişkili bulunmuştur. AH hastalarında default mode aktivitesinde azalma olmaktadır. Bu azalma AH-M hastalarının stabil HKB hastalarından ayırmak için bilgi verici bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (Jacobs ve ark, 2013).

2.6.3.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET serebral kortikal metabolizmayı gösterir ve esas olarak sinaptik aktiviteyi yansıtmaktadır.

18-Florodeoksiglikoz(FDG) kullanılarak beyin glikoz metabolizması değerlendirilen PET çalışmalarında, AH'de sağlıklı kontrollere göre posterior singulat, temporopariyetal korteks ve precuneusta anlamlı metabolizma azalması saptanmıştır. Beynin hangi bölgesinde glikoz metabolizmasının azaldığı o bölgedeki sinaptik bozulmayı ve nöronal dejenerasyonu işaret eder. Bu bulgular AH'yi diğer demanslardan ayırmada yararlıdır. Duyarlılığın %94 gibi bir yüksek değer olmasına karşın özgüllük değeri %73-78'dir. HKB'nin AH'ye ilerlemesi ve AH ile FTD ayırımında yararı klinik kullanıma girmiştir. Ancak maliyet etkinliğinin düşük olması ve radyonüklid kullanımı dezavantajları arasındadır. PET-FDG uygulamasının Parkinson demansından ayırmada anlamlı olmadığını eklemek zorunludur (Quigley ve ark, 2011).

PET Amiloid görüntülemesi

Amiloid birikimini in vivo olarak PET ile göstermek mümkündür. Üzerinde en çok çalışma yapılmış amiloid bağlayan ligand Pittsburg bileşenidir (PIB). AH'de en tutarlı olarak prefrontal korteks, prekuneus ve posterior singulat alanlarında PIB tutulumu görülmektedir. Bu bölgeleri lateral paryetal, temporal korteks ve striatum izlemektedir. Erken tanı ve monitorizasyon için PIB yararlı bir araçtır. Amiloid birikiminin en erken evrede ortaya çıkıyor oluşu ve PIB ile bu durumun saptanabilmesi erken tanı açısından önemini ortaya koymaktadır. Normal kişilerde eşik değere göre %20-30 arasında PIB tutulumu olabilmektedir. HKB hastalarında % 60 oranında PIB tutulumu olmaktadır. Amnestik HKB hastaları ve ApoE4 allel taşıyıcılarında PIB tutulumu daha yüksektir. PIB tutulumu olan HKB hastaları 3 yıl içinde %80 oranında AH'ye dönüşüm göstermektedir. AH'de ise %95-100 oranında PIB tutulumu görülür (Vanderberghe ve ark, 2013).

2.7. Alzheimer Hastalığında Nöropsikolojik Değerlendirme

AH'nın erken, orta ve ileri dönemlerinde hastaların sergilediği genel kognitif profili nesnel temelleriyle anlayabilmemiz için, bu hastalığın beyinde hangi bölgelerden başlayarak nerelere yayıldığını göz önünde tutarak AH'de kognitif işlevlerdeki bozulmayı anlayabiliriz. AH'de dejeneratif sürecin başladığı ve daha sonra yayıldığı bölgeleri şöyle özetleyebiliriz :

1- Hipokampuslar, entorinal korteks

2- Asosiasyon korteksleri

Arkada : Temporo-parietal asosiyasyon korteksi

Önde : Frontal asosiyasyon korteksi (prefrontal korteks)

AH demansında dejeneratif süreç ilk olarak hipokampusları ve entorinal korteksi tutar. Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdıkları için ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön arka multimodal asosiyasyon

kortekslerine doğru yayılır. Arka asosiyasyon korteksi, yani temporoparietal korteks, karmaşık görsel-mekansal becerilere, önde prefrontal asosiyasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalarla karşılaşırız (Lezak ve ark, 2004).

Bellek

AH'de ilk bozulan kognitif işlev yeni bilgiyi uzun süreli olarak belleğe kaydetme işlevidir. Hipokampal ve entorinal korteks amiloid birikimi ve nöron kaybı sebebiyle uzun süreli bellek kaydı yapmak, bu kaydı sağlamlaştırmak ve yeni bilgi öğrenmek ciddi şekilde etkilenir.

AH bellek profili diğer unutkanlık durumlarından şöyle ayrılır: Diğer demanslarda kayıt bozulmamıştır, sadece geri getirme bozulduğu için tanıma korunur. AH'de ise kayıt bozulduğu için gerek geri getirme gerekse tanıma fonksiyonları bozular. Bu sebeple tanıma önemli bir ipucudur.

Belleğe iki modalitede bakılabilir. Görsel ve sözel bellek modaliteleri testleri hastalık profiline göre tek tek veya her ikisi olacak şekilde değerlendirilebilir. Görsel bellek için en sık kullanılan Wechsler Bellek Ölçeği'dir (Wechsler Memory Scale-WMS)(Wechsler ve ark, 1987). Sözel modalitede en sık California Sözel Öğrenme testi ile Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) kullanılır. SBST'de kullanılan kelime öğrenme testleri AH'nin kendine özgü bellek bozulmasını ortaya çıkarmak için çok elverişlidir. Yüz yirmi AH olgusu ile yapılan ve unutkanlıkla giden diğer bazı hasta grupları ile karşılaştırma yapılan bir çalışmada öğrenilen materyalin gecikmeli hatırlama deneyinde kendiliğinden hatırlama ve tanıyarak hatırlamanın toplam puanından oluşan toplam hatırlama puanının AH'de diğer gruplardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Çünkü diğer hastalar hatırlayamadıklarını çoktan seçmeli tanıma sırasında tanıyabilirken AH'de bu durum kayıt olmadığı için veya geçen sürede sağlamlaştırma yapamadıkları için tanımanın ortaya çıkamamasıdır. Ayrıca AH hastaları çok sayıda yanlış kelime söylemektedir ve çoktan seçmeli tanımada çok sayıda hata yapmaktadır. Bu durum uzun süreli bellek deposunun olmaması ile açıklanır. Kelime listesi öğrenme testinde AH'de ortaya çıkan diğer bir bulgu ise kelime öğrenirken AH grubunun kelimeler arasında semantik bağlantı kuramamasıdır (Öktem ve ark, 1992).

Dikkat

Basit dikkat değerlendirmesinde sayı menzili testi kullanılırdır (Kurt ve ark, 2011). AH'de normal yaşlılardan farklı olarak ilk evreden itibaren daralma gösterir. Bu durum ilerleyerek devam eder ve geri menzil daha çok etkilenir. Yönetici işlevler arasından karmaşık dikkat işlevleri, bellekteki bozulmadan sonra ikinci bozulma alanıdır (Perry ve ark, 1999). Bu tip dikkat işlevlerinden birisi dikkati srdrmedir. Dikkati sürdürme işlevlerine klinikte akıcılık testleri ile bakılır(bir dakikada söylenen kelime sayısı). Semantik akıcılık testinde hastadan bir dakika boyunca bir kategoriden (rneğin hayvanlar) isimler sayması istenir. Fonemik akıcılıkta ise bir dakika boyunca belir bir harfle (rneğin K, A, S) başlayan kelimeler sayması istenir. AH olguları semantik akıcılık testlerinde daha kötü puanlara fonemik akıcılık testlerinde ise göreceli olarak daha iyi puanlara sahiptir (Weintraub ve ark, 2012). Erken dönemde etkilenen dikkati sürdürme becerisini değerlendirebilecek bir diğer test geriye sayma testidir (100' den geriye 7'şer eksilterek, ayları ya da haftanın günlerini geriye sayım). Amaç perseverasyona düşmeden dikkati sürdürmek olduğu için bu başlıkta Luria'nın alternan çizim testi de kullanılabilir.

Diğer karmaşık dikkat alanları ise aynı anda iki şeye birden dikkat etmek, set değiştirmek, eldirici uyarınları dikkat alanı dışında tutabilmek şeklinde özetlenebilir. Bunlara rnek olarak ise iz sürme testi B ve Stroop testi verilebilir.

AH 'de çalışma belleği de bozulduğu için hastalar, yönetici işlevlerden akıl yürütme de göz önünde tutulması gereken bilgi birden çoksa başarısız olurlar. Bu işlev için Wisconsin Kart Eşleme testi kullanılır.

Soyutlama ve Planlama

Yönetici işlevler arasında yer alan soyutlamaya Wechsler erişkin zeka leği (WAIS) benzerlikler alt testi ile ve atasözü yorumlamayla bakılır. Benzerlikler testi semantik sistemin sağlıklı olmasını gerektirdiği için erken dönemlerde bozulurken; atasözleri daha ileri evrelere kadar korunur. Planlamaya da saat çizme testi ile bakılır. Planlamada verilen yuvarlağın içine saat rakamlarının planlı bir şekilde yerleştirilip yerleştirilmediğine göre puanlama yapılır.

Dil

Görerek adlandırma (konfrontasyon adlandırması) genellikle Boston Adlandırma testi ile incelenir. Orta evreye ulaşmış AH'de bozulma görülür. Sebebinin semantik sistemde bozulma olduğu düşünülmektedir.

Görsel Mekansal Beceriler

Patolojinin posterior neokortekse yayılımı ile görsel mekansal işlevlerde bozulma başlar. Bu işlevler yapılandırma ve karmaşık görsel algı olarak ikiye ayrılabilir. Yapılandırmaya hastanın karmaşık şekilleri kopya etmesi ile (Rey karmaşık figür testi, içiçe geçmiş beşgen) bakılabilir. Yapılandırma fonksiyonu karmaşık görsel algıdan önce bozulmaktadır. Çünkü yapılandırma için prefrontal becerilerin sağlam olması gerekmektedir.

Karmaşık görsel algı için patolojinin yalnızca alt ya da üst pariyetal kortekse ulaşmış olması ihtimaline karşı bu iki bölgenin işlevlerine ayrı ayrı bakmak gereklidir. Alt pariyetalde yer alan “ne yolu” ventral yolak olarak adlandırılır ve nesnelere, yüzler, renkler gibi hareketsiz görsel uyaranlar algılanır. Benton yüz tanıma testi bu yolu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Üst pariyetalde yer alan “nerede yolu” dorsal yol olarak adlandırılır ve harekete duyarlıdır. Bu bölge işlevi için çizgi yönü belirleme testi yapılmaktadır (Lezak ve ark, 2004).

3. GEREC-YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma prospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma 01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında (A.D.), Sinirbilimleri A.D. ile ortak olarak yürütülmüştür.

3.3.Araştırmanın Örneklemi

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenmekte olan 2011 NIA-AA tanı kriterlerine göre yüksek seviye patofizyolojik kanıtla desteklenen muhtemel AH tanısı almış 29 hasta alınmıştır (McKhann ve ark, 2011).

3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Hastaların bir kısmına MRG yapılamamıştır. Hastalardan 24'üne MRG uygulanabilmiş, 5 hastaya uygulanamamıştır.

Başlangıç yaş ortalaması düşüktür (hastaların 21'i, 65 yaşından önce hastalık semptomları başlamış EBAH hastası, 8'i 65 yaş ve sonrası semptomları başlamış GBAH hastasıdır). Bu nedenle daha nadir görülen EBAH grubu ağırlıklı olarak çalışma grubu oluşturulmuştur.

Hastaların çoğunlukla EBAH olması, çalışmada genetik inceleme yapılmamış olmasını bir kısıtlılık olarak ortaya çıkarmaktadır.

3.5.Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimleri tarafından TÜBİTAK destekli yürütülen 32-SBKAEK protokol no'lu etik kurul onayı verilmiştir(Ek.1).

3.6. Verinin Toplanma Yöntemi

01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında hasta ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınarak hastalar servis ünitesine yatırılmış, olası başka etyolojik nedenler dışlanması amacı ile rutin kan tetkikleri gönderilmiştir. (Ek.2).

3.6.1.Lomber ponksiyon(LP)

Tüm hastalara 20g (gauge) LP iğnesi kullanılarak 10cc BOS materyali alınmış olup biyobelirteç çalışması üzere Sinirbilimleri AD Araştırma Laboratuvarına gönderilmiştir. Gönderildikten sonra hepsi 2. saatte olmak üzere 10 dk boyunca 2000xg de oda sıcaklığında santrifüj edilmiştir. Daha sonra 500ul hacme sahip polypropylene test tüplerine 500ul olacak şekilde alıquotlanmıştır. Son olarak -80 derecede saklanmıştır. Çalışmaya kadar hiçbir şekilde örnekler çözme-dondurma yapılmamıştır. Tüm örnekler bir arada Enzym-linked immunosorbet assay (ELISA) yöntemi kullanılarak A β ve p-tau düzeyleri çalışılmıştır. LP'nin aynı seansında ek 10 cc BOS materyali alınarak biyokimyasal ve olası enfeksiyon parametreleri incelenmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Labaratuvarına gönderilmiştir.

3.6.2. Kognitif Ölçekler

Hasta ve hasta yakınlarına deneyimli bir nöropsikolog ve nörolog tarafından nöropsikolojik testler Hastalara; MMSE, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) ile, Wechsler Bellek Skalası (WMS-R) Görsel Üretim alt testi ve İleri-Geri Sayı Menzili Testi Stroop testi , Sözel Kategorik Akıcılık testlerinden fonemik akıcılık için KAS testi, semantik akıcılık için hayvan listesi testi, Watson Saat Çizme testi ve Boston adlandırma testi uygulandı. Hastaların klinik evre değerlendirmesi için Klinik Demans Evreleme Ölçeği (CDR), davranışsal açıdan değerlendirme için Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), işlevsellik değerlendirmesi için Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği (EGYA) kullanılmıştır.

3.6.2.1. Mini-Mental Durum Muayenesi – MMSE

Muhtemelen en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiştir (Folstein ve ark, 1975). Kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliklerinin nicel bir ölçütü olarak kullanılabilceği ileri

sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir. MMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmıştır (Güngen ve ark, 2002). Aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur. Bu çalışmada MMSE'nin duyarlılığı 0.91, özgüllüğü 0.95 gibi çok yüksek bulunmuşsa da, bu yüksek rakamlar çalışmada normal ve demansın tanımlanmasındaki metot ile ilintili olabilir. Harmanlı ve arkadaşları tarafından yapılan Kadıköy İstanbul'da, 1019 yetmiş yaş üzeri yaşlıların taranması ile gerçekleştirilen Türkiye Alzheimer hastalığı Prevalans çalışmasında (Turkish Alzheimer's Prevalence Study - TAPS) 24 puanlık sınırın demansı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü %75 olarak belirlenmiştir (Bilgiç ve ark, 2002). En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur (Ek.3). Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla (7'lik dizi) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de, bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan testin pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlı olduğu açıktır (Gürvit ve ark, 2007).

3.6.2.2.Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bir kelime listesini öğrenmeye dayalı olan test Rey tarafından 1964 yılında geliştirilmiştir. Türkiye standardizasyon, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öktem tarafından SBST adıyla yapılmıştır (Öktem, 1992). Bu test ile birlikte bellek ile ilgili birçok parametrenin araştırılması mümkündür. Uygulanması sırasında ilk 15-20 dakikalık sürede kısa süreli sözel bellek (KSB) değerlendirilirken; anlık bellek, bilginin öğrenilmesi/kazanılması, akılda tutma ve geri çağırıp söyleme işlevleri değerlendirilir. Aradan geçen 30 dakikanın ardından değerlendirilen uzun süreli sözel bellekte (USB) ise hatırlama: geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma olarak değerlendirilir. İlk tekrarın sonunda hatırladığı kelime sayısı ile anlık öğrenmesi değerlendirilirken, 10 tekrar içinde hatırlayabildiği en yüksek kelime sayısına ve toplam öğrenme puanına bakarak öğrenme becerisine bakılır. Bu sayede KSB'den USB'ye bilgi transferi; USB'de bilgiyi koruyabilme, geri çağırma/tanıyarak hatırlama gibi bilişsel süreçler incelenir.

SBST, on beş kelimelelik bir listeden hastanın aklında kalan kelimelerin puanlanması ile değerlendirilir. Bu test sırasında kelime listesi, her bir kelime bir saniye hızda okunacak şekilde toplam on kez yüksek sesle okunur. Her denemenin sonunda katılımcıdan listede yer alan mümkün olduğunca çok kelime hatırlayıp söylemesi istenir. Yaklaşık otuz dakika sonra kelimeler tekrar okunmadan katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir (geciktirilmiş geri çağırım). Hatırlayamadığı kelimeler var ise katılımcının daha uzun bir liste içinden esas listedeki kelimeleri tanıması beklenir (geciktirilmiş tanıma). Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir. Bu çalışmada da katılımcıların bellek bozulmalarının olup olmadığını görmek, var olanların durumunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır (Ek.4).

3.6.2.3. WMS-R Görsel Üretim Testi

Görsel Üretim Testi'nde, üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir (kısa süreli hatırlama). Yarım saat geçtikten sonra, aklında kalan şekilleri çizmesi istenir (geciktirilmiş hatırlama).

3.6.2.4. WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT)

SMT, iki alt basamakta değerlendirilir. Her basamakta 2 denemenin yer aldığı rastgele 2-8 basamaklı sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili (İSM) ile, her basamakta yine 2 denemenin yer aldığı 2-7 basamaklı rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili (GSM) testini içermektedir (Ek.5). İSM ve GSM için her bir sayı bir saniye hızda okunur. Sayı dizisi tamamlandıktan İSM için okunan sayıyı aynı sırayla geri söylemesi istenir. GSM'de ise katılımcıdan okunan sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki denemede üst üste hata yapılırsa test sonlandırılır (Wechsler, 1987).

Her iki testte de temel olarak işitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesi değerlendirilir (Johnstone ve ark, 1995). İSM daha çok dikkatin sürdürülmesini ölçerken; GSM testi çalışma belleği ve mental takip becerisi doğrultusunda uyarıyı manipüle etme becerisini değerlendirir (Kurt ve ark, 2011).

3.6.2.5.Stroop Testi

Stroop Testi ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bu testte dikkat edilen uyarıcılarla dikkat edilememesi gereken uyarıcıları paralel olarak işleme yeteneği, çeldiriciler karşısında bilgi işleme hızı ölçülür. Bunun ötesinde, kişinin oluşturduğu algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda (özellikle bir bozucu etki altında) değiştirebilme becerisini değerlendirir. Bu sayede, alışılan davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan davranışa rotasyon becerisi irdelenir (MacLeod ve ark, 1991). Stroop birçok frontal lob işlevini bir arada ölçen son derece karmaşık bir testtir. MacLeod bozucu etkisinin yanı sıra bu testin dikkati ölçmede de önemli bir değerlendirme olduğunu belirtmiştir. Birden çok işlevin değerlendirildiği bu testin Türkiye standardizasyonu Bilnot Bataryası kapsamında yapılmıştır (Karakaş ve ark, 1993).

Testin altında yer alan üç temel alt test bulunmaktadır. İlk olarak, katılımcılardan kutu içindeki renklerin adlandırılması istenir. Başarıyla tamamlanması durumunda ikinci görev olan ifade ettikleri renkten farklı bir renkte yazılmış kelimelerin okunması ve son olarak da ifade ettiklerinden farklı renkte yazılmış kelimelerin basım renginin söylenmesidir. Bu alt testlerin değerlendirilmesi sırasında tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı olarak üç puan türü hesaplanır.

Test materyali, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuk ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. Her görev için katılımcıdan mümkün olduğunca hızlı olması beklenir. İkinci görev olan kelimelerin okunması ve üçüncü görev olan kelimelerin renklerinin söylenmesi arasındaki süre farkı enterferansa duyarlılığı, üçüncü görevde yapılan hata sayısı ise uygun olmayan cevabı baskılama becerisini ölçmektedir. Çalışma dahilinde tamamlama süreleri incelenmiştir (Ek.6).

3.6.2.6.Sözel Kategorik Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testler genel olarak iki tip değerlendirme ile ölçülür: fonemik ve semantik akıcılık (Lezak ve ark, 2004). Fonemik akıcılıkta katılımcıdan bir dakika süre içinde belirli bir harf ile başlayan olabildiğince çok kelime üretmesi istenirken, semantik akıcılıkta belirli bir kategori altında kelime üretmesi istenir (hayvan ismi, alışveriş listesi, vs.)

Bu test sırasında, kelime bilgisi, semantik belleğin kullanma, uzun süreli sözel bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, kelime dağarcığı, çalışma belleği, ilgisiz kelimelerin baskılanması ve yürütücü işlevler gibi pek çok bilişsel işlev değerlendirilir (Van der Elst ve ark, 2006). Değerlendirme sonucunda görülen bozulmalar birçok farklı nöropsikiyatrik etkilenmeye işaret edebilir (AH, şizofreni, Parkinson hastalığı, depresyon vs.).

Sözel kategorik akıcılık testleri kültürel olarak oldukça farklılık göstermektedir. Kempler ve arkadaşları 1998'deki çalışmalarında İspanyolca konuşanların, Çince, İngilizce ve konuşanlara göre daha az hayvan ismi ürettiklerini ve Vietnam dilinde konuşanların en fazla hayvan ismi ürettiklerini göstermişlerdir. Bunun sebebinin dillerdeki hayvan isimlerinin uzunluklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple, kullanıldığı ülkenin lisanına uygun normatif değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Testin Türk toplumu için olan norm çalışmaları Bingöl ve ark. tarafından 1994 yılında yapılmıştır (Ek.7).

3.6.2.7.Saat Çizme Testi

Saat çizme testi (SÇT) birçok nöropsikolojik bileşeni değerlendiren ve demans taramasında yaygın olarak kullanılan pratik bir araçtır. Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarar. SÇT kolay uygulanması kısa sürmesi, puanlamanın basit olması, demans tanısında duyarlılığın ve özgüllüğünün yüksek olmasından ötürü iyi bir tarama aracı olarak görülmektedir. SÇT, demans taramasında yaygın olarak kullanılan MMSE'nin yeterinde değerlendirmedeği yürütücü işlevler ve görsel uzaysal işlevleri de değerlendirdiği için iki testin birlikte kullanılmasının demans tanısı için duyarlılığı arttırdığı öne sürülmektedir. SÇT ile ilgili çalışmalarda sıklıkla önceden çizilmiş dairenin/saat kadranının kullanılmıştır. SÇT için daha önce Shulman, Sunderland ve ark. ile Watson ve ark. tarafından geliştirilmiş olan ve sık kullanılan üç farklı puanlama yönteminin Türkçe uyarlamalarının 65 yaş ve üzerindeki demans hastaları ile sağlıklı kontrollerde geçerlilik ve güvenilirliklerinin araştırılması ve psikometrik özellikler bakımından MMSE ile karşılaştırılması Can ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada hastalarımıza 0-7 puan üzerinde değerlendiren Watson Saat Çizme Testini uygulanmıştır. Puanların yükselmesi kötü performansa işaret etmektedir (Ek.8).

3.6.2.8. Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testinin Türk kültürü için uyarlanmış olan formu dil işlevlerini değerlendirmek için kullanılır. Ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Test çok iyi bilinen nesnelere giderek daha zor tanınabilen nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Hastadan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Doğru tanınanlar 1 puan olarak kaydedilir. Uzun formunda 60 kelimelik liste kullanılır. Fernandez ve ark. tarafından 2012 yılında 65 yaş üstü hastalar için düzenlenen kısaltılmış formda ise 20 kelimelik liste kullanılır. Bir çizimi adlandıramadığında bir ipucu verilebilir, örneğin pelikan yanıtını veremediğinde "o bir kuş" "pe" şeklinde bir ipucu verilebilir. Testi uygulayan kişi ne kadar ipucu gerektiğini ve hangilerinin başarılı olduğunu not eder. Resimlerden yapılan adlandırma sağlıklı kontrol grubunda 3-4 dakika sürerken AH' de 15-30 dakikaya uzayabilmektedir.

3.6.2.9.Klinik Demans Evreleme Ölçeği (KDE), Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

CDR, kognitif bozukluğun şiddetini ve demansın geldiği evreyi derecelendirmede kullanılan bir ölçektir. Bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım değerlendirmesini içerir. Hasta ve yakınlarıyla ayrı ayrı görüşme yapıldıktan sonra kognitif durum daha ağırlıklı ve öncelikli olmak üzere hekim tarafından sonuçlar değerlendirilir (Morris ve ark, 1993). Bu sonuç doğrultusunda evre 0 normal yaşlılık; evre 0.5 kuşku demans veya HKB; evre 1 hafif şiddette demans; evre 2 orta şiddette demans; evre 3 ağır evre demansa karşılık gelmektedir (Reisberg ve ark, 1982) (Ek.9).

3.6.2.10.Davranışsal ölçek, Nöropsikiyatrik Envanter(NPI)

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçektir. Hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12 davranışsal alan (1.Hezeyanlar, 2.Hallüsinasyonlar, 3.Ajitasyon/Saldırganlık, 4.Depresyon/Disfori, 5.Anksiyete, 6.Elasyon/Öfori, 7.Apati/Kayıtsızlık, 8.Disinhibisyon, 9.İrritabilite/Labilite,10.Anormal motor davranış, 11.Uyku/Gece davranışları, 12.İştah ve Yeme değişimleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili semptomun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o semptomun varlığını teyit ederse, o alana ait daha spesifik sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da semptomun sıklığı ("1 nadir"den, "4 çok sık-her gün"e) ve şiddeti ("1 hafif"ten, "3 ağır"a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144

olabilir. Her madde için o semptomun hasta yakını için doğurduğu sıkıntı 6 puan üzerinden (0 hiçten, 5 çok ağıra) ayrıca hesaplanır (Cummings, 1994). Türkçe uyarlaması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması 2005 yılında gerçekleştirilmiştir (Akça-Kalem ve ark, 2005).

3.6.2.11.İşlevsel ölçek, Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (IADL)

Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği(EGYA) Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiştir. 7 sorudan oluşur. Bu sorular telefon kullanabilme, araba-taksi vs. yolculuk etme, gıda ve giysi alışverişi, yemek hazırlama, ev işleri, ilaçlarını tanıma ve kullanabilme, para ile ilgili işleri yapabilmedir. Sorular normal ise 0, hafif bozuk ise 0.5, tam bozuka 1 olarak puanlanır. Toplam puan 0 (normal) ile 7 arası değişir. Puan arttıkça bağımsızlık düzeyi artmaktadır.

3.6.3.MRG Ölçümleri

Tüm hastalara ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) protokolü ile MRG çekimi yapılmıştır.

3.6.3.1.ADNI Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 1.5T Philips Intera ve Achieva manyetik rezonans (MR) tarayıcısı (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) kullanıldı. Aksiyel düzlemde TR: 25 ms, TE: 6,053 ms, flip angle: 8°, FOV: 240 mm x 220 mm, kesit kalınlığı 1.20 mm, NSA=1 ve matriks: 192 olacak biçimde 3D T1-FFE (3 boyutlu T1 ağırlıklı gradient echo) sekansında görüntüler elde edildi. Ayrıca, nöroradyolojik anormallikleri araştırmak amacıyla aksiyel düzlemde TSE T2 ağırlıklı ve proton dansite görüntüleri (TR:2200 ms, TE:120/20 ms, FOV:240 mm, matriks:256, kesit kalınlığı:5, NSA:1) elde edildi.

Elde edilen MRG görüntüleri mim-LAVA programı kullanılarak tüm beyin volümü ile intrakranial volümleri ölçülerek birbirlerine oranları hesaplanmıştır.

Daha önceki bir çalışmadan elde edilen sağlıklı bireylerin MRG ölçüm verileri ile hasta grubunun MRG volümetri değerleri karşılaştırılmıştır.

3.7. Veri Analizi

Veri, SPSS 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı değerlendirmede hastaların verilerinin dağılımları, ortalama ve standart sapmaları değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi, korelasyon analizleri için Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Çoklu değişken içeren NPD korelasyon testlerinde Tip 1 hata olmaması adına $p < 0.01$ altındaki değerler, diğer parametrelerle yapılan korelasyon testlerinde ise $p < 0.05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Planı ve Zaman Çizelgesi

Tablo 3. Araştırmanın planı ve zaman çizelgesi

	2012				2013				2014
	Ocak- Mart	Nisan- Haziran	Temmuz- Eylül	Ekim- Aralık	Ocak- Mart	Nisan- Haziran	Temmuz- Eylül	Ekim- Aralık	Ocak- nisan
Projelendirme	x	x							
Veri toplama	x	x	x	x	x	x	x	x	
Laboratuvar analizi						x	x	x	
Veri girişi						x	x	x	
Analiz								x	x
Yazım								x	x
Düzeltilme								x	x
Sunum									x

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenmekte olan 2011 NIA-AA tanı kriterlerine göre BOS biyobelirteç kanıtları ile desteklenen muhtemel AH tanısı almış 29 hasta alınmıştır.

4.1.Grup Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması 60.6 ± 7.37 (en küçük=51, en büyük=75)' ti. 18'i kadın (%62), 11' i erkek (%38)' di. Hastalığın başlangıç yaş ortalaması 57.5 ± 7.29 (en erken:46, en geç:70), hastalık süresi ortalaması 3.3 ± 2.15 ' di. Hastaların % 34.5' inde pozitif aile öyküsü mevcuttu, %13.8' inde parkinsonizm bulguları mevcuttu. Hastaların 11' i KDE (Klinik Demans Evreleme Ölçeği) evre 1, 9' u KDE evre 2 ve 9' u evre 3 olarak saptandı. Hastalardan 26'sına uygulanan MMSE ortalamaları toplam 30 puan üzerinden 16 ± 7.82 olarak saptandı. Hastalardan üçüne teste uyum sağlayamamaları nedeniyle test uygulanamadı. Hastalardan 28'ine uygulanan davranış ölçeği NPI ortalaması 13.32 ± 13.56 olarak saptandı. Hastalardan 27'sine uygulanan EGYA ortalaması 4.29 ± 1.77 idi. Hastaların işlevsellik ve davranış test ölçümleri normatif değerlere göre düşük saptandı (Tablo 3).

Tablo 4. Grup Karakteristikleri

Özellik	Ortalama (Standart Sapma)
Yaş(yıl)	60,6 (7,37)
Cinsiyet (% kadın)	62.1
Eğitim(yıl)	8,44 (4,85)
Başlangıç yaşı	57,5 (7,29)
Hastalık süresi(yıl)	3,3 (2,15)
El Tercihi(% sağ)	93.1
Parkinsonizm (%)	13.8
Aile öyküsü (%)	34.5
MMSE (n:26)	16 (7.82)
NPI (n:28)	13.32(13.56)
EGYA (n:27)	4.29(1.77)

MMSE: Mini mental durum muayenesi , NPI: nöropsikiyatrik envanter, EGYA (IADL): Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri

4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçüm Bulguları

Hastaların 27'sine uygulanan bellek testlerinde; SBST öğrenme puanı ortalama değeri 39.32 ± 27.52 ' ydi. SBST serbest hatırlama puanı ortalama değeri 2.42 ± 4.12 ' ydi. SBST uzun süreli toplam puan ortalama değeri 8.07 ± 5.58 ' di. SBST anlık bellek puanı ortalama değeri 2.21 ± 1.75 ' di. SBST tanıma puanı ortalama değeri 5.74 ± 4.74 ' tü. Hastalara uygulanan tüm sözel bellek testlerin ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı.

Görsel kısa süreli spontan hatırlama puanı ortalama değeri 1.96 ± 2.62 ' ydi. Görsel tanıma puanı ortalaması 2.0 ± 3.32 ' ydi. Görsel uzun süreli spontan hatırlama puan ortalaması 0.66 ± 2.16 olarak saptandı. Görsel uzun süreli tanıma puan ortalaması 1.40 ± 2.74 ' tü. Görsel uzun süreli toplam puan ortalaması 1.92 ± 3.62 ' ydi. Görsel öğrenme puan ortalaması 3.74 ± 4.43 ' tü. Hastalara uygulanan görsel bellek testlerinin tümünün puan ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı. Hastaların frontal lob ile ilişkili nöropsikolojik testlerinde; İleri sayı menzili ortalaması 3.60 ± 1.59 ' du. Geri sayı menzili ortalaması 1.71 ± 1.71 ' di. Sayı menzili testleri 28 hastaya uygulandı. Kategorik akıcılık testi (hayvan listesi) 27 hastaya uygulandı ve ortalaması 9.0 ± 5.69 ' du. Fonemik akıcılık (K-A-S) testi 11 hastaya uygulandı ve ortalaması 18.54 ± 10.14 ' tü. Watson saat çizimi 27 hastaya uygulandı ve ortalaması 5.66 ± 2.35 ' di. Stroop enterferans testi 11 hastaya uygulandı ve süre ortalaması 90.73 ± 44.69 saniyeydi. Hastalara uygulanan frontal lob ile ilişkili testlerin ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı. Hastalara lisan ilişkili nöropsikolojik test olarak uygulanan Boston adlandırma testi 27 hastada uygulandı ve ortalaması 10.44 ± 3.74 ' tü.

Hastaların davranış ile ilişkili nöropsikolojik testlerinde; NPI ortalaması 12.32 ± 13.56 ' ydi. NPI 28 hastaya uygulandı. Sağlıklı bireylerde NPI test puanının 0 olması gerekmektedir.(Tablo 4).

Tablo 5. Nöropsikolojik Değerlendirme, Davranış ve İşlevsellik Testleri puan ortalamaları ve norm değerleri

	Ortalama (SD)	Norm değerler (SD)
Bellek testleri (n:27)		
SBST öğrenme puanı	39,32 (27,52)	124
SBST serbest hatırlama puanı	2,42 (4,12)	13
SBST uzun süreli toplam puan	8,07 (5,58)	14
SBST anlık bellek puanı	2,21 (1,75)	Minimum 4
SBST tanıma puanı	5,74 (4,74)	Minimum 13
Görsel spontan hatırlama puanı	1,96 (2,62)	9,27 (3,30)
Görsel tanıma puanı	2,0 (3,32)	Minimum 3
Görsel öğrenme puanı	3,74 (4,43)	11,07 (2,08)
Görsel uzun süreli spontan hatırlama puanı	0,66 (2,16)	8,40 (3,87)
Görsel uzun süreli tanıma puanı	1,40 (2,74)	Minimum 3
Görsel uzun süreli toplam puan	1,92 (3,62)	11,33(1,85)
Frontal lob ilişkili testler		
İleri sayı menzili (n:28)	3,60 (1,59)	3,93 (1,31)
Geri sayı menzili (n:28)	1,71 (1,71)	4,12 (1,53)
Semantik akıcılık(Hayvan listesi sayma) (n:27)	9,0 (5,69)	24 (5)
Fonemik akıcılık(KAS)(n:11)	18,54 (10,14)	36 (9)
Stroop enterferans süresi (n:11)	90,73 (44,69)	55 (18)
Saat çizme testi (n:27)	5,66 (2,35)	0-7
Lisan testi		
Boston adlandırma testi (n:27)	11,44 (3,74)	Minimum 12
Davranış testi		
NPI (n:28)	12.32 (13.56)	0-44

SD: Standart deviasyon NPI: Nöropsikiyatrik Envanter, SBST: sözel bellek süreçleri testi, EGYA (IADL) :Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, KAS: Fonemik akıcılık testi için kullanılan bir dakikada K, A ve S harfleri ile başlayan kelime sayma testi

4.3. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Protein Değerleri Bulguları

Hastaların (n=27) A β ortalaması 495.13 \pm 273.88 pg/dl'ydı. İki hastanın BOS biyobelirteç çalışmaları eksik materyal nedeniyle yapılamadı. Abeta ortalaması referans değerlere göre düşük saptandı. P-tau ortalaması 93.63 \pm 61.21 pg/dl bulundu. Hastaların P-tau ortalaması referans değerlere göre yüksekti. Ptau/A β ortalaması 0.26 \pm 0.25 idi. P-tau/A β ortalama değeri referans değerlere göre yüksek bulunmuştur (Eren ve ark, 2014) (Tablo 5).

Tablo 6. Beyin Omurilik Sıvısı proteinleri düzey ortalamaları ve norm değerleri

	Ortalama (SD)	Norm Değerler (SD)
A β pg/dl (n:27)	495,13 (273,88)	1246,1 (60,9)
P-tau pg/dl (n:27)	93,63 (61,21)	23,1 (4,0)
P-tau/A β (n:27)	0,26 (0,25)	0,019 (0,066)

A β : Amiloid beta, P-tau: Fosforile tau(phospho tau)

4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Volüm Ölçüm Bulguları

Hastaların (n=24) MRG tüm beyin parankim volüm ortalaması 850.58 \pm 98.31 ml, MRG tüm beyin parankim volumü/intrakranyal volüm (oran) ortalaması 0.64 \pm 0.04'di. Sinirbilimleri Laboratuvarımızda yürüyen başka bir çalışmadaki sağlıklı bireylerin MRG volümetri değerleri ise 928.6 \pm 72.2 ml ve MRG intrakranyal volüm/tüm beyin parankim volumü (oran) ortalaması 0.67 \pm 0.03'tür. Bu normatif değerleri gösteren sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 68.94 \pm 6.09 bulunmuştur. Olguların MRG değerleri sağlıklı bireyler ile Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında AH grubu anlamlı olarak düşük beyin volümetri değerleri göstermiştir (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 7. Manyetik rezonans Görüntüleme volüm değer ve oran ortalamaları ve norm değerleri

	Ortalama (SD)	Norm Değerler(SD)
MR tüm(ml)	850,58 (98,31)	928,6 (72,2)
MR oran	0,64 (0,04)	0,67 (0,03)

MRG tüm: Tüm beyin parankim volümü, MRG oran: intrakranyal volüm/tüm beyin parankim volümü

4.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Volümetrik Ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme Testleri İlişkisi

Tüm beyin hacmi ile; MMSE yüksek derecede ($r=0.604$, $p=0.004$) pozitif yönde korele , SBST tanıma puanları ile yüksek derecede ($r=0.577$, $p=0.005$) pozitif yönde korele, Görsel spontan hatırlama puanları ile yüksek derecede ($\rho=0.516$, $p=0.014$) pozitif yönde korele, Geri sayı menzili puanları ile yüksek derecede ($r=0.618$, $p=0.002$) pozitif yönde korele, Semantik akıcılık(hayvan listesi) testi ile yüksek derecede ($r=0.654$, $p=0.001$) pozitif yönde korele, Boston adlandırma testi ile yüksek derecede ($\rho=0.567$, $p=0.006$) pozitif yönde korele bulundu.

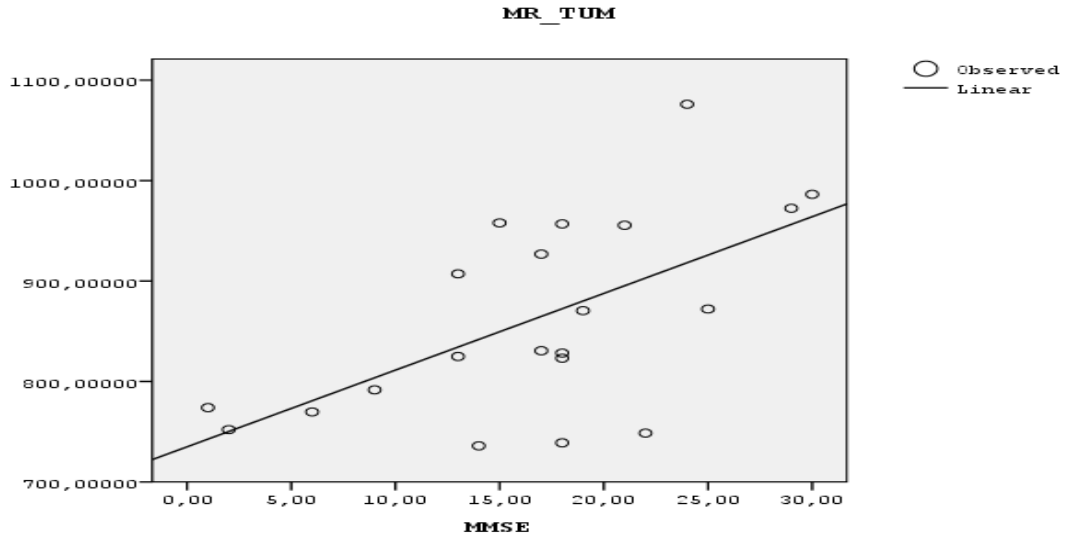
MRG intrakranyal volüm/tüm beyin parankim volümü (oran) değerleri ile; SBST anlık bellek puanları ile yüksek derecede ($r=0.560$, $p=0.013$) pozitif yönde korele, Görsel spontan hatırlama puanları ile yüksek derecede ($\rho=0.520$, $p=0.013$) pozitif yönde korele, İleri sayı menzili puanları ile yüksek derecede ($\rho=0.563$, $p=0.005$) pozitif yönde korele, Semantik akıcılık(hayvan listesi) testi ile yüksek derecede ($r=0.687$, $p<0.001$) pozitif yönde korele, Fonemik akıcılık(KAS) testi ile yüksek derecede ($r=0.762$, $p=0.017$) pozitif yönde Boston adlandırma testi ile yüksek derecede ($\rho=0.537$, $p=0.001$) pozitif yönde korele bulundu(Tablo 7).

Tablo 8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme testleri ilişkisi

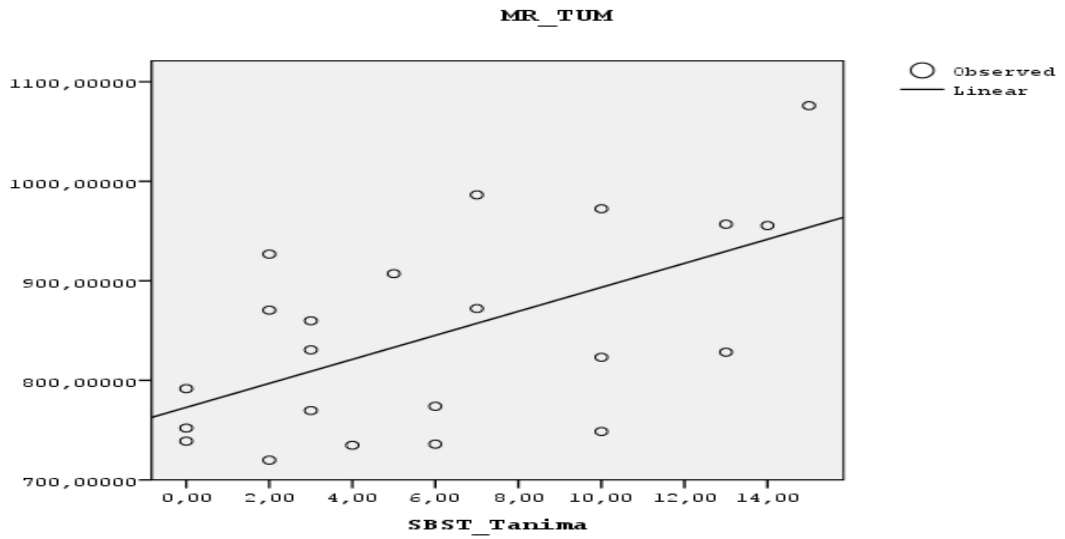
	MR tüm	MR oran
MMSE	r =0.604	AD
	p=0.004	
SBST anlık bellek puanı	AD	r =0.560
		p=0.013
SBST tanıma puanı	r =0.577	AD
	p=0.005	
Görsel spontan hatırlama puanı	rho=0.516	rho=0.520
	p=0.014	p=0.013
İleri sayı menzili testi	AD	rho:0.563
		p=0.005
Geri sayı menzili testi	r =0.618	AD
	p=0.002	
Semantik akıcılık(Hayvan listesi sayma)	r =0.654	r =0.687
	p=0.001	p<0,001
Fonemik akıcılık(KAS)	AD	r =0.762
		p=0.017
Boston adlandırma testi	rho=0.567	rho=0.537
	p=0.006	p=0.001

MMSE: Mini mental durum muayenesi, AD: anlamlı değil, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, MRG tüm: Tüm beyin parankim volümü, MRG oran: intrakranyal volüm/tüm beyin parankim volümü, KAS: Fonemik akıcılık testi için kullanılan bir dakikada K, A ve S harfleri ile başlayan kelime sayma testi

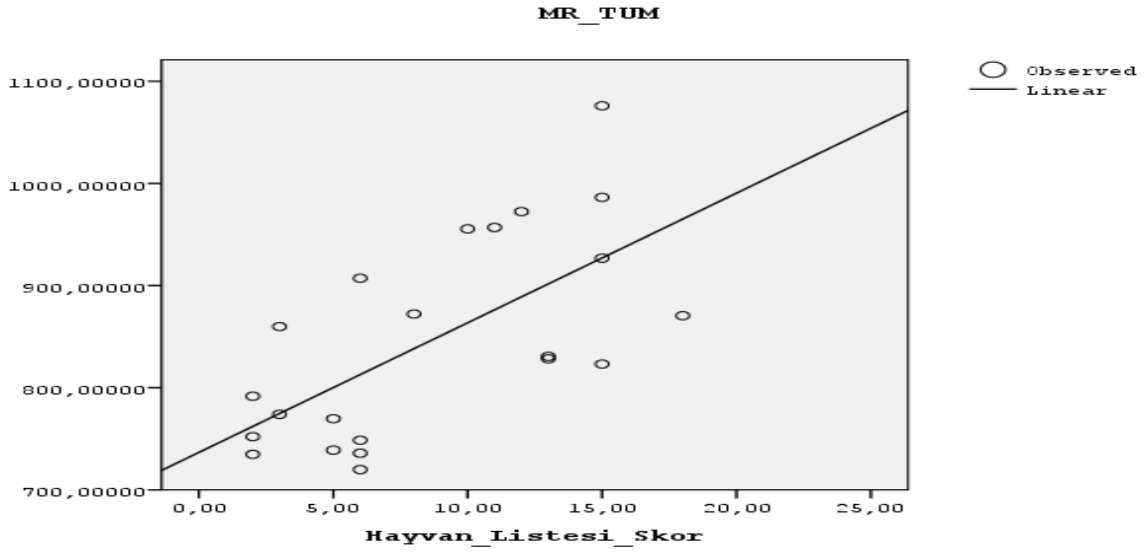
Şekil 3. MRG tüm ile MMSE ilişki grafiği



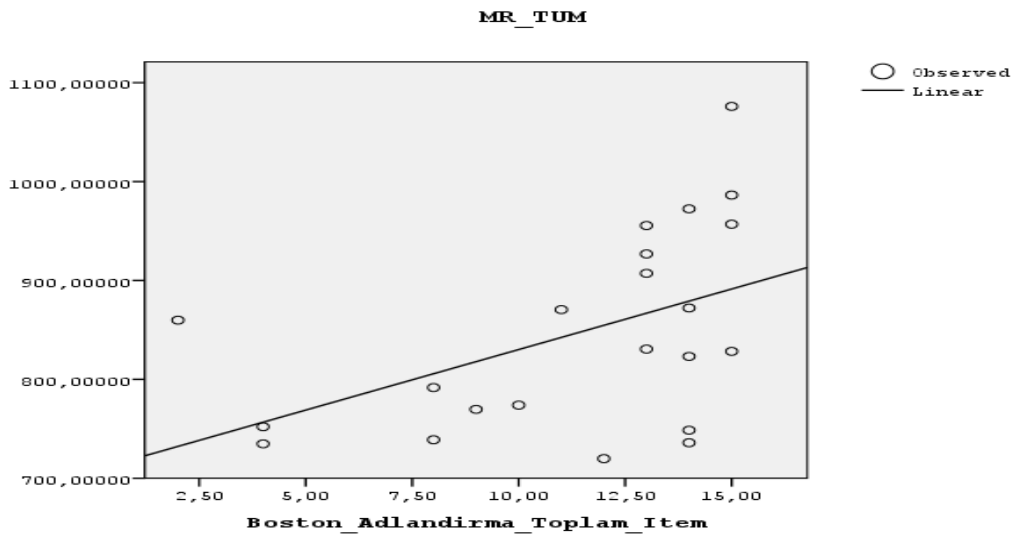
Şekil 4. MRG tüm ile SBST tanıma puan ilişki grafiği



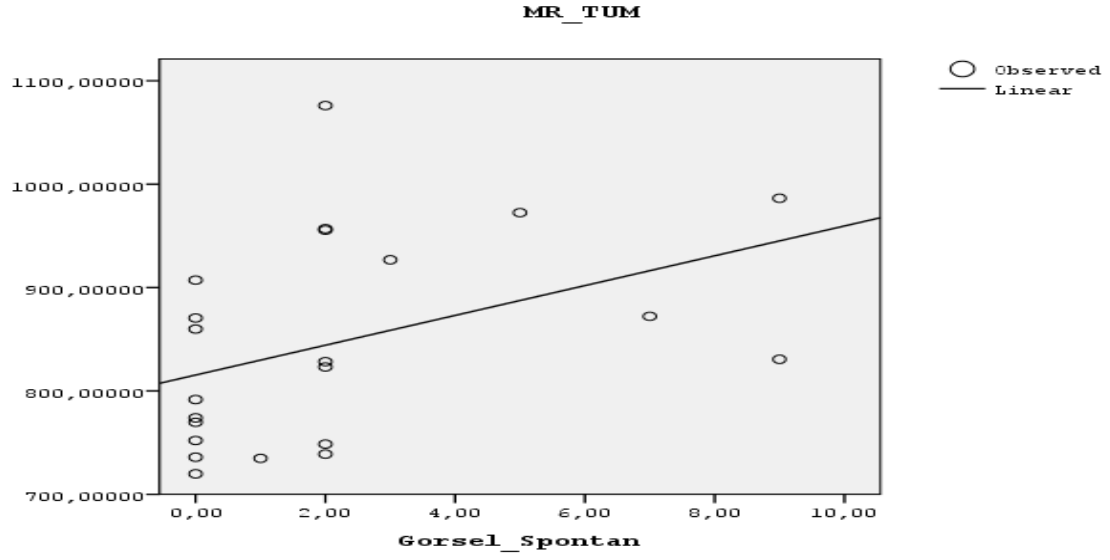
Şekil 5. MRG tüm ile Semantik akıcılık (hayvan listesi) testi ilişki grafiği



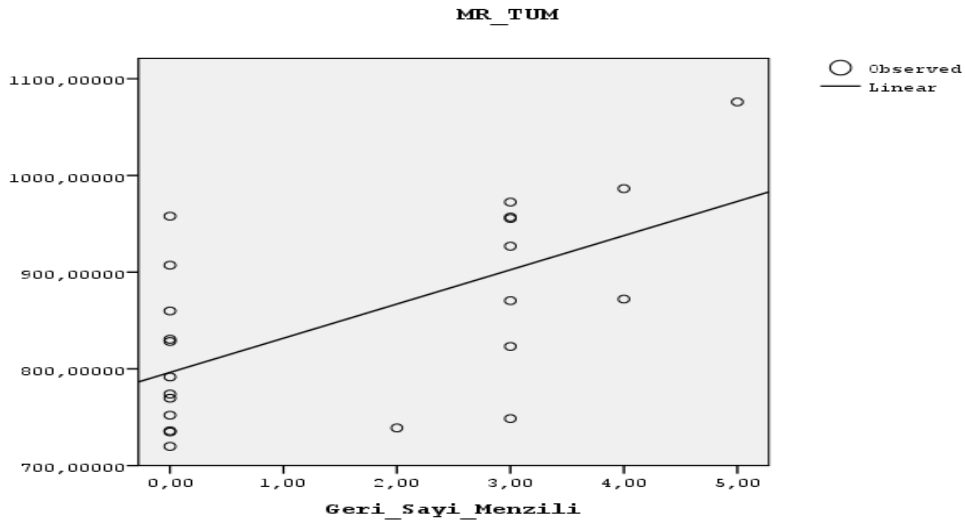
Şekil 6. MRG tüm ile Boston adlandırma testi ilişki grafiği



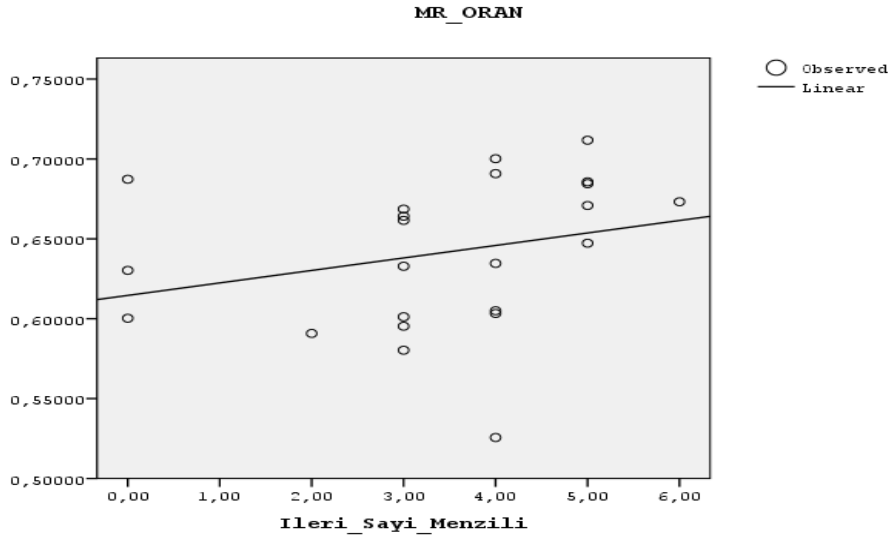
Şekil 7. MRG tüm ile görsel spontan hatırlama puanı ilişki grafiği



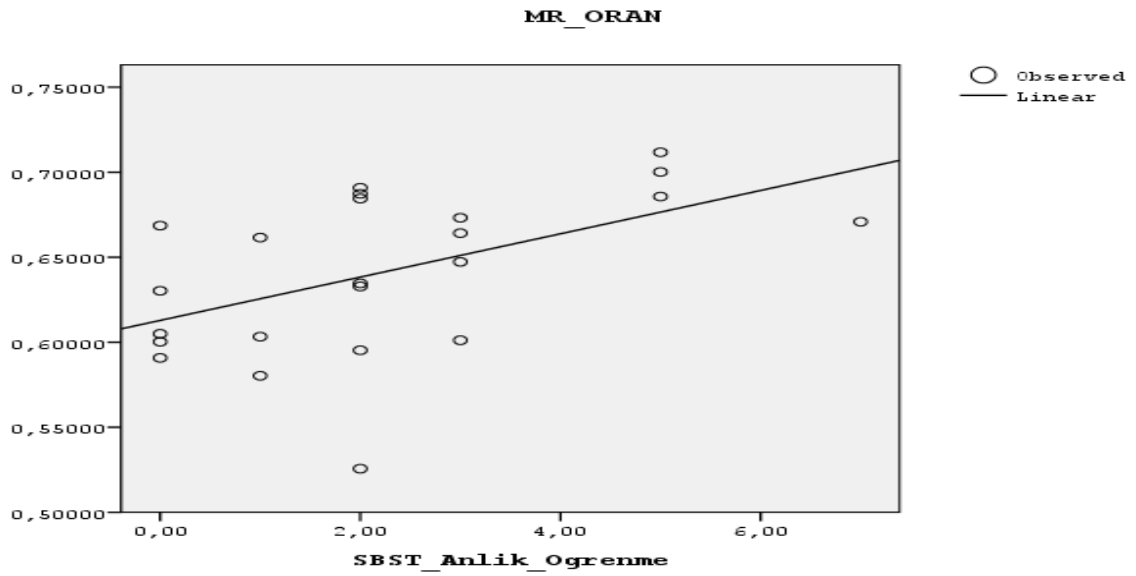
Şekil 8. MRG tüm ile geri sayı menzili testi ilişki grafiği



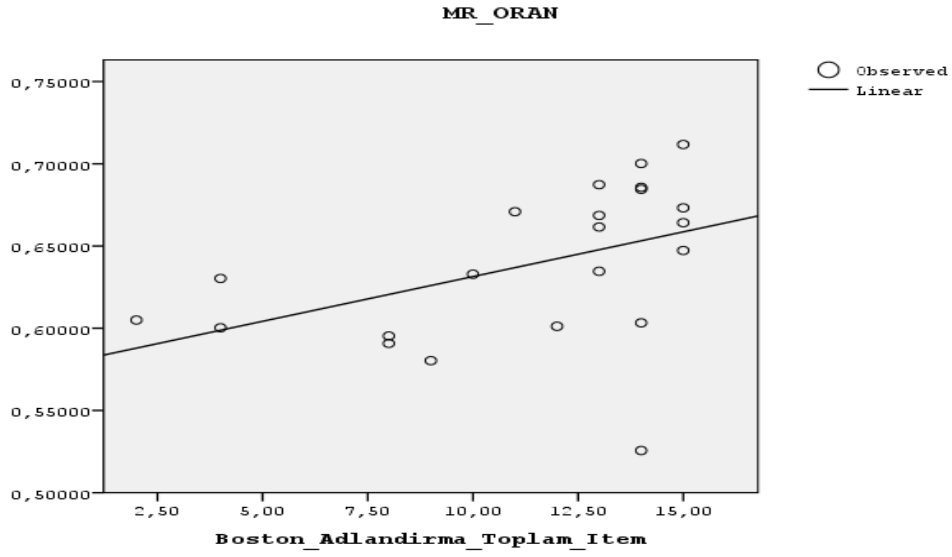
Şekil 11. MRG oran ile ileri sayı menzili ilişki grafiği



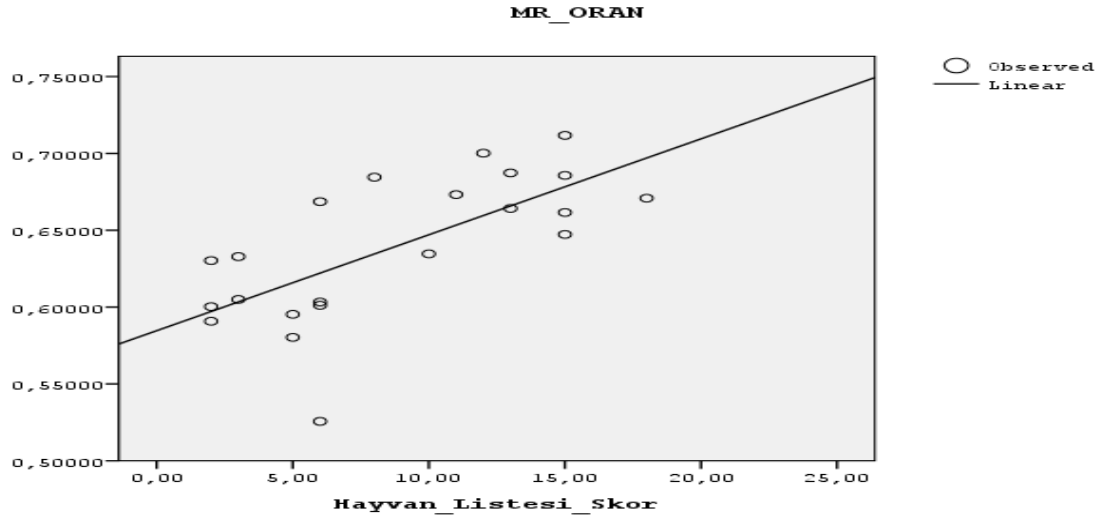
Şekil 12. MRG oran ile SBST anlık bellek puanı ilişki grafiği



Şekil 13. MRG oran ile Boston adlandırma testi ilişki grafiği



Şekil 14. MRG oran ile Semantik akıcılık (hayvan listesi) testi ilişki grafiği



4.6. BOS Protein Değerleri ile MRG Volumetri İlişkisi

BOS biyobelirteçleri ile MRG volumetri değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4.7. BOS Protein Değerleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme Testleri İlişkisi

BOS biyobelirteçleri ile Nöropsikolojik değerlendirme testleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4.8. MRG Volüm Oranlarının Yordanması

Nöropsikolojik testlerden semantik akıcılık (hayvan listesi) ve görsel spontan öğrenme puanlarının yüksek korelasyon değerleri ve bellek ile frontal lob fonksiyonları modalitelerinin yansıtmaları nedeniyle, olgularda MRG volüm oranını tahmin etmek için regresyon analizi uygulandı. Bağımlı değişken olarak MRG volüm oranı, bağımsız değişkenler olarak hayvan listesi puanları ile görsel spontan öğrenme puanı alınarak lineer model oluşturuldu. Buna göre MR oran= $0.585+0.624*\text{hayvan listesi} + 0.131*\text{görsel spontan öğrenme puanı}$ formülü ile ANOVA değerlerine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan ($F_2=8.965$, $p=0.002$) formül elde edildi. Bu formüle göre R değeri 0.70 ve formülün MRG volüm oranını tahmin etme oranı %49 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AH olguları klinik olarak değerlendirilmiş, nöropsikolojik test bataryası uygulanmış, MRG volüm ölçümleri yapılmış ve BOS biyobelirteçlerinden A β ile p-tau düzeyleri çalışılmıştır. Klinik ölçekler, NPD sonuçları, MRG volüm ölçümleri ile BOS biyobelirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir. AH olgularından yapılan MRG volüm ölçümleri sonucunda elde edilen bulgular, normatif ölçüm bulgularına göre düşük bulunmuştur (Gökçe ve ark, 2014). BOS A β ölçümleri laboratuvarımız normatif değerlerine göre düşük, p-tau değerleri ise yüksek bulunmuştur (Eren ve ark, 2014). Elde edilen sonuçlar literatürde verilen bilgiler ile uyumludur (Blennow ve ark, 2004 ve Frisoni ve ark, 2010). Literatürde BOS biyobelirteçleri ve MRG volümleri ile kognitif parametreler arasında ilişkiyi aynı çalışmada inceleyen az sayıda yayın bulunmaktadır (Jack ve ark, 2004) (Sluimer ve ark, 2010) (Schott ve ark, 2008) (Chen ve ark, 2004) (Spulber ve ark, 2010). MRG volumetri ile NPD testleri arasındaki ilişki konusunda yayınlanan makalelerde korelasyon varlığı konusunda konsensus bulunmaktadır. Fakat BOS biyobelirteçlerinden A β ve p-tau'nun korelasyon çalışmaları gerek MRG volumetri gerekse NPD testleri ile farklı sonuçlar vermiştir. Literatürde bu konuda üzerinde uzlaşmaya varılamamış farklı sonuçlar bulunmaktadır (Zetterberg ve ark, 2008).

Bu çalışmada MRG volüm incelemeleri ile sözel ve görsel bellek alanlarını, frontal işlevi ve lisan alanını inceleyen testler ile korelasyon saptanmıştır. Veriler MRG volüm ölçümleri ile NPD testlerinin ilişkili olduğunu (Hipotez 1) doğrulamıştır. BOS biyobelirteçlerinin gerek MRG volüm inceleme sonuçları (Hipotez 2) gerekse NPD alt testleri ile ilişkisi (Hipotez 3) saptanmamıştır.

AH prelinik, HKB ve demans evreleri şeklinde sınıflandırılmakta olup patofizyolojik sürecin prelinik evrede, hastalık semptom vermeden yaklaşık iki dekad önce başladığı ortaya konmuştur. BOS biyobelirteçleri bu patofizyolojik sürecin kanıtları olarak prelinik evrede saptanabilmektedir. Fakat demans evresine geçiş sonrası patofizyolojik sürecin nasıl devam ettiğine dair bu çalışmada kullandığımız A β ve p-tau'nun süreçle ilişkisi hala aydınlatılamamıştır.

AH demans tanısı alan hastaların takiplerinde kullanılabilecek, maliyet etkin, kolay ulaşılabilir takip araçları saptamak, prognozu öngörmeye çalışmak, muhtemel tedavi

çalışmalarında tedavi monitorizasyonu yapmak için bilgi birikimini sağlamak amacıyla farklı biyobelirteç modalitelerinin birbiri ile ilişkisi ortaya konulmalıdır. Son yıllarda literatürde objektif, ölçülebilir, validasyonu yapılabilen testler ile hastalığı takip etmek konusunda bir eğilim oluşmuştur. Biyomarker perspektifinin yaygınlaşmaya başlaması ile yapılan araştırmalarda bu konuya odaklanmaktadır. Elde edilen veriler ile tanı kriterlerinde ortaya konan konsensus, klinik takip, LP endikasyonları, MRG inceleme sıklığı ve objektif veriye ulaşma, NPD test bataryalarının düzenlenmesi gibi konularda oluşturulacak bir konsensusa yol göstermektedir.

5.1. Grup Karakteristikleri

5.1.1. Başlangıç Yaşı ve Aile öyküsü

Olgularımızın %72'si EBAH'dır. 29 olgunun 8'i GBAH grubundadır. Literatür bilgilerine göre tüm vakaların %1-6 EBAH'dır. Bu bilgiye göre olgu grubumuz, AH en önemli risk faktörü olan ileri yaş göz önünde bulundurulursa, genç yaş ortalamasına (57.5 yaş) sahip bir gruptur. Literatürde AH'de MRG volüm ve BOS biyobelirteç çalışmalarının incelendiği makalelerde olguların yaş ortalamaları bizim olgu grubumuzdan yüksektir. Çalışmamızda olguların büyük bir kısmının EBAH olması etyolojik süreçte genetik risk faktörlerinin, çevresel risk faktörlerinden daha ön planda olduğunu düşündürmektedir (McDonald ve ark, 2010). Genetik risk faktörlerinin hastalık başlangıç yaşını erkene çektiği bilinmektedir. Bu noktada çalışmaya genetik biyobelirteçlerin eklenmemiş olması araştırmanın kısıtlılıklarından biri olmuştur. Olguların ApoE4 allel taşıyıcılığı açısından araştırılması çalışmayı güçlendirebilecek bir özelliktir. Olgular EBAH ve GBAH olarak klinik evre bakımından fark göstermemektedir. Hastalık başlangıcından itibaren geçen süre bu konuda daha belirleyici olmaktadır. Elde edilen bu veri literatürde EBAH ve GBAH progresyon hızları arasında fark gözlenmediği bilgisini doğrulamaktadır (Grønning ve ark, 2012).

Bu çalışmaya alınan olguların % 34.5'inde (n:10) aile öyküsü bulunmaktadır. AH için yaştan sonra en önemli risk faktörlerinden birisi aile öyküsüdür. Ailesinde AH bulunan kişilerin AH geliştirme riski toplumun geri kalımına göre artmıştır. MIRAGE (Multi-Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology) çalışmasında aile öyküsü pozitif olan hastaların özellikle 60-69 yaş aralığında hastalık başlangıç yaşına sahip oldukları gözlenmiştir (Lautenschlager ve ark, 1996). Bahsedilen çalışmanın, tüm yaş gruplarından AH olgularını

içermesi nedeniyle, aile öyküsü pozitifliğini 60-69 yaş arasında daha yüksek bildirmiş olması beklenen bir durumdur. Literatürde EBAH hastaları ile GBAH hastalarının genetik transmisyon açısından kıyaslandığı bir çalışmada; EBAH hastalarında transmisyonun daha homojen (genetik etkinin daha ön planda olduğu), GBAH ise transmisyonun daha heterojen (genetik ve çevresel etkilerin birlikteliği) olduğu vurgulanmaktadır (Farrer ve ark, 1990).

Olgularımızdan aile öyküsü pozitif olan 10 hastanın 6'sı EBAH 4'ü GBAH hastasıdır. Tüm olguların %72'si EBAH iken, aile öyküsü pozitif olanlarda bu oran % 60 olarak saptanmıştır. Aile öyküsü pozitifliğinin hastalığın gelişmesi için risk oluşturduğu fakat hastalık başlangıç yaşını erkene çeken bir faktör olmadığı bilgisi ile uyumlu olan bir veri elde edilmiştir (McDonald ve ark, 2010). Ayrıca bu bulgu hastalığın genetik geçiş paterninin poligenik, aditif ve multifaktöriyel olduğu bilgisini doğrulamaktadır (Ertekin-Taner, 2007).

5.2.Nöropsikolojik Değerlendirme, Davranış ve İşlevsellik Bulguları

AH'de ön planda bellek tutulumunun olduğu bilinmektedir. Bellek tutulumu ile klinik başlangıç AH için tipik başlangıç özelliği olmakla birlikte, atipik özellikler ile başlayan ve bellek dışı kognitif tutulumun ön planda olduğu AH olguları daha az sıklıkta olsa da görülmektedir. MMSE ile genel kognitif değerlendirme yapılan olgularımızın 30 puan üzerinden aldıkları ortalama değer 16(7.82)'dir. Grup karakteristiği olarak orta evre demansa karşılık gelen bu değer olguların hafif, orta ve ileri evre demansı olarak normal dağılım özelliğini göstermesi ile açıklanabilir.

Olgularımızda sözel ve görsel bellek modalitelerinde yapılan NPD testlerinde norm değerlere göre tüm testlerde düşük değerler saptanmıştır. AH bellek tutulumunun göstergesi olan bu sonuçlar beklenen sonuçlardır. Özellikle tanıma puanlarındaki düşüklük AH için daha özgü bir bulgu olup olgularda tanıma puanlarının düşüklüğü konfirme edicidir (Öktem, 1992). Frontal lob ile ilişkili testlerde kullanılan tüm testlerde olgular norm değerlere göre düşük performans göstermiştir. Stroop enterferans testi ile fonemik akıcılık testi (KAS) testine tüm diğer NPD testlerinden daha az sayıda olgu uyum göstermiştir. Diğer testlere olguların % 90'ında uyum sağlanmış iken bu iki teste uyumun % 38 düzeyinde olması test seçimi konusunda dikkate değer bir bulgudur. Hafif evre demans hastaları dahi bu iki teste uyum sağlamakta zorlanmışlardır. Bulgu demans evresi ile açıklanamamaktadır. Olguların eğitim ortalaması 8.44 (4.85) yıldır. Stroop ve fonemik akıcılık testlerinin eğitim ile ilişkili olduğu

bilinmektedir(Öktem, 2003). Olguların ortalama eğitim düzeyi ile bu iki testin uyumunun az olması açıklanabilir. Lisan alanı ile ilişkili yapılan Boston adlandırma testi ortalamaları norm değerlere göre düşük saptanmıştır. Orta evre demans hastalarında etiklenen bir test olan Boston adlandırma testinin olgulardaki ortalamalarının düşük olması orta ve ileri evre demans hasta sayısının(n:18) hafif evre demans hasta sayısından çok olması ile açıklanabilir. Sonuçlardan elde edilen verilerde sadece bellek ile sınırlı testlerin değil tüm alanların norm değerlere göre düşük saptanması olguların evre olarak normal dağılıma sahip olmasına bağlanabilir.

Davranış ölçeği olarak kullanılan NPI normal kişilerde puan almaması gereken bir testtir. AH'da davranışsal semptomlar hastalık ilerledikçe ortaya çıkmaktadır. Olgularımızın NPI ortalaması 12.32(13.56) olarak saptanmıştır. Demans evresi ileri olan hastalarda NPI değerleri daha yüksektir. Bu bulgu beklenen bir sonuçtur (Akça-Kalem ve ark, 2005).

İşlevsellik ölçeği olarak kullanılan EGYA ölçeğinde ortalama 4.29(1.77) olarak saptanmıştır. AH demans evresinde belirleyici özellik günlük yaşam aktivitesinin etkilenmesidir. Bu noktada sonuçlar uyumludur. Ortalamanın yüksek saptanması orta ileri evre demans sayısının toplamda hafif evre demans sayısından fazla olması ile açıklanabilir.

5.3.MRG Volümetri Ölçüm Bulguları

MRG volümetri çalışmaları ile saptanan atrofi sinapslarda azalma, hücre büzülmesi ve nöron kaybına bağlı doku kaybına ikincil olarak oluşmaktadır. Atrofi paterni, diğer demans türlerinde daha fokal olma eğilimindeyken, AH'de daha yaygın olarak gözlenmektedir. Özellikle HKB evresinde hipokampal ve entorinal kortekste sınırlı atrofi demans evresine geçişle birlikte daha da yaygınlaşır. Bu durumun istisnası posterior kortikal atrofi (PKA) adı verilen varyanttır. Daha çok pariyetal ve oksipital bölgede lokalize bir atrofi paterni amiloidoz bulguları ile birlikte AH demansı tanısı içerisinde değerlendirilir. Olgularımızın 7'si PKA varyantıdır. Literatürde yapılan tartışmalarda, AH demans evresinde subrejonel beyin volüm ölçümlerine göre total beyin volüm ölçümünün prognoz ve takip açısından daha değerli olduğu gösterilmiştir (Jack ve ark, 2004). AH'nın HKB evresinde ve HKB demans dönüşüm sürecinde hipokampal ,temporal subrejonel ölçümlerin prediktif olduğu fakat hastalık demans evresine geçtikten sonra hastalığın takibinde tüm beyin atrofi ölçümlerinin daha anlamlı sonuçlar verdiği literatürde tartışılmıştır (Spulber ve ark, 2010). Çalışmamızda AH

demans evresinde olgular ile çalışıldığı için ölçüm yöntemi olarak tüm beyin ölçümleri tercih edilmiştir.

Elde edilen bulgular sonucunda norm değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanarak tüm beyin volüm ölçüm ortalaması 850.58(98.31) ve beyin parankim volüm/intrakranial volüm oranı 0.64(0.04) olarak saptanmıştır. Bulgular AH demans evresinde bildirilen MRG volüm ölçümleri ile uyumludur.

5.4. NPD Testleri ile MRG Volümetri Ölçümleri İlişkisi

AH demansı klinik evrelemesi nöropsikolojik değerlendirmeler ve ölçekler kullanılarak yapılmaktadır. Bu sebeple evrelerin ilerlemesi klinik ve kognitif bir perspektif ile ortaya konmaktadır. Hastalığın prognozu ve seyir hızı için asıl veriler kognitif durum ve klinik değerlendirmeden gelmekte iken biyobelirteç hipotezine göre bu seyir hızı ve prognozu belirleyecek işaretleyicilerin ölçülebilir şekilde tanımlanması klinik seyrin objektifliğini sağlamada büyük önem taşımaktadır. Hastalığın ilerleme hızı konusunda uzun yıllardır bilinen MMSE ve nöropsikolojik değerlendirme alt testlerinin yanı sıra MRG volüm ölçümlerinin de yol gösterebileceği bilinmektedir. Bulgular nöron ölümü sonrası ortaya çıkan doku kaybının kognitif korelatları yansıttığı varsayımını desteklemektedir. Yapılan çalışmalar MRG volüm ölçümleri ile kognitif testlerin ilişkili olduğunu göstermektedir (Sluimer ve ark, 2010). Bahsedilen çalışmada MRG volumetri ile MMSE puanları, bellek testleri, frontal lob ilişkili testler ve lisan testleri arasında ilişki saptanmıştır. MRG volümünün, kognitif testlerden bellek dışı alanları ölçen testlerle ilişkisinin daha yüksek olduğu raporlanmıştır (Schott ve ark, 2008). Bu bulgu bizim bulgularımıza benzemektedir. Bu konuda yapılan yorumlar, bellek dışı alanlarda yürütücü fonksiyonun frontal lob ile ilişkili, görsel mekansal işlevlerin pariyetal lob ilişkili olmasının beyin atrofi ölçümlerini daha iyi yansıtmaya sebep olması şeklindedir.

Bu çalışmada MRG volüm ölçümlerinde iki parametre kullanılmıştır. Birinci parametre MRG ile tüm parankim ölçümü(MRG tüm), ikinci parametre ise intrakraniyal volümün parankim volümüne oranı(MRG oran) olarak belirlenmiştir. Her iki parametrenin NPD alt testleri ile ayrı ayrı yapılan korelasyon belirleme çalışması sonrası, MMSE, sözel ve görsel bellek, frontal lob işlevleri, lisan becerileri ile ilişkisi ortaya konmuştur. Nörodejenerasyon yayıldıkça ve yaygınlaştıkça nöropsikolojik profilde yaygın bozulma göstermekte ve bu durum atrofi ile ilişkili sonuç ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar, hastalığın otomatize edilmiş volüm

ölçümleri ile takibinin kognitif ayrıntılı değerlendirmeye ek olarak kullanılabileceği konusunda literatüre katkı sunmaktadır.

5.5. BOS Biyobelirteçler Bulguları ile NPD ve MRG Volüm İlişkileri

AH'de A β düzeyleri amiloidin nöritik plaklar içerisinde birikmesinden dolayı BOS ölçümlerinde düştüğü varsayılmaktadır. Bu çalışmada A β düzeyleri literatüre uygun şekilde norm değerlerden düşük bulunmuştur. A β düzeyleri 495.13(273.88) pg/dl olarak saptanmıştır. P-tau düzeylerinin AH'de çoğunlukla arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada p-tau düzeyleri norm değerlere göre yüksek bulunmuştur. P-tau düzeyi 93.63(61.21) pg/dl olarak saptandı ve A β 'ya oranı 0.26(0.25) bulundu. Bu bulgular AH'de beklenildiği gibi norm değerlere göre yüksektir (Seppälä ve ark, 2012). BOS biyobelirteçleri düzeyleri olguların AH tanısının kesinlik düzeyini yeni kriterlere göre en yüksek seviyeye çıkarmaktadır. Literatürde biyobelirteçlerin bir kısmının hastalığın tanısını belirleyici (diagnostik), bir kısmının ise hastalığın hızını belirleyici (prognostik) olduğu şeklinde bir sınıflandırma yapılmıştır (Zetterberg ve ark, 2008). Bu noktada çalışmada ilk aşamada BOS biyobelirteçleri diagnostik amaçlı olarak kullanılmış olmaktadır. Bu çalışmada araştırılmak istenen, BOS biyobelirteçleri ile NPD ilişkilidir (Hipotez 2) ve BOS biyobelirteçleri ile MRG volüm ölçümleri ilişkilidir (Hipotez 3) hipotezler ise BOS biyobelirteçlerinden A β , p-tau ve p-tau/A β oranının hastalık ağırlığı ve hızı ile ilişkili olup olmadığıdır. İstatistiki olarak çalışmada kullanılan BOS biyobelirteçlerinin gerek MRG volüm gerekse NPD ile ilişkisi saptanmamıştır. Elde edilen bu sonuç A β ve p-tau'nun prognostik biyobelirteçler olmadığı yönünde tartışmalı literatür verilerine katkı sağlamaktadır (Blennow ve ark, 2007). A β 'nın hastalık demans evresine geçtikten sonra düzeyinde değişiklik olmadığı konusunda konsensusa varılmak üzeredir. Yapılan bir çok çalışma bu konuyu desteklemekte olsa da ölçüm teknikleri konusunda ve kesme (cut-off) değerleri konusunda standardizasyonun olmayışı verilerin birleştirilmesini engellemektedir (Paquet ve ark, 2012). Ayrıca A β düzeylerinin kullanılan transfer tüplerinin çeşidine ve tüpte bulunan sıvı miktarına göre değiştiği bilinmektedir (Toombs ve ark, 2014). Bu bilgiler standardizasyonu zorunlu kılmaktadır. A β prelinik AH evresinde tedrici olarak düşmekte, HKB evresinden demans evresine dönüşümde prediktif özellik göstermekte fakat demans evresinde stabil düzeylerde kalması nedeniyle hastalık gidişi konusunda bilgi verememektedir (Villemagne ve ark, 2013). Anti-amiloid tedavi uygulanmaya başladıkça BOS A β düzeyleri değişikliğinin tedavi monitorizasyonu açısından anlamı olabilir. A β düzeylerinin hastalık kliniğe yansımadan yaklaşık iki dekad önce düşmesi hastalığın

patofizyolojik tetikleyicisinin A β olduğunu göstermektedir. Bu teze katkı koyan diğer bir bulgu ise p-tau düzeylerinin yükselmeye başlamasının A β düzey düşüklüğünden sonra gerçekleşmesidir. Yapılan çalışmalarda A β düzeyleri konusunda ortaya konan kadar net bir bilgi p-tau konusunda yoktur. Nörodejenerasyonun başlattığı demans evresinden sonra p-tau düzeyinin klinik parametrelerle uyumlu olduğu öne sürülmüştür, bazı çalışmalar ise p-tau ile klinik arasında ilişki yok demektedir (Zetterberg ve ark 2008). P-tau AH prelinik evresinde yükselmeye başlarken, HKB demans dönüşümünde A β gibi güçlü bir prediktör değildir. Bu durumun sebebi ise p-tau düzeylerinin AH dışı hastalıklarda da yükselmesidir. Fakat hasta AH tanısı aldıktan sonra demans evresinde bazı çalışmalara göre p-tau düzeyi yükselmeye devam etmektedir (Bouwman ve ark, 2007). NPD ve MRG volüm ölçümleri ile p-tau düzeyi arasında korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur (Samgard ve ark, 2010). Bazı çalışmalarda tau düzeyinin kognitif performans düşüklüğü konusunda prediktif olduğu savunulmuştur. Tam tersi yönde sonuçların olduğu güvenilir çalışmalar da literatüre girmiş ve p-tau düzeylerinin demans evresinde stabil kaldığı ve kognitif testler ve beyin atrofisi ile korelasyon göstermediği ortaya konmuştur (Le bastard ve ark, 2013). Bu noktada çalışmamız ikinci tezi desteklemektedir. P-tau düzeylerinin amiloid hipotezine göre amiloid tetiklenmesi sonrası ortaya çıkan bir taupati olduğu göz önüne alınırsa aynen A β gibi stabil kalması beklentilere uygundur. Fakat literatürdeki bu tartışma tau düzey ölçümlerinde A β gibi standardize olmaması nedeniyle açıklığa kavuşturulamamaktadır. Yeni tanı kriterleri ile yapılan araştırmalar arttıkça bu konuda daha aydınlatıcı bilgiler ortaya çıkacaktır.

5.6. MRG Volüm Oranlarının Yordanması

Görsel spontan öğrenme puanı ile semantik akıcılık testinin birlikte kullanılması MRG volüm oranı konusunda %49 yordama imkanına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu klinik uygulamanın yapıldığı ancak MRG incelemesi yapılamayan durumlarda hızlı bir tarama testi olarak kategorik akıcılık testinin semantik türü olan hayvan listesi testi uygulanabileceğini göstermektedir.

6.SONUC VE ÖNERİLER

AH demans evresinde 29 olgunun incelendiği bu çalışmada MRG volüm ölçümleri, NPD testleri ve BOS biyobelirteçlerinden A β ile p-tau arasındaki ilişki ikili olarak incelenmiş ve MRG volüm ölçümleri ile NPD alt testlerinden sözel bellek, görsel bellek, frontal lob işlev testleri ve lisan becerileri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. BOS biyobelirteçleri ise gerek NPD gerekse MRG volüm ölçümleri ile ilişkili bulunmamıştır.

AH için yeni geliştirilen tanı kriterleri ve evreleme yöntemi ile hastalığın kliniğe yansımadan çok önce BOS biyobelirteçleri ile bulgu verdiğini özellikle vurgulanmaktadır. Hastalık demans evresine geldikten sonra klinik ağırlığı süreç içinde ilerlemektedir. Demans evresi öncesine yönelen tüm tanı ve tedavi çalışmaları kadar demans evresine geçmiş hastalarda kliniğin seyrini, prognozunu ve geliştirilecek yeni tedavilerin monitorizasyonunu yapabilmek için demans geliştikten sonra da daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada bu konuda literatüre BOS biyobelirteçlerinin prognostik faktör yerine diagnostik faktörler olarak kullanılması konusunda katkı sağlayacak sonuçlar elde edilmiştir. MRG volüm ölçümleri ile NPD testlerinin her kognitif alanda ilişkili çıkması hastalığın takibi sırasında objektif bilgi elde edilmesi ve otomatize sistemlerin kullanılması konusunda olumlu sonuçlar ortaya koymuştur.

Dünya genelinde standardizasyonu sağlanamış biyobelirteçler ile ilgili her laboratuvar kendi kesme (cut-off) değerlerini oluşturmalı ve belli aralıklarla edinilmiş BOS materyallerindeki düzeylerin stabilitesini çalışmalıdır. Bu tarz çalışmalar verilerin güvenilirliğini artırma konusunda önem taşımaktadır.

Genetik çalışmaların yaygınlaşması ve kolay ulaşılabilir hale gelmesi beklenen önümüzdeki yıllarda AH şüphesi olan hastalarda genetik çalışmaların da birer biyobelirteç olarak kullanılması, bu bilgilerin elde edilen verilere eklenmesi hastalığın tanı ve takibi için çok önemli katkılar ortaya koyacaktır.

Bu çalışmada kesitsel bir analiz yapılmış olup hastalığın progresyonu açısından daha fazla bilgi edinebilmek amacıyla çalışma seri ölçümler şeklinde bir izlem olarak tekrar tasarlanabilir. Böyle bir tasarım hastalığın ilerleyişi konusunda anlık bir bilgi yerine daha aydınlatıcı bilgiler sağlayacaktır.

Yapmış olduğumuz çalışma Avrupa Birliği (AB) projesi kapsamında çok merkezli bir çalışmanın sadece bir ayağıdır. Elde edilen veriler değişik merkezlerden gelecek veriler ile birleştirilerek daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir. Bu noktada çalışmanın dünya literatürüne katkı sağlayacak bir şekilde organize edilmiş olması ve çok sayıda EBAH içermesi güçlü yönleridir. EBAH olgu sayısının yüksek olması nedeniyle, genetik incelemeler eklenerek EBAH olgu grubu alınarak bir subgrup analizine tabi tutulması anlamlı olacaktır.

Elde edilen verilerin klinik kullanımdaki karşılığı ise hastalık seyrini takip eden klinisyenlerin öncelikli seçmesi gereken durumlarda testlerden görsel spontan öğrenme ve semantik akıcılık testlerinin MRG'ye ulaşılmayan yerlerde atrofi oranı konusunda öngörücü olacağı konusudur. Aynı şekilde MRG volüm oranları ile hasta takibi hastalığın ağırlığı ve gidişatı konusunda otomatize bir veri sağlayıcısı olarak tasarlanabilir. Yeni tanı kriterleri ile yapılacak çalışmalarda daha net bilgilere ulaşılabilecek ve AH konusunda önemli ilerlemeler kaydedilebilecektir. Tanı haricinde takip ve tedavi konsensuslarının oluşabilmesi için AH demans evresindeki çalışmalara da ihtiyacı vurgulamak zorunludur.

7. KAYNAKÇA

Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, 2005 Istanbul, Turkey. Abstract Book P47, p. 58.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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 May;7(3):270-9.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019.

Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23(4):213-27.

Bilgiç B, Gürvit H, Hanağası H et al. Erken evre Alzheimer hastalığı ve demanssız kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi. Antalya 2002. *Türk Nöroloji Dergisi (özel sayı)*. s.41.

Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur (Adana).

Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010; 6: 131-144.

Blennow, K, Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *THE LANCET Neurology*, 2003; 2: 605-613.

Blennow, K, Zetterberg, H, Minthon L, Lannfelt, L, ve ark. Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 2007; 419 : 18–22

Blennow, K. Cerebrospinal Fluid Protein Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2004; 1: 213-225.

Bouwman FH, Van der flier WM, Schoonenboom NS, et al. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology*. 2007;69(10):1006-11.

Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18:351.

Breitner JC, Silverman JM, Mohs RC, Davis KL. Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early-and late-onset cases, and among male and female relatives in successive generations. *Neurology*. 1988;38(2):207-12.

Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, et al. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1307-11.

Brosch JR, Matthews BR. Journal Club: Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*. 2014

Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664-70.

Can SS, Ozel Kizil ET, Varli M, Turan E, Atli T. Psychometric Properties of the Turkish Versions of Three Different Clock Drawing Tests in Patients with Dementia. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 91-5

Chen K, Reiman EM, Alexander GE, et al. An automated algorithm for the computation of brain volume change from sequential MRIs using an iterative principal component analysis and its evaluation for the assessment of whole-brain atrophy rates in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004;22(1):134-43.

Clifford R, Jack, Jr. Alliance for Aging Research AD Biomarkers Work Group: structural MRI. *Neurobiology of Aging*, 2011; 32: 48–57.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921-3.

Cummings J, Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994;44, 2308-2314.

Desikan RS, Cabral, HJ, Hess, C.P., Dillon, WP ve ark. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2009; 132: 2048–2057.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2856-66.

Eren E, Keskinoglu P, Tufekci U, Gokce G, Tanburoglu A, et al. Learning Objective: Assignment of universal biomarker cutoff values is necessary for the usefulness of CSF AD biomarkers. Department of Neuro Science, Department of Neurology, 9 Eylül Üniversitesi Medical School; İzmir 2014

Ertekin-taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin*. 2007;25(3):611-67.

European Alzheimer's Disease Initiative. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452-8.

Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology*. 1990;40(3 Pt 1):395-403.

Fernández-blázquez MA, Ruiz-sánchez de león JM, López-pina JA, Llanero-luque M, Montenegro-peña M, Montejo-carrasco P. [A new shortened version of the Boston Naming Test for those aged over 65: an approach from item response theory]. *Rev Neurol*. 2012;55(7):399-407.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.

Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48:132.

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67-77.

Frisoni GB, Prestia A, Rasser PE, Bonetti M, Thompson PM. *In vivo* mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009;256:916–924.

Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123 Pt 3:484.

Grønning H, Rahmani A, Gyllenborg J, Dessau RB, Høgh P. Does Alzheimer's disease with early onset progress faster than with late onset? A case-control study of clinical progression and cerebrospinal fluid biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):111-7.

Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.

Gürvit H, Baran B. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2007; 44: 58-65.

Gürvit H. Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar Ed; Öge E, Baykan B. *Nöroloji*, 2. Baskı, Nobel Tıp, İstanbul. 2011.p.460-462

Harmancı H, Emre M, Gurvit H et al. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17:139-45.

Hollingworth, P., Harold, D., Jones, L., Owen, M. J. and Williams, J. (2011), Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 26: 793–802.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.

Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28.

Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 2004;62(4):591-600.

Jacobs HI, Radua J, Lückmann HC, Sack AT. Meta-analysis of functional network alterations in Alzheimer's disease: toward a network biomarker. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(5):753-65.

Johnstone B, Erdal K, Stadler MA. The relationship between the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Attention index and putative measures of Attention. *J Clin Psychol Med Settings*. 1995;2(2):195-204.

Jorm AF, Masaki, KH, Davis, DG, Hardman, J, Nelson J, Markesbery, WR, Petrovitch, H, Ross, GW, White, LR. Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004; 63:1960-1961.

Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. 1993; TÜBİTAK-TBAG. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2.

Kempler D, Teng, EL, Dick, M, Taussig, M, Davis, DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1998; 4: 531–538.

Kurt P, Yener G, Oguz, M. Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: a preliminary result. *Aging Ment Health.*, 2011; 15: 364-369.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old?. *Neurology*. 1996;46(3):641-50.

Lawton, M.P. & Brody, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 1969. 9(3), 179-186

Le bastard N, Aerts L, Slegers K, et al. Longitudinal stability of cerebrospinal fluid biomarker levels: fulfilled requirement for pharmacodynamic markers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):807-22.

Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1121-59.

Lezak MD, Howieson, DB, & Loring, DW. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press. 2004

Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(5):532-9.

MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect. An integrative review. *Psychol Bull*, 1991; 109:162-203.

Mcdonald RJ, Craig LA, Hong NS. The etiology of age-related dementia is more complicated than we think. *Behav Brain Res*. 2010;214(1):3-11.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, 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 May;7(3):263-9.

Morris J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993; 43: 2412-2414.

Oddo S, Caccamo A, Tseng B, et al. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein70-interacting protein: a mechanistic link between Abeta and tau pathology. *J Neurosci.* 2008;28(47):12163-75.

Öktem Ö. Nöropsikoloji uygulamaları. Ed; Karakas S, İrkeç C, Yüksel N. *Beyin ve Nöropsikoloji*, 1. Baskı, Çizgi Yayınevi, Ankara. 2003.p.233- 235.

Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29: 196-206.

Paquet C, Latour F, Saulnier I, Hanon O. [Multicenter study on lumbar puncture indication, clinical practice and feasibility]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(1):28-32.

Perry RJ, Hodges, JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A multiple-processes deficit. *Neurology*, 1999; 39: 1477–1482.

Petrella JR, Wang L, Krishnan S, et al. Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology.* 2007;245(1):224-35.

Quigley H, Colloby SJ, O'brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(10):991-9.

Ratcliff G, Saxton, J. Age-associated memory impairment. In *Geriatric Neuropsychiatry* (2nd Ed.), (Coffey, C. E., Cummings, J. L. Eds.). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000: 165-179.

Reisberg B, Ferris SH, De leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.

Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-651.

Samgard K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(4):403-10.

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):1501-8.

Schott JM, Crutch SJ, Frost C, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC. Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1732-7.

Selkoe DJ. SnapShot: pathobiology of Alzheimer's disease. *Cell*. 2013;154(2):468-468

Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, et al. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*. 2012;78(20):1568-75.

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-61.

Sisodia S, Price DL Amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* 1993;1:176-183.

Sluimer JD, Bouwman FH, Vrenken H, et al. Whole-brain atrophy rate and CSF biomarker levels in MCI and AD: a longitudinal study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(5):758-64.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.

Spulber G, Niskanen E, Macdonald S, et al. Whole brain atrophy rate predicts progression from MCI to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1601-5.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. : Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*, 1989, 37: 725-729

Terry RD, Katzman R., Bick K.L., Sisodia S.S. Alzheimer hastalığı. Çeviri Ed; Gürvit H. Alzheimer Hastalığının Klinik Sunumu ve Seyri, 2. Baskı, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul. 2001.p.11-24

The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease".. *Neurobiol Aging*. 1998;19(2):109-16

Toombs J, Paterson RW, Schott JM, Zetterberg H. Amyloid-beta 42 adsorption following serial tube transfer. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(1):5.

Van der Elst, W, Van Boxtel, MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles, J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006; 12: 80–89.

Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. *Lancet Neurol* 2011; 10:280.

Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere KV, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2013;2:497-511.

Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):357-67.

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):5626-32.

Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1235-40.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.

Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a006171.

World Alzheimer Report. 2011. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2011>

Zetterberg H, Blennow K. Biological CSF markers of Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2008;89:261-8.

8.EKLER

EK 1.Etik Kurul Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU					
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO	32-SBKA EK			
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Ve Parkinson Hastalığı İçin Biyomarkır Geliştirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Şermin GENÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimleri A.D			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input checked="" type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz	İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ARAŞTIRMA			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> Mevcut			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>			
	ILAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

EK 2.Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu

Alzheimer Hastalığı (AH) ve Parkinson Hastalığı (PH), ileri yaşta sıklıkla karşımıza çıkan nörolojik hastalıklardır. AH ve PH toplumdaki genel ölüm nedenleri sıralamasında üst sıralarda yer almaktadır. AH’da kognitif fonksiyonlarda kayıp ile birlikte bellek bozukluğu en önemli klinik bulgularıdır. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda da kayıp eklenir. AH’nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır. PH’de ise titreme, sertlik ve hareketlerde yavaşlama en önemli semptomlardır. Daha sonraki dönemde duruşsal bozukluklar da semptomlara eklenmektedir. Parkinson hastalığının tanısı ise nörolojik muayene ve benzer klinik tabloların semptomlarının ekarte edilmesi ile konmakta ve Levodopa kullanımı sonucu düzelme ile kontrol edilmektedir. Bu çalışmada, Alzheimer ve Parkinson hastalarında hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde kullanılan geçerli biyomarker testlerin örnek alımından standardizasyonuna kadarki aşamalarının standardizasyonu amaçlanmıştır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Demans polikliniğinde izlenen, klinik olarak Alzheimer veya Parkinson tanısı almış hastalar arasından 30 kişi erken dönem demans, 30 kişi geç dönem demans ve 30 kişi Parkinson hastası alınacaktır. Kontrol grubu olguları cerrahi girişim için epidural anestezi uygulanacak kişilerden oluşturulacaktır. ***Gönüllülerden örnek alma işleminin gönüllüye herhangi bir olumsuz risk veya rahatsızlığı olmayacaktır. Gönüllülerden araştırma için yalnızca bir defa örnek alınacak ve testlere tabi tutulacaktır.*** Tüm hasta ve kontrollerden bir kez koldan 10 ml kan örneği ve lomber ponksiyon ile 5 ml Beyin Omurilik Sıvısı örneği alınacaktır. Kontrol grubundan BOS alma işlemini çalışmada yer alan Anestezi Profesörü Dr. Leyla İyilikçi gerçekleştirecektir. Hastalardan ise bu işlemleri Nöroloji Anabilim Dalından Dr. Anıl Tanburoğlu ve Dr. Gülşah Gökçe gerçekleştirecektir. ***Kan örnekleri, örneklerden elde edilen serumlar ve BOS örnekleri çalışma bitiminde imha edilecektir.***

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmamanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık

kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Hasta Yakınının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı: Şermin Genç

Tel: 02324122601

02322390077

Tarih:

İmza:

EK 3. Mini Mental Durum Testi Formu

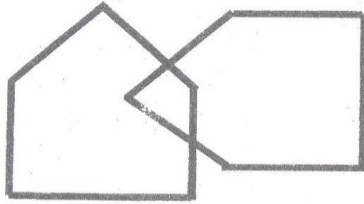
MMSE (MMDT-DEU)

TOPLAM SKOR=

1. Bugün tarih yıl ay gün mevsim nedir?
2. Neredeyiz? hastane kat semt şehir ülke
3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim üç cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu üç cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla altı kez tekrarlanır)
 top kitap elbise
4. Şimdi 100'den geriye 7'ser 7'ser sayın. (Her doğru çıkarma için bir puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harfleri önce teker teker söylenir ve hasta yönlendirilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)
 93 86 79 72 65 (veya A Y N Ü D)
5. Daha önce tekrarlamanızı istediğim üç cismi hatırlayabilecek misiniz?
 top kitap elbise
6. Şunun adı nedir?
 kalem saat
7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:
 Eğer ben gelirse o gidecek
8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız bir defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir):
 bu kağıdı sol elinizle alın iki elinizle ortadan ikiye katlayın masanın üstüne bırakın
9. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir.)
10. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

11. Şu şekli aynen çizin



EK 5. Sayı Menzili Testi Formu

WMS V (sayı dizileri)

DÜZ

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

skor:

TERS

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

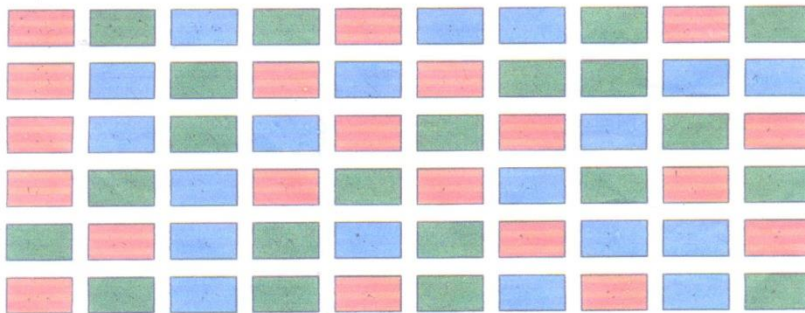
skor:

EK.6. Stroop Enterferans Testi

STROOP TESTİ:

Adı Soyadı:

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



EK 7. Sözel Kategorik Akıcılık Testi Formu

HAYVAN

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

EK 8. Watson Saat Çizme Puanlama Sistemi

-
- Daireyi ortadan ve 12 rakamının ya da 12'ye iyi karşılık gelen noktanın ortasından geçen bir çizgi ve bunu dik olarak kesen ikinci bir çizgi ile dört eşit kadrana bölünüz.
 - Her kadrandaki basamakları 12'den başlayarak saat yönünde sayınız. Her basamağı yalnızca bir kez sayınız. Eğer basamak diğer kadranın referans çizgisi üzerinde yer alıyorsa, bu basamak çizginin saat yönüne doğru düşen kadrana dahilinde değerlendirilir. Her kadranda 3 basamak olması doğru kabul edilir.
 - İlk 3 kadrandaki basamak sayılarında hata varsa 1 puan verilir. Dördüncü kadrandaki basamak sayılarında herhangi bir hata varsa 4 puan verilir.
-

EK 9. Klinik Demans Evrelemesi Ölçeği -KDE (Morris 1997)

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 terk edilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere 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 aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir, genellikle inkontinansdır.