



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**NÖROPSİKİYATRİK KLİNİK YAKLAŞIM İLE
DEMANS YA DA HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK TANISI
DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA TANISAL DEĞERLENDİRME
AMACIYLA KRANİYAL 18-FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ**

Dr. Lütfiye ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlamıştır.

Gaziantep – 2021



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**NÖROPSİKİYATRİK KLİNİK YAKLAŞIM İLE
DEMANS YA DA HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK TANISI
DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA TANISAL DEĞERLENDİRME
AMACIYLA KRANİYAL 18-FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ**

Dr. Lütfiye ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlamıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA

Gaziantep – 2021

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

Nöropsikiyatrik Klinik Yaklaşım İle Demans Ya Da Hafif Bilişsel Bozukluk Tanısı Düşünülen Hastalarda Tanısal Değerlendirme Amacıyla Kranial 18-Fdg Pet/Bt İle İncelenmesi

Dr. Lütfiye Şimşek

22/02/2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ
2. Doç. Dr. Gülçin Elboğa
3. Prof. Dr. Fatma Özlem Orhan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ, Doç. Dr. Gülçin Elboğa, Dr. Öğr. Üyesi Şengül Şahin ve Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Demir'e,

Tez dönemim boyunca yaptığı değerli katkı ve destekleriyle yardımcı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Gülçin Elboğa'ya, tez sürecimde bana destek olan başta Doç. Dr. Umut Elboğa olmak üzere tüm Nükleer Tıp Anabilim dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimine başladığım Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı, öğrencisi olmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Lut Tamam'a ve eğitimime değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Gonca Karakuş, Dr. Öğr. Üyesi Soner Çakmak, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Demirkol'a, eski çalışma arkadaşlarım, ailem olarak gördüğüm Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan arkadaşlarıma, servis sorumlu hemşiresi Hüzün Süt başta olmak üzere görevli tüm hemşire, personel ve sekreterlerine,

Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık süresi boyunca beraber çalıştığım ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlerine,

Beni bugünlere getiren ve desteklerini esirgemeyen değerli annem, babam ve kardeşime; bu hayattan erken ayrılan, üzerimde büyük emekleri olan ve eksikliğini her zaman hissettiğim anneanneme,

Her zaman yanımda olan, her düştüğümde elimi tutan, hayatın her alanında olduğu gibi asistanlık ve tez hazırlama sürecinde de desteği ile bana güç veren, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr.Alper Şimşek'e,

Doğduğu günden beri, hayatımızın mutluluk ve huzur kaynağı olan canım kızıma en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lütfiye Şimşek

Gaziantep, 2021

ÖZET

NÖROPSİKİYATRİK KLİNİK YAKLAŞIM İLE DEMANS YA DA HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK TANISI DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA TANISAL DEĞERLENDİRME AMACIYLA KRANİAL 18-FDG PET/BT İLE İNCELENMESİ

Dr. Lütfiye Şimek

Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA

Şubat 2021, 98 Sayfa

Alzheimer hastalığı (AH) ve hafif bilişsel bozukluk (HBB) geriatrik yaş grubunda sık görülen nöropsikiyatrik hastalıklardandır. Hastalık sürecini yavaşlatmak ve mümkünse korunma yöntemlerini uygulamaya zaman kazanmayı sağlamak amacıyla erken tanıda kullanılabilecek biyomarkerlar araştırılmaktadır. Biz de çalışmamızda hastalara çeşitli nöropsikiyatrik testler uygulayarak, beyin 18 FDG PET/BT'den elde edilen veriler ile hastalık ve klinik durumlarının ilişkisini inceledik. Araştırmaya Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-5 ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği (NIA-AA) tarafından yayınlanan tanı kriterlerine göre AD ve HBB tanısı alan toplam 44 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara Standartize Mini Mental Test(SMMT), Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği(KDS), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği(MOCA), Geriatrik Depresyon Ölçeği(GDÖ), Saat Çizme Testi(SCT) uygulanmış ve 18-FDG PET/BT çekilmiştir. Elde edilen bölgesel beyin glukoz metabolizmaları uptake ratio ve z puanı parametreleriyle karşılaştırılmıştır. AH olanlarda HBB olan hastalara göre beyin bölgelerinden simetrik olarak anterior cingulate korteks, inferior parietal korteks, lateral temporal kortekste glukoz metabolizması istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur($p<0,05$). Alzheimerlı hastaların %81,8'inde posterior cingulat, %72,7'sinde inferior parietal ve mesial temporal, %68,1'inde lateral temporal ve precuneal, %63,6 superior parietal ve anterior cingulat kortekslerde; Hafif bilişsel bozukluğu olanların ise %59'unda inferior parietal ve posterior cingulat, %45,4'ünde precuneal, %40,9'unda anterior cingulat, superior parietal ve lateral temporal, %36,3'ünde mesial temporal kortekslerde z skor puanlarına göre hipometabolizma saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız toplumumuzda HBB ve AH'de 18-FDG PET/BT görüntülemeyi erken tanı aracı olarak değerlendiren ve ayrıntılı nöropsikiyatrik testlerle ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamızın sonuçları AH ve HBB olan hastalarda 18-FDG PET/BT görüntülemenin erken tanı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve HBB'nin AH progresyonu konusunda preklinik evrede yönlendirici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Hafif bilişsel bozukluk, 18-FDG PET/BT

ABSTRACT

INVESTIGATION WITH CRANIAL 18-FDG PET / CT FOR DIAGNOSTIC EVALUATION IN PATIENTS WITH A NEUROPSYCHIATRIC CLINICAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF DEMENTIA OR MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Dr. Lütfiye Şimek

Master Thesis, Department of Psychiatry

Thesis Supervisor: Associate Professor Gülçin ELBOĞA

February 2021, 98 Pages

Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) are common neuropsychiatric diseases in the geriatric age group. Biomarkers that can be used in early diagnosis to slow down the disease process and stop it if possible are being investigated. In our study, we applied various neuropsychiatric tests to the patients and examined the relationship between the data obtained from the brain 18 FDG PET/CT and their disease and clinical conditions. A total of 44 patients diagnosed with AD and MCI according to the diagnostic criteria published by the American Psychiatric Association's DSM-5 and the National Institute of Aging-Alzheimer's Association(NIA-AA) were included in the study. Mini -Mental State Examination(MMSE), Clinical Dementia Rating Scale(CDR), Montreal Cognitive Assessment Scale(MOCA), Geriatric Depression Scale(GDS), Clock Drawing Test(CDT) were applied to participants and 18-FDG PET/CT were scanned. The regional brain glucose metabolisms obtained were compared with the uptake ratio and z score parameters. In patients with AD, glucose metabolism in the anterior cingulate cortex, inferior parietal cortex and lateral temporal cortex symmetrically was found to be statistically significantly lower than in patients with MCI($p<0,05$). The patients with AD in 81,8% posterior cingulate, 72,7% inferior parietal and mesial temporal, 68,1% lateral temporal and precuneal, 63,6% superior parietal and anterior cingulate in cortex; and those with MCI in 59% inferior parietal and posterior cingulate, 45,4% precuneal, 40,9% anterior cingulate, superior parietal and lateral temporal, 36,3% mesial temporal cortex in according to z score points hypometabolism determined. As far as we know, our study is the first study in our society that evaluates 18-FDG PET/CT imaging in MCI and AD as an early diagnosis tool and examines its relationship with detailed neuropsychiatric tests. The results of our study show that 18-FDG PET/CT imaging can be used as an early diagnosis biomarker in patients with AD and MCI, and that MCI can be a guide for AD progression in the preclinical stage.

Key Words: Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, 18- FDG PET/CT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hafif Bilişsel Bozukluk	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Risk Faktörleri ve Etiyoloji	6
2.1.4 Tanı	6
2.1.5 Hafif Bilişsel Bozukluk Alt Tipleri	8
2.1.6 Klinik Seyir	8
2.2. Demans	9
2.2.1. Alzheimer Hastalığı	11
2.3. Alzheimer Hastalığı ve Hafif Bilişsel Bozuklukta Görüntüleme Yöntemleri	34
2.3.1. Yapısal Görüntüleme	35
2.3.2. Moleküler Görüntüleme	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışmanın Deseni ve Yapıldığı Yer	44
3.2.Çalışmanın Evreni	44
3.3.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	44
3.3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	44
3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	45
3.4. Yöntem	45
3.5.Veritoplama Araçları	46
3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu	46

3.5.2.Standartize Mini Mental Test	46
3.5.3.Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği	46
3.5.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	47
3.5.5.Geriatrik Depresyon Ölçeği	47
3.5.6.Saat Çizme Testi	48
3.5.7. 18-FDG-PET/BT ile Beyin Glukoz Metabolizması Ölçümü	48
3.6.İstatistiksel Yöntem	49
4.BULGULAR	50
4.1.Olguların Sosyodemografik Özellikleri	50
4.2.Olguların Klinik Özellikleri	53
4.3.Olgulara Uygulanan Nöropsikolojik Testlerin Değerlendirilmesi	56
4.4. Olguların Beyin Bölgelerindeki Glukoz Metabolizmasının 18-FDG PET/BT ile İncelenmesi	59
5.TARTIŞMA	67
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
7.KAYNAKLAR	83
8. EKLER	99
EK 1: Sosyodemografik Veri Formu	
EK 2: Standartize Mini Mental Test	
EK-3: Eğitimsizler için Standartize Mini Mental Test	
EK-4: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği	
EK-5: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	
EK-6: Geriatrik Depresyon Ölçeği	
EK-7: Saat Çizme Testi	
Ek-8: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

18 FDG-PET	: 18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
AH	: Alzheimer hastalığı
aHBB	: Amnestik HBB
AP	: Amiloid plaklar
Apo-E	: Apolipoprotein-E
APP	: Amiloid Prekürsor Protein
A β protein	: β amiloid protein
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C ₁₁	: Karbon
CDK	: Siklin-Bağımlı Kinaz
CDR	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
CDR-KTS	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği- Kutu Toplamları Skoru
DM	: Diabetes Mellitus
DSM	: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBAH	: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
F ₁₈	: Flor
FDG	: 18-Florodeoksiglikoz
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GDÖ	: Geriatrik Depresyon Ölçeği
GDS	: Global Bozulma Ölçeği
GSK-3 β	: Glikojen Sentaz Kinaz-3 β
H ⁺	: Hidroksil iyonu
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
HKB	: Hafif Kognitif(bilişsel) Bozukluk
ICD	: International Classification of Disease
IDE	: İnsülin degrade edici enzim

KDS	: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
MOCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
N ₁₃	: Nitrojen
NFY	: Nörofibriler yumaklar
NIA	: National Institute on Aging
NIA-AA	: National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
O ₁₅	: Oksijen
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PIB	: Pittsburg bileşeni
PSEN1	: Presenilin-1
PSEN2	: presenilin-2
ROS	: Religious Orders Study
SÇT	: Saat Çizme Testi
SMMT	: Standartize Mini Mental Test
SMP	: Statistical Parametric Mapping
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SP	: Senil plaklar
SPECT	: Single Pozitron Emisyon Tomografisi
β+	: Pozitron
SSP	: Stereotactic Surface Projection
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TBH	: Travmatik beyin hasarı
v-MRG	: Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
v	: Nötrino

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Alzheimer hastalığı başlangıç semptomu sıklığı	19
Şekil 2.2. Alzheimer hastalığının klinik evreleri	21
Şekil 2.3: Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı: Tau proteininin glikojen sentaz kinaz 3β, siklin-bağımlı kinaz tarafından hiperfosforilasyonunun mikrotübüllerin serbestleşmesi ve sonrasında tau proteininin ayrılarak ikili sarmal filamanlar şeklinde agregasyonu ile sonuçlanması	30
Şekil 2.4. AH tüm evrelerde biyobelirteçlerin zamansal seyri	34
Şekil 2.5. Pozitron annihilasyon olayı ve PET görüntülemesi	40

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Yaşlılarda HBB'yi tanımlayan terimlerin tarihçesi	4
2.2. Demans nedenlerinin sınıflandırılması	10
2.3. Alzheimer Hastalığı Genleri	13
2.4. Alzheimer Hastalığı tanımlanmış genetik bölgeler	15
4.1. Tanılara göre olguların sosyodemografi özellikleri	51
4.2. Tanılara göre Demansa Yönelik Kullanılan İlaçların Dağılımı	52
4.3. Tanılara Göre Olguların Diğer İlaç Kullanımları	52
4.4. Olguların Sigara Kullanım ve Sosyal Destek Düzeyleri, Ailede Demans Geçmişi	53
4.5. Olgularda Nöropsikiyatrik Testlerin Tanılara Göre Karşılaştırılması	54
4.6. Depresyonu olan ve olmayan HBB tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması	55
4.7. Depresyonu olan ve olmayan AH tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması	55
4.8. Hafif Bilişsel Bozukluk tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin korelasyonu	57
4.9. Alzheimer Hastalığı olan olgularda nöropsikiyatrik testlerin korelasyonu	58
4.10. Olguların Eğitim Düzeyine göre Nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması	59
4.11. Tanılara göre beyin bölgelerinin glukoz metabolizmasının uptake ratio olarak karşılaştırılması	60
4.12. Tanılara göre beyin bölgelerinin glukoz metabolizmasının Z puanı olarak karşılaştırılması	61
4.13. Tanılara göre bazı beyin bölgelerinde bilateral hipometabolizma oran ve yüzdesi	62
4.14. Tanı grupları arasında anlamlı fark çıkan beyin bölgesi ve nöropsikiyatrik testlerin, beynin sol lob bölgelerinin PET görüntülemesindeki glukoz uptake ratio ile ilişkisi	65
4.15. Tanı grupları arasında anlamlı fark çıkan beyin bölgesi ve nöropsikiyatrik testlerin, beynin sağ lob bölgelerinin PET görüntülemesindeki glukoz uptake ratio ile ilişkisi	66

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, günlük hayatı etkileyecek ağırlıkta olan mental aktivitedeki gerilemeyi ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Alzheimer hastalığı (AH) ise demansın en sık görülen sebebidir. Bu hastalık genellikle 65 yaş üstü insanlarda görülmesinden dolayı geriatrik yaş grubunun hastalığı olarak geçmektedir. Alzheimer hastalığı ileri yaşta morbiditeye neden olmanın yanında bu yaş grubunda kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler olaylardan sonra en sık rastlanan ölüm nedenidir (1).

Alzheimer hastalığı yavaş ve sinsi ilerleyen, kognitif fonksiyonları etkileyen ve hastalık ilerledikçe kişinin işlevselliğini daha da kötüleştiren nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünya’da yaşlı nüfusun hızlı artışı bu hastalığa yönelik korunma, erken tanı, profilaksi ve tedavi yöntemlerine yönelik çalışmalarındaki gelişmelerin daha çok kişinin hayatını olumlu etkileyeceğini göstermektedir. Alzheimer hastalığının prevalansı yaş ilerledikçe daha da artmaktadır. Bu oran 65 yaş ve üzerinde %10 civarındayken, 85 yaş ve üzerinde ise %33’e kadar çıktığı belirlenmiştir (2, 3). Görülme sıklığı yaşla birlikte artan bu hastalığın henüz kantitatif değerlendirerek kullanılabilecek tanı aracı bulunmamaktadır. Alzheimer hastalığının tanısı klinikle, kesin tanısı ise otopsi ve patolojik incelemelerle olmaktadır. Henüz tanı koymak için rutin kullanılan bir biyomarker bulunmazken, hem tanı hem de erken tanı olanağı sağlayacak bir biyomarker toplumda büyük nüfus kitlelerinin prognozunu etkileyecek bir gelişme olacaktır.

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ise kişinin günlük yaşamını belirgin düzeyde etkilemeyen, kognitif fonksiyonlardaki hafif bozulmayı ya da kişinin eğitim düzeyi ve yaşına göre beklenenden daha az kognitif performans göstermesi halini tanımlamaktadır (4). Kişi işlerini yaparken daha fazla zihinsel çabaya ihtiyaç duymaktadır. HBB’de AH gibi yaş ilerledikçe daha sık görülmektedir. Ancak AH’ye göre biraz daha erken yaşlarda sıklığı artmaya başlamaktadır. Yapılan bir meta analizde prevalansı 60-64 yaş arası %6,7 iken yaşla birlikte artış göstererek, 80-84 yaş aralığında %25,2 oranına yükseldiği belirlenmiştir (5). HBB ileri yaşta sık görülmekle birlikte normal popülasyona göre HBB olanların AH’ye dönüşme

olasılığı daha yüksektir (6). Bu nedenle AH'de erken tanı sağlayabilmek için HBB tanısını da AH kliniği gelişmeden önce belirlemek önemlidir.

Bilişsel fonksiyonları etkileyen bu hastalıkların tanısı çeşitli nöropsikiyatrik testler yardımıyla, hastanın klinik durumu ve tanı kriterleri aracılığıyla yapılmaktadır. Tanıyı desteklemek amacıyla beyin görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik pratikte genellikle beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile atrofik görüntüler elde edilebilmektedir. Ancak beyin bölgelerinde volüm kaybı için nörodejeneratif sürecin ilerlemiş ve belli bir seviyede olması gerekmektedir. Bu nedenle erken tanı sağlayabilecek başka yöntemlerin arayışına girilmiştir. Bunu sağlamak amacıyla beyin omurilik sıvısında (BOS) bazı biyomarkerlar çalışılmıştır. Ancak oldukça invaziv bir yöntem olduğu için pratikte uygulanması oldukça zordur. Beyin pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme ise uygulanması daha kolay ve nörodejeneratif süreçte gelişen beyindeki hipometabolik reaksiyonların daha erken belirlenmesine olanak sağlaması sebebiyle tanı aracı olarak uygun bir seçenektir.

Alzheimer hastalığı ve Hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda PET görüntüleme ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça heterojendir. Bu durum beyindeki metabolik sürecin aktif olmasından ve başka faktörlerinde sonuçları etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar sonuçlar konusunda tam olarak fikir birliği sağlanamasa da AH olanlarda genellikle beyinde parietal ve temporal korteks bölgelerinde, HBB olanlarda ise posterior cingulat ve temporal kortekslerde hipometabolik alanlar öne çıkmıştır (7). Ancak hâlâ bu konuda yapılan çalışmalarda bazı kısıtlılıklar mevcut olup, klinikte rutin uygulamaya geçilememiştir.

Çalışmamızda AH ve HBB olan hastalara çeşitli nöropsikiyatrik testler uygulayarak, beyin 18 flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografiden (18-FDG PET) elde edilen veriler ile hastalık ve klinik durumlarının ilişkisini inceledik. Bu çalışmayla Alzheimer hastalığının erken döneminde ve preklinik evresinde tanıda 18-FDG PET görüntülemenin güvenilir biyomarker olup olamayacağını, AH ve HBB olanlarda PET ile elde edilen verilerin AH progresyonunu öngörüp göremeyeceğini amaçladık. Ayrıca her 2 hasta grubunun da kliniğini etkileyen faktörleri ve pratikte kullanılan nöropsikiyatrik testlerin 18-FDG PET ile elde edilen veriler arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hafif Bilişsel Bozukluk

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), 1999’da Petersen ve arkadaşları tarafından demans tanisi koyulacak düzeyde günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen, bellek gibi bir veya birden fazla kognitif alandaki hafif bozulmayı ya da bireyin yaşına veya eğitimine göre beklenenden fazla düzeyde kognitif yeteneklerde kısmi azalma halini belirten klinik tablo olarak tanımlanmıştır (8).

HBB’ de bireyde ılımlı bilişsel kayba neden olmakla birlikte bu kayıp kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını engellememektedir. Kişi kompleks aktivitelerini kendisi yerine getirmekte ancak bu aktiviteler esnasında daha fazla zihinsel çabaya gereksinim duymaktadır (4, 9).

2.1.1. Tarihçe

Hafif Bilişsel Bozukluk ilk olarak, 1962’de Kral tarafından “Benign yaşlılık unutkanlığı” olarak ifade edilmiş ve bakımevlerinde yaşayan nesnel bozuklukları olmamasına rağmen hatırlamaya yönelik subjektif yakınmaları olan kişileri tanımlamakta kullanılmıştır. Ayrıca bu grubun demansa ilerleyişinin çok yavaş olduğu belirtilmiştir (10, 11). İlerleyen dönemlerde ise muhtemelen mevcut demans tanısına karşılık olabilecek ‘malign unutkanlık’ terimini kullanılmıştır. Bu gruptaki hastaların, bellek bozukluğuna yönelik iç görülerinin yetersiz olduğu ve hayatta kalma oranlarının düşük olduğu tanımlanmıştır.

Bilişsellikte hafif bozulmaya yönelik fikir birliği sağlanamamış ve 1980’lerden günümüze kadar bu durumu tanımlamak üzere çok sayıda terim önerilmiştir (12). Hafif bilişsel bozukluğu tanımlamaya yönelik kullanılan başlıca terimler tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Yaşlılarda HBB'yi tanımlayan terimlerin tarihçesi

1962	Benign Yaşlılık Unutkanlığı
1962	Malign Yaşlılık Unutkanlığı
1978	Demans Şiddetinde olmayan hafif bilişsel bozulma
1982	Hafif bilişsel gerileme
1982	Şüpheli Demans
1986	Yaşla ilişkili bellek bozukluğu
1989	İleri yaş unutkanlığı
1991	Olası Demans Prodromu
1991	Hafif Bilişsel Bozulma
1992	Hafif Bilişsel Bozulma (ICD-10)
1993	Hafif Bilişsel Bozukluk (ICD-10)
1994	Yaşla ilişkili bilişsel gerileme
1994	Hafif Bilişsel Gerileme (DSM-IV)
1997	Demans yokluğunda bilişsel bozulma
1997	Hafif Bilişsel bozukluk

(DSM-IV: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder, ICD 10: International Classification of Disease)

Kanada sağlık ve yaşlanma çalışmasından elde edilen veriler ile “işlevsel etkilenmeyle birlikte demans tanısını karşılamayan bilişsel bozulma” tanımlandı. Bu şekilde hastalarda “demans yok, bilişsel gerileme var” ifadesi ön plana çıkarıldı. Bu kişilerin de 5 yıllık izlemde demans riskinin üç kat arttığının gösterilmesiyle bu tanının geçerliliği pekiştirildi (11).

Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yayınlanan DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre yaşla ilişkili bilişsel gerileme, ana tanı kategorilerinin dışında tutulmuştur. Kişinin yaşı dikkate alındığında normal sınırlarda kalan bilişsel işlevlerde gerileme şeklinde tanımlanmıştır. Hafif nörobilişsel bozukluk tanısı da ana tanı kategorisi dışında kalmış ve araştırma ölçütü olarak belirtilmiştir (9).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan ICD-10 (International Classification of Disease) hafif bilişsel bozukluğu, sıklıkla mental yorgunlukla birlikte seyreden, nöropsikolojik testlerle gösterilmiş ve serebral ya da sistemik hastalığa bağlı bellek, öğrenme ve konsantrasyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (11).

Son olarak önceki baskıların aksine 2013'te yayınlanan DSM-5'de HBB tanılar arasında yerini almış ve çoğul etkene bağlı hafif nörobilişsel bozukluk ya da tanımlanmamış nörobilişsel bozukluk olarak ifade edilmiştir (4).

DSÖ tarafından yakın tarihte belirlenen ICD-11 ise hafif bilişsel bozukluğu, kişinin yaşı ve genel entelektüel düzeyi göz önüne alındığında beklenene göre bir veya daha fazla bilişsel alanda önceki bilişsel işlevsellik düzeyinde kişininde belirttiği bir düşüş olmakla birlikte bu tablonun objektif olarak da gösterildiği, bu durumun kişinin günlük yaşam faaliyetlerine önemli ölçüde etkilemediği ancak bilişsel gerilemenin normal yaşlanmayla açıklanamadığı bir klinik seyir şeklinde tanımlamıştır (13).

Klinikte en sık kullanılan ve tanımlanan Hafif Bilissel Bozukluk (HBB) kavramı ise Mayo klinikten Petersen ve ark.'na aittir (14)

Tarihsel sürece bakıldığında hafif bilişsel bozukluğun tanımlanmasında ve isimlendirilmesinde tam olarak fikir birliği sağlanamamıştır. Bağımsız bir sendrom mu, ilerleyen yaşla ortaya çıkan olağan bir klinik tablo mu, yoksa altta yatan nörolojik bir patolojinin erken görünümü mü olduğu hala devam eden bir tartışmadır (11). Günümüzdeki genel yaklaşım ise hafif bilişsel bozukluğun, normal yaşlanma ile demans arasındaki patolojik bir geçiş süreci olduğu yönündedir (15, 16).

2.1.2 Epidemiyoloji

Demansın genellikle de Alzheimer Hastalığının öncüsü olarak görülen HBB üzerine çalışmalarda prevalans değerlerinde seçilen ve uygulanan nöropsikolojik değerlendirme yöntemine göre büyük farklılık gözlenmektedir. Buna göre; yaşlı nüfusta sıklığı %4-40 arasında değişmektedir (17, 18).

Yapılan başka bir çalışmada ise HBB prevalansı kıtalar arasında da farklılık göstermekte olup; değerleri %5 ile %36,7 arasında değişmektedir (19).

Yunanistan'da kırsal bir bölgede yapılan prevalans çalışmasında ise bu sonuçlarla uyumlu olarak HBB prevalansı %23,9 olarak bulunmuştur (20). Çalışmalara genel olarak bakıldığında objektif bir değerlendirme aracının olmamasından dolayı prevalans değerlerinin oldukça geniş aralıkta sonuçlandığı görülmektedir.

Amerikan Nöroloji Akademisi' nin meta analizine göre ise, 60-64 yaş arası yıllık %6,7 olan prevalans, yaşla birlikte artış göstermiş olup; 80-84 yaş aralığında %25,2 oranına yükseldiği görülmüştür (5).

2.1.3 Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Demans, sinsi başlangıçlı, yavaş ve ilerleyici bir sendrom olup, başlangıcını belirten net bir işaret bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığın asemptomatik fazından presemptomatik ya da preklinik fazına geçilen evrenin belirlenmesi takip ve tedavi açısından önemlidir (21).

Günümüzdeki demansların çoğunun etiyojisi nörodejeneratif hastalıklardır. Bu nedenle genellikle demansiyel sürece ilerleyen HBB'lerin altında dejeneratif bir etyoloji yatmaktadır. Ancak HBB her zaman AH öncülü olarak düşünülmeyip diğer etyolojiler açısından da araştırılması gereken bir klinik süreçtir. Bu nedenle altta yatan dejeneratif olayların dışında; vasküler, depresyon gibi psikiyatrik durumlar, ailesel yatkınlık ve diğer (enfeksiyöz, metabolik, paraneoplastik) nedenlerde düşünülmeli ve ayırıcı tanı açısından araştırılmalıdır (22).

HBB'de risk faktörleri konusunda yeterli çalışma ve görüş birliği olmamakla birlikte en önemli risk faktörü olarak ileri yaş görülmüştür. Diğer risk faktörleri ise; erkek cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, apolipoprotein E4 gen varlığı, koroner arter hastalığı ve ailede nörobilişsel düzeyi etkileyen hastalık varlığıdır (23-25).

2.1.4 Tanı

HBB'si olan bireylerin takiplerinde AH'ye dönüşüm riski yüksektir. Bu nedenle ilerleyen yıllarda yaşam süresinin uzaması, demans prevelansı ve mali yükündeki artış göz önünde bulundurulduğunda, bu kişilerin tanınması, izlenmesi ve tedavisinin önemi daha da artacaktır (26).

Normal yaşlanmaya bağlı yakınmalar HBB kliniği gibi ya da HBB belirtileri normal yaşlanma semptomları şeklinde yanlış değerlendirilebileceğinden bu hasta gruplarını birbirinden ayırt etmek her zaman kolay değildir. Bu nedenle birçok kognitif işlevi inceleyen detayli bir nöropsikolojik muayene ve değerlendirme doğru tanıya yönlendirici olur (27). Bu değerlendirme AH'a dönüşme riski yüksek olan HBB tanılı hastaları gözden kaçırmamamıza yardımcı olacaktır.

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği çalışma grubu (National Institute on Aging-Alzheimer's Association NIA-AA) AH'ye bağlı HBB tanısı için 2011 yılında şu ölçütleri tanımlamıştır (21).

1- Bireyin önceki durumu ile karşılaştığında mevcut bilişsel işlevleriyle ilgili yakınmasının olması: Bu durum, kişinin kendisi dışında yakınları tarafından da bildiriliyor olmalıdır.

2- Bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulmanın olması: Bellek, yürütücü işlevler, dil ve vizyospasyal alanların en az birinde kişinin yaş ve eğitim düzeyine göre beklenenin altında performans göstermesi gerekmektedir.

3- Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunması: Kişi, önceki durumuna göre günlük yaşam aktivitelerini (faturaları ödemek, alışveriş yapmak, yemek yapmak) yerine getirirken daha fazla zaman harcıyor ancak minimal yardımla günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebiliyor olmalıdır.

4- Demans tanısının dışlanması: Bu değişiklikler kişinin sosyal ve mesleki işlevselliğinde önemli bir bozulmaya yol açmamalıdır.

2013 yılında yayınlanan DSM-5 kriterlerine göre ise hafif bilişsel bozukluk tanısı şu ölçütlerle konulmaktadır:

A. Bir veya birden fazla zihinsel alanda (kompleks dikkat, yerine getirme işlevi, bellek ve öğrenme, dil, algı-motor, sosyal kognisyon) daha önceki düzeyine göre belirgin olmayan ılımlı gerileme olduğunun kanıtlarının aşağıdaki şekilde gösterilir:

- Kişinin kendisinin, yakın gözlemcisi, klinisyenin kanaati

- Standart nöropsikolojik testlerle yapılamıyorsa niceliksel ölçeklerle gösterilmiş ılımlı bozukluk

B. Kognitif bozulma günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olmasını etkilemez (faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşamda karmaşık aktiviteleri yapabilir ama daha fazla çaba gerekir)

C. Deliryuma bağlı olarak ortaya çıkmamaktadır.

D. Başka bir mental yada ruhsal bozuklukla açıklanamaz.

HBB tanısını kesinleştirecek bir tetkik yöntemi yoktur. Yapılan tetkikler ve nöropsikolojik testler HBB'yi destekleyecek ya da dışlayacak niteliktedir

Nöropsikolojik testlerden özellikle sıklıkla kullanılan Standartize Mini Mental Değerlendirme Testi (SMMT), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) gibi kısa kognitif değerlendirme testleri ve daha ayrıntılı nöropsikolojik test profili tanı için yardımcı olmaktadır (28, 29). Nöropsikolojik testlerde genel değerlendirme kuralı, testte ortalamanın 1 ila 2 standart sapma kadar altındaki performansın objektif bir defisit belirteci olarak kabul edilmesidir. Elde edilen veriler klinikle birlikte değerlendirilmelidir (8, 30-32). İzlemlerde nöropsikolojik testlerin 6-12 ay aralıklarla tekrarlanması, kognitif gerilemedeki progresyonun takibi açısından uyarıcı olacaktır.

2.1.5 Hafif Bilişsel Bozukluk Alt Tipleri

HBB genellikle iki alt gruba ayrılarak incelenir. Tek bir işlev etkilenmişse “Tek-alanlı HBB”, birden çok işlev etkilenmişse “Çok-alanlı HBB” olarak isimlendirilmektedir. Bellek, yürütücü işlevler, dil, görsel mekansal işlevler ve dikkat gibi kognitif alanlardan bir veya birkaçı etkilenmiştir. Ayrıca en çok etkilenen alan bellek olmasından dolayı, bellek işlevinin etkilenmesine göre “Amnestik HBB” ve “Amnestik olmayan HBB” olarak ifade edilmektedir. (26, 33)

Amnestik HBB (aHBB) en sık görülen formudur. Bu grubun etyolojisi sıklıkla dejeneratiftir ve büyük çoğunluğu zaman içinde Alzheimer tipi demansa dönüşür (34). Amnestik HBB olgularının bir yıl içinde bilişsel işlevlerindeki değişimi ile AH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren testlerde belirlenen bozulmanın AH gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (35).

Amnestik olmayan HBB ise bellek fonksiyonlarından ziyade; yürütücü işlevler, görsel mekansal işlevler, dil ya da dikkat bozukluğunun klinikte daha çok fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Bu tip HBB ise genellikle frontotemporal demansa, Levy cisimcikli demansa veya Primer progresif afaziye dönüşebilir (34, 36).

2.1.6 Klinik Seyir

Hafif bilişsel bozukluk olgularının seyri çeşitlilik gösterir. Genellikle AH’ye ilerleyebildiği gibi, bir kısmı diğer demans türlerine de dönüşebilir. Bazı vakalarda

ise demans tablosu çıkarmadan stabil kalabilir veya düzelebilir. Mayo Klinik Alzheimer Araştırma Merkezi'ne göre AH'ye dönüşme oranı yıllık %10-15 civarındadır (26). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından ise bu oran yıllık %6-25 olarak belirtilmiştir (6).

Hastalığın ilerleyişinde demansa dönüşmesinin eğitim seviyesinin düşük olması, SMMT'den düşük puan elde edilmesi, yüksek nonspesifik beyaz madde lezyonu, yüksek parahipokampal girus atrofisi ile korelasyon gösterdiği; yüksek eğitim seviyesi, nonspesifik beyaz madde lezyonu olmaması ve düşük parahipokampal girus atrofisi varlığında ise ilerleyen süreçte normale dönme olasılığının arttığı gösterilmiştir (37-41).

Petersen öncülüğünde 2004 yılında yapılan bir çalışmada 220 HBB'li birey 6 yıl boyunca takip edilmiş ve her yıl yaklaşık %12 oranında demansa ilerleme görülmüştür. 6 yıllık gözlem sonucunda ise HBB'nin %80 oranında demansa progrese olduğu bildirilmiştir (34).

Yakın zamanda yapılan başka bir izlem çalışmasında ise HBB tanısı alan hastaların %44'ünün 1 yıl sonra tamamen normale döndüğü bildirilmiştir (42).

ROS (Religious Orders Study) çalışması olarak bilinen bir diğer çalışmada da normal, HBB veya erken evre AH tanısı almış bireylere otopsi yapılmış olup, beyinde nöropatolojik ve nörokimyasal değişimler incelenmiştir. Çalışmaya alınan kişilere ölmeye kadar her yıl nöropsikolojik muayene ve değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda HBB tanısı konulan katılımcıların yaklaşık % 60'ında AH patolojisinin bulunduğunu açıklanmıştır (43). Bu durum HBB'li kişilerin yaşamlarına devam ettiği sürece AH gelişme olasılığının devam edeceğini ve çalışmada elde edilen AH'ye progresyon oranının daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında HBB tanılı bireylerin klinik seyirlerinde farklılıklar görülmekle birlikte; saptanan oranlar HBB tanılı kişilerde AH gelişimi açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altında olduğunu gösteren bulgular sunmaktadır.

2.2. Demans

Demans, günlük hayatı etkileyecek ağırlıkta olan mental aktivitedeki gerilemeyi ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir. Demans kelimesinin kökeni

Latince delilik anlamına gelen “demens” kelimesinden gelmektedir. Eski filozoflar önceleri bilişsel bozulmayı yaşlanmanın normal bir sonucu olarak görmüşlerdir. 1800’lerin sonuna doğru ise tıp alanındaki ilerlemeler ve beyin diseksiyonlarının yapılmaya başlanması ile bu hastalığın bilişsel ve nörokognitif bozulmaya yol açan bir sendrom olduğunun farkına varılmaya başlanmıştır. On dokuzuncu yüzyılda ise senil demans bir hastalık olarak kabul edilmiş ve bu kişiler takip ve tedavi edilmeye başlanmıştır (44).

Demans; bellek, dikkat, dil, aritmetik beceriler, görsel- uzamsal işlevler gibi birden çok bilişsel alanda hastalık öncesine göre progresif bir gerilemeyi yansıtmakla birlikte, motor ve/ veya davranış bozuklukları ile seyreden ve günlük yaşam faaliyetlerinde düşüşe neden olan bir sendromdur (45).

Demans kliniğine sebep olabilecek birçok neden bulunmaktadır. Bunlar primer (dejeneratif) ve sekonder (nondejeneratif) nedenler olarak ikiye ayrılır (44, 46). Bu nedenler tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Demans nedenlerinin sınıflandırılması

Primer(Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer Hastalığı(en sık) Frontotemporal demans Pick hastalığı Non-spesifik fokal atrofiler Kromozom 17 - FTD ALS-FTD Hareket bozukluğu ve demans -Lewy Cisimcikli Demans -Parkinson Hastalığı Demansı -Progresif supranukleer felc -Huntington hastalığı -Kortikobazal dejenerasyon -Spinocerebellar ataksiler (bazı formları) -ALS-Parkinson-demans kompleksi -Wilson hastalığı -Multistem atrofi -Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon Prion hastalıkları -Creutzfeldt-Jacob hastalığı -Gerstmann-Straussler Scheinker -Fatal familyal insomni Diğer -Noronal seroid lipofuskinozis -Gaucher hastalığı -Niemann-Pick hastalığı -“Arjinofilik grain” hastalığı -Mitokondriyel hastalıklar	Vasküler demans -Multi-infarkt demans -Binswanger hastalığı -Stratejik infarkt demansı -Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL) -Postanoksik iskemik demans -Normal basınçlı hidrocefali Toksik-Metabolik demanslar -Wernicke-Korsakoff hastalığı -B12 vitamin eksikliği -Nikotinik asit eksikliği -Hipotiroidi -Kronik karaciğer hastalığı İlaçlar Alkolizm Enfeksiyonlar -Herpes Simplex ansefaliti -Nörosifiliz -Kronik menenjitler -Subakut sklerozan panensefalit -Progresif multifokal lokoensefalopati -HIV-demans kompleksi Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma -Neoplazi -Subdural hematoma -“Dementia pugilistica” Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar - Multipl skleroz -Behçet hastalığı -Sarkoidoz Sistemik vaskülitler - Primer sinir sistemi vaskülit -Paraneoplastik limbik ensefalit -Nonvaskülitik otoimmün inflamatuvar -Meningoensefalit

Demans sendromlarında etiyojolojiye ve tanıya yönlendiren en önemli gösterge hastanın kliniğidir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri tanıyı destekler niteliktedir. Tanıda detaylı anamnez önemli rol oynamaktadır. Pek çok farklı yaklaşım ve yöntem bulunmakla birlikte; klinik pratikte genellikle hasta ve yakını ile yarı-yapılandırılmış bir görüşme neticesinde yol gösterici bir anamnez elde edilir (47).

2.2.1. Alzheimer Hastalığı

Demans sendromunun en sık nedeni nörodejeneratif hastalıklardan birisi olan Alzheimer hastalığıdır (44). AH özellikle limbik sistemin dejenerasyonu ile oluşan bellek bozukluğuna, yavaş ve sinsi bir seyirle neokortikal tutulumun da eklenmesiyle diğer kognitif işlevlerinde bozulduğu ilerleyici nitelikte bir demans sendromudur (48).

Tarihçe

Alzheimer hastalığı, ilk kez Alman nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından 1907’de tanımlanmıştır. 51 yaşındaki bir hastasının ön planda garip davranışlar ve kısa süreli hafıza kayıpları klinik belirtileri olup; hastanın postmortem beyin incelemesinde Dr. Alzheimer tarafından nörofibriler yumaklar(NFY) ve amiloid plaklar(AP) bulunmuştur. Klinik ve patolojik özellikleri ayrıntılı olarak tanımlanan bu hastalık daha sonrasında Emil Kraepelin’in önerisi ile “Alzheimer” olarak adlandırılmıştır (49).

Epidemiyoloji

Dünya’da 65 yaş üstü nüfusun, toplam nüfusa oranı 1935’te %3,9 iken 2030 yılında bu oranın %6 olması beklenmektedir (50). DSÖ verilerine göre, önümüzdeki yıllarda gelişmekte olan ülkelerin nüfuslarında %95 oranında bir artış olabileceği beklenirken; yaşlı nüfus için bu artışın daha yüksek oranda olup, ortalama %240 olacağı düşünülmektedir (51). Bu çalışmalarda da anlaşıldığı üzere öngörülen yaşlı nüfusun sayısının ve genel nüfusa oranının artışı ile AH gibi geriatrik yaş grubunda sık görülen hastalıklara yönelik çalışmaların daha da önem kazanacağı öngörülmektedir.

Geriatrik yaş grubunda görülen AH; kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve serebrovasküler olaylardan sonra 65 yaş üzerinde en sık görülen ölüm nedeni olarak 4.sırada yer almaktadır (1).

Uluslararası Alzheimer Derneği'nin 2010 yılında yaptığı bir çalışmada demanslı hasta sayısının 2010 yılında 35 milyona yaklaştığı ve bunun 2/3'ünün AH olduğu belirlenmiştir. 2050 yılında ise prevalansın 4 kat artarak 106,8 milyona kadar ulaşması öngörülmektedir (52).

AH gelişimde en önemli risk faktörü olarak görülen yaş ile birlikte yıllık insidans ve prevalans oranları hızla artmaktadır. 65-69 yaşta insidansı %0,4 iken, 90 yaşında %10'lara çıkmaktadır. Prevalansı değerlendirildiğinde ise 65-69 yaş aralığında %2 iken, 90 yaş üstünde bu oran %25'leri aşmaktadır. AH'nın prevalansı 65 yaş üstünde her 5 yılda iki katına çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzerinde %10 oranında demansiyel bulgular görülürken, 85 yaş ve üzerinde ise %33 oranında ortaya çıktığı bildirilmiştir (2, 3, 49, 53, 54).

Risk Faktörleri ve Etyoloji

AH etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda da AH açısından riskli gruplar tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Genetik Faktörler

AH genetik olarak oldukça karmaşık ve heterojen bir gruptur. Genetik faktörler büyük oranda hastalığın oluşumu için çevresel faktörlere yatkınlığa zemin hazırlayacak birer risk faktörü niteliğindedirler. Monozigot ikizler üzerine yapılan çalışmalara göre, ikizlerden birinde AH belirtileri belirlendiğinde, diğer ikizde de hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40 olarak belirlenmiştir (55).

Alzheimer hastalığında ailesel erken başlangıçlı AH ve sporadik geç başlangıçlı AH olarak iki farklı tip tanımlanmıştır. Ailesel AH az görülmekte ve tüm hastaların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı AH otozomal dominant geçişli olup, 60'lı yaşlardan önce tanı konulmaktadır. Bu hastalığa presenilin 1, presenilin 2 ve amiloid prekürsör proteinlerini kodlayan; PSEN1, PSEN2 ve APP genlerindeki mutasyonlar neden olmaktadır (56).

Geç başlangıçlı sporadik AH en sık görülen alt türdür. Genellikle 60 yaşından sonra başlar (57). Apolipoprotein E(APOE) geç başlangıçlı sporadik AH ile ilişkisi belirlenmiş tek gendir (58). AH’ de mevcut genetik yapının etkin olduğu kabul edildiği için bu alt tipi sporadik olarak tanımlamak yerine “non-Mendeliyan” grup olarak tanımlamak gerektiği de düşünülmektedir (59). Belirlenen genlerdeki mutasyonların etkisi genel olarak benzer olup, APP’den metabolize edilen A β proteininin atılamayıp birikerek amiloid plakların içinde daha uzun ve kompleks bir şeklinin üretiminde artışa neden olurlar (60, 61). Alzheimer hastalığının etyolojisinde rol alan genler Tablo 2.3’de verilmiştir.

Tablo 2.3. Alzheimer Hastalığı Genleri

AH gen lokusu	Gen sembolü	Gen adı	Kromozom	Kalıtım
AD1	APP	Amiloid prekürsor protein	21q21	Otozomal Dominant
AD2	APOE	Apolipoprotein E	19q13.32	Sporadik
AD3	PSEN1	Presenilin1	14q24.2	Otozomal Dominant
AD4	PSEN2	Presenilin2	1q42.13	Otozomal Dominant

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE), 34-kDa ağırlığında 19. kromozomda kodlanan astrositik bir proteindir. Bu genin E2, E3, E4 izoformları şeklinde 3 aleli bulunmaktadır. ApoE'nin merkezi sinir sistemindeki en önemli görevi; reseptörleri aracılığıyla kolesterolün nöronlara taşınmasını sağlamaktır. ApoE4 aleli AH açısından en önemli risk faktörü olarak görülürken, ApoE2'nin ise AH'ye karşı hastalıktan koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (56). AH olgularının yaklaşık %40'ında ApoE4 aleli belirlenmiştir. ApoE3 aleli ise genel popülasyonda en sık görülen formu olup, %60 oranında saptanmıştır. Bu gen aleli AH için risk oluşturmamaktadır (60).

Homozigot ApoE4 bulunanlarda AH riski 15 kat, heterozigot saptananlarda ise 3 kat arttığı görülmüştür (62). Ayrıca ApoE4 pozitif olan hastaların ApoE3 aleli bulunanlara göre çocukluk dönemlerinde daha zayıf kognitif performanslarının olduğu belirtilmiştir (63).

Amiloid Prekürsor Protein

Amiloid Prekürsor Protein(APP) hücre membran proteinini olup 21.kromozomda kodlanmaktadır. Bu protein önce β -Sekretaz sonra gama-sekretaz ile kesilerek β -amiloid proteinini oluşturur. Bu reaksiyonlar esas olarak beyinde gerçekleşir ve beyin omurilik sıvısına plazmaya göre daha fazla geçiş olur. β -amiloid 40 ($A\beta$ 40) en çok gözlenen proteindir. Fakat esas olarak beyinde amiloid birikiminde $A\beta$ 42 temel etkindir (64).

Normalde APP'nin hücre membranının dışına sarkan uç parçası kesilir fakat çevresel, hücresel yaşlanma ve genetik mutasyonlardan dolayı APP daha distalden kesilerek amiloid-beta 1-42 oluşumuna neden olur. Meydana gelen bu amiloid parçalara ayrılamaz ve oligomerize olarak birbirleriyle “beta-tabakası” şeklinde bağlantı oluştururlar. Beta tabakası oluşturan amiloid birikimleri sonunda çözünemez hale gelirler. Amiloid proteinlerinin plaklar içinde birikmesiyle BOS’a geçişte azalmaya bağlı olarak AH’lerde $A\beta$ 42’nin BOS değerleri normale göre azalmış olarak belirlenir (62).

Presenilin

Presenilin amiloid parçalanmasında görev alan gama-sekretazın aktif kısmına bağlanarak görev yapan proteinlerden biridir. Bu nedenle presenilin mutasyonlarında enzim aktivitesi değişir ve bunun sonucunda amiloid-beta 1-42 üretimi artar. Presenilin-1(PSEN1) 14.kromozomda, presenilin-2(PSEN2) 1. kromozomda kodlanmaktadır (65, 66). Ailesel AH vakalarının çoğunda presenilin mutasyonları etkindir. Bu mutasyonlardan en sık görüleni PSEN1 mutasyonudur ve genetik taramalarda %10’dan fazla oranda olduğu belirlenmiştir (56, 67). Genetik olarak etkileri belirlenen genlerin AH ile birlikteliği Tablo 2.4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Alzheimer Hastalığı tanımlanmış genetik bölgeler (67).

Kromozom	Kodlanan Gen	AH ile birliktelik (%)
21	APP	<1
14	PSEN1	1-5
1	PSEN2	<1
19	APOE	50

(AH: Alzheimer hastalığı, APOE: Apolipoprotein-E, APP: Amiloid prekürsör protein, PSEN1:presenilin 1, PSEN2:presenilin 2)

Çevresel Faktörler

Yaş

AH'de yaş en büyük risk faktörüdür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaşın artması ile hastalık insidansının belirgin arttığı görülmektedir. Yaş ile ilgili temel ikilem yaratan sorun ileri yaşın mı yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH'ye sebep olduğu sorusudur. Hastalık 65 yaşından önce %1'in altında bir oranda görülürken, yaşlanma ile prevalans hızlı bir artış göstermektedir. 85 yaş ve üzeri kişilerde ise AH prevalansı 3 kişiden birinde yani yaklaşık %33'lere ulaşır (68).

Cinsiyet

Yapılan çalışmalar AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmektedir (69, 70). Bu bulguları destekleyen başka bir çalışmada da 71 yaş üstü kişilerde AH prevalansının kadınlarda %16, erkeklerde %11 olduğunu göstermiştir. Cinsiyet farklılığının risk faktörü olarak kabul edilmesi aslında tartışmalı bir konudur. Bazı görüşlere göre belirlenen prevalans farklılığında kadınların yaşam süresinin daha uzun olmasının yanında, düşük eğitim düzeyi, hormonal etkenler, genetik ve sosyal faktörler rol oynadığı düşünülmektedir (71).

Ailede Demans Öyküsü

AH tanısı konulan bir kişinin çocukları, kardeşleri gibi birinci derece yakınları hastalıktan etkilenmiş bir yakını olmayana göre 3 – 4 kat daha fazla risk altındadır (71).

Düşük Eğitim Düzeyi

Alzheimer hastalığının insidansı düşük eğitim seviyesi olanlarda daha yüksek eğitim seviyesi bulunanlardan 1,5 kat fazla bulunmuştur (72). Bu durum kognitif birikim hipotezi (Beyin rezerv hipotezi) ile açıklanmaktadır. Buna göre AH patolojisinin herhangi bir evresinde eğitim seviyesi yüksek olan kişilerin, düşük eğitim seviyeli kişilere göre semptom çıkarma olasılığı daha düşüktür. Bu görüş kişilerin, beyin fonksiyon bozuklukları semptomlarını değişik eşikte ortaya çıkardıklarını ileri sürer. Bazı bireyler yaşadıkları sürece klinik olarak AH tanısı almaz, ancak beyinlerinde bu tanıyı koyduracak kadar patoloji bulunmaktadır. Yani AH olmayan bazı bireylerde amiloid plak ve nörofibriler yumak patolojisinin olması, bu bireylerin presemptomatik veya semptomatik, ancak belirlenememiş AH'leri olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak bu görüşe göre kişiler arasında beyin patolojilerini (plak ve yumaklar) tolere etmede ve klinik olarak ortaya çıkmasında farklılıklar vardır. Kognitif birikimi daha yüksek hastaların saptanabilecek kognitif gerileme veya klinik AH belirtileri gösterme olasılıkları daha düşüktür. Ayrıca daha çok kognitif birikim genelde daha fazla sinaps ve beyin ağlarının esnek kullanımına olanak verdiği için bu klinik gecikmeye zemin hazırlayabileceği düşünülmüştür (73).

Depresyon

Yapılan çalışmalarda yaşlı kişilerde depresyon görüldüğünde, ilerleyen süreçlerde AH gelişmesi açısından daha riskli olduğu ve hastanın takiplerinde dikkatli nöropsikoloji değerlendirme yapılması gerektiği bildirilmektedir. HBB ve depresyon birlikteliği olana kişilerle depresyonu olmayanlar karşılaştırıldığında AH gelişimi açısından depresyon eşlik eden grubun riskinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (74). AH major depresyonun eşlik etmesi hastada daha hızlı bir kognitif yıkıma sebep olur. Ayrıca otopsi incelemelerinde AH bulunan kişilerin hipokampuslerinde depresyonun olmadığı kişilere göre NP ve NFY daha belirgin bulunmaktadır (75, 76).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Klinik ya da subklinik kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde kognitif fonksiyonların daha kötü olduğu saptanmıştır (64). Hipertansiyon ve hipotansiyon,

dislipidemi, obezite, hiperhomosisteinemi, atrial fibrilasyon, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı AH için risk faktörü oluşturmaktadır (77-80). Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda genel görüş; özellikle hipertansiyon nedeniyle sırasıyla olmak üzere kan damarlarında harabiyet, protein ekstrasvazasyonu, nöronal hasar ve A β amiloid birikimi olmakta ve kognitif yıkımın belirginleşmesiyle AH riskinin arttığı yönündedir (81).

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), kognitif yıkım ile ilişkili olup kişinin yaşamı boyunca AH gelişme riskini arttırır. Yapılan çalışmalarda özellikle tip2 DM'si olan hastalarda AH riski yaklaşık iki kat artmış olarak belirlenmiştir. 55 yaşından büyük AH olan 824 kişide yapılan geniş örneklemli bir çalışmada, DM olanlarda ortalama 5,5 yıl sonunda AH görülme riski %65 olarak saptanmıştır. Ayrıca tip 2 DM hastalarında periferdeki insülini parçalamada görev alan insülin degrade edici enzim (IDE) A β 'nin klirensinde de görev almaktadır (62). A β ve insülin IDE için yarışmakta ve bu durum A β 'nin birikiminde rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada DM ve kognitif etkilenmesi olan ve hatta AH tanısı bulunan hastalarda antidiyabetik tedavilerin kullanılmasıyla, kognisyonda düzelme olduğu belirlenmiştir (64).

Down Sendromu

APP ve Down sendromunun ikisinde de 21.kromozomun etkin olması önemli bir saptamadır. Down sendromlu olan hastaların çoğunluğunda 40'lı yaşlarda AH'nın klinik ya da nöropatolojik bulgularına rastlanmaktadır (73, 82). Down sendromunun AH açısından çok yüksek risk olmasında muhtemelen APP'nin aşırı üretimi rol oynamaktadır. APP 21.kromozomda kodlanmakta ve Down sendromunda trizomiye bağlı olarak 3 kopya APP üretilmektedir. A β üretimine bağlı neden erken başlagıçlı Alzheimer Hastalığının geliştiğinin mekanizmalarından birinin bu şekilde olduğu ön görülmektedir (64). Down Sendromlu kişilerin tamamında demans gelişmese de demans prevalansının yaşamın altıncı dekadında %50'lerde olduğu tahmin edilmektedir (83).

Kafa Travması

Travmatik beyin hasarı (TBH) olanlarda beklenen sağkalım süresi anlamlı derecede kısalmıştır ve bu hastaların çoğunda yaşam kalitesini düşürecek düzeyde süregelen nörolojik ve psikolojik sekel saptanmaktadır. Kafa travmasından sonra nörodejeneratif olay geliştiği ilk olarak "boksör demansı" ile saptanmış ve sendromal düzeyde değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu sendromda boksörlerin kafalarına aldıkları tekrarlayan ciddi darbeler ile travmaya maruz kalarak sonrasında gelişen nörodejeneratif değişiklikler tanımlanmıştır (64). Günümüzde ise kafa travmasıyla oluşan bu sendrim “kronik travmatik ensefalopati” olarak adlandırılmaktadır (84). Travmatik olarak gelişen beyin hasarlarının AH gelişiminde en güçlü çevresel risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (85).

Ayrıca AH’de erken başlayan nöropatolojik değişikliklere genetik faktörler neden olarak gösterilmekle birlikte, çevresel faktörlerden kafa travması (86, 87), obezite, DM (88, 89) ve bilinen diğer vasküler disfonksiyolarında erken yaşta AH görülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (90-92).

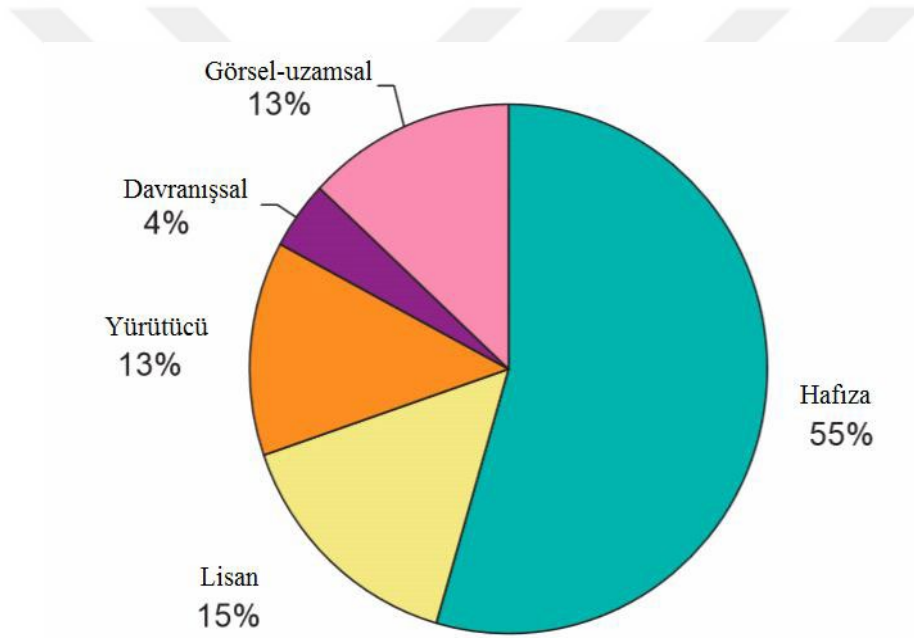
Koruyucu Faktörler

Genel olarak antienflamatuvar etkili çevresel faktörlerin AH gelişme riskini azalttığı düşünülmektedir. Serbest radikal gelişimini azaltan düşük kalorili diyetle beslenme gibi durumların, beyinde nörogenezi ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üretimini artırarak sağlıklı beyin yaşlanmasını sağladığı bilinmektedir (93). Ayrıca kognitif uyarımların ve yüksek eğitim düzeyinin de hastalıktan koruyucu nitelikte olduğu öngörülmektedir. Fiziksel egzersizinde AH’nin gelişimini azaltmakta ve hastalarda kognisyonda ilerleme sağladığı düşünülmektedir (64).

Klinik Seyir

Alzheimer hastalığı sinsi başlangıçlıdır ve özellikle hastalığın ilk evrelerinde tanısı zordur. İlk zamanlarda çoğu hastada çok az ve önemsiz derecede değerlendirilebilecek kognitif etkilenme görülmektedir. En sık belirtilen yakınma, insanların veya objelerin ismini hatırlayamama ile kendini gösteren epizodik hafıza kaybıdır. Hastalar genellikle uzak olaylardan ziyade yakın zamandaki olayları unutmaktan şikayet etmektedir. Bellek ve oryantasyon bozukluğu ile başlayan

yakınmaları genellikle sırasıyla görsel-uzamsal işlevlerde, dil ve matematiksel işlemlerde, praksi, içgörü-öngörü-planlama gibi frontal ve yürütücü işlevlerde yavaş ve ilerleyici bir süreç gözlenmektedir. Günlük yaşam aktivitelerinden daha karmaşık olan finans, araba kullanma ve alışveriş yapma gibi işler daha zor hale gelmektedir. İlk başlarda daha çok çaba ile bu işlevler yerine getirilebilirken zamanla başkasının yardımı ihtiyaç duyulmaya başlanmaktadır (94, 95). AH'da klinik seyir genellikle bellekte bozulma ile başlayıp diğer fonksiyonlarda bozulmaya ilerlese de her zaman bu şekilde görülmemektedir (96). Bazı hastalarda hastalığın erken evrelerinde bellek dışında başka alanlardaki bozulmalar daha belirgin olabilir (97). AH başlangıç semptomlarının gruplara dağılımı şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Alzheimer hastalığı başlangıç semptomu sıklığı (98)

Lisanda bozulma AH' nin en belirgin ikinci kognitif etkilenme alanıdır. Burada sözcük akıcılığın azalması tek başına olabilirken genellikle erken bellek sorunlarıyla birlikte olur. İlerleyen evrelerde ise çoğu hastada anomi ve belirgin kelime bulma sorunları, tereddüt etme ve nadiren parafaziler de görülmektedir. Hastalarda dil etkilenmesinde transkortikal sensoryal afazi denen period görülmekte olup, bu durumda anlama etkilenmiş ancak tekrarlama korunmaktadır. Klinikte progresif ilerleme sonucunda ise hem anlama hem de tekrarlamanın zayıfladığı

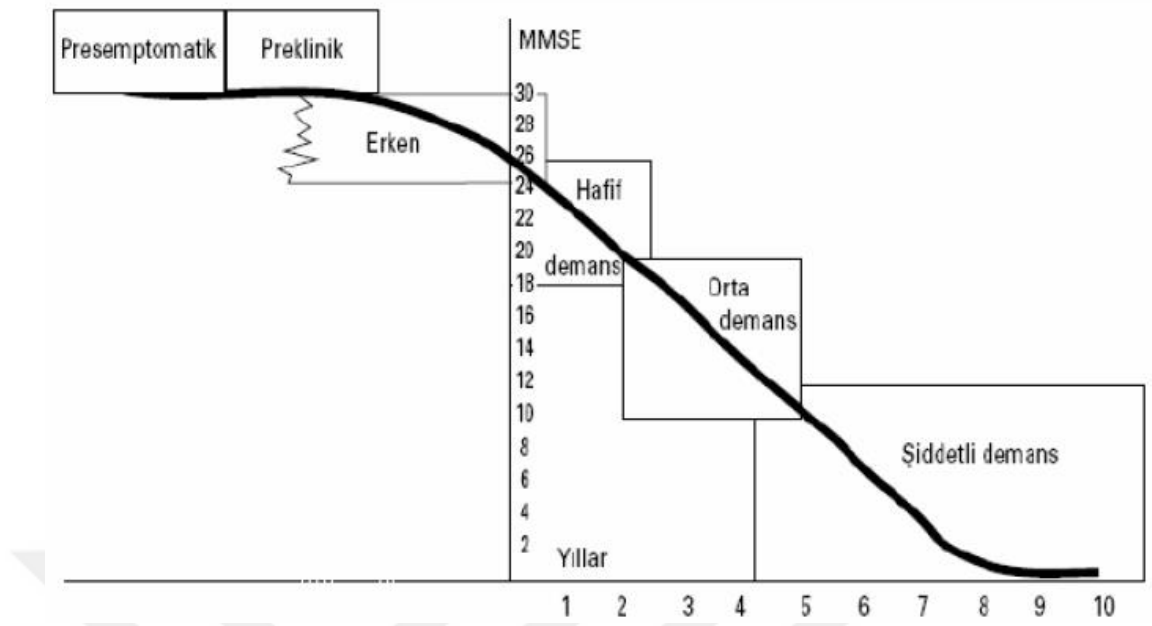
Wernicke afazisi ortaya çıkabilmektedir. AH olgularının ileri evrelerinde ise sonunda global afazi ve mutizm gelişmektedir (97, 99-101). Ayrıca AH' nda izlenebilen hızlı ilerlemenin en önemli kognitif prediktörünün dildeki defisitler olduğu gösterilmiştir (100).

Görsel-uzamsal işlevlerde bozulma; genellikle hastaların kaybolması veya yönlerini kaybetmesi ile kendini gösterir (102).

Yürütücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama ve soyutlamada bozulma), agnozi (nesneleri tanıma güçlüğü) ve apraksi (öğrenilmiş motor aktivitenin yapılamaması) gibi kognitif bozukluklar da AH'nin orta-ileri evrelerinde sıklıkla görülmektedir.

Alzheimer hastalığında klinikte görülen belirtiler beyinde etkilenen bölgelere göre ortaya çıkmaktadır. Dejeneratif süreçte genellikle ilk olarak hipokampus ve entorinal kortekste etkilenme görülür (103). Beynin bu bölgeleri bellek işlevinde etkin olan bölgeler oldukları için genellikle ilk etkilenen kognitif alan bellek olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın progresyonuyla ile dejenerasyon ön ve arka asosiasyon kortekslerine yayılım gösterir (104). Arka asosiasyon korteksi diğer adıyla temporoparietal korteks, karmaşık görsel-uzamsal becerilerde, ön prefrontal asosiasyon korteksi ise karmaşık dikkat ve yönetici işlevlerde rol aldığı için, zamanla ilgili alanlardaki etkilenmeyle bu beceri ve işlevlerde giderek kötüleşen bozulmalara sebep olur (104, 105). Yapılan çalışmalarda AH'na bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular saptanmadan 15-20 yıl önce başladığını ifade etmektedir. Buna dayanarak AH klinik olarak 6 gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

- 1- Preseptomatik Dönem
- 2- Preklinik Dönem
- 3- Erken 'şüpheli' Alzheimer Hastalığı
- 4- Hafif Alzheimer Hastalığı
- 5- Orta Dönem Alzheimer Hastalığı
- 6- Ağır Dönem Alzheimer Hastalığı



Şekil 2.2. Alzheimer hastalığının klinik evreleri (MMSE: Standartize Mini Mental Test)

Preseptomatik evrede, beyinde yavaş ilerleyen nöropatolojik değişiklikler vardır. Bu evrede kognitif veya davranışsal belirtiler, günlük aktivitelerde bozulma, kognitif performanstaki azalma gibi klinik bulgular uygulanan duyarlı testleri etkilemez ve sonuçlar normal olarak değerlendirilir. Preseptomatik evre, antemortem incelemelerde gözlenen ya da ölçülen; klinikte herhangi bir belirti bulunmazken AH'ye özgü lezyonların gösterildiği çalışmalar ile desteklenmektedir (6).

Preklinik evrede, hafızadaki bozulma günlük yaşamda fark edilememekle birlikte bu durumun ancak kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Bu evredeki hastalarda unutkanlık dışında karar verme güçlüğü de izlenebilir. Oluşan kayıplar günlük yaşam aktivitelerinde önemli bir etkilenme yaratmaz (106).

Erken 'şüpheli' Alzheimer evresinde, hastalarda SMMT değerlendirme puanları normal sınırlarda olmakla birlikte etkilenmeye başlamıştır. Hafif derecede unutkanlık, yeni şeyleri öğrenmede zorluk, konsantrasyon azalması, karar verme yeteneğinde bozulma, günlük, sosyal ve mesleki işlerde performans düşüklüğü görülmektedir. Kognitif fonksiyonlar normal sınırlardadır ancak hastalar hafif bellek problemlerinden yakınmaktadırlar. Bu evrede kişilikte hafif değişimler oluşabilir. Nöropatolojik hasarın demansa neden olabilmesi için eşik değeri vardır. Bu eşik

beyinde erken evrelerde başlayan patolojik olayların ilerleyerek kişinin günlük yaşam aktivitelerini bozması arasındaki zamansal çizgisidir (107).

Preklinik evre ile erken “şüpheli” alzheimer evresi arası HBB olarak adlandırılan döneme karşılık gelmektedir. Daha sonra ilerleyici kognitif yıkımla beraber amnezi, afazi, apraksi ve agnozi gibi klinik belirtilerin de daha belirgin hale geçtiği, günlük faaliyetlerinde belirgin olarak etkilenmenin görüldüğü hafif, orta ve ağır olarak hastalık dönemleri görülür (105). Hafif evre AH, genellikle fark edilebilir düzeyde hafıza kaybı, diğer kognitif fonksiyonlarda hafif bozulmalar, basit günlük yaşam aktivitelerinde normal veya hafif etkilenme, kompleks günlük aktivitelerinde ise azalma görülür. Bağımsız hareket edebilmede, sosyal ve entellektüel performansta belirgin kısıtlılıklar ortaya çıkmaya başlar. Bu dönemdeki hastalara gözlemci ya da danışman eşlik etmelidir. SMMT puanları genellikle 20–24 arası değişir. SMMT’nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olarak değerlendirilmiş ve ideal eşik değeri 30 puan üzerinden 23/24 olduğu saptanmıştır (108).

Orta derecede AH’de, hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hastanın orta evreye ilerlemesi ve ilerleyici bir şekilde başkalarına bağımlı düzeye gelmeleri ön görülmektedir. Bu dönemdeki hastalara danışmandan ziyade sürekli refakatçi gereklidir. Hastalar artık önemli derecede bellek bozukluğu, öğrenme, lisan fonksiyonlarında bozukluk, ileri düzeyde karar vermede güçlük ve belirgin günlük yaşam aktivitelerinde azalmanın eşlik ettiği, davranış problemlerinin de arttığı evrededir. AH orta evrede SMMT puanları 10–20 arasındadır (109).

Hastalığın ağır ve ileri dönemlerinde ise global ve ileri derecede kognitif alanlarda etkilenme ve davranış problemleri vardır. Hem yakın hem uzak geçmiş hafıza etkilenir, Konfüzyonlar, ajitasyonlar ve işitsel-görsel halüsinasyonlar daha da sıklaşmıştır. Hastayla kooperasyon oldukça sınırlıdır. Zaman, yer ve kişi oryantasyonları bozulmuştur. Üriner, fekal inkontinans gelişmiştir. Bu dönemde artık hastaya refakat etmek yetmeyebilir, bakım dönemine girilmiştir. Günlük yaşam aktivitelerinde ve temel ihtiyaçlarında tamamen bağımlı hale gelmişlerdir. Bu evre patolojik ve klinik olarak son dönemi ifade etmektedir. Ağır evredeki AH ölüm ön planda pnömoni, ürosepsis gibi enfeksiyonlara bağlı olmakla birlikte aspirasyon, pulmoner emboli veya yetersiz bakım gibi süregelen şekilde yatağa bağımlı ve

immobilize olmaktan dolayı görülebilen komplikasyonlar sebebiyle olmaktadır (96, 109, 110).

Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

AH tanısı için objektif değerlendirme sağlayan tetkik olmadığı için en önemli yol göstericiler anamnez ve klinikdir. Hasta ve hasta yakınından anamnez alınması önemlidir. Bilişsel değerlendirme yapılırken dil, sosyokültürel farklılıklar, alınan eğitim düzeyi, psikososyal altyapı mutlaka göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Mental durumun değerlendirilmesi, kognitif yakınması olanları değerlendirmede oldukça önemlidir. Bu amaçla klinikte sıklıkla değerlendirme testlerinden SMMT kullanılır. Kullanılan versiyonu genellikle 30 maddeden oluşan oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama, dil (adlandırma, tekrarlama, okuma, üç aşamalı komut, yazma) ve yapılandırma olmak üzere 6 aşamadan oluşur ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilen testdir (111). Yapılan değerlendirmeyle elde edilen 20-25 arasındaki değerler hafif, 19-10 arasındaki değerler orta, 0-9 arasındaki değerler ağır dereceli olarak kabul edilir. AH'da evrelendirmede kullanılabilen diğer bir ölçek ise Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR)dir. CDR evrelerinde 0, normal yaşlılığa; 0.5, hafif bilişsel bozukluğa (HBB); 1, erken(hafif) evre demansa; 2, orta evre demansa; 3, ileri evre demansı karşılamaktadır (112, 113).

Global Bozulma Ölçeği'nde(Global Deterioration Scale-GDS) ise evreler 1-7 arasındadır. Bu evrelere göre GDS1 herhangi bir yakınma ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS2'ye yaşla ilişkili bellek bozukluğu, GDS3'e ise Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) evreleri olarak değerlendirilmektedir. GDS 4-5-6-7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evrelerini derecelendirmektedir (114). CDR tüm demans sendromlarında evrelendirmede kullanılabılırken, GDS Alzheimer hastalığına özgüdür. Demansın ağırlığına göre evrelendirmede en belirleyici etken günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme derecesidir (115).

DSM-5 Kriterlerine göre AH'ye Bağlı Ağır ve Hafif Nörokognitif Bozukluk

Amerikan Psikiyatri Derneği ise 2013 yılında yeni DSM kriterlerine (DSM-5) göre Alzheimer hastalığına bağlı ağır ya da hafif nörokognitif bozukluk şu şekilde tanımlanmıştır (116):

A. Major ya da hafif nörobilişsel bozukluk için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

B. Bir ya da daha fazla bilişsel alanda gizlice başlayan ve yavaş ilerleyen bir bozulma vardır.

C.Aşağıda belirtildiği şekilde olası ya da olabilir Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

Majör nörobilişsel bozukluk için; aşağıdakilerden biri varsa olası Alzheimer hastalığı tanısı konur; yoksa olabilir Alzheimer hastalığı tanısı konmalıdır.

1. Aile öyküsünden ya da genetik test ile edilen bulgulara göre Alzheimer hastalığını açıklayacak genetik mutasyon vardı.
2. Aşağıdakilerden üçü de vardır:
 - a. Öğrenme ve bellekte bozulmanın yanı sıra en az bir bilişsel alanda daha gerileme olduğuna ilişkin açık kanıt(ayrıntılı öykü ya da bir dizi nöropsikolojik testlere göre)
 - b. Bilişsel alanda uzamış duraksama dönemleri olmaksızın sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme
 - c. Karma etiyolojiye ilişkin bir kanıt olmamalı (serebrovasküler hastalık ya da başka bir nörodejeneratif hastalık yoktur; bilişsel bozulmaya katkısı olan başka bir nörolojik, ruhsal yada sistemik hastalık yoktur)

Hafif Nörobilişsel bozukluk için; aile öyküsünden ya da genetik test ile edilen bulgulara göre Alzheimer hastalığını açıklayacak genetik mutasyon varsa olası Alzheimer hastalığı tanısı konur.

Aile öyküsünden ya da genetik test ile edilen bulgulara göre Alzheimer hastalığını açıklayacak genetik mutasyon yoksa ve aşağıdakilerden her üçü de varsa olabilir Alzheimer hastalığı tanısı konur.

1. Öğrenme ve bellekte gerileme olduğunun açık kanıtı vardır.

2. Bilişsel alanda uzamış duraksama dönemleri olmaksızın sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme
3. Karma etiyolojiye ilişkin bir kanıt yoktur.(serebrovasküler hastalık ya da başka bir nörodejeneratif hastalık yoktur; bilişsel bozulmaya katkısı olan başka bir nörolojik, ruhsal ya da sistemik hastalık yoktur)

D. Bu bozukluk serebrovasküler hastalık, başka nörodejeneratif hastalık, madde etkisi ile ya da başka bir ruhsal, nörolojik ya da sistemik hastalık ile daha iyi açıklanamaz.

DSM-IV te demans tanısı için, bellekte gerilemenin mutlaka olması ayrıca ek olarak agnozi, afazi, apraksi veya frontal lob işlevlerinden birinde etkilenme olması şartı vardı. DSM-5 te ise öncelikli olarak demans yerine nörobilişsel bozukluk ifadesi tercih edilmiştir. Bu değişiklik, belleğin korunup ön planda semantik ve davranışsal alanların etkilendiği klinik durumları da tanımlayabilmek amacıyla yapılmıştır. DSM-5'e göre nörobilişsel bozulma tanısı koyabilmek için belirlenen 6 bilişsel alandaki (karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, algısal motor işlevler, toplumsal biliş) etkilenmeler değerlendirilir. Bu alanlardaki hafif ve ağır bozulma kriterleri tanımlanmıştır. Ağır nörobilişsel bozukluk tanısı koyabilmek için hastanın en az bir kognitif alanda kendinin, yakınının ya da hekim tarafından belirgin olarak sorun yaşandığının görülmesi ve bu sorunun nörokognitif testlerle ve klinik değerlendirmelerle desteklenmelidir. Eğer sorun hastanın, bağımsız yaşamasına engel olabilecek düzeyde değilse hafif nörobilişsel bozukluk olarak tanımlanır (4).

Alzheimer hastalığı için klinikte kullanılan diğer tanı aracı ise Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Alzheimer Birliği (NIA / AA) tarafından 1984 yılından bu yana kullanılan ve 2011 yılında revize edilen kriterlerdir (117). Revize edilen yeni tanı kriterleri eski tanı kriterlerinden iki konuda ayrılmaktadır. Birincisi yeni tanı kriterlerinde Alzheimer hastalığının progresyonu 3 ayrı evre tanımlanmaktadır. Burada ilk evre(preklinik evre), kognisyonunda belirlenebilir bir değişiklik ya da etkilenme olmamasına rağmen beyinde patolojik değişikliklerin başladığı evredir. İkinci evrede (Alzheimer hastalığına bağlı HBB) kognisyonunda etkilenmeler görülmekle birlikte kişinin fonksiyonlarında ve günlük yaşam aktivitelerini tam bağımsız yerine getirebilmektedir. Son evrede ise günlük

aktiviteleri bağımsız olarak gerçekleştirebilme yetenekleri de etkilenmiştir. Eski rehberde ise Alzheimer hastalığı tanısı sadece son evreyi tanımlamaktaydı. Diğer dikkat çeken değişiklik ise yeni tanı kriterlerine biyomarkerların da eklenmiş olup daha doğru ve özellikle erken evrelerde tanı konabilmesi amaçlanmış olmasıdır. Bunlar da BOS'ta Aβ42 düzeyinde azalma, pozitif PET amiloid görüntüleme, BOS'ta tau protein düzeyinde artma, beyin MR görüntülemesinde medial parietal ve temporal (medial, lateral) atrofi, 18 FDG PET görüntülemesinde parietal ve temporal kortekslerde hipometabolizma başta olmak üzere araştırılmaktadır.

2011'de yayınlanan NIA-AA kriterlerinde AH demansı olan kişileri tanımlama ve sınıflandırmak için ise aşağıdaki terminoloji önerilmiştir (115).

- 1) Olası AH demansı,
- 2) Mümkün AH demansı
- 3) AH patofizyolojik sürecinin kanıtı olan kuvvetle olası veya olası AH demansı.

NIA-AA kriterlerine göre tanımlanan sınıflandırmada ilk ikisi klinikte kullanılırken, üçüncü sınıflandırma mevcut haliyle araştırma amaçlıdır.

NIA-AA Tanı Kriterlerine göre Olası AH Demansı

Kişi demans kriterlerini karşılamakla birlikte aşağıda tanımlanan özelliklere de sahiptir.

A. Sinsi başlangıçlıdır. Belirtiler aşamalı olarak başlamış ve bu ilerleme süreci aylar veya yıllar boyunca sürmüştür.

B. Gözlenerek elde edilen veya bildirilen bilişsel işlevlerin kötüleşmesi hakkında açık bir öykü vardır.

C. Başlangıçtaki ve en belirgin kognitif gerileme muayene ve anamnezde aşağıdaki kategorilerden birinde ön plandadır;

a. Amnestik prezentasyon:

AH demansının en sık görülen türüdür. Kognitif fonksiyonlarında öğrenme bozukluğu ve yakın zamanda edinilen bilgileri hatırlayamama şeklinde bozukluklar belirgindir. Ayrıca, en az bir başka bilişsel alanda da işlev bozukluğuna yönelik kanıt olmalıdır.

b. Amnestik olmayan prezentasyonlar;

Dil prezentasyonu: Muayenede en belirgin defisitler kelime bulmadadır, ancak diğer bilişsel alanlarda da etkilenmeler olmalıdır.

Görsel-uzamsal prezentasyon: En dikkat çeken eksiklikler; nesne agnozi, yüz tanımanın bozulması ve aleksia izlenmesidir. Diğer bilişsel alanlarda da etkilenmeler olmalıdır.

Yürütücü işlev disfonksiyonu: Burada da en çok etkilenen bilişsel fonksiyonlar yargılama ve problem çözmedir. Diğer bilişsel alanlarda da etkilenmeler olmalıdır.

NIA-AA Tanı Kriterlerine göre Mümkün AH demansı

Aşağıdaki belirtilen durumlardan birinde mümkün AH demans tanısı konulmalıdır.

A) Atipik seyir; Bu durumda AH demansı için bilişsel gerilemeye yönelik temel klinik kriterleri karşılamakla birlikte; bilişsel bozulma ani olarak başlamıştır ya da progresif olması beklenen bilişsel kötüleşmenin yetersiz öyküsü veya objektif bilişsel değerlendirme gösterilmektedir.

B) Etiyolojik olarak karışık prezentasyon; AH demansı için tüm temel klinik kriterleri karşılar, ancak geçici olarak bilişsel bozukluğun başlangıcı veya kötüleşmesi ile ilişkili olarak eşlik eden serebrovasküler hastalığın eşlik ettiği bir inme öyküsüne yönelik kanıtın vardır; veya birden fazla veya geniş enfarktların olduğu, şiddetli beyaz cevher hiperintensite yükünün bulunmaktadır veya AH bağlı demansın kendisi dışında Lewy cisimcikli demans özelliklerinin bulunması ya da başka bir nörolojik hastalık ya da bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere yol açabilecek nörolojik olmayan tıbbi komorbidite veya ilaç kullanımına yönelik kanıtlar bulunmaktadır.

Patofizyoloji

Alzheimer hastalarının beyinlerinin makroskopik incelemesinde beyin genelinde atrofi, sulkuslarda genişleme, özellikle parahipokampal girus olmak üzere giruslarda atrofi ve doku kaybından dolayı ventriküllerde genişleme görülür (104, 105). Mikroskopik bulgularında ise intrasellüler yerleşimli NFY, ekstrasellüler

yerleşimli senil plaklar (SP), granülovakuoler dejenerasyon, Hirano cisimcikleri, A β 'nın beyindeki damarlarda birikmesinden dolayı oluşabilecek amiloid anjiyopati, sinaps ve nöron kaybı, gliosis ve inflamasyon saptanmaktadır (103, 104). Alzheimer hastalığı kesin tanısında postmortem otopsi ile NFY ve SP'lerin patolojik olarak gözlenmesi gerekli olmakla birlikte tanı için yeterli değildir (104, 105). Çünkü, bu lezyonlar normal yaşlanmada ya da başka dejeneratif hastalıklarda da görülebilir. Alzheimer hastalığının kesin tanısı için bu iki lezyonun varlığının saptanması ve bunların belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarlarda oldukları da gösterilmelidir (104, 105).

İnsanlarda genellikle 60'lı yaşlardan itibaren neokortikal gevşek plaklar ve limbik NFY'ler gelişmeye başlar. Klinik ve anatomik bölgelerin tutulumuna yönelik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, SP'lerin ise nöritik veya sert plak halinde limbik sistemde görülmesinin AH için %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini belirlemiştir. Normal yaşlanmadan HBB ve AH'ye ilerlemenin patolojisinde nörofibriler yumaklar limbik sistemde birikip neokortekse geçişi ve burada yaygınlaşması, SP'lerin ise gevşek plaktan nöritik plağa doğru biçimini değiştirip limbik sistemde görülmeye başlaması şeklinde sıralanabilir (104, 105).

Amiloid birikimi

Amiloid plakların ana bileşeni 40-42 aminoasit içeren büyük bir membran proteini olan A β peptididir. 19. kromozomda kodlanan amiloid prekursor proteinin (APP) proteolitik enzimlerce kesilmesi ile oluşur. APP, β ve gama sekretazlar ile kesilir. Oluşan amiloid β , 40 veya 42 aminoasit içerir. 42 aminoasitlik olanı 40 aminoasit içeren peptide göre daha amiloidojeniktir. A β 40 monomerleri agreg olmaya eğilimlidir. Monomerler daha sağlam yapıdaki oligomerlere dönmekte ve ekstraselüler ortamda birikmektedir. Takiben diffüz plaklar halinde agreg olup nöritik plaklara dönüşmektedir. Amiloid birikimi arttıkça BOS amiloid düzeyleri düşer (118-120).

A β 'nın toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. A β polipeptidi serbestleştikten sonra kompleks konformasyonel değişikliklere uğrar, küçük soluble fragmanlardan ve oligomerlerden plak oluşturan fibrillere dönüşür. Fibril oluşumunun lokal mikroglia ve astrositleri aktive ettiği, bunlardan salınan

moleküllerin nöronlara toksik etki göstererek nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir (120).

Beyinde amiloidoz AH ile birlikte ya da AH olmadan ve Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı(EBAH)'a neden olacak şekilde oluşup, yerleşebilir. Serebral amiloidoza neden olan mutasyonlar APP'nin beta-amiloid bölgesinde kümelenmişken, EBAH'a neden olan ise transmembran bölgesindeki gama sekretazın kesim alanında kümelenmiştir (121).

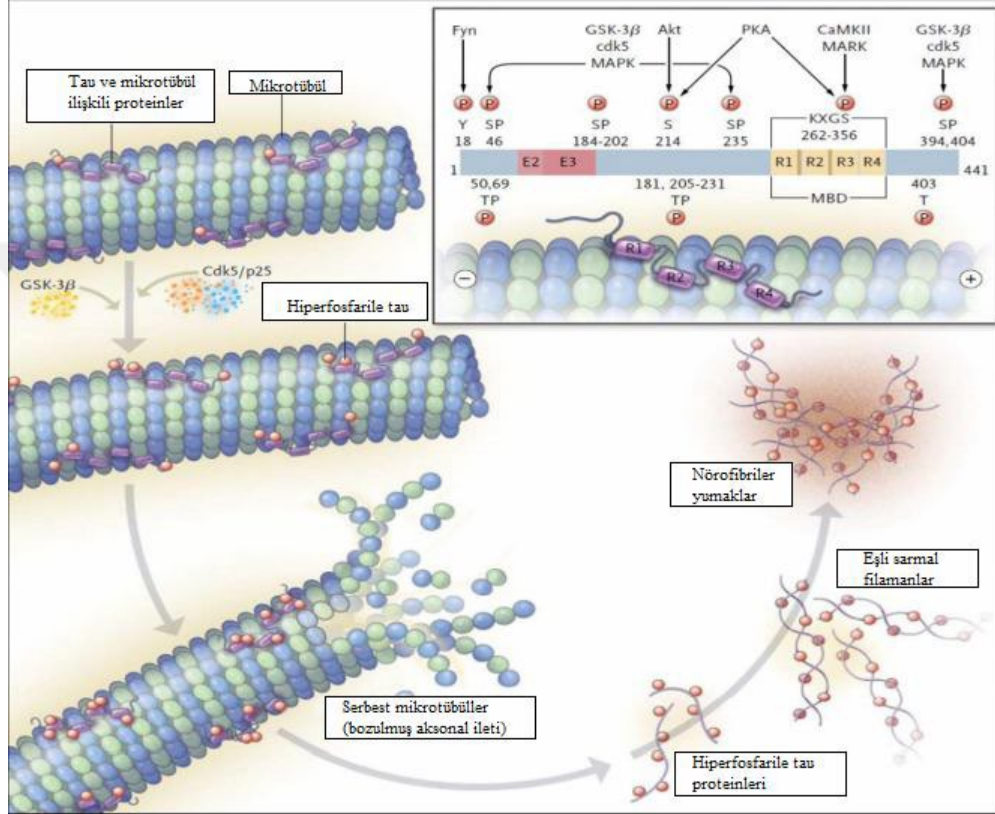
Yapılan çalışmalara göre A β 'nın katabolizmasında insülin degrading enzim, neprilysin ve endotelin konverting enzim gibi birçok enzimde sorumludur (120, 122). Amiloid birikimini takiben ise tau agregasyonu başlar (118).

Tau Hiperfosforilasyonu ve Nörofibriler Yumak Oluşumu

Tau fizyolojik süreçlerde mikrotübül stabilizasyonu yapmaktadır. Hücrenin yapısal olarak sağlamlığını sağlayan aksonlarda bulunan çözünür bir proteindir. Mikrotübüller arası çapraz bağları oluşturur. AH ve taupatiler adı verilen bir grup nörodejeneratif hastalıkta mikrotübül stabilizasyonu bozulur. Tau hiperfosforile olur ve agregate olarak çözünemez hale gelir. Bu çözünemez yapı filamentöz inklüzyonlar olarak piramidal nöronlarda nörofibriler yumakları oluşturur (123). Yumaklar sitotoksik etkilidir ve aksonal transportun bozulmasına sebep olurlar (118). 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.

AH'nin diğer nöropatolojik bulgusu olan NFY temel olarak anormal fosforile tau proteinlerinden oluşmaktadır. Tau proteinleri mikrotübüllere bağlanan normal aksonal bir proteindir. Bu proteinin mikrotübüllerin bir araya gelmesi ve stabilize olmasında önemli rol oynamaktadır (124). A β ve tau proteinleri arasındaki ilişki ise tam olarak belirlenememiştir. A β birikimini takiben değişen iyonik hemostaz ve oksidatif stresin tau proteininin fosforilasyon düzeyini ayarlayan fosfatazlar ve kinazlar arasındaki dengeyi değiştirdiğine ve öylece hiperfosforilasyona, mikrotübüllerden ayırılmasına, anormal birikime, polimerizasyonla yumak oluşumuna ve sonuçta da sinaptik disfonksiyon ve aksonal kayba yol açtığı düşünülmektedir (125, 126).

Nörofibriller yumaklar amigdala, hipokampus, parahipokampal ve temporal bölgelerde bulunurken, nöritik plaklar ön planda temporal, frontal ve parietal lobların neokorteksinde yerleşmektedir. Bu durum patolojik değişikliklerin bölgesel seçiciliğini kanıtlamaktadır (127). Tau hiperfosforilasyonu ve NFY oluşum şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı: Tau proteininin glikojen sentaz kinaz 3β (GSK-3β), siklin-bağımlı kinaz (cdk5) tarafından hiperfosforilasyonunun mikrotübüllerin serbestleşmesi ve sonrasında tau proteininin ayrılarak ikili sarmal filamanlar şeklinde agregasyonu ile sonuçlanması (128)

Nörovasküler Hipotez

Nörovasküler hipotez disfonksiyonel kan damarlarının, besin maddelerinin nöronlara ulaştırılması ve Aβ'nın beyinden uzaklaştırılmasında azalma yoluyla kognitif disfonksiyona yol açtığını öne sürmektedir (129). Bu serebrovasküler değişimler vasküler diferansiyasyon geni MEOX2'nin down regülasyonu ile başlatılabilir ve serebral mikro damarların kaybı, beyinden Aβ plaklarının

uzaklaştırılması ve serebral kan akımında azalma ile sonuçlanabilir (130, 131). Yapılan çalışmalarda iskemi ile beraber serebrovasküler patolojinin, APP salınımında artışı takiben A β depolanması ile sonuçlandığı gösterilmiştir (132, 133).

Alzheimer hastalığında ayrıca çeşitli nörotransmitterlerde değişiklikler meydana gelir. Bunların içinde asetilkolin en önemlisidir. Çünkü asetilkolin normal bellek işlevlerinde temel bir role sahiptir. Bazal ön beyindeki Meynert çekirdeği normalde bütün korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlamaktadır. Meynert çekirdeğinde yukarıda anlatılan patolojik değişiklikler sonucunda kolinerjik nöron kaybı meydana gelir. Böylece sürdürülmesinde kolinerjik innervasyonun önem taşıdığı öğrenme ve bellek işlevleri etkilenir. Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterlerde de kayıp vardır ve bu kayıpların AH' deki diğer kognitif bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (134).

Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, ölçümü in vivo olarak yapılan ve patofizyolojik olaylarla ilişkili olarak hastalığa özgü özellikleri yansıtan fizyolojik, biyokimyasal ya da anatomik olabilen parametrelerdir. Önceleri biyobelirteç ifadesi ile sadece sıvı analizleri tanımlanırken artık hem sıvı örneği hem de görüntüleme yöntemlerinden bahsedilmektedir (117). AH patofizyolojisini tanımlamaya yönelikte birçok biyobelirteç geliştirilmeye çalışılmıştır (135).

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (National Institute on Aging-NIA) kriterlerine göre AH için ideal biyobelirtecın şu kriterlere uyması gerekmektedir;

1.Santral sinir sistemi patofizyolojisinin belirgin özelliklerini tanımlamalı ve nöropatolojik olarak doğrulanmış olgularda geçerliliği sağlanmalıdır.

2.AH tanınmasında duyarlılığının en az >%85, diğer demanslardan ayırt etmede ise özgüllüğünün >%75 olmalıdır.

3.Alzheimer hastalığını modifiye edici tedavilerin yararlarını belirleyebilmelidir.

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

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

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nün tüm bu kriterlerini karşılayan biyobelirteç bulunamamıştır. Ancak AH oluş mekanizmalarını anlama, erken tanı koyma ve tedavi etkinliğini takip etmede kullanılabilecek bazı biyobelirteçler ön plana çıkmıştır.

AH'de kullanılabilecek biyobelirteçler A β birikim (amiloidoz) belirteçleri ve nörodejenerasyon belirteçleri olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Birinci grup içinde BOS A β 42 düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntülemeye serebral amiloid yükünün artması bulunmaktadır.

1- BOS içinde düşük A β 42'nin, A β 'nin plaklar içinde birikmesi sonucunda BOS'ta azalma olduğu öngörülmektedir. Biyobelirteç olarak A β 42, %86 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

2- PET Amiloid görüntülemesi ile in vivo olarak amiloid birikimini gösterilebilmektedir. Bu konuda üzerinde en çok çalışma yapılmış amiloid bağlayan ligand Pittsburg bileşenidir (PIB). AH'de genellikle prefrontal korteks, prekuneus ve posterior singulat alanlarında PIB tutulumu görülmektedir. Amiloid birikimi AH'de en erken evrede ortaya çıkan patolojik özelliklerden birisi olduğu için erken tanı da tercih edilmektedir. AH'de PIB tutulumu %95-100 gibi yüksek oranda saptanabilmektedir (136).

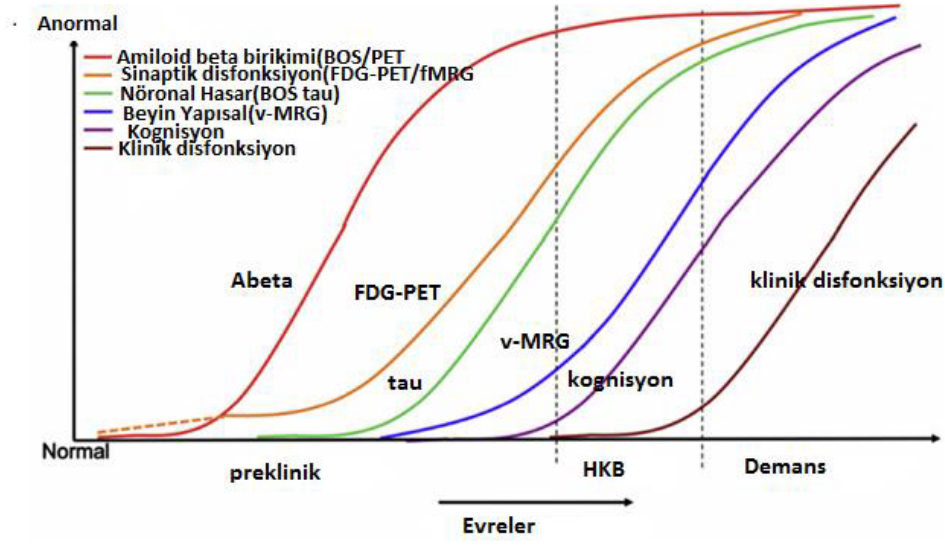
İkinci grup ise nörodejenerasyonu gösteren BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, sinaptik disfonksiyonu yansıtan FDG-PET ile posteriyor singulat, prekuneus ve temporopariyetal hipometabolizma, nörodejenerasyonu yansıtan yapısal MR görüntülemeye medyal temporal, paralimbik ve temporopariyetal atrofidir (137).

1. BOS içindeki tau proteini; nöronal hasar ve dejenarasyonun yoğunluğu hakkında ipuçları sunar. Ancak total tau inme ve Creutzfeldt-Jacob hastalığında da yüksek oranda görülür. Spesifik olmaması nedeniyle tek başına AH tanısında yeterli değildir. Ancak yine de yapılan çalışmalarda AH ayırımında %81 duyarlılık ve %91 özgüllük ile sonuç verdiği gösterilmiştir (138).

2. Fosforile tau ise beyin içindeki nörofibriler yumakları yansıtır. Bu belirteç de AH dışında diğer nörolojik hastalıklarda nörofibriler yumakların çok görülmemesi nedeniyle AH'ye özgü bir belirteç olarak %81 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahiptir (138).

3. Manyetik rezonans görüntüleme(MRG); kortikal atrofinin ilerlemesi nörodejenerasyonun önemli göstergelerindendir. AH'de hastalık ilerledikçe hipokampal ve entorinal korteks atrofisi daha belirgin hale gelmektedir. Hipokampal atrofi oranları AH için %3-6 iken normal yaşlılarda bu oran %0.3-2.2 oranındadır. Yine tüm beyin hacmi ya da ventrikül hacmindeki değişikliklerde AH klinik olarak ilerlemesine uyumlu olarak değişen göstergelerdir (139).
4. FDG-PET; serebral kortikal metabolizmanın değerlendirilmesini sağlamakla birlikte; özellikle sinaptik aktiviteyi göstermektedir. 18-Florodeoksiglikoz (FDG) kullanılarak yapılan PET çalışmalarında, AH'de sağlıklı kontrollere göre özellikle posterior singulat, temporopariyetal korteks ve precuneusta anlamlı olarak glukoz metabolizmasında azalma belirlenmiştir. Beynin hangi bölgesinde glikoz metabolizmasının azaldığı o bölgedeki sinaptik etkilenmesi ve nöronal dejenerasyonu konusunda yol gösterici olur. Duyarlılığın %94 iken özgüllük değeri %73-78'dir (140).

Bu belirteçler genellikle belirli bir sıralamayla anlamlı olarak pozitif hale gelir. Amiloid artışını gösteren belirteçler daha önce pozitifleşirler ve preklinik evre boyunca birikimlerini arttırarak yaklaşık 10 yıl içinde en yüksek düzeye ulaşırlar. Nörodejenerasyon belirteçlerinden ise öncelikle FDG-PET, ikinci olarak BOS tau ve son olarak da yapısal MRG pozitifleşir. AH tanısında kullanılabilen biyobelirteçlerin hastalığın evrelerindeki seyri şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. AH tüm evrelerde biyobelirteçlerin zamansal seyri (137)

(BOS: Beyin omurilik sıvısı, **FDG-PET**: Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emüsyon Tomografi, **fMRG**: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, **HKB**: Hafif kognitif(bilişsel) bozukluk, **MRG**: Manyetik rezonans görüntüleme, **v-MRG**: Volumetrik manyetik rezonans görüntüleme)

2.3. Alzheimer Hastalığı ve Hafif Bilişsel Bozuklukta Görüntüleme Yöntemleri

AH tanısında görüntüleme yöntemleri uzun zamandır yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Özellikle beyin MR ve bilgisayarlı tomografi(BT) Alzheimer hastalığı ayırıcı tanısında sıklıkla tercih edilmektedir. HBB tanısında ise görüntüleme yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve bu konuda henüz görüş birliği oluşmamıştır. Dünya’da yaşlı nüfusun artması ve bu yaş grubunda HBB tanısına sık rastlanması sebebiyle özellikle tanıya yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Tanıda kullanılabilecek biyobelirteçlerden ise noninvaziv olmasından dolayı görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır.

AH ve HBB düşünülen hastalarda uygun koşullarda değerlendirme; öncelikle nörokognitif ve psikiyatrik açıdan detaylı incelenerek ve tıbbi özgeçmiş, kullanılan ilaçlarda göz önüne alınarak yapılan bilişsel süreçleri de içeren ayrıntılı bir tanı süreci gerektirmektedir. Nörogörüntüleme yöntemleri ise tanı sürecinin tamamlayıcı bir parçası olarak kullanıldığında, klinisyene önemli verileri sunma potansiyeline sahip belirteç haline gelmektedir. (141, 142)

AH’nin kesin tanısı için halen histopatolojik doğrulama şarttır. Bu nedenle beynin durumu hakkında otopsi haricinde bilgi sahibi olmamızı sağlayan

görüntüleme bu noktada önemli rol oynamaktadır. HBB durumunda ise postmortem çalışmalarda AH benzeri bazı veriler elde edilmekle birlikte, henüz kesin tanı mümkün olmamaktadır. Bu nedenle görüntüleme ile elde edilecek verilerin yol gösterici olması bu yöntemlerin önemini arttırmaktadır. Ayrıca HBB'ye neden olan patolojinin belirlenmesi önemli bir prognoz göstergesidir (34).

Nörogörüntülemenin avantajlarından birisi de HBB ve AH preklirik öncülerinin ortaya çıkarılmasında önemli bilgiler sunmaktadır (143). HBB'nin AH öncülü olarak görülmesi ve hastalığın progresyonun önceden belirlenmesi klinik açıdan önemlidir. Erken tanınması halinde hastalık modifiye edici tedavilerin de ulaşılabilir olması halinde oldukça kritik bir öneme sahip olacaktır. Bu yönde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. HBB progresyonu çalışmalarda genelde AH lehine gibi görünse de son dönemlerde yapılan bir meta analizde HBB olan hastaların 10 yıl geçmesine rağmen büyük çoğunluğunun AH' ye ilerlemediği görülmüştür (144).

HBB ve AH tanısında kullanılabilen nörogörüntüleme yöntemleri yapısal ve moleküler olmak üzere 2 grupta sınıflandırılabilir. Yapısal beyin görüntüleme incelemeleri, demans değerlendirilmesinde tanıyı netleştirmek için tekrarlanabilir özellikte de olması nedeniyle genellikle kullanılmaktadır. Daha özelleşmiş olan moleküler görüntüleme incelemeleri ise genellikle özellikli hastalarda ek tanısal bilgi ihtiyacında tercih edilmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Birleşik Krallık'ta yayınlanan ulusal kılavuzlarda ise demans tanısı düşünülen tüm hastalara yapısal ve moleküler nörogörüntüleme yapılması önerilmektedir (145). Yapısal görüntüleme yöntemleri olarak beyin BT ve MRG, moleküler görüntüleme yöntemleri olarak amiloid ve tau proteinleri için PET tarama, beyin FDG PET tarama tercih edilmektedir (146-148).

2.3.1. Yapısal Görüntüleme

Alzheimer hastalığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri beyin BT ve MRG'dir. BT ile kısa süre içerisinde çekim yapılarak, milimetrik kesitlerde yüksek çözünürlükle beyin dokusu incelenebilir. Gri ve beyaz cevher ayrımı kısıtlı olarak yapılabilse de akut dönemde kanama ya da sıvı birikimleri göstermede etkili bir yöntemdir. MRG ise BT ye göre daha yüksek doku

kontrastlanması sağlaması nedeniyle beyin dokusunun daha ayrıntılı incelenmesine olanak sağlar (149). MRG'nin BT'ye göre en önemli dezavantajı 30-60 dakika kadar süren çekim süresinin uzunluğudur (150). BT ve MRG ile görüntüleme beyin nöroanatomik yapılanmasını inceleme olanağı sağlar. Bu görüntüleme incelemeleri özellikle etyolojide rol alan beyinde kitle, hematoma, abse yapılanması gibi lezyonların belirlenmesinde rol oynar. Bunun yanı sıra AH'de HBB'ye göre daha belirgin olmak üzere kortikal atrofinin dağılım ve derecelendirmesinde önemli veriler sunar. Tanıyı destekleyici bilgiler edinilebilir. Değerlendirmede izlenen sulkuslarda genişleme ve kortikal atrofi hem normal yaşlılıkta hem de demansiyel süreçlerde gözlenir. Ayrımında volümetrik ölçümlerle atrofinin kantitatif değerlendirilmesi yapılabilir. AH da normal yaşlılara göre ortalama üç kat daha fazla kortikal atrofi görülür (151). AH'de görüntülemelerde beyinde genellikle beklenen görünüm hipokampusu da kapsayan medyal temporal lobların erken asimetrik atrofisinin ön planda olduğu global atrofidir (152).

Volümetrik yapılan ölçümlerde ise hipokampus ve entorinal kortekste gözlenen atrofi diğer demans nedenlerinde de görülebileceğinden AH için sensitiftir fakat spesifik değildir (153, 154)

HBB evresinde ise yapısal beyin MRG'de herhangi bir anormallik görülmemekle birlikte (155), hipokampus ve entorinal kortekste atrofi sık eşlik eden bir MRG bulgusudur (156). Amnestik HBB vakalarından AH'ye progrese olanlarda hipokampus ile inferior ve orta temporal gyrusta atrofilerinin belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda dikkat çeken başka bir bulgu da AH'na ilerleyen HBB olgularında hızlı gri madde hacminde azalmadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, hipokampal ve parahipokampal atrofi ve gri madde hacmindeki azalmanın preklinik evrede AH'ye ilerlemeyi öngören veriler olabileceğini belirtmektedir (157).

Amerikan Nöroloji Akademisi, bilişsel işlevlerde bozukluk saptanan tüm hastalara demansın klinik değerlendirmesinin bir parçası olarak Beyin BT ya da MRG'den en az birinin uygulanmasını önermektedir (158).

Normal yaşlı bireylerden AH'ı ayırmada spesifitesi ve sensitivitesi yaklaşık olarak %80 oranındadır. Yapılan çalışmalarda erken AH evresinde hipokampus hacminin %10, orta evrede %20-%30, ileri evrede ise %30'dan fazla azaldığı belirlenmiştir (120).

Yapısal görüntüleme yöntemleri ile HBB ve erken evre AH'da yeterli veri elde edilemediği için moleküler görüntüleme özellikle kliniğin ilk evrelerinde daha da önemli rol oynamaktadır.

2.3.2. Moleküler Görüntüleme

Moleküler görüntüleme ile patofizyolojik değişiklikler normal ve etkilenmiş beyin dokusunda spesifik ve non-spesifik moleküllerle ölçüm sağlanır. En önemli moleküler görüntüleme teknikleri Single pozitron emisyon(SPECT) ve PET'dir (159).

SPECT görüntüleme ile perfüzyon incelemeleri yapılır. Bu incelemeler temporal, parietal ve posterior singulat alanlarda azalmış serebral kan akımını gösterir. SPECT'de hipokampus ve temporoparietal bölgede azalmış kan akımı izlenmesi, Pozitron emisyon tomografi (PET) ile bilateral temporoparietal hipometabolizma görülmesi; hem muhtemel hem de olası AH tanısını destekler niteliktedir (160). Erken dönemde bilişsel bozukluğu olan hastalarda, bilişsel kaybın normal yaşlanma sürecinin bir belirtisi olma ihtimali ve bu dönemde birçok ayırıcı tanının olması nedeniyle, hastalığın özellikle erken dönemlerinde tanısal sürecin yönetimi oldukça zor olabilmektedir. Bu durumlarda beyin FDG PET görüntüleme fayda sağlayabilmektedir. Beyin FDG PET glial hücrelerin glukoz alımını ölçerek sinaptik disfonksiyonun belirlenmesini olanak tanır(161).

Beyin FDG PET'in normal sonuçlanması nörodejeneratif hastalık tanısını büyük olasılıkla dışlar. Pozitif FDG PET sonucunda ise tutulum paterninde ise temporoparietal, posterior singulat ve frontotemporal bölgede ise ve yönelim anterior, asimetrik veya her ikisi ise elde edilen bu görüntü AH tanısını destekler (162). HBB'de kısıtlı çalışma olmakla birlikte limbik sistemde özellikle posterior cingulat kortekste, parahipokampal giruslarda ve temporal loblarda bilateral glukoz hipometabolizması dikkat çekmektedir (163). AH'de ise bu bölgelere ek olarak prefrontal, inferior parietal lobda ve orta temporal giruslardan posterior cingulat kortekse kadar ileri düzeyde hipometabolizma izlenmektedir (164).

Silverman ve ark'nın yaptığı bir çalışmada AH grubunda 97 hastanın 91'inde PET ile doğru tanı almışken (duyarlılık %94) AH olmayan grupta ise 41 hastanın

30'unda PET görüntülemesinde AH olmadığı doğru olarak gösterilebilmiştir (özgüllük %73) (165).

Geniş kapsamlı yapılan bir meta analiz çalışmasında AH'nin tanısında FDG-PET kullanımının duyarlılığı %91, özgüllüğü %86 olarak belirtilmiştir. Bu analiz sonucunda klinik kılavuzlar, MRG, BT, SPECT ve biyobelirteçler gibi diğer tanı yöntemlerine göre FDG-PET'in tanı doğruluğunun daha yüksek olduğunu görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar FDG PET'in AH tanılı hastaların, sağlıklı kişilerden ve demansa yol açabilen diğer nedenlerden ayrılmasında kullanılabileceğini belirtmiştir (166).

Klinik olarak kullanılan ve son dönemde geliştirilmiş başka bir görüntüleme yöntemi de A β ligantları için kullanılan PET'tir (167). Klinik kullanım için 3 ligant (Florbetapir, Florbetaben ve Flutemedamol) tercih edilmektedir. Bu ligantlar özellikle kortikal amiloidoz için oldukça yüksek afiniteye sahiptir (168). Bununla birlikte amiloid PET görüntülemenin, hastalığı belirleyici olmaktan ziyade tanıyı dışlayıcı özelliği daha ön plandadır (169). Çünkü beyindeki amiloid varlığı AH tanısı için gerekli ancak yeterli bir şart değildir. Bilişsel bozukluğu olan ama negatif amiloid PET sonucu olan bir hastanın AH olma olasılığı düşüktür. Diğer yandan 60 yaş üstü bilişsel işlevleri normal sağlıklı yaşlıların %35'inden fazlasında amiloid PET tarama sonucu pozitifdir (170). Yaş ilerledikçe beyin amiloidoz oranı artmaktadır. Bu nedenlerden amiloid PET görüntüleme genellikle erken başlangıçlı AH'de tercih edilmelidir. Ülkemizde ise uygulaması yaygın değildir. Bilişsel durumun değerlendirilmesinde ise yapısal görüntüleme yöntemlerinden beyin MRG ve beyin FDG PET, amiloid görüntülemeden daha ön plandadır.

Prospektif çalışmalarda SPECT, FDG-PET görüntülemeden daha düşük sensitiviteye ve demans alt tiplerinin ayırıcı tanısında farklı oranlarda spesifite ve sensitivite değerleri bulunmuştur (171, 172).

HBB'nin AH'ye progresyonun araştıran çalışmalarda moleküler görüntüleme yöntemleri arasında sensitivite ve spesifite açısından tam olarak üstünlük belirlenememiştir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada HBB olan ve hipokampal atrofi, FDG-PET de temporoparyetal hipometabolizma ve BOS amiloid açısından pozitif olan hastalarda takipte AH gelişim sıklığının değişken olduğu, diğer yandan

tüm testlerin negatif olduğu hastaların da hiçbirinde demans gelişmediği görülmüştür (173).

Normal yaşlanmayla ortaya çıkabilen bilişsel değişikliklerin HBB ile karıştırılabilir olması, HBB' nin öncelikle Alzheimer Hastalığı olmak üzere demansa ilerleme riskinin yüksek olması ve bu süreci uygun müdahaleler ile yavaşlatmak, durdurmak hatta etiyolojisine göre geri döndürebilmek mümkün olduğu için son çalışmalar HBB'yi erken dönemde tespit etmeye yönelmiştir. Bu konuda özellikle toplumumuzda yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu grupta yapılacak biyobelirteç ya da görüntüleme yöntemleriyle erken tanı çalışmalarının literatüre katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda HBB ve AH tanısında en erken bulgu verebileceğini düşündüğümüz 18 FDG PET/BT ile olgularımızı değerlendirerek bu konuda literatüre ışık tutmaya ve toplumumuzdaki hastaların klinikleriyle ilişkisini incelemeye çalıştık.

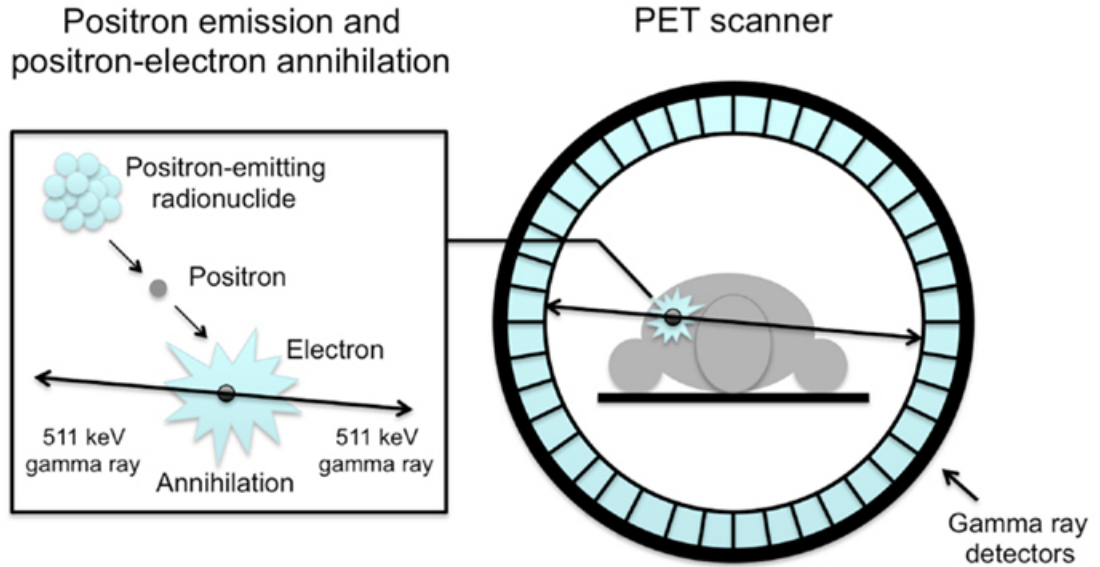
18-FDG PET(18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi)

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayan radyonüklidler aracılığıyla vücuttaki çeşitli metabolik ve biyokimyasal reaksiyonların ölçümlenebildiği görüntüleme yöntemidir. Yapısal özelliklerden ziyade fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yöneliktir. Bu PET görüntülemeyi diğer yöntemlerden ayıran en önemli özelliklerden birisidir. Metabolik aktivite izlenebildiği için PET görüntüleme yöntemi 'metabolik görüntüleme' olarakta adlandırılmaktadır (174).

Nükleer Tıp'ta kullanılan PET ve diğer görüntüleme yöntemlerinde radyonüklidler tek başlarına ya da biyolojik moleküllere bağlanarak kullanılmaktadır. PET ise isminden de anlaşılacağı gibi beyindeki metabolik olayları izlemek için pozitron kullanır. Bu pozitronlar stabil değil, yayıcı özelliktedir. Ayrıca bu elementler genellikle atom numarası düşük, yarı ömrü oldukça kısa olanlar tercih edilmekte ve yapay olarak elde edilmektedir. Bu radyonüklidler vücutta temel yapı taşları olan karbon, oksijen, azot gibi elementleri içerirler ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranırlar. Radyonüklidlerden genellikle ¹⁵O(oksijen), ¹³N(nitrojen), ¹¹C(karbon), ¹⁸F(flör) kullanılmaktadır. Flör aslında insan vücudunun temelinde olan bir element değildir, ancak hidrojen atomu veya hidroksil iyonu(H-) ile kolayca yer değiştirebilmesi nedeniyle sık tercih edilmektedir. Ayrıca

bu elementler içerisinde diğerleri ile karşılaştırıldığında yarı ömrü en uzun olan Flor-18 (^{18}F)dir. Pozitron(β^+), elektronla aynı kütleye sahiptir fakat elektronun aksine pozitif değerlikli bir parçacıktır. Pozitron emisyonu reaksiyonunda bir proton nötrona dönüşür ve ortama bir adet nötrino (ν) ile pozitif yüklü bir elektron yani pozitron (β^+) salınır. Nötrino kütsüz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla oldukça zayıf etkileşime giren yükü olmayan bir parçacıktır. Bu reaksiyonda meydana gelen pozitronun ise ömrü çok kısadır ve enerjisine bağlı olarak ortamda 2–7 mm ilerledikten sonra ortamdaki bir elektronla birleşerek yok olur (175).

Yok olma olayından sonra elektron ve pozitron, $E=mc^2$ formülüne göre sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 keV enerjili zıt yöne hareket eden iki adet foton haline gelirler. Bu olay annihilasyon (yok olma) olayı olarak adlandırılırken, oluşan fotonlara da yok-olma fotonları denir. Çekirdekten pozitron yayılmasını izleyen bu annihilasyon olayı 2 nano saniye gibi oldukça kısa bir sürede gerçekleşir (176). PET görüntülemesinin temel dayanak noktası her bir annihilasyon olayında oluşturulan ve zıt yönde hareket eden gama fotonlarıdır. Annihilasyon olayı şekil 2.5’de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Pozitron annihilasyon olayı ve PET görüntülemesi (PET: Pozitron Emisyon Tomografisi)

PET taramasında, hastaya uygulanıp vücutta dağılımını tamamlayan radyonüklidden çıkan pozitronun annihile olmasıyla aralarında 180° açı bulunan 511

keV'lik gama fotonu çiftlerini belirlemek üzere, dedektör halkaları hastayı çevreleyecek şekilde yerleşmiştir. 180° açı ile yerleşmiş dedektör çiftleri, tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydeder. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda olarak izlenir. Elde edilen veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenilerek tomografik PET görüntüleri elde edilir. Radyonüklidden çıkan emüsyonları algılayan bu özel dedektörler transmisyon görüntüleme yapmak için genellikle X-ışını tüpü içermektedir. Böylece PET çekimi esnasında aynı anda X-ışın transmisyon tomografi görüntülemesi de yapılmaktadır. Kombine PET/BT olarak da isimlendirilen bu sistemlerde aynı bilgisayar ekranında emisyon ve transmisyon görüntüleri yani tomografik görüntüleme ile PET görüntüleri birleştirilmekte ve bu “füzyon” anatomik olarak daha doğru ve net bir görüntüleme sağlamaktadır.

Radyonüklid ile işaretlenmiş glukoz, amino asitler, hormonlar vb. sık sık radyofarmasötik olarak tercih edilmektedir. 18-F ile işaretli fluorodeoksiglukozun (FDG) yarı ömrü 110 dakikadır, uzun yarı ömür hastanın PET sistemine getirilmesi ve çekimin tamamlanması için olanak sağladığından FDG sıklıkla tercih edilmektedir. PET uygulamalarının yaklaşık %90'ında FDG kullanılmaktadır. Ayrıca FDG ülkemizde üretimi olan tek PET radyofarmasötiği olma özelliğini de taşımaktadır. FDG hücrenin içerisine glukoz da olduğu gibi, membrandaki taşıyıcı proteinlerden GLUT'lar aracılığıyla girmektedir. Hücre içerisinde FDG, yine glukozda olduğu gibi heksokinaz enzimiyle fosforillenerek fluoro-2-deoksiglukoz-6-fosfata dönüşür. Glukoz bu aşamadan sonra defosforile olarak katabolize edilirken fluoro-2-deoksiglukoz-6-fosfat herhangi bir metabolik yıkıma uğramaz ve hücre içerisinde kalmaya devam eder. Böylece 18-FDG PET ile FDG'nin izlemiş olduğu biyokimyasal ve metabolik reaksiyonların görüntüsü elde edilmiş olur. Tümör hücrelerinde intrasellüler glukoz alımının artması, artmış glikolitik fosforilasyon hızı ve azalmış defosforilasyon hızı nedeniyle onkolojik incelemelerde PET sıklıkla kullanılmaktadır. Canlılığını sürdüren tüm hücreler glukozu tüketeceği için FDG-PET görüntülerinde normal doku tutulumları olacaktır. Vücuda FDG verilmesinden 1–2 saat sonra elde edilen tipik bir FDG görüntüsünde beyinde serebral korteks,

bazal ganglia, talamus ve serebellum; kalp ve üriner kanal en belirgin aktivite gösteren anatomik bölgeler olarak ön plana çıkmaktadır.

Beyinde azalmış metabolizmayı görebilmek için süperfisyal ve derin gri maddenin FDG metabolizması karşılaştırılır ve daha sonra sağ-sol asimetrisi açısından değerlendirilir. Bu bölgelerdeki metabolizmayı rakamsal olarak değerlendiren ve belirten sayısal analitik programlar kullanılır. PET görüntülerinin anatomik olarak standardizasyonu, standart bir beyin atlası kullanarak görüntülerin steryotaktik oryantasyonda yeniden düzenlenmesi ile elde edilir. Normal referans verilere göre azalmış ya da artmış metabolik aktivite saptanır (177).

Ayrıca FDG, glukozu da hücre içine taşıyan GLUT denilen membran proteinleri ile taşındığından, plazmanın glukoz seviyesi radyonüklidin alımını etkilemektedir. Yüksek glisemik düzeylerde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle FDG alımının glukoz tarafından etkilenmemesi için en az 4 saat açlık gerekmektedir.

18- FDG PET Kantifikasyon

Uptake Ratio (Tutulum Oranı)

Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili fonksiyonel bilgileri elde etmek için birçok PET görüntüleme analiz tekniği kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları ROI ve voxel temelli analizler, kinetik modelleme, (164) SMP (statistical parametric mapping) (165, 178) ve Cortex ID'yi kullanan 3D SSP (3D Stereotactic Surface Projection) (177) bunlardan bazılarıdır. SSP uptake ratio (tutulum oranı) görüntüleri uptake ratio volume'den (tutulum oranı volümünden) çıkarım yapılarak ortaya koyulmuştur. Bu çıkarımlama kortikal gri maddede en fazla tutulum yapan alanın seçilip, bu maksimum değerlerin kortikal yüzey maskesine projekte edilmesiyle elde edilir. SSP görüntüleri renk skalasındaki minimum ve maksimum değerler için kontrol sağlar. Bu çıkarımlama tekniği SSP uptake ratio'nun konvansiyonel ROI, voxel temelli analizler ve SPM analizlerine göre gruplar arasında veya bireysel olarak yapılan kıyaslamaların güvenilir olması konusunda avantaj sağlaması bakımından önemlidir.

Z Puanı

Her PET volümü 3D SSP işlemlmesine gider ve her katılımcı için ortalama ve standart sapma haritaları piksel bazında hesaplanarak uptake haritaları çıkarılır. Daha sonra algoritma hastanın uptake haritasını yaşına göre eşleştirilmiş normal beyin ile piksel bazında kıyaslayarak hastanın Z puanını hesaplar. Yani Z puanı görüntüleri, hastaların uptake haritalarının referans alınan ortalama ile farkının, referans alınan kontrollerin standart sapmasına bölünmesi ile elde edilir. (Patient SSP – Mean of reference controls SSP) / Standard Deviation of reference controls SSP) Bu şekilde hesaplanan Z puanı, hastanın FDG uptake'inin yaşına göre normal bir beyinden kaç standart sapma uzak olduğunu ifadesidir (177). FDG çalışmalarındaki artmış hipometabolizma orijinal PET görüntülerinde azalmış relatif uptake(tutuluma) anlamına gelir. FDG hipometabolizması ölçümleri z puanı cinsinden negatif değerler olarak ifade edilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Deseni ve Yapıldığı Yer

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'na unutkanlık ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme yakınmasıyla başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine ve NIA-AA tarafından yayınlanan kriterlere göre Hafif Bilişsel Bozukluk ya da Alzheimer Hastalığına bağlı demans tanısı olan hastalar kabul edilmiştir. Demansa yol açabilecek Alzheimer Hastalığı dışındaki nedenler dışlanmıştır. Hasta ve yakınlarına uygulanması planlanan kranial 18 FDG PET hakkında gerekli bilgiler verilmiş olup, hem hastadan hem de yakınından gerekli yazılı onam alınmıştır. Bu tez çalışması hastaların tanılarına göre gruplandırılarak; gruplar arasında beyin bölgelerinin glukoz metabolizmasının karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir çalışmadır, araştırma için Gaziantep Üniversitesi etik kurulundan 2018/364 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Çalışmanın Evreni

Aralık 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'na başvuran ve Hafif Bilişsel Bozukluk ya da Alzheimer Hastalığına bağlı demans tanısı olan hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve tanılarına göre iki grup şeklinde toplamda 44 kişiden oluşmaktadır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- a) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümüne bilişsel fonksiyonlarda gerileme yakınmalarıyla başvurusu
- b) Çalışmaya katılmaya gönüllü olması
- c) Uygulanan nöropsikiyatrik testlere uyum sağlayabilmesi
- d) 60 yaş üzeri olması

3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- a) Çalışmaya katılmak istememe
- b) Hastada ek nörolojik hastalığının olması
- c) Geçmişte serebrovasküler olay öyküsü olması
- d) Beyinde yapısal değişikliğe yol açacak şekilde kafa travması öyküsü bulunması

3.4. Yöntem

Çalışmaya Aralık 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'na başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine ve NIA-AA tarafından yayınlanan kriterlere göre Hafif Bilişsel Bozukluk ya da Alzheimer Hastalığına bağlı demans tanısını karşılayan hastalardan seçilmiştir. Bu kişilerden dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra araştırmaya katılmaya onam veren 22 hafif bilişsel bozukluk ve 22 Alzheimer Hastalığı olan toplam 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Katılımcıların izlem notları ve tıbbi kayıtları incelenmiş, yakını ve katılımcı ile yüz yüze görüşme yapılmış verilen bilgiler ışığında sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Katılımcılara ve yakınlarına çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunun okunması ve imzalanması istenmiştir.

Çalışmaya katılan her iki grubun hastaları Geriatrik Depresyon Ölçeği(GDÖ), Standartize Mini Mental Test (SMMT), Saat Çizme Testi(SÇT), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği(MOCA), Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği(CDR) uygulanarak tarandı.

Tüm katılımcılara minimum 6 saat açlık sonrası 18-FDG-PET/BT çekimi yapılmıştır. General Electric Discovery IQ 5 Ring cihazında yapılan görüntülemeler AW 4.7 iş istasyonunda IQ Corteks programı yardımıyla değerlendirilmiştir. Beyin bölgelerindeki glukoz metabolizması z puanı ve uptake ratio olarak kayıt edilmiştir.

Söz konusu beyin bölgeleri sağ ve sol lob olarak ayrı ayrı incelenmiştir. Metabolizması kaydedilen beyin bölgeleri; lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, lateral

temporal korteks, mesial temporal kortektir. Tanılarına göre HBB ve AH olan hastaların bu beyin bölgelerindeki glukoz metabolizmasının kıyaslanması amaçlanmıştır.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Sosyodemografik Veri Formu

Bu çalışma için geliştirilmiş veri toplama Formu ile tüm katılımcıların cinsiyeti, yaşı, medeni durumu, çocuk sayısı, eğitim düzeyi, geçmiş psikiyatrik öyküsü, varsa hali hazırda kullandığı ilaçları, meslek durumu, ailede psikiyatrik tedavi öyküsü, ailede demans öyküsü, ek sistemik hastalık bulunup bulunmadığı, sigara, alkol, madde kullanım öyküsü, bakım veren kişi, hastanın sosyal destek durumu, davranış problemi olup olmadığına yönelik bilgiler yer almaktadır.

3.5.2. Standartize Mini Mental Test

Bilişsel bozuklukların ve mevcut durumunun değerlendirilmesi amacı ile Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Klinik uygulamalarda da pratik ve kısa sürede uygulanabilmesi nedeniyle en sık kullanılan mental durum muayenesini niteler testlerden biridir (28). Ayrıca demansiyel sendromların süreç içerisindeki seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Yönelim, kayıt belleği, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve dil olmak üzere beş ana başlıktan oluşur. Toplamda ise 30 puan üzerinden değerlendirilir. Yapılan bu puanlama sistemine göre 23-30 puan arası normal, 20-23 arası hafif evre, 10-19 arası orta evre, 0-9 arası ise ileri evre demans olarak değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise 2002 yılında Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmayla SMMT ile hafif evre demans tanısı için 23-24 kesme değerinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %95 olarak hesaplanmıştır. Bu teste yönelik genellikle 23 puan altında demansiyel etkilenmeler gösterilse de 27 puanın altında olan sonuçlarda ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir (179).

3.5.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale, CDR) demansın evrelendirilmesi için uygulanmaktadır. Özellikle Alzheimer tipi demansta

tercih edilmekle birlikte diğer demans tiplerini de evrelendirmek için kullanılabilir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve nöropsikiyatrik muayene sonrasında klinisyen tarafından doldurularak değerlendirilir. Toplam 6 eksen (hafıza, oryantasyon, yargılama-problem çözme, toplumsal katılım, ev yaşamı-hobiler, özbakım) görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek 5 puan(0, 0.5, 1, 2, 3) üzerinden derecelendirilir. Bellek eksenini evreye karar vermede öncelikli belirleyicidir. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı değilse (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bu kuralın istisnaları vardır; buna göre eğer 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek ekseninin puanı ile aynıdır. Normal yaşlanma 0 puan, kuşkulu demans 0.5 puan, hafif demans 1 puan, orta demans 2 puan, ağır evre demans ise 3 puan ile açıklanmaktadır. Kuşkulu demans olarak değerlendirilen 0.5 puan klinik tanı olarak çoğunlukla HBB'ye karşılık gelmektedir (180). Ayrıca 6 eksenin puanlarının toplamı (CDR-KTS: kutu toplamı skoru) da işlevselliği değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğini belirten çalışmalarda mevcuttur (181).

3.5.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği(MOCA) 2005 yılında özellikle HBB için geliştirilen ve birçok bilişsel işlevi değerlendiren, uygulaması yaklaşık 10 dakika süren hızlı bir tarama testidir. MOCA'da değerlendirilen işlevler dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 30'dur (29). Bu ölçeğin Türk toplumuna uyarlamasını ise Selekler ve arkadaşları tarafından 2010 yılında gerçekleştirilmiştir. MOCA'nın orijinal versiyonunda HBB için kesme puanı 26 iken ülkemizde yapılan çalışmada bu değer daha düşük çıkmış ve 21 olarak belirlenmiştir (182).

3.5.5. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Geriatrik Depresyon Ölçeği(GDÖ) yaşlı popülasyonda depresyonu değerlendirmek amacıyla yaygın olarak tercih edilen bir ölçektir. Hastanın kendisi tarafından doldurulabileceği gibi gerekli durumlarda klinisyen tarafından da doldurulabilir. Hastanın sorulara evet ya da hayır şeklinde yanıt vermesi beklenir. Bu ölçek toplam 30 puan üzerinden değerlendirilir (183). Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve

güvenilirlik çalışması 1997 yılında 60 yaş üzeri 92 hastaya uygulanarak yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaya göre ölçek depresyonu olan yaşlıları ayırt edebilmekte ve ölçeğin kesme puanı 14 olarak kabul edildiğinde, duyarlılık %90, özgüllük %.94 olarak bulunmuştur (184).

3.5.6.Saat Çizme Testi

Saat çizme testi(SÇT) temelde yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Uygulanan kişide kavrama, yeniden yapılandırma, motor planlama ve yönetim, görsel-uzamsal beceriler, sayısal bilgi, görsel bellek, soyut düşünme, dikkati değerlendirmektedir (185). Klinik pratikte testin kolay uygulanabilmesi, kısa sürede yapılabilmesi ve puanlanmanın kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilir. SÇT ile yapılan puanlama demans tanısı koydurmamakla birlikte ileri nöropsikiyatrik muayane gerekliliği açısından yönlendirici olmaktadır. Bu testi değerlendirmede birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden uygulaması ve puanlaması daha pratik olan 4 puanlık sistem Cangöz ve arkadaşları tarafından toplumumuzda geçerlilik ve güvenilirliği açısından değerlendirilmiştir (186). Bu puanlamaya göre Kapalı olarak çizilmiş bir daire/kare/dikdörtgen (saatin dış çerçevesi)=1 Puan, Rakamların doğru yerde ve pozisyonda olması=1 Puan, 12 rakamın tümünün (eksiksiz) bulunması=1 Puan, Akrep ve yelkovanın doğru pozisyonda (11:10) olması=1 Puan olarak kabul edilir. Dolayısıyla SÇT'nin bu versiyonundan alınabilecek en yüksek puan 4, en düşük puan 0'dır.

3.5.7. 18-FDG-PET/BT ile Beyin Glukoz Metabolizması Ölçümü

Beyin glukoz metabolizması ölçümü PET/BT cihazı ile yapılmıştır. Hastalar minimum 6 saat açlık sonrası çekime alınmıştır. Hastaları kan şekerinin 160mg/dl altında olduğu glukometre ile tespit edildikten sonra 18-FDG dozu kilograma 4 MBq olarak hesaplanmış ve damar yolu ile hastaya enjekte edilmiştir. Hastaların 18-FDG enjeksiyonundan önce 15 dakika boyunca beyin korteksinde herhangi bir aktivite değişikliği olmasına engel olmak amacıyla az aydınlatılmış herhangi bir uyarıcı bulunmayan ortamda dinlendirilmiştir. Ayrıca enjeksiyon sonrası hastalar 60 dakika boyunca aynı uyarıcıdan yoksun ortamda tutulduktan sonra 15 dakika süren üç boyutlu PET görüntülemesine alınmıştır. Atenüasyon koreksiyonu için düşük doz

bilgisayarlı tomografi çekimi yapılmıştır. Çekim öncesi 12 saat süre içerisinde hastalar beyin glukoz metabolizmasını etkileyen bir medikal tedavi almamaları sağlanmıştır. Hastaların bölgesel beyin glukoz metabolizması z puanı ve uptake ratio olarak kayıt edilmiştir. Z skoru <-1 hipometabolizma olarak kabul edilmiştir.

3.6.İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Ölçeklerden elde edilen puanların ve beyin bölgelerinin Uptake Ratio, Z skorlarının normal dağılım testi Kolmogorov-smirnov ve ShapiroWilk testleri ile yapılmıştır. Ölçeklerden elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği ($p<0,05$), beyin bölgelerinin Uptake Ratio, Z skorlarının normal dağılıma uygunluk gösterdiği ($p>0,05$) tespit edilmiştir. Ölçek puanlarının karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Beyin bölgelerinin Uptake Ratio, Z skorlarının karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için t-testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir.

Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon analizi ile, normal dağılıma uyan değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $P<0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Olguların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 22 Hafif Bilişsel Bozukluk, 22 Alzheimer Hastalığı tanılı olmak üzere toplam 44 hasta alınmıştır. HBB tanılı grubun 16'sı (%72,8) kadın, 6'sı (%27,2) erkek iken, AH tanılı grubun 17'si (%77,3) kadın, 5'si (%22,7) erkekti. HBB tanılı grubun yaş ortalaması $72,86 \pm 5,46$ iken, AH tanılı grubun yaş ortalaması $78,09 \pm 7,37$ olarak saptandı. Yaş değişkeni tanı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). Buna göre Alzheimer grubunun yaş ortalaması HBB grubundan daha yüksektir. Tanı ile cinsiyet değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Olguların medeni durumlara göre dağılımı ise her 2 grupta da bekar olmadığı, HBB grubunda 11 evli (%50), 11 eşinden boşanmış ya da vefat etmiş (%50); AH grubunda ise 6 evli (%27,2), 16 eşinden boşanmış ya da vefat etmiş (%72,7) olduğu tespit edilmiştir. Medeni halin gruplara dengeli dağıldığı görülmüştür ($p = 0,122$)(**tablo 4.1**).

Gruplardaki hastalardan HBB tanılı olanların 1'inde(%4,5) davranış problemi tanımlanırken, 21'inde(%95,5) olmadığı; AH grubunda ise 10(%45,5) hastada davranış sorunları tariflendiği,12(%54,5) hasta hastada ise davranış problemi olmadığı belirlenmiştir. Buna göre AH tanılı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı davranış problemleri HBB tanılı olanlara göre daha fazla görülmektedir ($p = 0,002$). Eğitim seviyelerine bakıldığında HBB grubunda 9'unun(%40,9) okuryazar olmadığı, 12'sinin(%54,5) ilkokul, 1'inin(%4,6) ortaokul düzeyinde olduğu; AH grubunda 14'ünün(%63,6) okuryazar olmadığı, 7'sinin(%31,8) ilkokul, 1'inin(%4,6) ise ortaokul düzeyinde olduğu anlaşılmıştır. Eğitim seviyelerine göre grupların dengeli dağıldığı görülmüştür($p = 0,301$) (**tablo 4.1**).

Tablo 4.1.Tanılara göre olguların sosyodemografi özellikleri

	HBB	AH	P
Yaş (ort ± SS)	72,86 ±5,46	78,09±7,37	0,01*
Cinsiyet			
Erkek	6 (% 27.2)	5 (%22.7)	0,748
Kadın	16 (% 72.8)	17 (%77.3)	
Medeni Durum			
Evli	11 (%50)	6 (%27.2)	0,122
Dul	11 (%50)	16 (%72.7)	
Eğitim Düzeyi			
Okuryazar değil	9 (%40.9)	14 (%63.6)	0,301
İlkokul	12 (%54.4)	7 (%31.8)	
Ortaokul	1 (%4.6)	1 (%4.6)	
Davranış Problemi			
Var	1 (%4.5)	10 (%45.5)	0.002
Yok	21 (%95.5)	12 (%54.5)	

(**AH:**Alzheimer Hastalığı, **HBB:** Hafif Bilişsel Bozukluk, **Ort±SS:** Ortalama ± Standart Sapma, **P<0,05**)

Gruplarda demansa yönelik ilaç kullanımında AH grubunda 14(%63,6) hastanın ilaç kullanırken, 8'inin(%36,4) antidemansiyel için ilaç kullanmadığı, HBB grubunda ise 2(%9,1) olgunun ilaçla takip edildiği, 20'sinin(%90,9) ise antidemansiyel ilaç kullanmadığı bulunmuştur. AH'de HBB tanı grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda ilaç kullanımının olduğu belirlenmiştir(p=0,001). Olguların demansa yönelik aldıkları tedaviler incelendiğinde; HBB grubunda 2(%9,1) kişi bu yönde tedavi alırken, 20(%90,9) kişinin demansa yönelik tedavi almadığı ve tedavi alan kişilerin ise 1'inin(%4,5) rivastigmin 1'inin(%4,5) ise donepezil etken maddeli ilaçlar kullandığı belirlenmiştir. AH grubuna bakıldığında 14(%63,6) hastanın demansa yönelik ilaç kullandığı, 8(%36,4) hastanın ise ilaçsız takip edildiği anlaşılmıştır. Bu grupta ilaç kullananlarda ise 7'si(%31,8) donepezil, 2'si(%9,1) memantin, 5'i(%22,7) ise donepezil+memantin içerikli tedavilerle takip edildiği belirlenmiştir(**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Tanılara göre Demansa Yönelik Kullanılan İlaçların Dağılımı

	Yok	Rivastigmin	Donepezil	Memantin	Donepezil+Memantin
HBB	20 (%90,9)	1 (%4.5)	1 (%4.5)	-	-
AH	8 (%36.4)	-	7 (%31.8)	2 (%9.1)	5 (%22.7)

(HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, AH:Alzheimer Hastalığı)

Çalışmaya alınan olguların antidemansiyel ilaçlar dışında kullandıkları farmakolojik tedaviler değerlendirildiğinde HBB grubunda 14(%63,6) hastanın antipsikotik ya da antidepresan özellikte bir ilaç kullanmadığı, 8 hastanın ise 3'ünün(%13,6) essitalopram, 2'sinin(%9,1) venlafaksin, 1'inin(%4,5) fluoksetin, 1'inin(%4,5) sertralin, 1'inin(%4,5) atipik antipsikotik kullanmakta olduğu görülmüştür. AH grubundaki hastaların ise 18'inin(%81,8) antipsikotik ya da antidepresan gruptaki ilaçlardan kullanmadığı, 4 hastanın ise 3'ünün(%13,6) atipik antipsikotik grubundan, 1'inin(%4,5) ise sertralin kullandığı belirlenmiştir (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Tanılara Göre Olguların Diğer İlaç Kullanımları

	Yok	Fluoksetin	Essitalopram	Sertralin	Venlafaksin	Atipik AP
HBB	14 (%63.6)	1 (%4.5)	4 (%13.6)	1 (%4.5)	2 (%9.1)	1 (%4.5)
AH	18 (%81.8)	-	-	1 (%4.5)	-	3 (%13.6)

(AH:Alzheimer Hastalığı, AP:Antipsikotik, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk)

Sigara kullanımları incelendiğinde HBB grubunda 20(%90,9) kişinin sigara kullanmadığı, 2(%9,1) kişinin sigara kullanımının olduğu; AH grubunda ise 19(%86,4) hastanın sigara kullanmadığı, 3(%13,6) hastanın ise sigara kullanımının olduğu belirlenmiştir. Sigara kullanımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,635$). Çalışmaya alınan olgular sosyal destek

durumlarını nitelendirirken HBB grubunda olanların 4'ü çok iyi, 12'si iyi, 6'sı orta olarak ifade ettiği; AH grubunda ise 2'si çok iyi, 5'i iyi, 12'si orta, 3'ü ise kötü olarak ifade ettiği belirlenmiştir. Gruplarda AH tanılı hastaların HBB tanılı hastalara göre sosyal desteklerini daha kötü olarak nitelendirdiği anlaşılmıştır ($p=0,01$)(**Tablo 4.4**).

Gruplarda ailede demans öykülerine bakıldığında HBB grubundaki hastaların 5'inde(%22,7) 1.derece yakınlarında demans öyküsü varken, 17'sinde(%77,3) olmadığı; AH grubunda ise 8(%63,6) hastanın ailesinde demans varken,14'inde(%36,4) olmadığı anlaşılmıştır. Bu duruma göre gruplar arasında ailelerinde demans bulunma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,322$)(**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Olguların Sigara Kullanım ve Sosyal Destek Düzeyleri, Ailede Demans Geçmişi

	HBB	AH	P
Sigara Öyküsü			
Var	2 (% 9.1)	3 (%13.6)	0,635
Yok	20 (%90.9)	19 (%86.4)	
Ailede Demans			
Var	5 (%22.7)	8 (%36.4)	0,322
Yok	17 (%77.3)	14 (%63.6)	
Sosyal Destek			
Çok iyi	4 (%18.2)	2 (%9.1)	0,01
İyi	12 (%54.5)	5 (%22.7)	
Orta	6 (%27.3)	12 (%54.5)	
Kötü	-	3 (%13.6)	

(AH:Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, $P<0,05$)

4.2.Olguların Klinik Özellikleri

Çalışmada 22(%50) Hafif Bilişsel Bozukluk, 22(%50) Alzheimer Hastalığı şeklinde tanılarına göre gruplandırılmış toplam 44 olgu bulunmaktadır. Olgulara uygulanan nöropsikiyatrik testlerin değerlendirilmesine göre HBB grubunda SMMT ortalama puanı $25,8\pm1,65$; MOCA puanı $13,55\pm3,54$; GDÖ puanı $15,73\pm5,35$; SÇT

puanı $2,00 \pm 1,35$; CDR puanı $0,48 \pm 0,19$; CDR-KTS puanı $1,77 \pm 1,15$ olarak bulunmuştur. AH grubunda ise SMMT ortalama puanı $20,73 \pm 1,32$; MOCA puanı $7,05 \pm 3,57$; GDÖ puanı $8,82 \pm 4,82$; SÇT puanı $0,74 \pm 0,45$; CDR puanı $1,32 \pm 0,48$; CDR-KTS puanı $7,11 \pm 2,40$ olarak bulunmuştur. Uygulanan testlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde AH grubunda SMMT, MOCA, GDÖ, SÇT puanları düşük saptanırken; CDR ve CDR-KTS puanları ise yüksek saptanmıştır ($p=0,001$)(**tablo 4.5**).

Tablo 4.5. Olgularda Nöropsikiyatrik Testlerin Tanılara Göre Karşılaştırılması

	HBB	AH	p
SMMT (Ort.±SS)	$25,18 \pm 1,65$	$20,73 \pm 1,32$	0,001
MOCA (Ort.±SS)	$13,55 \pm 3,54$	$7,05 \pm 3,57$	0,001
GDÖ (Ort.±SS)	$15,73 \pm 5,35$	$8,82 \pm 4,82$	0,001
SÇT (Ort.±SS)	$2,00 \pm 1,35$	$0,45 \pm 0,74$	0,001
CDR (Ort.±SS)	$0,48 \pm 0,19$	$1,32 \pm 0,48$	0,001
CDR-KTS (Ort.±SS)	$1,77 \pm 1,15$	$7,11 \pm 2,40$	0,001

(**AH:** Alzheimer Hastalığı, **CDR:** Klinik demans derecelendirme ölçeği, **CDR-KTS:** Klinik demans derecelendirme ölçeği kutu toplam skoru, **HBB:** Hafif Bilişsel Bozukluk, **GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği, **MOCA:** Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT:** Saat Çizme Testi, **SMMT:** Standartize Mini Mental Test, **P**<0,05, **Ort±SS:** Ortalama ± Standart Sapma)

Tanı gruplarında GDÖ ile değerlendirme sonucunda HBB grubunda depresyonu olan hastalar depresyon ölçeği düşük olanlarla karşılaştırıldığında SMMT ve Saat çizme puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,064$; $p=0,071$). Diğer ölçeklerin de karşılaştırılmasında da MOCA, CDR, CDR-KTS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Depresyonu olan ve olmayan HBB tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması

	Depresyon olan n=14	Depresyon olmayan n=8	P
SMMT (Ort.±SS)	24,71±1,44	26,00±1,77	0,064
MOCA (Ort.±SS)	13,29±3,97	14,00±2,83	0,810
GDÖ (Ort.±SS)	18,71±4,10	10,50±2,33	0,001
SÇT (Ort.±SS)	1,57±1,45	2,75±0,71	0,071
CDR (Ort.±SS)	0,50±0,20	0,44±0,18	0,457
CDR-KTS (Ort.±SS)	1,96±1,13	1,44±1,18	0,317

(HBB:Hafif Bilişsel Bozukluk, **CDR**: Klinik demans derecelendirme ölçeği, **CDR-KTS**: Klinik demans derecelendirme ölçeği kutu toplam skoru, **GDÖ**: Geriatrik Depresyon Ölçeği, **MOCA**: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT**: Saat Çizme Testi, **SMMT**:Standartize mini mental test, N: Sayı, **Ort±SS**:Ortalama ± Standart Sapma, **P<0,05**)

Alzheimer Hastalığı olanlarda GDÖ ile değerlendirme sonucunda depresyonu olan ve olmayanlar arasında da uygulanan SMMT, MOCA, SÇT, CDR, CDR-KTS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)(**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Depresyonu olan ve olmayan AH tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması

	Depresyon olan n=2	Depresyon olmayan n=20	p
SMMT (Ort.±SS)	20,50±,71	20,75±1,37	0,952
MOCA (Ort.±SS)	8,50±3,54	6,90±3,63	0,455
GDÖ (Ort.±SS)	21,00±1,41	7,60±2,89	0,021
SÇT (Ort.±SS)	0,50±0,71	0,45±0,76	0,779
CDR (Ort.±SS)	1,00±0,00	1,35±0,49	0,485
CDR-KTS (Ort.±SS)	6,00±0,00	7,23±2,49	0,866

(**AH**:Alzheimer Hastalığı, **CDR**: Klinik demans derecelendirme ölçeği, **CDR-KTS**: Klinik demans derecelendirme ölçeği kutu toplam skoru, **GDÖ**: Geriatrik Depresyon Ölçeği, **MOCA**: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT**: Saat Çizme Testi, **SMMT**:Standartize mini mental test, N: Sayı, **Ort±SS**:Ortalama ± Standart Sapma, **P<0,05**)

4.3.Olgulara Uygulanan Nöropsikolojik Testlerin Değerlendirilmesi

Hafif Bilişsel Bozukluk tanısıyla takip edilen olgularda ölçeklerin birbiriyle korelasyonları incelendiğinde; SMMT ile MOCA arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,032$). SMMT ile GDÖ ve CDR-KTS arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve CDR-KTS ile yüksek düzeyde olmak üzere negatif yönde bir ilişki belirlenmiştir($p=0,029$; $p=0,000$). SMMT ile CDR ve Saat çizme testi arasında ise korelasyon olmadığı belirlenmiştir ($p=0,063$; $p=0,341$). MOCA ile Saat çizme puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki görülmüştür ($p=0,020$). Ayrıca MOCA ile CDR ve CDR-KTS puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve CDR-KTS ile daha yüksek düzeyde olmak üzere negatif bir ilişki belirlenmiştir ($p=0,048$ $p=0,000$). MOCA ile GDÖ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı bulunmuştur($p=0,529$). GDÖ ile Saat çizme testi, CDR, CDR-KTS ölçekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı belirlenmiştir ($p=0,090$; $p=0,161$; $p=0,136$). Saat çizme testi ile CDR-KTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta büyüklükte negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p=0,045$). SÇT ile CDR puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p=0,291$). CDR ve CDR-KTS puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir ($p=0,022$)(**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Hafif Bilişsel Bozukluk tanılı olgularda nöropsikiyatrik testlerin korelasyonu

		SMMT	MOCA	GDÖ	SÇT	CDR	CDR-KTS
SMMT	r	1,000	0,457*	-0,465*	0,403	-0,213	-0,762**
	p	.	0,032	0,029	0,063	0,341	0,000
	n	22	22	22	22	22	22
MOCA	r		1,000	-0,142	0,492*	-0,426*	-0,717**
	p			0,529	0,020	0,048	0,000
	n			22	22	22	22
GDÖ	r			1,000	-0,370	0,310	0,281
	p				0,090	0,161	0,206
	n				22	22	22
SÇT	r				1,000	-0,236	-0,431*
	p					0,291	0,045
	n					22	22
CDR	r					1,000	0,486*
	p						0,022
	n						22

(**CDR**: Klinik demans derecelendirme ölçeği, **CDR-KTS**: Klinik demans derecelendirme ölçeği kutu toplam skoru, **GDÖ**: Geriatrik Depresyon Ölçeği, **MOCA**: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT**: Saat Çizme Testi, **SMMT**:Standartize mini mental test, **N**: Sayı, **P**<0,05, **r**:korelasyon, *orta düzeyde, **yüksek ilişki)

Alzheimer Hastalığı tanısıyla izlenen olgularda uygulanan ölçekler değerlendirildiğinde ise; SMMT ile MOCA ve Saat çizme testlerinin puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur($p=0,006$; $p=0,000$). SMMT ile GDÖ ve CDR puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir ilişki belirlenmiştir($p=0,043$; $p=0,004$). SMMT ile CDR-KTS arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı saptanmıştır($p=0,061$). MOCA ile CDR-KTS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta büyüklükte bir ilişki bulunmuştur($p=0,010$). MOCA ile GDÖ, SÇT, CDR arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı belirlenmiştir($p=0,766$; $p=0,065$; $p=0,130$). GDÖ ile SÇT, CDR ve CDR-KTS ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı görülmüştür($p=0,220$; $p=0,630$; $p=0,715$). Saat çizme ile CDR ve CDR-KTS arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir($p=0,032$; $p=0,026$). CDR ve CDR-KTS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif yönde bir ilişki olduğu bulunmuştur($p=0,008$)(**tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Alzheimer Hastalığı olan olgularda nöropsikiyatrik testlerin korelasyonu

		SMMT	MOCA	GDÖ	SÇT	CDR	CDR-KTS
SMMT	r	1,000	0,568**	-0,434*	0,687**	-0,594**	-0,406
	p	.	0,006	0,043	0,000	0,004	0,061
	n	22	22	22	22	22	22
MOCA	r		1,000	-0,067	0,401	-0,333	-0,535*
	p			0,766	0,065	0,130	0,010
	n			22	22	22	22
GDÖ	r			1,000	-0,272	0,109	0,083
	p				0,220	0,630	0,715
	n				22	22	22
SÇT	r				1,000	-0,458*	-0,474*
	p					0,032	0,026
	n					22	22
CDR	r					1,000	0,553**
	p						0,008
	n						22

(**CDR**: Klinik demans derecelendirme ölçeği, **CDR-KTS**: Klinik demans derecelendirme ölçeği kutu toplam skoru, **GDÖ**: Geriatrik Depresyon Ölçeği, **MOCA**: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT**: Saat Çizme Testi, **SMMT**:Standartize mini mental test, **N**: Sayı, **P**<0,05, **r**:korelasyon, *orta düzeyde, **yüksek ilişki)

Çalışmaya alınan tüm olguların eğitim düzeyine göre uygulanan ölçeklerin sonuçları incelendiğinde; eğitim düzeyinin SMMT’de alınan puanların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediği saptanmıştır (p=0,012). Ancak eğitim seviyesine göre MOCA ve SÇT’den alınan puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlenmiştir (p=0,086; p=0,069)(**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Olguların Eğitim Düzeyine göre Nöropsikiyatrik testlerin karşılaştırılması

	Okuryazar değil n=23	İlkokul n=19	Ortaokul n=2	Toplam n=44	P
SMMT (Ort.±SS)	21,83±2,31	24,21±2,53	24,00±4,24	22,95±2,69	0,012
MOCA (Ort.±SS)	8,87±4,24	12,11±5,00	9,50±6,36	10,30±4,81	0,086
SÇT (Ort.±SS)	0,78±1,13	1,74±1,45	1,50±0,71	1,23±1,33	0,069

(**MOCA**:Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, **SÇT**: Saat Çizme Testi, **SMMT**:Standartize mini mental test, N:Sayı, **Ort ±SS**: Ortalama±Standart Sapma, **P**<0,05)

4.4. Olguların Beyin Bölgelerindeki Glukoz Metabolizmasının 18-FDG PET/BT İle İncelenmesi

Tanılarına göre Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı olarak gruplandırılan olguların sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, lateral temporal korteks, mesial temporal kortekste ki glukoz metabolizması uptake ratio olarak karşılaştırıldığında sağ ve sol anterior cingulate korteks, sağ ve sol inferior parietal korteks, sağ ve sol lateral temporal kortekte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sağ ve sol loblardaki lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, mesial temporal kortekste ki glukoz metabolizması uptake ratio karşılaştırıldığında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11.Tanılara göre beyin bölgelerinin glukoz metabolizmasının uptake ratio olarak karşılaştırılması

	Uptake Ratio (Ort. $\pm$ ss)		
	HBB n=22	AH n=22	P
R Prefrontal lateral	1,38 $\pm$,19	1,32 $\pm$,16	0,231
L Prefrontal lateral	1,37 $\pm$,18	1,31 $\pm$,17	0,205
R Prefrontal medial	1,32 $\pm$,17	1,26 $\pm$,14	0,194
L Prefrontal medial	1,32 $\pm$,17	1,26 $\pm$,14	0,205
R Sensorimotor	1,40 $\pm$,16	1,44 $\pm$,14	0,420
L Sensorimotor	1,41 $\pm$,15	1,42 $\pm$,15	0,733
R Anterior cingulate	1,15 $\pm$,16	1,04 $\pm$,18	0,036*
L Anterior cingulate	1,15 $\pm$,15	1,04 $\pm$,18	0,048*
R Posterior cingulate	1,41 $\pm$,21	1,28 $\pm$,29	0,092
L Posterior cingulate	1,41 $\pm$,21	1,28 $\pm$,30	0,111
R Precuneus	1,48 $\pm$,19	1,41 $\pm$,22	0,316
L Precuneus	1,48 $\pm$,18	1,41 $\pm$,22	0,250
R Parietal superior	1,33 $\pm$,20	1,23 $\pm$,20	0,103
L Parietal superior	1,34 $\pm$,17	1,28 $\pm$,20	0,312
R Parietal inferior	1,32 $\pm$,17	1,20 $\pm$,22	0,048*
L Parietal inferior	1,33 $\pm$,16	1,20 $\pm$,20	0,027*
R Occipital lateral	1,47 $\pm$,16	1,43 $\pm$,21	0,424
L Occipital lateral	1,41 $\pm$,34	1,42 $\pm$,20	0,888
R Primer vizüel	1,64 $\pm$,24	1,55 $\pm$,29	0,260
L Primer vizüel	1,63 $\pm$,24	1,56 $\pm$,29	0,399
R Temporal lateral	1,27 $\pm$,13	1,16 $\pm$,16	0,013*
L Temporal lateral	1,26 $\pm$,12	1,16 $\pm$,16	0,020*
R Temporal mesial	,99 $\pm$,12	,95 $\pm$,16	0,278
L Temporal mesial	1,00 $\pm$,11	,95 $\pm$,16	0,268

(AH: Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, R:sağ, L:sol, N: Sayı, Ort. $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ standart sapma, P<0,05)

Tanılarına göre gruplandırılan olguların sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, lateral temporal korteks,

mesial temporal korteksteki glukoz metabolizması z skor olarak karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$)(**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12. Tanılara göre beyin bölgelerinin glukoz metabolizmasının Z puanı olarak karşılaştırılması

	Uptake Ratio (Ort. $\pm$ ss)		
	HBB n=22	AH n=22	p
R Prefrontal lateral	-1,26 $\pm$ 1,47	-1,53 $\pm$ 1,31	0,514
L Prefrontal lateral	-1,23 $\pm$ 1,39	-1,56 $\pm$ 1,4	0,437
R Prefrontal medial	-0,8 $\pm$ 1,28	-1,02 $\pm$ 1,23	0,55
L Prefrontal medial	-0,79 $\pm$ 1,25	-1,08 $\pm$ 1,22	0,431
R Sensorimotor	-0,61 $\pm$ 1,51	-0,24 $\pm$ 1,3	0,398
L Sensorimotor	-0,56 $\pm$ 1,33	-0,42 $\pm$ 1,29	0,725
R Anterior cingulate	-1,02 $\pm$ 1,05	-1,3 $\pm$ 1,3	0,43
L Anterior cingulate	-1,02 $\pm$ 1,04	-1,41 $\pm$ 1,34	0,282
R Posterior cingulate	-1,34 $\pm$ 1,31	-2,2 $\pm$ 1,68	0,065
L Posterior cingulate	-1,3 $\pm$ 1,23	-2,22 $\pm$ 1,86	0,06
R Precuneus	-1,08 $\pm$ 1,39	-1,8 $\pm$ 1,72	0,133
L Precuneus	-0,9 $\pm$ 1,26	-1,7 $\pm$ 1,73	0,086
R Parietal superior	-0,86 $\pm$ 1,42	-1,67 $\pm$ 1,65	0,088
L Parietal superior	-0,65 $\pm$ 1,35	-1,1 $\pm$ 1,68	0,33
R Parietal inferior	-1,39 $\pm$ 1,33	-2,29 $\pm$ 1,79	0,064
L Parietal inferior	-1,21 $\pm$ 1,07	-2,01 $\pm$ 1,52	0,05
R Occipital lateral	-0,67 $\pm$ 1,13	-0,78 $\pm$ 1,49	0,784
L Occipital lateral	-0,71 $\pm$ 1,28	-0,87 $\pm$ 1,44	0,695
R Primer vizüel	-0,38 $\pm$ 1,43	-0,45 $\pm$ 1,66	0,873
L Primer vizüel	-0,41 $\pm$ 1,35	-0,43 $\pm$ 1,56	0,952
R Temporal lateral	-0,93 $\pm$ 1,12	-1,65 $\pm$ 1,48	0,079
L Temporal lateral	-0,93 $\pm$ 1,05	-1,54 $\pm$ 1,42	0,112
R Temporal mesial	-0,88 $\pm$ 1,34	-1,43 $\pm$ 2,31	0,338
L Temporal mesial	-0,73 $\pm$ 1,31	-1,46 $\pm$ 2,59	0,247

(AH: Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, R:sağ, L:sol, N: Sayı, Ort. $\pm$ ss: Ortalama $\pm$ standart sapma, $P<0,05$)

Alzheimerlı hastaların 18'inde(%81,8) posterior cingulat, 16'sında(%72,7) inferior parietal ve mesial temporal, 15'inde(%68,1) lateral temporal ve precuneal kortekslerde,14'ünde(%63,6) superior parietal ve anterior cingulat kortekste; Hafif

bilişsel bozukluğu olanların ise 13'ünde(%59) inferior parietal ve posterior cingulat , 10'unda(%45,4) precuneal, 9'unda(%40,9) anterior cingulat, superior parietal ve lateral temporal, 8'inde(%36,3) mesial temporal kortekslerde z skor puanlarına göre hipometabolizma saptanmıştır (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Tanılara göre bazı beyin bölgelerinde bilateral hipometabolizma oran ve yüzdesi

	AH	HBB
	Hipometabolizma oranı ve yüzdesi	Hipometabolizma oranı ve yüzdesi
Anterior Cingulat	14/22 (%63,6)	9/22 (%40,9)
Posterior Cingulat	18/22 (%81,8)	13/22 (% 59)
Parietal Superior	14/22 (%63,6)	9/22 (%40,9)
Parietal inferior	16/22 (%72,7)	13/22 (% 59)
Precuneus	15/22 (%68,1)	10/22 (%45,4)
Temporal Mesial	16/22 (%72,7)	8/22 (%36,3)
Temporal Lateral	15/22 (%68,1)	9/22 (%40,9)

(AH: Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk)

Sağ anterior cingulate korteksin glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, primer vizüel korteks, lateral temporal korteks, mesial temporal korteks, sol anterior cingulate korteks, sol sensorimotor korteks, sağ lateral occipital korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$)(**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Sol anterior cingulate korteksin glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, lateral temporal korteks, mesial temporal korteks, sağ anterior korteks, sağ primer vizüel korteks, sol sensorimotor korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Sağ inferior parietal korteks glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks,

lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, lateral temporal korteks, mesial temporal korteks, sol inferior parietal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Sol inferior parietal korteks glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, lateral temporal korteks, mesial temporal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Sağ lateral temporal korteks glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, sensorimotor korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, mesial temporal korteks, sol lateral temporal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Sol lateral temporal korteks glukoz metabolizmasının diğer beyin bölgeleriyle korelasyonu uptake ratio olarak değerlendirildiğinde sağ ve sol loblarda lateral prefrontal korteks, medial prefrontal korteks, anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, superior parietal korteks, inferior parietal korteks, lateral occipital korteks, primer vizüel korteks, mesial temporal korteks, sol sensorimotor korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Standartize mini mental test puanları ile beyin bölgelerindeki glukoz metabolizmalarının uptake ratio değerlerinin ilişkisi incelendiğinde sol inferior parietal korteks, sağ lateral temporal korteks, sol lateral temporal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu belirlenmiştir($p<0,05$). Bakılan diğer beyin bölgeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur($p>0,05$) (**Tablo 4.14**)(**Tablo 4.15**).

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği puanları ile beyin bölgelerindeki glukoz metabolizmalarının uptake ratio değerlerinin ilişkisi incelendiğinde sağ

superior parietal korteks, sağ lateral temporal korteks, sol lateral temporal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu saptanmıştır($p<0,05$). Bakılan diğer beyin bölgeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir($p>0,05$))(Tablo 4.14)(Tablo 4.15).

Saat Çizme testinin puanları ile beyin bölgelerindeki glukoz metabolizmalarının uptake ratio değerlerinin ilişkisi incelendiğinde sağ anterior cingulate korteks, sol parietal inferior korteks, sol lateral temporal korteks, sol mesial temporal korteks ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korele olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Bakılan diğer beyin bölgeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.14)(Tablo 4.15).



Tablo 4.14. Tanı grupları arasında anlamlı fark çıkan beyin bölgesi ve nöropsikiyatrik testlerin, beynin sol lob bölgelerinin PET görüntülemesindeki glukoz uptake ratio ile ilişkisi

	ANTERİOR CİNGÜLAT-R	ANTERİOR CİNGÜLAT-L	PARİETAL İNFERİOR-R	PARİETAL İNFERİOR-L	TEMPORAL LATERAL-R	TEMPORAL LATERAL-L	SMMT	MOCA	SÇT
PREFRONTAL LATERAL-L	P: 0,00 r: 0,667	p: 0,00 r: 0,697	p: 0,00 r: 0,691	p: 0,00 r: 0,749	p: 0,00 r: 0,648	p: 0,00 r: 0,615	p: 0,120 r: 0,238	p: 0,091 r: 0,258	p: 0,054 r: 0,293
PREFRONTAL MEDIAL-L	p: 0,00 r: 0,715	p: 0,00 r: 0,738	p: 0,00 r: 0,591	p: 0,00 r: 0,610	p: 0,00 r: 0,658	p: 0,00 r: 0,567	p: 0,257 r: 0,174	p: 0,116 r: 0,240	p: 0,127 r: 0,233
SENSORİ MOTOR-L	p: 0,068 r: 0,278	p: 0,043 r: 0,307	p: 0,001 r: 0,491	p: 0,002 r: 0,448	p: 0,007 r: 0,404	p: 0,009 r: 0,390	p: 0,670 r: -0,066	p: 0,870 r: 0,025	p: 0,914 r: 0,017
ANTERİOR CİNGÜLAT-L	p: 0,00 r: 0,958	p:- r: 1	p: 0,00 r: 0,562	p: 0,00 r: 0,585	p: 0,00 r: 0,653	p: 0,00 r: 0,665	p: 0,107 r: 0,246	p: 0,136 r: 0,229	p: 0,056 r: 0,290
POSTERİOR CİNGÜLAT-L	p: 0,00 r: 0,692	p: 0,00 r: 0,687	p: 0,00 r: 0,799	p: 0,00 r: 0,770	p: 0,00 r: 0,655	p: 0,00 r: 0,554	p: 0,433 r: 0,121	p: 0,300 r: 0,160	p: 0,170 r: 0,211
PRECUNEUS – L	p: 0,00 r: 0,508	p: 0,00 r: 0,513	p: 0,00 r: 0,754	p: 0,00 r: 0,712	p: 0,00 r: 0,636	p: 0,00 r: 0,504	p: 0,576 r: 0,087	p: 0,100 r: 0,251	p: 0,444 r: 0,118
PARİETAL SUPERİOR-L	p: 0,001 r: 0,481	p: 0,002 r: 0,458	p: 0,00 r: 0,773	p: 0,00 r: 0,717	p: 0,00 r: 0,640	p: 0,00 r: 0,513	p: 0,308 r: 0,157	p: 0,095 r: 0,255	p: 0,473 r: 0,111
PARİETAL İNFERİOR-L	p: 0,00 r: 0,590	p: 0,00 r: 0,585	p: 0,00 r: 0,845	p:- r: 1	p: 0,00 r: 0,675	p: 0,00 r: 0,714	p: 0,008 r: 0,394	p: 0,060 r: 0,286	p: 0,036 r: 0,316
OCCİPİTAL LATERAL-L	p: 0,005 r: 0,412	p: 0,005 r: 0,417	p: 0,00 r: 0,617	p: 0,00 r: 0,697	p: 0,00 r: 0,620	p: 0,00 r: 0,696	p: 0,273 r: 0,169	p: 0,373 r: 0,138	p: 0,476 r: 0,110
PRİMER VİZÜEL-L	p: 0,015 r: 0,364	p: 0,048 r: 0,300	p: 0,002 r: 0,464	p: 0,003 r: 0,435	p: 0,003 r: 0,442	p: 0,003 r: 0,435	p: 0,452 r: 0,116	p: 0,412 r: 0,127	p: 0,682 r: 0,064
TEMPORAL LATERAL-L	p: 0,00 r: 0,663	p: 0,00 r: 0,665	p: 0,00 r: 0,559	p: 0,00 r: 0,714	p: 0,00 r: 0,828	p:- r: 1	p: 0,009 r: 0,388	p: 0,031 r: 0,326	p: 0,034 r: 0,320
TEMPORAL MEZİAL-L	p: 0,00 r: 0,705	p: 0,00 r: 0,701	p: 0,01 r: 0,384	p: 0,001 r: 0,490	p: 0,00 r: 0,580	p: 0,00 r: 0,632	p: 0,138 r: 0,227	p: 0,274 r: 0,168	p: 0,037 r: 0,315

(AH: Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, MOCA:Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, SÇT: Saat Çizme Testi, SMMT:Standartize mini mental test, R:sağ, L:sol, Ort. ± ss: Ortalama ± standart sapma, r: korelasyon, P<0,05)

Tablo 4.15. Tanı grupları arasında anlamlı fark çıkan beyin bölgesi ve nöropsikiyatrik testlerin, beynin sağ lob bölgelerinin PET görüntülemeindeki glukoz uptake ratio ile ilişkisi

	ANTERİOR CİNGULAT-R	ANTERİOR CİNGULAT-L	PARİETAL İNFERİOR-R	PARİETAL İNFERİOR-L	TEMPORAL LATERAL-R	TEMPORAL LATERAL-L	SMMT	MOCA	SCT
PREFRONTAL LATERAL-R	p: 0,00 r: 0,617	p: 0,00 r: 0,633	p: 0,00 r: 0,791	p: 0,00 r: 0,675	p: 0,00 r: 0,683	p: 0,00 r: 0,520	p: 0,285 r: 0,165	p: 0,107 r: 0,246	p: 0,118 r: 0,239
PREFRONTAL MEDIAL-R	p: 0,00 r: 0,723	p: 0,00 r: 0,717	p: 0,00 r: 0,618	p: 0,00 r: 0,578	p: 0,00 r: 0,683	p: 0,00 r: 0,559	p: 0,335 r: 0,149	p: 0,104 r: 0,249	p: 0,155 r: 0,218
SENSORİ MOTOR-R	p: 0,04 r: 0,308	p: 0,039 r: 0,313	p: 0,00 r: 0,539	p: 0,024 r: 0,340	p: 0,002 r: 0,453	p: 0,055 r: 0,291	p: 0,318 r: -0,154	p: 0,772 r: -0,045	p: 0,869 r: -0,026
ANTERİOR CİNGULAT-R	p:- r: 1	p: 0,00 r: 0,958	p: 0,00 r: 0,596	p: 0,00 r: 0,590	p: 0,00 r: 0,706	p: 0,00 r: 0,663	p: 0,107 r: 0,246	p: 0,150 r: 0,221	p: 0,037 r: 0,315
POSTERİOR CİNGULAT-R	p: 0,00 r: 0,676	p: 0,00 r: 0,656	p: 0,00 r: 0,824	p: 0,00 r: 0,727	p: 0,00 r: 0,683	p: 0,00 r: 0,527	p: 0,478 r: 0,110	p: 0,256 r: 0,175	p: 0,216 r: 0,190
PRECUNEUS- R	p: 0,00 r: 0,523	p: 0,001 r: 0,491	p: 0,00 r: 0,801	p: 0,00 r: 0,662	p: 0,00 r: 0,658	p: 0,004 r: 0,430	p: 0,761 r: 0,047	p: 0,124 r: 0,235	p: 0,548 r: 0,093
PARİETAL SUP-R	p: 0,00 r: 0,527	p: 0,001 r: 0,477	p: 0,00 r: 0,822	p: 0,00 r: 0,664	p: 0,00 r: 0,762	p: 0,00 r: 0,532	p: 0,199 r: 0,197	p: 0,031 r: 0,326	p: 0,379 r: 0,136
PARİETAL İNFERİOR-R	p: 0,00 r: 0,596	p: 0,00 r: 0,562	p:- r: 1	p: 0,00 r: 0,845	p: 0,00 r: 0,775	p: 0,00 r: 0,559	p: 0,094 r: 0,256	p: 0,072 r: 0,274	p: 0,220 r: 0,189
OCCİPİTAL LATERAL-R	p: 0,002 r: 0,458	p: 0,006 r: 0,404	p: 0,00 r: 0,739	p: 0,00 r: 0,641	p: 0,00 r: 0,720	p: 0,00 r: 0,543	p: 0,689 r: 0,062	p: 0,458 r: 0,115	p: 0,921 r: -0,015
PRİMER VİZÜEL-R	p: 0,006 r: 0,410	p: 0,021 r: 0,348	p: 0,00 r: 0,541	p: 0,001 r: 0,492	p: 0,00 r: 0,544	p: 0,001 r: 0,472	p: 0,496 r: 0,105	p: 0,267 r: 0,171	p: 0,780 r: 0,043
TEMPORAL LATERAL-R	p: 0,00 r: 0,706	p: 0,00 r: 0,653	p: 0,00 r: 0,775	p: 0,00 r: 0,675	p:- r: 1	p: 0,00 r: 0,828	p: 0,043 r: 0,307	p: 0,027 r: 0,333	p: 0,220 r: 0,189
TEMPORAL MEZİAL-R	p: 0,00 r: 0,725	p: 0,00 r: 0,674	p: 0,00 r: 0,553	p: 0,00 r: 0,510	p: 0,00 r: 0,726	p: 0,00 r: 0,586	p: 0,181 r: 0,205	p: 0,153 r: 0,216	p: 0,073 r: 0,273

(AH: Alzheimer Hastalığı, HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk, MOCA:Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, SCT: Saat Çizme Testi, SMMT:Standartize mini mental test, R:sağ, L:sol, N: Sayı, Ort. ± ss: Ortalama ± standart sapma, r: korelasyon, P<0,05)

5.TARTIŞMA

Dünya’da yaşlı nüfus gelişen sağlık sektörü ve uygulanabilen ileri teknoloji ile birlikte geçmiş yıllara göre uzun yaşam süreleri sayesinde artış göstermektedir. Önümüzdeki yıllarda genel nüfusa göre 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık 3 kat daha fazla artacağı öngörülmektedir (51). Yaşlı nüfus popülasyonunun genç nüfusa oranının artışı bu dönemde sık görülen hastalıklara yönelik çalışmaların önemini daha da arttırmıştır. Demansın en sık nedeni olan Alzheimer Hastalığı da bu yaş grubunda kardiyovasküler olaylar, kanser ve serebrovasküler olaylardan sonra en sık ölüme sebep olan klinik tablodur (1). AH mortalite dışında hastada belirgin işlevsellik kaybına da neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalığı erken tanımak, seyrini yavaşlatmak ya da durdurmak, hasta ve yakınlarını ilerleyen süreçler hakkında bilgi vermek oldukça önemlidir. Ancak AH’yi ve bu nörodejeneratif sürecin öncülü olarak değerlendirilen Hafif Bilişsel Bozukluk tanılarını erken dönemde belirleyecek kesin tanı araçları bulunmamaktadır. Bu durumlarda hastanın kliniği, tanı kriterleri ve nöropsikiyatrik testler ön planda değerlendirilerek tanı konulmaktadır. Objektif değerlendirilecek tanı araçlarının olmaması, erken dönemde silik klinik belirtiler, hasta ve yakınlarının henüz işlevsellik kaybını fark etmemiş oluşu, kişinin bulunduğu sosyokültürel statü gibi nedenlerden dolayı AH ve HBB tanıları özellikle ilk evrelerde yüksek oranda atlanmaktadır. Bu sebeple tanıda kullanılabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç doğmuştur. BOS’ta bakılan biyobelirteçler ve beyin yapısal ya da moleküler görüntüleme yöntemlerinden bazıları tanı kriterleri arasında görülmeye başlanmıştır. Biz de çalışmamızda klinik ve nöropsikiyatrik değerlendirme ile belirlenen AH ve HBB tanılı hastalarda nörodejeneratif süreci beyin bölgelerinde 18 FDG PET/BT görüntüleme ile değerlendirmeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma literatürde HBB ve AH şeklinde 2 hasta grubunu birlikte ve uygulanan nöropsikiyatrik testlerin beyin PET ile glukoz metabolizmasının uptake ratio ve z skor ile ilişkisini inceleyen bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır.

Çalışmaya alınan olguların klinik tanı gruplarına göre cinsiyet ve medeni durumda istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur. Demans özellikle de demansın en sık nedeni olan AH üzerine yapılan çalışmaların birçoğunda hastaları

büyük oranda kadınlar oluşturmaktadır. Farklı araştırmaları analiz eden bir çalışmada 75 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre AH oranı 2,1 olarak hesaplanmıştır (187). Bizim çalışmamızda da her 2 tanı grubunda kadın cinsiyet dağılımı erkeklere göre belirgin yüksek çıkmıştır. AH'li hastaların %77,3'ünü kadınlar oluştururken, HBB grubunda ise %72,8 oranında kadın olgu bulunmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni yaşam ömrünün erkeklere göre daha uzun olması ve bu hastalıkların ileri yaşlarda sık görülmesiyle açıklanabilir ancak bu konuda elde bulunan veriler yeterli değildir.

İleri yaş AH etyolojisinde en önemli risk faktörlerindendir. Bu konuda 2013 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 65-75 yaş arasında demans sıklığı %4 iken, 80-85 yaş aralığında bu oran %34'lere çıkmıştır (188). Biz de çalışmamızda AH grubundaki hastaların yaş ortalamasını $78,09 \pm 7,37$; HBB grubunda ise $72,86 \pm 5,46$ olarak belirledik. Literatürle uyumlu olarak AH grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. HBB'nin AH'ye progresyonu izlendiğinde yıllar geçtikçe oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da AH grubundaki hastaların HBB'ye göre daha ileri yaşta olmasını açıklamaktadır. Mayo Klinik Alzheimer Araştırma Merkezi'nin yaptığı bir çalışmaya göre HBB'nin AH'ye dönüşme oranı her yıl %10-15 civarında arttığı gösterilmiştir (26).

Klinik pratikte bilişsel fonksiyonlarda bozulmayla seyreden hastalıkları düşük eğitim düzeyi olanlarda daha sık görmekteyiz. Çalışmamızda da her 2 tanı grubunda da eğitim düzeyi düşük bulunmuştur. AH grubunda %63,6 oranında eğitimsiz, %31,8 ilkokul mezunu bulunurken; HBB grubunda %40,9 eğitimsiz, %54,4 oranında ise ilkokul mezunu olduğu görülmüştür. Yapılan bir metaanalizde eğitim düzeyi ile demans riski arasındaki ilişki birçok çalışma incelenerek değerlendirilmiş. Buna göre eğitim düzeyinde her 1 yıllık artışın demans riskini %7 azaltacağı belirtilmiştir (189). Kognitif birikim hipotezi bu konuda açıklayıcı olabilir. Buna göre eğitim seviyesi yüksek olan kişiler düşük olanlara göre belirti çıkarma olasılığı daha düşüktür ya da daha geç semptom verir. Kişilerin semptom çıkarma eşikleri farklıdır. Eğitim seviyesi yüksek olan kişi bilişsel bozulmanın daha ileri evrelerine kadar hayatını olağan şekilde devam edebilir. Ayrıca kognitif birikim ile bireyde daha fazla sinapsla beyin ağlarının esnek kullanımı sayesinde daha geç klinik ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda hastaların kullandığı anti demansiyel ilaçlar incelendiğinde AH grubunda bu yönde ilaç kullanımının HBB'ye göre daha fazla olduğu görülmüştür. AH tanı grubundaki hastaların 7'sinin donepezil, 5'inin donepezil+memantin, 2'sinin memantin, 8'inin ilaç kullanmadığı; HBB grubunda ise sadece 2 hastanın ilaç kullandığı belirlenmiştir. Alzheimer hastalığının tedavisinde sıklıkla rivastigmin, donepezil gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri ve glutamat NMDA reseptör antagonisti olan memantin kullanılmaktadır (190). HBB'de ise ilaç kullanımının AH'ye dönüşümü azalttığı ya da hastanın kliniğine olumlu etkisi henüz gösterilememiştir. Ancak risk faktörlerinden korunmanın progresyonu yavaşlatmada faydalı olabileceği düşünülmektedir (191). Bizim hasta grubumuzu da genel olarak hafif evre AH oluşturduğu için donepezilin daha sık tercih edildiği düşünülmüştür. Memantin ise özellikle ileri evre AH veya eşlik eden davranış problemleri olduğunda etkinliği ön planda olan bir moleküldür (192). Memantinin davranış problemleri üzerine de olumlu etkilerinden dolayı kombine olarakta tedavi de tercih edildiği düşünülmüştür. Çünkü AH grubunda davranış problemi olan hastaların HBB grubuna göre fazla olması dikkat çekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim araştırmamızda da AH grubunda %45,5 oranında davranış problemi saptanırken, HBB grubunda %4,5 oranında belirlenmiştir. Alzheimer hastalarında sık rastlanan davranış problemleri hasta yakınları ve toplum için büyük bir yük oluşturmaktadır. Çalışmalarda bakım kurumlarında kalan Alzheimer hastalarında davranış bozukluklarının daha yüksek olduğu ve tüm Alzheimer hastalarında oranın %42-%62 arasında değiştiği belirlenmiştir. Agresyon, öfke nöbetleri ve ajitasyon başlıca davranış problemlerini oluşturmaktadır (193).

Demansiyel sendromlarının seyri sırasında nöropsikolojik belirtiler görülebilmektedir. Özellikle depresif belirtiler olmak üzere ajitasyon, apati, uyku bozuklukları, sanrılar ve halüsinasyonlar eşlik edebilmektedir (194). Depresyonun hem HBB hem de AH ile sıklıkla eşlik ettiğini ve aralarındaki bağlantının önemine dikkat çeken çalışmalar artmaktadır. Panza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HBB olan hastalarda yaklaşık %44 oranında depresif belirtilerin eşlik ettiği belirtilmiştir. Depresif belirtilerin HBB'nin AH'ye progresyonu için risk faktörü olabileceği gibi bu 2 klinik tanının erken belirtilerinden birisi olabileceği de düşünülmektedir (195). Geriatrik depresyon ölçeğinin kesme değeri 14 kabul

edildiğinde çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HBB grubunda 14 depresyonu olan, AH grubunda ise 2 depresyonlu hasta belirlenmiştir. HBB grubunda GDÖ puan ortalaması $15,73 \pm 5,35$, AH grubunda ise $8,82 \pm 4,82$ olarak bulunmuştur. HBB'li hastalarda GDÖ puanı AH'li hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu durum AH'nin özellikle prelinik dönemlerinde kişilerin depresif belirtilerle klinik tablonun oluşmaya başladığı düşüncesini destekler niteliktedir. Ayrıca depresyonun AH'yi oluşumuna risk mi yoksa aslında depresyonun HBB-AH kliniğinde olağan bir süreç mi olduğu hala tartışılan bir konudur. Ancak HBB tanılı hastaların ilerleyen süreçlerde AH'ye progrese olma riski bilinen ve birçok çalışma tarafından desteklenen bir gerçektir. Bu nedenle de HBB'li hastalarda GDÖ değerlerinin daha yüksek olması her 2 hipotezi destekleyecek niteliktedir ancak bu hastaların izlemi sonucunda kesin karar verilebileceği düşünülmüştür.

Alzheimer tanılı hastaların antidepresan kullanımı incelendiğinde hastalığın tanı konulduğu ilk zamanlarda sonraki yıllara göre daha sık olduğu görülmektedir (196). Antidepresanlar depresyon tedavisi dışında yaşlılarda ajitasyon, öfke nöbeti gibi davranış problemlerinde de antipsikotiklerden önce ilk tercih edilen ilaç grubudur (197). Puranen ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir çalışmada Alzheimer tanısı alan 62.104 kişinin tanı almadan önceki 9 yılı ve tanıdan sonraki 4 yılını içerek şekilde sağlık verileri incelenmiş ve yaş, cinsiyet olarak eşleştirilmiş, AH olmayan 62.104 kişi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada AH olan hastaların tüm süreçlerde antidepresan kullanımının AH olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle AH tanısı konulduktan 6 aylık süre içerisinde en yüksek kullanım oranı olduğu görülmüştür (198). Bu şekilde yüksek antidepresan kullanımı hastalarda depresyon oranının yüksek olması nedeniyle tedavi gerekmiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde HBB ya da AH'de depresyon üzerine çalışmalar bulunmakla birlikte 2 grubu karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu 2 tanı grubu karşılaştırılmış ve HBB grubunda AH tanılı hastalara göre daha yüksek oranda antidepresan kullanımı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki olguların antidepresan ve antipsikotik kullanımlarına baktığımızda HBB grubunda 5 olgunun serotonin geri alım inhibitörü grubundan (SSRI), 2'sinin serotonin noradrenalin geri alım grubundan (SNRI) antidepresan kullandığı ve 1 olgunun da atipik antipsikotik kullandığı görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak

SSRI grubu antidepresanlar çoğunluktadır. Bu durum depresyonun tedavisinde de klinik pratikte genellikle SSRI grubundan bir ilacın öncelikle tercih edilmesiyle açıklanabilir. Ayrıca hasta grubunun ileri yaş olması ve yan etkiler açısından diğer gruplara göre daha güvenilir olması bu konuda etkin olduğu düşünülmüştür. AH tanılı hasta grubunda ise 1 hastanın SSRI, 3 hastanın ise atipik antipsikotik ilaç kullandığı belirlenmiştir. Bu durum AH grubunda hastaların bilişsel fonksiyonlarındaki gerileme dışında ek nöropsikiyatrik semptomlardan davranış problemlerinin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle antipsikotik kullanımının daha fazla olduğu öngörülmüştür.

Sigara kullanımının insan sağlığı üzerine zararlarını gösteren birçok çalışma ve uzman görüşü bulunmaktadır. Bu alışkanlığın sağlığa zararları dünyada değişmez bir gerçek olarak kabul edilmektedir. Kronik sigara içiciliği kardiyovasküler olaylar, akciğer ve diğer kanserlerin risk faktörü olmasının yanında, demansın en sık nedeni olan Alzheimer riskini de 2 kat arttırmaktadır. Ayrıca Alzheimer olmayan yaşlılarda da bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olmaktadır(199, 200). Bir risk değerlendirmesinde sigara kullanımının AH'de sık olduğuna dikkat çekerek AH'nin %14'ünün sigaraya bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini ve sigara kullanım oranında %25'lik bir azalma sağlanmasıyla yüz binlerce Alzheimer potansiyeli olan vakayı engelleyebileceği öngörülmüştür (201). Çalışmamızda ise sigara kullanımı her 2 hastalık grubunda da oldukça azdı. Bu durum gruplardaki kadın cinsiyetin baskın olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü dünya'da ve ülkemizde sigara kullanım oranı erkeklerde belirgin olarak daha fazladır. Sigara kullanan kişilerin yaklaşık %80'ini erkekler oluşturmaktadır (202). Ayrıca bizim çalışmamızdaki olgular pasif içici olarak da sigara maruziyetine kalmış olabilirler. Bu şekilde yine nikotin belirli kişilerdeki AH oluşumunda etkili olmuş olabilir. Çalışmamızdaki olguların sosyal desteklerini nasıl ifade ettiklerine bakarsak HBB grubundaki olguların AH grubundaki hastalara göre daha iyi olarak nitelendirmişlerdir. Genel olarak Alzheimer hastaları çevresine daha fazla ihtiyaç duymakta bu nedenle ihtiyaçları tam olarak giderilmediğinde ve hasta yakınlarında da görülebilen tükenmişliğe bağlı olarak yeterli düzeyde destek alamıyor olabilecekleri düşünülmüştür.

Birinci derece yakınarda alzheimer öyküsü AH'ye ya da AH öncülü olarak değerlendirilen HBB'ye sıklıkla eşlik eden bulgulardan birisidir. Özellikle ailesel

Alzheimer hastalığında(PSEN1,PSEN2,APP genleri) ya da sporadik gelişen Alzheimer'da muhtemel APOE4 geninden kaynaklanan etkilenimlere bağlı olarak görülmektedir (203). Bizim çalışmamızda ise tanı gruplarında aile öyküsü olan Alzheimer ve hafif bilişsel bozukluk tanılı hasta sayısı daha azdı. HBB grubunda 5 hastada aile öyküsü varken, AH grubunda 8 hastada aile öyküsü olduğu bulunmuştur. Bu durum örneklem sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş örneklemelerde aile öyküsünün ön plana çıkması muhtemeldir.

Çalışmamızda bilişsel durumu değerlendiren nöropsikiyatrik testlerin(SMMT, MOCA, SÇT) puan ortalaması HBB grubunda AH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. HBB birçok çalışmada AH ile normal yaşlılık arasındaki bir dönem olarak belirtilmektedir (204). Bu testlerden SMMT AH'nin tanısı için yüksek güvenilirlikte kullanılmakla birlikte hafif düzeylerdeki bilişsel bozukluklarda duyarlılığının düşük olduğu belirtilmektedir (28). Çalışmamızda HBB grubunda SMMT puan ortalaması $25,18 \pm 1,65$ iken AH grubunda bu değer $20,73 \pm 1,32$ olarak bulunmuştur. SMMT puanı literatürle uyumlu olarak AH grubunda daha düşük bulunmuştur. AH grubundaki hastalar genellikle hafif ve hafif-orta düzey olmakla birlikte değerin daha düşük olması hastaların eğitim düzeylerinin oldukça düşük olmasına bağlı olabilir. HBB grubunda ise literatüre bakıldığında olguların SMMT ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızdaki HBB örneklemini incelendiğinde eğitim seviyelerinin ve sosyokültürel seviyelerin diğer çalışmalara göre düşük olması bu değeri etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda da SMMT puanlarının eğitim düzeyinden etkilendiği ve eğitimsiz olanlarda puan ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer nöropsikiyatrik testlerin ise eğitim düzeyinden etkilenmediği belirlenmiştir. Literatürde de bizim sonucumuzla uyumlu olarak 18.056 gönüllünün katıldığı bir çalışmada SMMT puanlarının eğitimle ve yaşla ilişkili olarak farklı sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir (205).

Diğer bir nöropsikiyatrik test olan MOCA hafif bilişsel bozukluklarda daha duyarlı bir test olarak Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçeğin orijinal çalışmasında cut-off değeri 26 olarak belirlenmişken, ülkemizde yapılan geçerlilik çalışmasında 21 olarak kabul edilmiştir (29, 182). Bu durum testin sosyokültürel etmenlerden etkilendiğini göstermektedir. Çalışmamızda HBB

grubunun MOCA puan ortalaması $13,55 \pm 3,54$ iken AH grubunda $7,05 \pm 3,57$ olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise MOCA ortalamaları AH'de $11,97 \pm 4,14$, HBB'de $18,91 \pm 3,30$ olarak hesaplanmıştır (206). Çalışmamızda her 2 tanı grubunda da MOCA puanlara literatüre göre düşük çıkmıştır. Bunun nedeni MOCA puanlarının olguların eğitim seviyelerin düşük olması ve yaş ortalamalarının daha yüksek olmasından etkilendiğini düşündürmektedir. Hastaların depresif belirtilerinin olması ve GDÖ puanlarının yüksekliği de bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmamızda SMMT ve MOCA ölçekleri her 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı çıkmıştır (182). Bu da her 2 testin HBB ve AH ayırımında kullanılabileceği yönünde kanaat oluşturmuştur.

Saat çizme testi birçok hesaplama yöntemi olan nöropsikiyatrik bir testtir. Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada AH, HBB, sağlıklı kontrollerin SÇT'den aldıkları puanlar incelenmiş olup, sağlıklı bireyleri AH ve HBB grubundan ayırabileceği ancak HBB ve AH arasında ayırımı sağlayamacağı belirtilmiştir (207). Bizim çalışmamızda ise AH grubunda HBB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük değerler ortaya çıkmıştır. Bu durum kullanılan test puanlama yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız 4 puanlık değerlendirme yönteminin toplumumuzda bilişsel fonksiyonlarında gerileme olan olgular için daha duyarlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda klinik demans derecelendirme ölçeğini puanlarken standart puanlama yöntemi ve kutuların toplamı şeklinde 2 yöntem kullanılmıştır. Buna göre her 2 puanlamada da HBB grubunda AH'ye daha düşük puanlar elde edilmiştir. Bu ölçek diğer testlere göre daha yüzeysel bir değerlendirme sağlasa da uygulanması ve puanlaması oldukça kolay, geçerlilik kazanmış bir testtir (112). Orjinal makalede kullanılan puanlamaya göre CDR ortalaması; AH için $1,32 \pm 0,48$ iken, HBB grubunda $0,48 \pm 0,19$ olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak HBB değeri 0 ve 0.5 evrelerine denk gelirken bu değerlerin üstü AH grubundadır. Ayrıca HBB grubunda işlevselliği düşürmeye neden olan depresyonlu hastaların çoğunlukta olması da CDR puanlarının normale göre daha yüksek çıkmasına neden olmuştur. CDR-KTS değerleri ise HBB grubunda $1,77 \pm 1,15$, AH tanılı hastalarda ise $7,11 \pm 2,40$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerde literatürle uyumlu olarak AH'li hastalarda daha yüksek çıkmıştır. Bilgiç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

CDR-KTS için AH'lilerin ortalaması $4,88 \pm 1,1$, HBB grubunun $1,8 \pm 1,08$ ve normal grubun $0,23 \pm 0,41$ olduğu ve bizim çalışmamızda olduğu gibi AH ve HBB arasında anlamlı fark bulunmuştur(208).

Depresyon kişinin duygu durumu dışında bilişsel fonksiyonlarını da etkileyen bir bozukluktur. Bu durum özellikle yaşlılarda daha belirgin düzeyde görülmektedir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri gönüllülerde GDÖ puanı ile SMMT arasında negatif ilişkili bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya alınanların %28,9'unda kesin depresyon, %12,8'inde olası depresyon olduğu saptanmıştır (209). Culpepper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada depresyon ve bilişsel bozukluğu değerlendiren araştırmalar incelenmiş ve depresyonun kognisyonu ve hali hazırda bilişsel yıkımı olan kişilerde de olumsuz etkilediği gösterilmiştir (210). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HBB ve AH tanılı olgulardan depresyonu olanlarda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için kullandığımız nöropsikiyatrik testlerin daha düşük çıktığı görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni kişilerdeki depresyon tanısını belirlerken geriatrik depresyon ölçeğinin kullanılması ve bu ölçeğin hastanın kendi bildirimine dayanması olabilir. Bu durumun istatistiksel oranlarda farklılıklara yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız uygulanan testlerin birbirleriyle korelasyonları incelenmiştir. HBB tanı grubunda SMMT'nin MOCA ile pozitif yönde ilişkisi bulunurken; GDÖ, CDR ve CDR-KTS arasında CDR-KTS ile daha güçlü olmak üzere negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur. MOCA ile diğer testleri korelasyonu incelendiğinde ise GDÖ ve CDR-KTS ile negatif yönlü ve güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. Literatür incelendiğinde SMMT ve MOCA'nın genellikle korele olduğu ancak bilişsel fonksiyonlarda hafif etkilenmelerde MOCA'nın daha duyarlı olduğu kanaati bulunmaktadır (211). Çalışmamızda HBB hastalarında SMMT ve MOCA uyumlu olarak korele bulunmuştur. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmede etkin oldukları görülmüştür. Daha önce de bahsettiğimiz gibi depresyonun bilişsel fonksiyonlara etkisi hem HBB hem de AH tanı gruplarında görülmektedir. Her 2 grupta da literatürle uyumlu olarak GDÖ puanlarıyla SMMT arasında negatif yönlü ilişki olduğu belirlenmiştir (209). CDR-KTS için puanlama bu ölçekte kullanılan tüm bölümler puanlamaya dahil edilerek yapılır. Bazı çalışmalar bu durumun sadece

bellek etkilenmesi olup yaşam fonksiyonlarında kayıp yaşamayan olgularda yanlış yorumlanabileceğini belirtmektedir. Bilişsel fonksiyonlardan tek bir alanda ileri düzeyde etkilenme olabilir ve bu duruma rağmen kişide kutu toplamaları beklenen düzeyin daha altında çıkabilir diye savunulmaktadır (212). Bizim çalışmamızda ise hem CDR hem de CDR-KTS ölçekleri her 2 tanı grubunda da SMMT ve MOCA ölçek puanları ile güçlü negatif ilişkili bulunmuştur. CDR-KTS değeri HBB grubunda AH'ye göre SMMT puanları ile daha güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu durum olgularımızın genel olarak sadece bellek değil farklı bilişsel alanlarda da etkilenmelerinin olmasına bağlı olabilir. Bu şekilde CDR-KTS puanları daha duyarlı sonuçlar vermiştir. Ayrıca olgularımızda özellikle HBB grubu başta olmak üzere GDÖ puanlarının yüksek olduğu, depresif bozukluk tanısı olmayan hastaların dahi birçoğunun depresif belirti tariflemesi bu kişilerde diğer bilişsel alanları da olumsuz etkilediği düşünülmüştür. Bu nedenle bizim çalışmamızda nöropsikiyatrik testlerle CDR-KTS değerlendirmesi standart CDR puanlamasına göre genellikle daha korele çıkmıştır.

Alzheimer hastalığı oldukça geniş bir şekilde kognitif işlevleri etkileyebilen, ilerleyici tipte nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tanısında klinik, tanı kriterleri ve uygulanan nöropsikiyatrik testler yol gösterici olmaktadır. Ancak rutin kullanılan kesin tanı sağlayan bir biyomarkeri henüz bulunmamaktadır. Bu durum Alzheimer hastalığında özellikle de ilk erken dönemlerinde yanlış tanı oranlarını yükseltmektedir. Çünkü erken dönemlerde hem hastada hemde hasta yakınlarında belirtileri fark edememe, gizleme ya da inkâr etme şeklinde klinisyeni yanlış yönlendirici tutumları olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada ilk başvuru da AH olanların sadece %28'inin doğru tanı aldığı görülmüştür. Geri kalan kısım ise yanlış tanı almakta ya da tanı alamamaktadır (213). Klinikte gözden kaçan tanılarının olması yeni biyobelirteçlere ihtiyaç doğurmuştur. AH patolojik değişimlerin başladığı ancak henüz kliniğin belirginleşmediği prodromal bir dönemle başlar. İlerleyen dönemlerde ise klinikle birlikte Alzheimer hastalığı oluşmaktadır. Bu hastalığın ilerleyici bir seyrinin olması erken dönemde tanı ile seyri yavaşlatma ve daha etkin tedavi sağlama hedefini oluşturmuştur (214). Ancak bunu net olarak sağlayabilecek biyobelirteç konusunda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu yönde erken dönemde beynin ilgili bölümlerinde başlayan glukoz metabolizmasında azalmanın

PET görüntüleme ile incelenmesi öne çıkarmaktadır. Yapılan bir metaanalizde 27 çalışma incelenmiş ve AH'nin tanısında FDG/PET görüntülemesinin duyarlılığı %91, özgünlüğü ise %86 olduğu belirlenmiştir. Bu metaanalize göre PET görüntüleme MR, BT, SPECT ve BOS'ta bakılan biyomarkernlara göre daha yüksek oranda tanı doğruluğu sağladığı gösterilmiştir (166). Silverman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise PET ile AH olan 97 hastanın 91'inde doğru tanı alınmışken, AH olmayan 41 olgunun 30'unda AH olmadığı doğru olarak görüntülenmiştir. Bu çalışmada ise duyarlılığı %91, özgünlüğü ise %73 olarak belirlenmiştir (165). Bu çalışmalar dikkate alındığında AH düşünülen hastalarda ve HBB tanılı olup AH progresyonu açısından değerlendirilecek hastalarda PET görüntülemenin yüksek oranda doğru tanı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda uygulanan 18-FDG/PET görüntüleme yöntemine göre HBB ve AH tanı gruplarında beyin bölgeleri arasında Z skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı. Elde edilen z skorlarına göre beyin bölgelerindeki hipometabolizma düzeyleri incelendiğinde bölgelerin genellikle simetrik bir yayılım izlediği görülmüştür. Alzheimer hastalığı olanların %81,8'inde posterior cingulat, %72,7'sinde inferior parietal ve mesial temporal, %68,1'inde lateral temporal ve precuneal kortekslerde; Hafif bilişsel bozukluğu olanların ise %59'unda inferior parietal ve posterior cingulat, %45,4'ünde precuneal, %40,9'unda anterior cingulat, superior parietal ve lateral temporal, %36,3'ünde mesial temporal kortekslerde z skor puanlarına göre hipometabolizma saptanmıştır. Literatürde de bu hasta gruplarını araştıran çalışmalarda çeşitli bölgelerde hipometabolizma saptanmıştır. Bulunan sonuçlarda genellikle bizim sonuçlarımızla uyumludur. Sole ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Alzheimerlı hastalarda posterior cingulat korteks, temporoparietal korteks ve precuneal kortekste; HBB tanılı hastalarda ise özellikle posterior cingulat kortekste hipometabolizma saptanmıştır (215). Passow ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada ise AH'de precuneus ve parietal inferiora hipometabolizma saptanmıştır (216). Çalışmalar incelendiğinde AH ve HBB'li hastaların hipometabolizmadan etkilenen bölümleri genellikle mezial temporal dışındaki bölgelerdir. Aslında teorik bilgiye göre hipokampusün medial temporalde yer almasından dolayı öncelikle bu bölgede metabolik aktivite yavaşlamalıdır. Bizim çalışmamızda AH'li hastaların %72'sinde, HBB'li hastaların ise %36'sında mezial

temporalde hipometabolizma görülmüştür. Özellikle AH hastalarında çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda hipometabolizma saptanmıştır. Bunun nedeni diğer çalışmalarda kullanılan PET cihazlarının ve alınan kesitlerin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca elde edilen görüntüleme verilerini yorumlama da oldukça belirleyici olmaktadır. Biz çalışmamızda birden fazla kontrollü doğrulama sonucu SSP uptake ratio ve bunların referans kontrol kabul ettiğimiz SSP uptake ratiolar ile oranına göre elde ettiğimiz Z skorları ile yorumladık. Bu sayede hipometabolik alanların belirlenmesinde daha hassas sonuçlar elde edildiği düşünülmüştür. Çünkü hipokampus medial temporalde oldukça küçük bir alan kaplamaktadır ve yapılacak değerlendirmeye göre bu bölge aktivitesi atlanabilir. Çalışmamızda AH grubuyla paralel olarak HBB tanı grubunda en çok etkilenen bölgeler parietal inferior ve posterior cingulat korteks olmuştur. Bu durum bize özellikle HBB AH progresyonu açısından öngörme de bu bölgelerin dikkat çekici olduğunu göstermiştir. AH erken tanısında posterior cingulat korteks ve parietal inferiorda görülen hipometabolizmanın yol gösterici olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu bölgelerin glukoz metabolizmalarının z skorları derecelendirildiğinde AH grubunda daha ileri düzeyde hipometabolizma olduğu saptanmıştır. Bu bölgelerde hastalığa bağlı ilerleyici metabolizma kaybı olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir izlem çalışmasında 22 HBB tanılı hasta 1 yıl boyunca izlenmiş ve 8 kişide AH geliştiği görülmüştür. AH gelişen kişilerin başlangıçta çekilen PET görüntüleri incelendiğinde bizim çalışmamızla uyumlu olarak parietal ve posterior cingulatta ayrıca hipokampal ve parahipokampal bölgelerde de hipometabolizma izlenmiştir(7).

Çalışmamızda beyin bölgelerinin glukoz metabolizmaları uptake ratio değerleri olarak tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarında hafif bilişsel bozukluğu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağ ve sol anterior cingulat korteks, sağ ve sol lateral temporal, sağ ve sol inferior parietal kortekslerde daha düşük uptake ratio oranları bulunmuştur. Bu hasta gruplarında yapılan çalışmalarda PET görüntülemeye hipometabolizma saptanan alanlar ile ilgili sonuçlar heterojen bir dağılım göstermektedir. Ama literatürde genel kanı Alzheimer hastalığının prelinik ve erken dönemlerinden ziyade ilerleyen dönemlerinde parietotemporal kortekste hipometabolizma daha tipik bir bulgudur (7). Del Sole ve

arkadaşlarını yaptığı başka bir çalışmada ise AH ve HBB hastalarının PET/BT sonuçları karşılaştırılmış ve parietal, temporal ve occipital bölgede AH olanlarda daha ileri düzeyde hipometabolizma saptanmıştır (215). Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak inferior parietal ve lateral temporalde hipometabolizma Alzheimer hastalarında daha belirgindir. Anterior cingulat korteks ise prefrontal korteks ile yakın ilişkilidir. Bu nedenle davranış problemlerinde rol oynamaktadır. Özellikle medial frontal bölgeyle bağlantısı olması sebebiyle Alzheimer'da da gördüğümüz apati, disinhibisyon, impulsif davranışlarda inhibitör etkisi vardır. Ancak bu bölgede hipometabolizma olması bu davranışlarda inhibitör etki kalkarak artışa neden olmaktadır. Ayrıca bu kişilerde karar verme süreçleri de etkilenmiştir (217). Çalışmamızda da AH olanlarda anterior cingulat kortekste HBB'ye göre anlamlı olarak hipometabolizma daha belirgindir. Bu durum AH olanlarda davranış problemlerinin daha çok olması ve impulsif davranışların ilerleyen dönemlerde belirginleşmesini açıklamaktadır. AH'nın erken dönemi kabul edilen HBB evresinde davranış problemleri çok nadir görülmektedir. Bu nedenle bu bölgedeki hipometabolizmanın henüz belirginleşmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Alzheimer hastalarında daha belirgin olarak glukoz metabolizmasında düşüş olan sağ ve sol anterior cingulat korteks, sağ ve sol lateral temporal, sağ ve sol inferior parietal kortekslerin diğer beyin bölgeleriyle glukoz metabolizmasını uptake ratio olarak korelasyonuna baktığımızda genellikle istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum hastalarda beyin hipometabolizmanın yaygın ve bölgelerin birbiriyle bağlantılı olduğu, ancak kullanılan cihaz, hesaplama yöntemi, örneklem seçimi ya da hastaların özellikleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak bazı bölgelerin daha ön plana çıktığını düşündürmektedir. Ayrıca beyindeki nöronlar ve sinapslar aktif yapılardır, kişinin tekrarlayan görüntülemelerinde aktif bir süreç olduğu için farklı sonuçlarda elde edilebilebilmektedir. Kişide erken dönemde bulgu veren bu teknik doğru ve yetkin bir şekilde değerlendirildiğinde erken tanı olanağı sağlamakla birlikte, mevcut verilerle eksik değerlendirildiğinde klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Bu gibi durumlar PET/BT görüntüleme ile yapılan incelemelerde bir standart değerlendirme yöntemine ihtiyaç doğurmaktadır. Bizim çalışmamızda örneklem özellikleri, PET/BT görüntüleme teknikleri ve daha güvenilir sonuçlar elde ettiğimiz SSP uptake

ratio ve rölatif skorlama yöntemi olan z puanıyla değerlendirilmesi ile bu yönde katkılarının olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda uyguladığımız testlerden SMMT ile sağ ve sol olarak 12 beyin bölgesinin korelasyonuna bakıldığında sol inferior parietal, sağ ve sol lateral temporal korteksler ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Daha önce bahsettiğimiz gibi çalışmamızda AH olanlarda inferior parietal korteks ve lateral temporal korteks glukoz metabolizması diğerlerine göre düşüktü. Hastalığın olağan seyrinde de özellikle pariyetotemporal bölgede fonksiyon kaybı olmaktadır. Bu yüzden kişinin kognitif durumu hakkında bilgi veren ve öncelikle kullanılan bir test olan SMMT'nin araştırmamızda özellikle inferior parietal ve lateral temporal bölgelerle korele çıkması 18-FDG PET/BT görüntülemenin tanısal amaçlı etkin bir şekilde kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Zukotynski ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada sadece HBB tanılı hastalarda beyin bölgelerinin FDG/PET görüntülerinin MOCA puanlarıyla korelasyonuna baktıklarında posterior cingulat, anterior cingulat ve precuneal korteks ile ilişkili bulunmuştur (218). Bizim çalışmamızda ise MOCA puanları ile beyin bölgelerinin korelasyonu incelendiğinde sağ superior parietal, sağ ve sol lateral temporal korteksler ile orta derecede ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık çalışmamızda her 2 tanı grubunu da birlikte değerlendirmemiz ve özellikle AH grubunda hastalık seyri gereği pariyetal ve temporal bölgelerdeki hipometabolizmanın daha belirgin olmasının etkin olduğu düşünülmüştür. Sağlıklı kontrol, HBB ve AH hastalarını içeren başka bir çalışmada ise bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak temporal, pariyetal ve frontal kortekslerde MOCA skorları ile korelasyon bulunmuştur (219).

Saat çizme testi görsel-uzamsal yeteneği, semantik bellek, yönetici işlevler, dil ve kısmen de motor kabiliyetini değerlendiren uygulanması kolay bir testtir (220). SÇT'de bozulma çeşitli nörolojik hastalıklarda görülmekle birlikte beyin bölgeleri ile SÇT arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma oldukça azdır. Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada SÇT skorları ile sağ hemisferde posterior cingulat, inferior parietal korteks ve parahipokampal girusa denk gelen bölgelerdeki serebral glukoz metabolizmasıyla yakın ilişkili bulunmuştur(220). Bizim çalışmamızda ise sağ anterior cingulat, sol inferior pariyetal, sol lateral temporal ve sol mesial temporal

korteksler ile SÇT puanları korele bulunmuştur. İlişkili bulunan bölgelerin farklı bulunması SÇT'nin birçok bilişsel alanı değerlendirmesi ve hastalarda farklı alanlarda fonksiyon kaybı olması olabilir. Bizim çalışmamızda görsel uzamsalın yanında daha çok semantik bellek ve yönetici işlevler etkilenmişken, diğer çalışmadaki hastalarda ön planda görsel uzamsal yetenek kaybı olabilir. Literatürde SÇT ile yapılan çalışmalarda genel olarak tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bunun nedeni bu ölçeğin birçok puanlama yönteminin olması olabilir. Bizde çalışmamızda testleri Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan 4 puanlık sistem ile değerlendirdik. Ayrıca çalışmamızda HBB ve Alzheimer hastalarının SÇT puanlarının birlikte değerlendirilmesi bizim çalışmamızda daha çok sol hemisfer ile ilişkisini açıklayabilir. Çünkü erken dönemde daha çok yönetici işlevlerde ve bellekte bozulmalar başlamaktadır. Bu nedenle sol hemisferdeki ilgili beyin bölgelerinde glukoz metabolizmasının daha düşük olması beklenir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bunlardan biri çalışmaya HBB ve AH olanlar dışında sağlıklı kontroller alınmamıştır. Z skorlamayla sağlıklı popülasyonda yaş ve cinsiyet ortalamasına rölatif olarak serebral glukoz metabolizma düzeyi değerlendirilmiştir. Ayrıca izlem çalışması yapılamamıştır. Kesitsel olarak elde edilen PET/BT görüntüleme verileri ışığında HBB'nin AH'ye progresyonu ön görülmüştür.

Nörobilişsel bozukluklardan özellikle HBB ile literatürde yapılan çalışmalar oldukça azdır. Ayrıca bilişsel fonksiyonların toplumların dinamik yapılarından da etkilendiği göz önüne alındığında her toplumun kendine özgü değerlendirme standartları belirlendikten sonra global bir tanı yöntemi belirlenmesi idealdir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız toplumumuzda HBB ve AH'de 18-FDG PET/BT görüntülemeyi erken tanı aracı olarak değerlendiren ve ayrıntılı nöropsikiyatrik testlerle ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamızın sonuçları AH ve HBB olan hastalarda 18-FDG PET/BT görüntülemenin erken tanı biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve HBB'nin AH progresyonu konusunda prelinik evrede yönlendirici olabileceğini göstermektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız HBB ve AH olan hastaları birlikte değerlendiren, nöropsikiyatrik testler uygulayan, çoklu parametreleri karşılaştıran ve biyobelirteç olarak FDG/PET ile ilişkisini değerlendirerek literatüre kapsamlı bilgiler sunmuştur.

Çalışmamızda klinik olarak HBB ya da AH düşünülen hastaların PET görüntülemelerinde bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olarak hipometabolik alanlar görülmüştür. Özellikle inferior parietal ve posterior cingulat korteksteki hipometabolik durumunun HBB'den AH progresyonu açısından yordayıcı olduğu düşünülmüştür. Çünkü her 2 tanı grubunda da hipometabolik görülen bu alanlar AH'de daha ileri düzeyde görülmüş ve bu durum klinikteki kötüleşmenin göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

AH ve HBB olan hastaların PET verileri karşılaştırıldığında sağ ve sol beyin bölgeleri simetrik olarak anterior cingulat, lateral temporal, inferior parietal kortekslerde AH olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uptake ratio açısından hipometabolizmanın daha ileri düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Nöropsikiyatrik testlerin beyin bölgelerindeki PET görüntüleme verileriyle karşılaştırıldığında SMMT ile sol inferior parietal, sağ ve sol lateral temporal korteks; MOCA ile sağ superior parietal, sağ ve sol lateral temporal korteks, SÇT ile sağ anterior cingulat, sol inferior parietal, sol lateral temporal ve sol mesial temporal korteksler ile korele bulunmuştur. Özellikle SMMT ile olmak üzere nöropsikiyatrik testlerle PET görüntüleme verilerinin ilişkili bulunması 18-FDG PET/BT görüntülemenin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

HBB ile AH olanların psikiyatrik belirtilerine bakıldığında her 2 grupta da özellikle depresyon diğer belirtilere göre ön plandaydı. Bu 2 tanı grubu karşılaştırıldığında ise HBB olanlarda depresyonu olan hasta sayısının, antidepresan kullanımının ve GDÖ ölçek puan ortalamasının daha fazla olduğu görülmüştür. AH tanı grubunda ise davranış problemleri ve antipsikotik kullanımı HBB'si olanlara göre daha yüksekti. Çalışmamızdaki hastalardan depresyonu olanların nöropsikiyatrik testlerdeki performansları depresyonu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum depresyonun bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayı daha da kötüleştirdiğini göstermiştir.

Sonuç olarak 18 FDG PET/BT görüntüleme HBB ve AH olan hastalarda nörodejeneratif süreçle ilgili SMMT, MOCA, SÇT, CDR, CDR-KTS gibi nöropsikiyatrik testlere yardımcı olan, kantitatif veriler sağlayan bir göstergedir. Pratikte sıklıkla kullanılan beyin MR görüntülemesinde fark edilebilen volüm kaybı oluşmadan önceki süreçte de hastalar hakkında erken bilgi edinilmesine sağlamaktadır. Ancak yeni gelişmelere rağmen Alzheimer hastalığının kesin tanısı hâlâ patolojik incelemelerle konulmaktadır. Bu nedenle daha yüksek geçerlilik için daha geniş örneklemli, izlem yapılarak ve patolojik tanı konulan olgular ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalarda PET/BT ile elde edilen verilerin çalışmamızda uyguladığımız gibi yüksek güvenilirliği olan SSP uptake ratio ve referans kontrol SSP uptake ratiolarına göre elde edilen Z skorlama gibi programlar ile değerlendirildiğinde daha homojen sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

7.KAYNAKLAR

1. Kung H C, Hoyert D L, Xu J, and Murphy S L, Deaths: final data for 2005. Natl Vital Stat Rep, 2008. 56: 1-120.
2. Jack C R , Knopman D S, Jagust W J, Shaw L M, Aisen P S, Weiner M W et al., Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol, 2010. 9:119-28.
3. Qiu C, Kivipelto M, and von Strauss E, Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci, 2009. 11: 111-28.
4. Association A P, Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5). 2013: American Psychiatric Pub.
5. Petersen R C, Lopez O, Armstrong M J, Getchius T S D, Ganguli M, Gloss D et al., Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2018. 90: 126-135.
6. Petersen R C, Stevens J C, Ganguli M, Tangalos E G, Cummings J L, and DeKosky S T, Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2001. 56: 1133-42.
7. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S et al., Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. 30 : 1104-13.
8. Petersen R C, Smith G E, Waring S C, Ivnik R J, Tangalos E G, and Kokmen E, Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999. 56 : 303-8.
9. Association A P, Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-IV). 1994: American Psychiatric Pub
10. Kelley BJ , Mild Cognitive Impairment. The Behavioral Neurology of Dementia. 2009: Cambridge University Press. 172-187.
11. O'Brian JT, Mild Cognitive Impairment. Oxford Textbook of Old Age Psychiatry. 2008, New York: Oxford University Press: 407-416.
12. JK J, The Mild Cognitive Impairment Subgroups. Behavioral Neurology of Dementia, 2009: 188-197.
13. WHO, ICD 11. International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. 2019.

14. Reisberg B, Ferris S H, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, and de Leon M J, Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *Int Psychogeriatr*, 2008. 20: 18-31.
15. Kaycee M. Sink K Y, Cognitive Impairment and Dementia. *Current geriatrics*, 2005: 60-73.
16. Savulich G, Piercy T, Fox C, Suckling J, Rowe J B, O'Brien J T et al., Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017. 20: 624-633.
17. Kochan N A, Slavin M J, Brodaty H, Crawford J D, Trollor J N, Draper B et al., Effect of different impairment criteria on prevalence of "objective" mild cognitive impairment in a community sample. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010. 18 : 711-22.
18. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, and Soininen H, Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2002. 106: 148-154.
19. Sachdev P S, Lipnicki D M, Kochan N A, Crawford J D, Thalamuthu A, Andrews G et al., The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*, 2015. 10: e0142388.
20. Tsolaki M, Gkioka M, Verykoui E, Galoutzi N, Kavalou E, and Pattakou-Parasyri V, Prevalence of Dementia, Depression, and Mild Cognitive Impairment in a Rural Area of the Island of Crete, Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2017. 32: 252-264.
21. Albert M S, DeKosky S T, Dickson D, Dubois B, Feldman H H, Fox N C 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. 7: 270-9.
22. Lopez O L, Jagust W J, Dulberg C, Becker J T, DeKosky S T, Fitzpatrick A et al., Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol*, 2003.60: 1394-9.
23. Petersen R C, Roberts R O, Knopman D S, Geda Y E, Cha R H, Pankratz V S et al., Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology*, 2010.75:889-97.
24. Caselli R J, Dueck A C, Osborne D, Sabbagh M N, Connor D J, Ahern G L et al., Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N Engl J Med*, 2009. 361: 255-63.
25. Ng T P, Feng L, Nyunt M S, Feng L, Gao Q, Lim M L et al., Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*, 2016. 73: 456-63.

26. Petersen R C, Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneap Minn), 2016. 22: 404-18.
27. Rue L, Adult Development and Aging, in Handbook of Neuropsychological Assessment: A Biopsychosocial Perspective,. 1992: 81-110.
28. Folstein M F, Folstein S E, and McHugh P R, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. 12:189-98.
29. Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al., The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc, 2005. 53: 695-9.
30. Arnáiz E, Almkvist O, Ivnik R J, Tangalos E G, Wahlund L O, Winblad B et al., Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. 75:1275-80.
31. Crook T, Bartus R T, Ferris S H, Whitehouse P, Cohen G D, and Gershon S, Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change report of a national institute of mental health work group. Developmental Neuropsychology, 1986. 2:261-276.
32. Ganguli M, Dodge H H, Shen C, and DeKosky S T, Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. Neurology, 2004. 63:115-21.
33. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L O et al., Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med, 2004. 256 :240-6.
34. Petersen R C, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med, 2004. 256:183-94.
35. Hebert L E, Scherr P A, Bienias J L, Bennett D A, and Evans D A, Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol, 2003. 60:1119-22.
36. Emre M, Hafif Kognitif Bozukluk, in Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 1015-1021.
37. Du A T, Schuff N, Amend D, Laakso M P, Hsu Y Y, Jagust W J et al., Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 71: 441-7.
38. Fritsch T, McClendon M J, Smyth K A, Lerner A J, Chen C H, Petot G J et al., Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2001. 16: 369-76.

39. Gunning-Dixon F M and Raz N, The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 2000. 14: 224-32.
40. Laakso M P, Frisoni G B, Könönen M, Mikkonen M, Beltramello A, Geroldi C et al., Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biol Psychiatry*, 2000. 47: 1056-63.
41. Wilson R S, Hebert L E, Scherr P A, Barnes L L, Mendes de Leon C F, and Evans D A, Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*, 2009. 72: 460-5.
42. Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, Yamawaki M, Tanaka K, Yamamoto M et al., Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012. 2: 190-9.
43. Bennett D A, Schneider J A, Arvanitakis Z, Kelly J F, Aggarwal N T, Shah R C et al., Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 2006. 66:1837-44.
44. Hanağası H, Emre, M., Demans kavramı ve hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 2009. 2: 1-4.
45. Lambert M A, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D et al., Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*, 2014. 21:563-9.
46. Emre M, Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol*, 2009. 16:168-73.
47. Chertkow H, Feldman H H, Jacova C, and Massoud F, Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2013. 5: 2-5
48. Galasko D, Edland S D, Morris J C, Clark C, Mohs R, and Koss E, The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part XI. Clinical milestones in patients with Alzheimer's disease followed over 3 years. *Neurology*, 1995. 45:1451-5
49. Selekler K, Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turk J Geriatr*, 2010. 13: p. 9-14.
50. Golomb J, Kluger A, and Ferris S H, Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. *Dialogues Clin Neurosci*, 2004. 6:b351-67.
51. Soygür H, Bakımevlerinde yaşlı bakımı ve psikolojik değerlendirme. *Demans Dizisi*, 2000. 2: 32-40.
52. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, and Arrighi H M, Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007. 3:186-91.

53. Ferri C P, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al., Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005. 366: 2112-7.
54. Corrada M M, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, and Kawas C H, Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol*, 2010. 67:114-21.
55. E. E, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2005: 3-16.
56. Blennow K, de Leon M J, and Zetterberg H, Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006. 368: 387-403.
57. Chouraki V and Seshadri S, Genetics of Alzheimer's disease. *Adv Genet*, 2014. 87: 245-94.
58. Bekris L M, Yu C E, Bird T D, and Tsuang D W, Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010. 23: 213-27.
59. Traynor B J and Singleton A B, Nature versus nurture: death of a dogma, and the road ahead. *Neuron*, 2010. 68: 196-200.
60. Chen J H, Lin K P, and Chen Y C, Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc*, 2009. 108: 754-64.
61. Levy-Lahad E and Bird T D, Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Ann Neurol*, 1996. 40: 829-40.
62. Emre M, Gürvit, H., Bilgiç, B., Demanslar ve Zihinsel İşlevlerin Diğer Bozuklukları., in *Nöroloji Temel Kitabı*. 2012: 935-1033.
63. Deary I J, Whiteman M C, Pattie A, Starr J M, Hayward C, Wright A F et al., Apolipoprotein e gene variability and cognitive functions at age 79: a follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychol Aging*, 2004. 19:367-71.
64. Hickman R A, Faustin A, and Wisniewski T, Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin*, 2016. 34: 941-953.
65. Sherrington R, Rogaev E I, Liang Y, Rogaeva E A, Levesque G, Ikeda M et al., Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1995. 375 :754-60.
66. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano D M, Oshima J, Pettingell W H et al., Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 1995. 269: 973-7.
67. Rogaeva E A, Fafel K C, Song Y Q, Medeiros H, Sato C, Liang Y et al., Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*, 2001. 57 :621-5.
68. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2013. 9: 208-45.

69. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, and Zonderman A, Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 2000. 54: 2072-7.
70. Burvill P W and Knuiman M W, Which version of the General Health Questionnaire should be used in community studies? *Aust N Z J Psychiatry*, 1983. 17: 237-42.
71. Plassman B L, Langa K M, Fisher G G, Heeringa S G, Weir D R, Ofstedal M B et al., Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 2007. 29:125-32.
72. Blacker D, Bertram L, Saunders A J, Moscarillo T J, Albert M S, Wiener H et al., Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet*, 2003. 12: 23-32.
73. Karaman Y, Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. 1 ed. 2002, İstanbul Lebib Yalkın Matbaası.
74. Modrego P J and Ferrández J, Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 2004. 61:1290-3.
75. Shim Y S and Yang D W, Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. *Arch Gerontol Geriatr*, 2006. 43: 277-83.
76. Rapp M A, Schnaider-Beeri M, Purohit D P, Perl D P, Haroutunian V, and Sano M, Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008. 16: 168-74.
77. Michikawa M, Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res*, 2003. 72: 141-6.
78. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner M W, and Meyerhoff D J, Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol*, 2008. 63: 652-7.
79. Forti P, Maioli F, Pisacane N, Rietti E, Montesi F, and Ravaglia G, Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr*, 2007. 44: 155-65.
80. Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, and Volpe M, Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci*, 2010. 31:1-8.
81. Kalaria R N, Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev*, 2010. 68: 74-87.
82. Terry R.D K R, Bick K.L, Sisodia S.S., Alzheimer Disease. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.1999: 11-25.
83. Evenhuis H M, The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol*, 1990. 47: 263-7.

84. McKee A C, Stern R A, Nowinski C J, Stein T D, Alvarez V E, Daneshvar D H et al., The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*, 2013. 136: 43-64.
85. Shively S, Scher A I, Perl D P, and Diaz-Arrastia R, Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch Neurol*, 2012. 69: 245-51.
86. Plassman B L, Havlik R J, Steffens D C, Helms M J, Newman T N, Drosdick D et al., Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, 2000. 55 : 1158-66.
87. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang M X, Ginsberg H et al., Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995. 45: 555-7.
88. Luchsinger J A, Tang M X, Shea S, and Mayeux R, Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004. 63:1187-92.
89. Craft S, Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006. 20:298-301.
90. Decarli C, Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci*, 2004. 226: 19-23.
91. Kivipelto M, Helkala E L, Hänninen T, Laakso M P, Hallikainen M, Alhainen K et al., Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, 2001. 56:1683-9.
92. Breteler M M, Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*, 2000. 21: 153-60.
93. Esiri M M, Ageing and the brain. *J Pathol*, 2007. 211:181-7.
94. Turner RS. Neurologic Aspects of Alzheimer's Disease, in *Handbook of dementia : psychological, neurological, and psychiatric perspectives*. 2003:1-24.
95. Morris J, Clinical presentation and course of Alzheimer disease, in *Alzheimer Disease*. 1999, PA:Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 11-24.
96. López O L and Dekosky S T, Clinical symptoms in Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*, 2008. 89: 207-16.
97. JT. B, *Neuropsychological Explorations of Memory and Cognition*. 1994, Plenum Press: New York. p. 103-116.
98. Krueger CE K J, Mental Status Examination, in *The Behavioral Neurology of Dementia*. 2009, Cambridge University Press. p. 74-84.
99. Huff F J, Mack L, Mahlmann J, and Greenberg S, A comparison of lexical-semantic impairments in left hemisphere stroke and Alzheimer's disease. *Brain Lang*, 1988. 34: 62-78.

100. Boller F, Becker J T, Holland A L, Forbes M M, Hood P C, and McGonigle-Gibson K L, Predictors of decline in Alzheimer's disease. *Cortex*, 1991. 27: 9-17.
101. Price B H, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, and Mesulam M, Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1993. 50: 931-7.
102. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, and Kertesz A, The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 2006. 66: 331-8.
103. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy F R, Granseth B, Marcusson J, and Hallbeck M, Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β -amyloid. *J Neurosci*, 2012. 32: 8767-77.
104. Braak H and Braak E, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991. 82:239-59.
105. Emre M, Nöroloji Temel Kitabı. 2013: Güneş Tıp Kitabevi.
106. Mesulam MM. Aging, Alzheimer's disease and dementia, in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2000, Oxford University Press: Newyork. p. 439-522.
107. Daffner KR S L, Alzheimer hastalığının erken tanısı. 2000, Totowa, New Jersey: Humana Yayıncılık.
108. Güngen C, Ertan T, Eker E, ve ark., Standardize Mini Mental Testin Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk J Psychiatri*, 2002. 13: 273-281.
109. Ruitenberg A, van Swieten J C, Witteman J C, Mehta K M, van Duijn C M, Hofman A et al., Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 2002. 359: 281-6.
110. Hui J S, Wilson R S, Bennett D A, Bienias J L, Gilley D W, and Evans D A, Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003. 61:1356-61.
111. Sano M W C, Psychological Evaluation and Nonpharmacologic Treatment and Management of Alzheimer's Disease, in *Handbook of Dementia*, Peter A. Lichtenberg D L M, and Alan M. Mellow, Editor. 2003:25-47.
112. Hughes C P, Berg L, Danziger W L, Coben L A, and Martin R L, A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 1982. 140:566-72.
113. Golomb J, Clinician's manual on mild cognitive impairment. 2001: Science Press.
114. Reisberg B, Ferris S H, de Leon M J, and Crook T, The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 1982. 139:1136-9.

115. McKhann G M, Knopman D S, Chertkow H, Hyman B T, Jack C R, Jr., Kawas C H et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011.7: 263-9.
116. Battle D E, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Codas*, 2013. 25: 191-2.
117. Jack C R, Jr., Albert M S, Knopman D S, McKhann G M, Sperling R A, Carrillo M C et al., Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7: 257-62.
118. Oddo S, Caccamo A, Tseng B, Cheng D, Vasilevko V, Cribbs D H 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: 12163-75.
119. Eckman C B and Eckman E A, An update on the amyloid hypothesis. *Neurol Clin*, 2007. 25: 669-82.
120. Minati L, Edginton T, Bruzzone M G, and Giaccone G, Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2009. 24: 95-121.
121. Shu H, Neurogenetics of Dementia., in *The Behavioral Neurology of Dementia*. 2009, Cambridge University Press. p. 27-44.
122. Carson J A and Turner A J, Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases? *J Neurochem*, 2002. 81: 1-8.
123. Lee V M, Goedert M, and Trojanowski J Q, Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*, 2001. 24:1121-59.
124. Brion J P, The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer disease. *Acta Neurol Belg*, 1998. 98:165-74.
125. Sorrentino G and Bonavita V, Neurodegeneration and Alzheimer's disease: the lesson from tauopathies. *Neurol Sci*, 2007. 28: 63-71.
126. Avila J, Tau kinases and phosphatases. *J Cell Mol Med*, 2008. 12: 258-9.
127. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, and Braak H, Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999. 249:14-22.
128. Querfurth H W and LaFerla F M, Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2010. 362: 329-44.
129. Iadecola C, Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2004. 5: 347-60.

130. Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Martinelli Boneschi F, Fenoglio C, Galbiati S et al., Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. *Ann Neurol*, 2005. 57: 373-80.
131. Wu Z, Guo H, Chow N, Sallstrom J, Bell R D, Deane R et al., Role of the MEOX2 homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med*, 2005. 11: 959-65.
132. Jendroska K, Poewe W, Daniel S E, Pluess J, Iwerssen-Schmidt H, Paulsen J et al., Ischemic stress induces deposition of amyloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol*, 1995. 90: 461-6.
133. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Li Y S, Quartermain D, Duff K et al., Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res*, 2004. 29:1257-66.
134. Emre M, Alzheimer Hastalığı, in *Nöroloji Temel Kitabı*. 2013, Güneş Tıp Kitabevleri,: Ankara. p. 955-962
135. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel S J, Katz R G, Hardy J et al., Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. 9: 560-74.
136. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Laere K V, and Chételat G, Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2013. 2: 497-511.
137. Sperling R A, Aisen P S, Beckett L A, Bennett D A, Craft S, Fagan A M 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. 7: 280-92.
138. Blennow K, Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*, 2004. 1: 213-25.
139. Frisoni G B, Fox N C, Jack C R, Jr., Scheltens P, and Thompson P M, The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010. 6: 67-77.
140. Quigley H, Colloby S J, and O'Brien J T, PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011. 26: 991-9.
141. Gifford D R, Holloway R G, and Vickrey B G, Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med*, 2000. 160: 2855-62.
142. Bertelson J A and Ajtai B, Neuroimaging of dementia. *Neurol Clin*, 2014. 32: 59-93.
143. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox N C, Frisoni G B et al., EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*, 2012. 19:1487-501.
144. Mitchell A J and Shiri-Feshki M, Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2009. 119: 252-65.

145. Ferrari J, Pontello N, Richly P, and Bustin J, [Structural neuroimaging in dementia for outpatient clinic visit]. *Vertex*, 2014. 25: 447-57.
146. Chow T, Structural neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement*, 2007. 3: 333-5.
147. Zakzanis K K, Graham S J, and Campbell Z, A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev*, 2003. 13: 1-18.
148. Condefer K A, Haworth J, and Wilcock G K, Clinical utility of computed tomography in the assessment of dementia: a memory clinic study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004. 19: 414-21.
149. Dickerson B C, Advances in quantitative magnetic resonance imaging-based biomarkers for Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*, 2010. 2: 21.
150. Atiya M, Hyman B T, Albert M S, and Killiany R, Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003. 17:177-95.
151. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, and Ding Y, Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract*, 2012. 66: 185-98.
152. Duara R, Loewenstein D A, Potter E, Appel J, Greig M T, Urs R et al., Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008. 71:1986-92.
153. Miller B M B, Alzheimer's disease, in *The Behavioral Neurology of Dementia*. 2009, Cambridge University Press. p. 56-73.
154. Dolek N, Saylisoy S, Ozbabalik D, and Adapinar B, Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res*, 2012. 40:717-25.
155. Steiner A B Q, Jacinto A F, Mayoral V F S, Brucki S M D, and Citero V A, Mild cognitive impairment and progression to dementia of Alzheimer's disease. *Rev Assoc Med Bras*.2017. 63: 651-655.
156. Butterfield D A, Reed T, Newman S F, and Sultana R, Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med*, 2007. 43: 658-77.
157. Forlenza O V, Diniz B S, Teixeira A L, Stella F, and Gattaz W, Mild cognitive impairment. Part 2: Biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease. *Braz J Psychiatry*, 2013. 35: 284-94.

158. Knopman D S, DeKosky S T, Cummings J L, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N et al., Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001. 56:1143-53.
159. Herholz K, Carter S F, and Jones M, Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol*, 2007. 80:160-7.
160. Jagust W, Thisted R, Devous M D, Sr., Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K et al., SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*, 2001. 56 : 950-6.
161. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K et al., EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. 36: 2103-10.
162. Bailly M, Ribeiro M J, Vercouillie J, Hommet C, Gissot V, Camus V et al., 18F-FDG and 18F-florbetapir PET in clinical practice: regional analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clin Nucl Med*, 2015.40: 111-6.
163. Zimny A, Bladowska J, Macioszek A, Szewczyk P, Trypka E, Wojtynska R et al., Evaluation of the posterior cingulate region with FDG-PET and advanced MR techniques in patients with amnesic mild cognitive impairment: comparison of the methods. *J Alzheimers Dis*, 2015. 44:329-38.
164. Murayama N, Ota K, Kasanuki K, Kondo D, Fujishiro H, Fukase Y et al., Cognitive dysfunction in patients with very mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment showing hemispheric asymmetries of hypometabolism on ¹⁸F-FDG PET. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016. 31: 41-8.
165. Silverman D H, Small G W, Chang C Y, Lu C S, Kung De Aburto M A, Chen W et al., Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*, 2001. 286 : 2120-7.
166. Bloudek L M, Spackman D E, Blankenburg M, and Sullivan S D, Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011. 26 : 627-45.
167. Johnson K A, Minoshima S, Bohnen N I, Donohoe K J, Foster N L, Herscovitch P et al., Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*, 2013. 9:1-16.
168. Siderowf A, Pontecorvo M J, Shill H A, Mintun M A, Arora A, Joshi A D et al., PET imaging of amyloid with Florbetapir F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with 18F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *BMC Neurol*, 2014.14: 79.
169. Jansen W J, Ossenkoppele R, Knol D L, Tijms B M, Scheltens P, Verhey F R et al., Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, 2015. 313:1924-38.

170. Ossenkoppele R, Jansen W J, Rabinovici G D, Knol D L, van der Flier W M, van Berckel B N et al., Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *Jama*, 2015. 313 :1939-49.
171. Mattman A, Feldman H, Forster B, Li D, Szasz I, Beattie B L et al., Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 1997. 24: 22-8.
172. Van Gool W A, Walstra G J, Teunisse S, Van der Zant F M, Weinstein H C, and Van Royen E A, Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol*, 1995. 242: 401-5.
173. Shaffer J L, Petrella J R, Sheldon F C, Choudhury K R, Calhoun V D, Coleman R E et al., Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology*, 2013. 266: 583-91.
174. Dierckx R A, Et Al., , PET And SPECT In Psychiatry. 2014: Springer.
175. Jadvar H J P, Clinical PET And PET/CT. 2005: Springer Science & Business Media.
176. Levin C S and Hoffman E J, Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. *Phys Med Biol*, 1999. 44: 781-99.
177. Minoshima S, Frey K A, Koeppe R A, Foster N L, and Kuhl D E, A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*, 1995. 36: 1238-48.
178. Jeong Y, Cho S S, Park J M, Kang S J, Lee J S, Kang E et al., 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. *J Nucl Med*, 2005. 46: 233-9.
179. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, and Engin F, [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2002. 13: 273-81.
180. Lucas J A, Ivnik R J, Smith G E, Bohac D L, Tangalos E G, Kokmen E et al., Normative Data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1998. 20: 536-547.
181. Gürvit H B B, Scales in demantia and cognitive disorders. *Arch Neuropsychiatry*, 2007.1:44-50.
182. Selekler K C B, Uluç S, Montreal Bilissel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin Hafif Bilissel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. *Turk J Geriatr*, 2010. 13: 166-171.
183. Yesavage J A and Sheikh J I, 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist*, 1986. 5: 165-173.

184. Ertan T, Eker EŞV. Geriatrik Depresyon Ölçeğinin Türk Yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Noropsikiyatr Ars*, 1997. 33(2): p. 62-71.
185. Shulman K I, Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. 15: 548-61.
186. Cangöz B, Karakoc E, and Selekler K, The norm determination and validity-reliability studies of clock drawing test on Turkish adults and elderlys (ages 50 and over). 2006. 9:136-142.
187. Fratiglioni L, De Ronchi D, and Agüero-Torres H, Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging*, 1999. 15:365-75.
188. Keskinoglu P, Yaka E, Uçku R, and Yener G, . Keskinoglu P, Yaka E, Uçku R, Yener G, Kurt P. Prevalence and risk factors of dementia among community dwelling elderly in İzmir, Turkey. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2013. 16: 135-141.
189. Xu W, Tan L, Wang H F, Tan M S, Tan L, Li J Q et al., Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*, 2016. 53:3113-3123.
190. Hort J, O'Brien J T, Gainotti G, Pirttila T, Popescu B O, Rektorova I et al., EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2010. 17: 1236-48.
191. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, and Maggini M, Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*, 2007. 4: 33-41.
192. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R et al., Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 2012. 366:893-903.
193. Lyketsos C G, Steinberg M, Tschanz J T, Norton M C, Steffens D C, Breitner J C, Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*, 2000. 157: 708-14.
194. Palmer K, Berger A K, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, and Fratiglioni L, Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2007. 68: 1596-602.
195. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A M, Imbimbo B P et al., Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010. 18: 98-116.
196. Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin D J, Albert M, Brandt J, Dubois B et al., Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease: Natural Course and Temporal Relation to Function and Cognitive Status. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53: 2083-2089.
197. Bains J, Birks J, and Denning T, Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: 39-44.

198. Puranen A, Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen A M, Tiihonen J et al., Incidence of antidepressant use in community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease: 13-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017. 32: 94-101.
199. Ott A, Andersen K, Dewey M, Letenneur L, Brayne C, Copeland J et al., Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*, 2004. 62: 920-4.
200. Ott A, Smeets A J, Hofman A, van Harskamp F, Witteman J C, Van Broeckhoven C et al., Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 1998. 351:1840-3.
201. Flicker L, Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010. 20: 803-11.
202. WHO, World Health Statistics 2012. 2012, Geneva: : World Health Press.
203. Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, and Kozubski W, Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 2016. 13: 952-63.
204. Shah Y, Tangalos E G, and Petersen R C, Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*, 2000. 55: p. 62-8.
205. Crum R M, Anthony J C, Bassett S S, and Folstein M F, Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*, 1993. 269: 2386-91.
206. Kaya Y, Aki O E, Can U A, Derle E, Kibaroglu S, and Barak A, Validation of Montreal Cognitive Assessment and Discriminant Power of Montreal Cognitive Assessment Subtests in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia in Turkish Population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014. 27: 103-9.
207. Emek Savaş DD Y D, Yener G, Saat Çizme Testinin İki Farklı Puanlama Sisteminin Türkiye Normları ve Geçerlik-Güvenirlik Çalışması. *Turk J Neurol*, 2018. 24:143-152.
208. Bilgiç B. Gürvit H H H. Erken evre Alzheimer hastalığı ve demanssız kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.38. Ulusal Nöroloji Kongresi. 202. Antalya: Türk Nöroloji Dergisi.
209. Sertel M T Ş T, Tütün Yemin E, Yaşlılarda kognitif durum, depresyon düzeyi ve denge arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*, 2016. 3: 90-95.
210. Culpepper L, Lam R W, and McIntyre R S, Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *J Clin Psychiatry*, 2017. 78: 1383-1394.

211. Pinto T C C, Machado L, Bulgacov T M, Rodrigues-Júnior A L, Costa M L G, Ximenes R C C et al., Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*, 2019. 31:491-504.
212. Wessels A M, Dowsett S A, and Sims J R, Detecting Treatment Group Differences in Alzheimer's Disease Clinical Trials: A Comparison of Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog) and the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB). *J Prev Alzheimers Dis*, 2018. 5: 15-20.
213. Knopman D, Consumer Health Sciences. 1999, LLC: Alzheimer's Caregiver Project.
214. DeKosky S T and Marek K, Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 2003. 302: 830-4.
215. Del Sole A, Clerici F, Chiti A, Lecchi M, Mariani C, Maggiore L et al., Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35:1357-66.
216. Passow S, Specht K, Adamsen TC, Biermann M, Brekke N, Craven AR, Ersland L, Gruner R, Kleven-Madsen N, Kvernenes OH, Schwarzmuller T, Hugdahl K. Default-mode network functional connectivity is closely related to metabolic activity. *Human brain mapping* 36. 2015: 2027-2038.
217. Mega MCJ, The cingulate and cingulate syndromes. *Contemporary Behavioral Neurology*. 1997, Boston: Butterworth-Heinemann,.
218. Zukotynski K, Gaudet V, Kuo P H, Adamo S, Goubran M, Scott C J M et al., The Use of Random Forests to Identify Brain Regions on Amyloid and FDG PET Associated With MoCA Score. *Clin Nucl Med*, 2020. 45: 427-433.
219. Cheewakriengkrai L, Mohades S, Shin M, Mathotaarachchi S, Wang S, Benedet A et al., Correlations Between Various Moca Cognitive Domain Assessments And Regional Brain Fdg-Pet Hypometabolism. *Alzheimer's & Dementia*, 2014. 10:84-85.
220. Nagahama Y, Okina T, Nabatame H, Matsuda M, and Murakami M. Clock drawing in dementia: its reliability and relation to the neuropsychological measures. *Rinsho Shinkeigaku*, 2001. 41:653-8.

8. EKLER

EK 1: Sosyodemografik Veri Formu

Tarih:

Dosya Numarası:

Yaş:

Cinsiyet: K E

Medeni Durum: Evli Bekar dul

Sahip olduğu çocuk sayısı:

Eğitim durumu: Eğitimsiz İlkokul Ortaokul Lise ve üzeri

İletişim numarası:.....

Unutkanlık gibi kognitif şikayetleri ne zamandır mevcut?:

Depresif semptom varlığı:

Demans tedavisine yönelik ilaç kullanıyor mu? Kaç yıldır?:

Eşlik eden psikiyatrik hastalığı ve öyküsü:

Ne iş yapıyor? Emekli ise daha önceden ne iş yapıyordu?:

Ailede psikiyatrik tedavi öyküsü :

Ailede demans öyküsü :

Ek sistemik hastalığı var mı?

Sigara,alkol, madde kullanım öyküsü:

Şuanda ilgi bakımıyla ilgilenen kişi: Kendisi Çocuğu 2.derece yakın Kurum ya da Bakıcı

Sosyal destek: Çok iyi İyi Orta Kötü

Eşlik eden davranış problemleri:

EK 2: Standartize Mini Mental Test

Ad Soyad:
Meslek:

Tarih:
Aktif El:

Yaş: Eğitim (yıl):
T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ()

Hangi mevsimdeyiz ()

Hangi aydayız. ()

Bu gün ayın kaç ()

Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3) Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5) 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

..... ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3) Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz?

Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

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

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

"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"

Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()

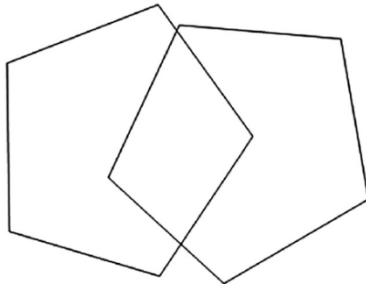
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" ()

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

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.

(1 puan) ()



EK-3: Eğitimsizler için Standartize Mini Mental Test

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş: Eğitim (y>l):

Meslek:

Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ()

Hangi mevsimdeyiz ()

Hangi aydayız. ()

Hangi gündeiz ()

Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı? ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()

Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3) Size birazdan söyleyeceğim  ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5) Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir. Ondan önce ne gelir?Devam edin.(Olgunun 5 günü sırayla doğru sayması beklenir.Her doğru gün için 1 puan verilir) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3) Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

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

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

"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

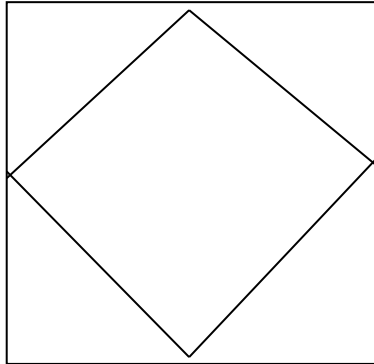
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"

Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()

d) Şimdi yüzüme bakın. Yaptığımı aynısını yapın.(**gözlerinizi kapatın**) (1 puan) ()

e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin.(30 sn tanınır. anlamlı bir cümle için 1 puan verilir()

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



EK-4: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlüktür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecel kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtivacı vardır	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans nöroliir

EK-5: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

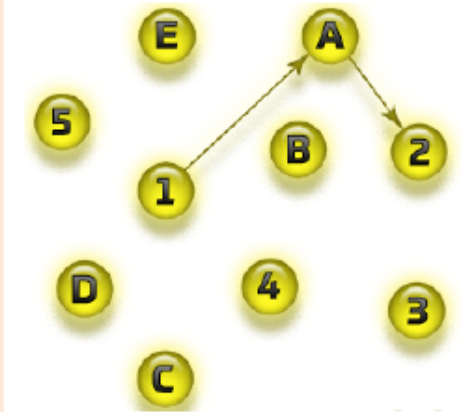
Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

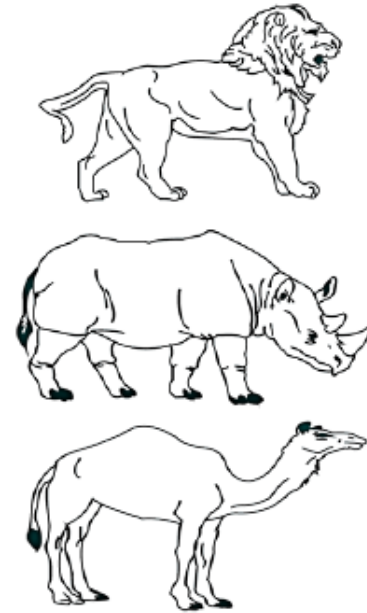
Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1
□₁



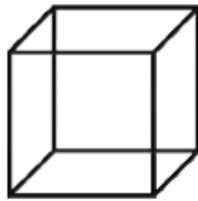
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4
□₁
□₂
□₃



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim açık boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2
□₁



Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstereceksin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3
□₁
□₂
□₃

5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun □ □ Kadife □ □ Cami □ □

Papatya □ □ Mor □ □

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

☐₁ 2 1 8 5 4

+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

☐₁ 7 4 2

+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapılabilir)

☐₁ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

☐₂ ☐₃

100	93	86	79	72
-----	----	----	----	----

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin *"Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğu dur."* (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

☐₁ *"Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı."*

☐₂ Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

☐₁

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

☐₁ Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

☐₂

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat ediliyor, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

Burun ☐ ₁	Kadife ☐ ₁	Cami ☐ ₁
Papatya ☐ ₁	Mor ☐ ₁	

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADİFE ipucu: kumaş türü
CAMI ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin. Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yer net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan verilmeyin.)

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅ ☐₆

Gün ☐ ₁	Ay ☐ ₁	Yıl ☐ ₁
Günlerden ne ☐ ₁	Buranın adı ☐ ₁	Şehrin adı ☐ ₁

Nazreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): (>21 normal)

EK-6: Geriatrik Depresyon Ölçeği

Geçen hafta kendinizi nasıl hissettiniz? Buna göre aşağıdaki sorulara en doğru cevapları veriniz.	
1. Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	Evet/Hayır
2. Faaliyet ve ilgilerinizin çoğunu bıraktınız mı?	Evet/Hayır
3. Hayatınızın anlamsız olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
4. Sıklıkla canınız sıkın mıdır?	Evet/Hayır
5. Gelecekte ümitsiz misiniz?	Evet/Hayır
6. Sizi rahatsız eden ve kafanızdan bir türlü atamadığınız düşünceler var mı?	Evet/Hayır
7. Keyfiniz çoğu zaman yerinde mi?	Evet/Hayır
8. Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korku yaşıyor musunuz?	Evet/Hayır
9. Kendinizi çoğu zaman mutlu hissediyor musunuz?	Evet/Hayır
10. Sıklıkla çaresiz hissediyor musunuz?	Evet/Hayır
11. Sıklıkla huzursuz ve yerinde duramaz oluyorsunuz?	Evet/Hayır
12. Dışarı çıkıp değişik şeyler yapmaktansa, evde kalmayı mı tercih edersiniz?	Evet/Hayır
13. Gelecekle ilgili olarak sık sık endişeleniyor musunuz?	Evet/Hayır
14. Birçok kişiye göre daha fazla unutkanlığınız var mı?	Evet/Hayır
15. Hayatta olmak sizin için güzel birşey mi?	Evet/Hayır
16. Çoğu zaman kederli ve üzgün müsünüz?	Evet/Hayır
17. Kendinizi oldukça değersiz buluyor musunuz?	Evet/Hayır
18. Geçmiş düşünmek canınızı oldukça sıkıyor mu?	Evet/Hayır
19. Hayat size oldukça heyecan verici geliyor mu?	Evet/Hayır
20. Yeni birşeylere kalkışmak size oldukça zor geliyor mu?	Evet/Hayır
21. Gücünüz kuvvetiniz yerinde mi?	Evet/Hayır
22. Durumunuz size ümitsiz geliyor mu?	Evet/Hayır
23. Çoğu insanın sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet/Hayır
24. Küçük şeyler sık sık canınızı sıkıyor mu?	Evet/Hayır
25. Sıklıkla ağlamaklı oluyorsunuz?	Evet/Hayır
26. Dikkatinizi toplamada güçlüğüne var mı?	Evet/Hayır
27. Sabahları yataktan kalkmak çok zor geliyor mu?	Evet/Hayır
28. Başkaları ile birlikte olmayı eskisi gibi istiyor musunuz?	Evet/Hayır
29. Kolayca karar verebiliyor musunuz?	Evet/Hayır
30. Eskisi kadar iyi düşünebiliyor musunuz?	Evet/Hayır
Not: 1., 5., 7., 9., 15., 19., 21., 28., 29., 30. sorulara verilen Evet cevapları 0, Hayır cevapları 1, diğer sorulara verilen cevapların kodlaması ters yönde. Toplam puan= 30, kesme değeri 13/14.	

EK-7: Saat Çizme Testi

Ad Soyad:
Meslek:

Tarih:
Aktif El:

Yaş: Eğitim (yıl):

Lütfen bir saat çizin ve saat 11:10 olarak gösterin.



Toplam Puan:

Ek-8: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmanın adı: “Nöropsikiyatrik klinik yaklaşım ile demans ya da hafif bilişsel bozukluk tanısı düşünülen hastalarda tanısal değerlendirme amacıyla kranial 18-FDG PET/BT ile incelenmesi”

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı **nöropsikiyatrik klinik yaklaşım ile demans ya da hafif bilişsel bozukluk tanısı düşünülen hastalarda kranial 18-FDG PET/BT görüntüleme yapılarak tanının desteklenmesidir.**

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için sizin yada vasisi olduğunuz bireyin unutkanlık gibi bunama olabileceğini düşündürecek belirtileri olmalıdır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Eğer araştırmaya katılmayı siz yada vasiniz kabul ederse belgenin devamındaki formları doldurmanız ve kranial 18-FDG PET/BT incelemesi yapılması gerekmektedir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 44’tür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çalışmada yapılacak olan 18-FDG PET/BT incelemesinde minimal olarak radyasyona maruz kalmaktasınız. Alerji riski yoktur. Yan etkisi bulunmamaktadır.

6 saat boyunca hamile ve küçük çocuklardan uzak durmanız gerekmektedir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaçlar veya sakıncalı bir besin yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeniyle doktorunuz sizin yada vasinizin izni olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 03423606060 nolu telefonda Dr.Öğr. Üyesi Gülçin Elboğa'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin yada vasinizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana yada vasisi olduğum bireyin ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yada yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		

TARİH		
--------------	--	--

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		



