

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA DEMANS GELİŞİMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Nur KOCABAŞ

TRABZON 2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT İNME İLE BAŞVURAN HASTALARDA DEMANS GELİŞİMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Nur KOCABAŞ

ORCID ID: 0009-0005-1839-767X

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK

ORCID ID: 0000-0003-2828-2583

TRABZON 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17.08.2025

Ayşe Nur KOCABAŞ
(İmza)

ÖNSÖZ

Nöroloji, tıp bilimimin her dönem en dikkat çekici ve gizemli konularından biri olup sadece hastalıkları tanımlamak ve tedavi etmekle kalmaz; aynı zamanda insan beyninin karmaşık ve büyüleyici işleyişini anlamaya çalışır. Tez sürecim bana sadece nörolojinin inceliklerini değil insan doğasının karmaşık ve bir o kadar narin yönlerini yeniden keşfetmeme yardımcı oldu.

Bu süreçte sabırla ve özveriyle her zaman bana yardımcı olan, nasıl bir hekim ve insam olmam gerektiğini öğreten kıymetli danışman hocam Doc. Dr. Vildan Altunayoğlu ÇAKMAK 'a

Eğitim süresi boyunca bilgisi ve yardımlarıyla yanımda olan deneyimlerimden ve görüşlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Sibel Gazioğlu' na,

Nöroloji bilimini bir cevher gibi bize öğreten her zaman bir hocadan ziyade bir baba gibi yanımda olan Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU hocama,

Asistanlığın başından itibaren bizimle omuz omuza çalışan birlikte her süreci atlattığımız ve bize öğrendiklerini sabırla aktaran sevgili Prof. Dr. Cavit BOZ, Dr. Öğrt. Üy. Ayşe Gül KARAMAN ve Dr. Öğrt. Üy. Fatma KARA' ya

Veri toplama ve değerlendirme sürecinde her zaman yanımda olan, emeği geçen KTÜ Nöroloji Anabilim Dalı asistanları, çalışanlarına ve güvenip katkı veren tüm katılımcılara,

Ve tabii ki her zaman yanımda olan beni bu günlere getiren ve benimle bu süreci atlatan canım annem Gönül, babam Haydar ve canım kardeşim İbrahim 'e ,

Bana her zaman bir idol olan varlığı ile her zaman güç aldığım, dünyanın en iyi insanı ve hekimi canım ablam Zeynep UTLU'ya,

Asistanlık sürecinin ve hayatın tüm zorluklarını beraber üstlendiğimiz, varlığı ile her zaman bana destek olan en iyi arkadaşım ve biricik hazinem değerli eşim Mehmet'e

Sevgisi ve sıcaklığı ile her zaman beni mutlu hissettiren, beni asla yarı yolda bırakmayacak meraklı ve güzel gözlü kedim Marty'e

TEŞEKKÜR EDERİM

AYŞE NUR KOCABAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
ÖZET	4
SUMMARY.....	5
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	8
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.DEMANS.....	2
2.2 VASKÜLER DEMANS.....	2
2.4 Vasküler Demans Patofizyoloji	5
2.5 Vasküler Demans Risk faktörleri.....	8
2.6 SINIFLANDIRMA VE TANI KRİTERLERİ.....	9
2.6.1 Post-stroke demans	10
2.6.2 Multi-enfarkt Demans(MID)	10
2.6.3 Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SIVaD)	11
2.6.4 Karma Demans	11
2.7 VASKÜLER DEMANS İÇİN NINDS-AİREN KRİTERLERİ: [55].....	12
2.8 TANI YÖNTEMLERİ.....	13
2.8.1 Yürütücü İşlevler ve Nöropsikolojik Testler.....	14
2.8.2 Radyolojik Görüntüleme Özellikleri	16
2.9 VASKÜLER DEMANS AYIRICI TANILARI	20
2.10 VASKÜLER DEMANS ÖNLEME VE TEDAVİ.....	20
2.10.1 İkincil Önleme	20
2.10.2 Üçüncül Önleme.....	21
2.10.3 Farmakolojik Yaklaşımlar	21
2.10.4 Non-Farmakolojik Yaklaşımlar	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1 ÇALIŞMANIN YAPISI.....	24
3.2 ÖRNEKLEM	24
3.3 ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME VE DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ	24
3.4 ETİK KURUL.....	25

3.5 VERİ TOPLANMA YÖNTEMİ.....	25
3.6 İstatistiksel Analiz.....	26
4.BULGULAR	28
6.TARTIŞMA.....	44
7.KAYNAKLAR.....	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Hastaların ACE-R skor ortalamalarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi	30
Şekil 2 Hastaların MMSE skor ortalamalarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi	30
Şekil 3 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından dikkat skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.	36
Şekil 4 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından retrograd bellek skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.	36
Şekil 5 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından bellek, skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.	37
Şekil 6 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından anterograd bellek skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.	37
Şekil 7 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından dil ortalama skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.	38
Şekil 8 Eğitim düzeyine göre gruplara ayrılan hastaların 6. Aydaki ACER skor ve MMSE skor değerlerinin grafiksel gösterimi.	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri	17
Tablo 2. NINDS-CNS önerilerine göre uyarlanmış BT ve MRI görüntüleme bulguları ...	19
Tablo 3. Tablo 3 Demografik veriler	28
Tablo 4. Tablo 4 Hastaların 1., 3. ve 6. aydaki MMSE, ACE-R ve MRS skorlarının karşılaştırılması	29
Tablo 5. Tablo 5. ilk 3 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri.....	31
Tablo 6. Son 3 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri	32
Tablo 7. İlk 6 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri	33
Tablo 8. Hastaların 1., 3. ve 6. aydaki ACE-R ölçek alt başlıklarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 9. NIHSS'ye göre gruplandırılan hastaların MMSE, ACE-R ve MRS skorlarının karşılaştırılması	39
Tablo 10. Radyoloji tutulumuna göre gruplandırılan hastaların 1., 3. ve 6. aydaki ACE-R ve MMSE skorlarının karşılaştırılması	41
Tablo 11. Hastaların MMSE, ACE-R ve MRS skor korelasyonlarının değerlendirilmesi ..	43

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-R	: Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised
AH	: Alzheimer hastalığı
ARWMC	: Age-Related White Matter Changes Scale (Yaşla İlişkili Beyaz Cevher Değişiklikleri Ölçeği)
ASL	: Arteriyel spin etiketleme
AUC	: Area Under the Curve
BDNF	: Beyin kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDNF/TrkB	: Brain-Derived Neurotrophic Factor / Tropomyosin receptor kinase B
BDS	: Blessed Demans Skalası
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CI	: Confidence İnterval (güven aralığı)
CNS Scale	: Canadian Neurological Scale
DCEMRI	: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme;
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth/Fifth Edition
DTI	: Difüzyon tensor görüntüleme;
DTT	: Difüzyon tensor traktografi;
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme;
FA	: Fraksiyonel anizotropi;
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery;
FMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans imaging
GRE	: Gradient recalled echo;
H-MRS	: Proton manyetik rezonans spektroskopi;
HDRS	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Skalası
İPH	: İntraparankimal hematoma
KBB	: Kan-beyin bariyeri ;
MD	: Mean diffusivity;
MID	: Multi infarkt demans
Min-Cog	: Mini-Cognitive Assessment
MMSE	: Mini-Mental State Examination
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment

MP-RAGE	: Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo;
MRS	: Modifiye Rankin Skalası
MTR	: Manyetizasyon tranfer oranı;
NAA	: N-asetil aspartat;
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NPV	: Negative Predictive Value
OCS	: Oxford Bilişsel Tarama
PPV	: Psitive Predictive Value
PSCI	: Post-stroke cogntive impairment
PSD	: Post-stroke Demans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RS-FMRI	: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging
RTMS	: Transkranial manyetik stümülasyon
SAK	: Subaraknoid kanama
SD	: Standart Deviation
SIVaD	: Subkortikal iskemik vasküler hastalık
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SWI	: Susceptibility-weighted imaging
VaD	: Vasküler Demans
VCI-AD	: Vasküler kognitif bozukluk ile Alzheimer Hastalığı
VCI-LBD	: Vasküler kognitif bozukluk ile Lewy Body Demans
VICCCS	: Vasküler Bilişsel Bozukluk Sınıflama Konsensus Çalışması

ÖZET

Amaç: İnme, tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Artan sağkalım oranlarıyla birlikte, inme sonrası bilişsel bozukluk (post-stroke cognitive impairment, PSCI) giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu çalışma, iskemik inme sonrası erken dönemde gelişen kognitif bozuklukların sıklığını ve seyrini belirlemeyi, bilişsel bozulma ile ilişkili demografik, klinik ve radyolojik risk faktörlerini tanımlamayı ve Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Ölçeği-Revised (ACE-R) kullanılarak erken tanı süreçlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: 2023–2025 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile akut iskemik inme tanısı konmuş ve öncesinde demans tanısı bulunmayan 82 hasta çalışmaya dahil edildi. 6 hastanın vefat etmesi, 8 hastanın takiplere katılmaması nedeniyle 14 hasta çalışma dışı bırakıldı ve kalan 68 hasta, 1., 3. ve 6. aylarda ACE-R, MMSE, Blessed Demans Ölçeği ve Hamilton Depresyon Skalası ile değerlendirildi. Elde edilen veriler yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, vasküler risk faktörleri, inme lokalizasyonu ve radyolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: Katılımcıların ortalama yaşı 66.8 ± 12.3 yıl olup, %48.5'i kadındı. %54.4'ü ≤ 5 yıl eğitim düzeyine sahipti. Çalışmada, düşük eğitim düzeyi, ileri yaş, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile bilişsel bozulma arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.05$). Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. MMSE ve ACE-R skorları genel olarak zaman içinde stabil kalırken, dil ve dikkat alanlarında bazı alt testlerde sınırlı iyileşme gözlemlendi. Radyolojik olarak sağ/sol hemisfer ve posterior dolaşım inmeleri arasında kognitif skorlar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: İnme sonrası erken dönemde bilişsel bozukluk gelişimi, başta yaş ve eğitim düzeyi olmak üzere bireysel demografik özellikler ve vasküler risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Bu çalışmada, ACE-R testinin özellikle düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde PSCI tanısında kullanılabilirliği desteklenmiştir. İnme sonrası kognitif bozulmaların erken dönemde tanınması, rehabilitasyon süreçlerinin planlanmasında ve hastaların yaşam kalitesinin korunmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, tüm inme hastalarında bilişsel izlem planlarının oluşturulması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut inme,Post-stroke kognitif bozukluk (PSCI),Vasküler demans,ACE-R MMSE, Eğitim düzeyi,İnme lokalizasyonu,ROC analizi,Nöropsikolojik testler,Beyaz cevher lezyonları



SUMMARY

Objective: Stroke is a major cause of mortality and morbidity worldwide. With increasing survival rates, post-stroke cognitive impairment (PSCI) has become a growing public health problem. This study aims to determine the frequency and course of cognitive impairment developing in the early period after ischemic stroke, to identify demographic, clinical, and radiological risk factors associated with cognitive impairment, and to evaluate early diagnosis processes using the Addenbrooke Cognitive Evaluation Scale-Revised (ACE-R).

Materials and methods: Between 2023 and 2025, 82 patients who applied to the Department of Neurology at Karadeniz Technical University, were diagnosed with acute ischemic stroke by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT), and had no prior diagnosis of dementia were included in the study. Six patients died, and eight patients did not participate in follow-ups, resulting in 14 patients being excluded from the study. The remaining 68 patients were evaluated at 1, 3, and 6 months using the ACE-R, MMSE, Blessed Dementia Scale, and Hamilton Depression Scale. The data obtained were compared with age, gender, education level, vascular risk factors, stroke location, and radiological findings.

Findings: The mean age of participants was 66.8 ± 12.3 years, and 48.5% were female. 54.4% had ≤ 5 years of education. The study found a significant association between low education level, advanced age, hypertension, hyperlipidemia, and cognitive impairment ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between genders. MMSE and ACE-R scores generally remained stable over time, while limited improvement was observed in some subtests in the language and attention domains. Radiologically, no significant difference was found in cognitive scores between right/left hemisphere and posterior circulation strokes.

Conclusion: The development of cognitive impairment in the early post-stroke period is closely related to individual demographic characteristics, primarily age and educational level, as well as vascular risk factors. This study supports the use of the ACE-R test for

diagnosing PSCI, particularly in individuals with low educational levels. Early recognition of cognitive impairments following stroke is critical for planning rehabilitation processes and maintaining patients' quality of life. Therefore, establishing cognitive monitoring plans for all stroke patients is recommended.



1.GİRİŞ

İnme, iskemik kalp hastalığından sonra en sık ikinci ölüm nedeni ve dünya genelinde engelliliğe en sık yol açan nörolojik hastalıktır [1]. İnme hastalarda fiziksel defisitler yapabildiği gibi kognitif defisitlere de yol açmaktadır. Tüm dünyada inme yönetiminin iyileşmesi ile birlikte inme geçiren hastaların sağ kalımı artmıştır. Ancak inme sonrası gelişen bilişsel bozukluk ve demans hala hastalar ve bakım verenler için yaşam kalitesini oldukça etkileyen bir faktördür. Vasküler demans (VaD) veya post stroke bilişsel bozukluk (PSCID) Alzheimer hastalığından sonra en sık izlenen 2. demans türüdür. İnmenin türüne, değerlendirme zamanına ve tanımına göre inme sonrası ilk yıl içinde hastaların % 60'ında post-stroke kognitif bozukluk (PSCID) ortaya çıkmaktadır. Sadece iskemik inme değil subaraknoid kanama (SAK), intraparaknoidal hemoraji (İPH) de bu gruba dahil edilmektedir. Bu hastaların % 20'si yine ilk yıl içerisinde inme önceki performanslarına dönmese bile düzelmektedir.[2]) Dünyada tanı alan hastaların % 20-40'ından vasküler demans sorumludur. Ancak inme sonrası hastalarda Alzheimer tipi demansın patofizyolojiye eş zamanlı katkısı nedeniyle vasküler demansın gerçek insidansını hafife almamıza neden olmaktadır.[3]. Demansa sahip insanlar tüm dünyada 57,4 milyonken 2050 yılında bu rakamın 3 kat artarak yaklaşık 150 milyona yaklaşacağı düşünülmektedir. Bu artışa serebrovasküler hastalıklar açısından daha riskli olan düşük ve orta gelirli toplumların daha büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir. [4]. İnme sonrası PSCID gelişimi inmenin değiştirilebilir (eğitim, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara) ve değiştirilemez (cinsiyet, yaş) risk faktörleri, eşlik eden hastalıklar, inmenin türü, yeri ve daha önce var olan vasküler yüke bağlı olarak değişmektedir. [5]. Bu nedenle altta yatan mekanizmaları ve bunların yönetimini tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte inme sonrası kimlere ne zaman ve nasıl VaD veya PSCID denileceğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Demans gelişimi açısından riskli olan inme hastalarının nörokognitif testlerle erken tanısı ve tedavisi hastaların ve yakınlarının yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. İnme demans gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olup erken tanı ve tedavisi hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. İnme sonrası erken dönemde nörokognitif testler ile demans erken dönemde tespit edilebilmektedir. Tezimizde amacımız akut inme sonrası erken dönemde kognitif bozukluk gelişimi tespit ederek neden olabilecek diğer faktörleri araştırılmaktır. Bu

nedenle Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında takip edilen akut inme hastaları 1.3., 6. aylarda kognitif ve günlük yaşam verileri testleri uygulanarak takiplerde kognitif bozukluk gelişen ve gelişmeyen hastalar yaş, cinsiyet, inme lokalizasyon ve büyüklüğü açısından ayrılmış PSCID açısından risk faktörlerini değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DEMANS

Demans kelimesi Latince demons yani zihinsiz kelimesinden türetilmiştir. Demans, entelektüel işlevlerin pek çok alanında meydana gelen, kazanılmış, kalıcı ve deliryuma bağlı olmayan bir yetersizliktir. İşlemsel olarak şu alanlardan üç veya daha fazlasında problem görülebilir: hafıza, dil, algı (özellikle de vizyospasyal), praksis, hesaplama, kavramsal ya da anlamsal bilgi, yürütücü fonksiyonlar, kişilik ya da sosyal davranış, duygusal farkındalık veya ifade. Zihinsel durumdaki bu tür yetersizlikler, zihinsel durum muayenesi, yatak başı değerlendirmeleri, klinik skalalar ya da nöropsikolojik değerlendirmeler ile saptanır. Demanslar arasında en sık görülen Alzheimer tipi demanstır.

2.2 VASKÜLER DEMANS

İlk demans vakası 1672’de yayımlanan De Anima Brutorum adlı kitapta Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. Vasküler demansın modern tıp tarihinde 1894 yılında Otto Binswanger ve Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Başlangıçta senil demans olarak tanımlanan bu hastalık 1974 yılında Hachinski tarafından vasküler nedenlerden kaynaklanan bunamayı belirtmek amacıyla multi-infarakt demans terimini ortaya atmıştır. 1993 yılında Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü Araştırma Derneği, vasküler demans kriterlerini belirledi. 1995 yılında Ulusal Sağlık Örgütü tarafından Vasküler bilişsel bozukluk olarak isimlendirilmiştir. Bu terim, demans kriterlerini karşılamayan bilişsel gerilemeyi ve karma patolojileri de dahil eden tüm bilişsel bozulma şekillerini kapsar.[6] 2016 yılında yapılan Vasküler Kognitif Bozukluk Konsensus Çalışması, vasküler bilişsel bozulma için klinik ve araştırma kriterlerini güncellemek için çok uluslu bir grupta Delphi yaklaşımını kullandı. Bu revizyonda, vasküler bilişsel bozulmayı tanımlamak için nörogörüntüleme bulgularını esas alan ve hafif formunda minimal işlev kaybı, majör formunda ise en az bir bilişsel alanda bozulma ve ciddi günlük yaşam işlev kaybı olan, inme sonrası demans,

subkortikal iskemik demans, multienfarkt demans ve karışık patolojilere bağlı demans alt tiplerini içeren güncellenmiş bir sınıflandırma oluşturulmuştur. [7] İnme sonrası kognitif bozulma (PSCID) ile vasküler demans (VaD) terimleri sıklıkla birbiri içerisine geçmiş tanımlamalardır ancak bu iki tanımlama birbirinden oldukça farklıdır.

VaD hastaların inme semptomları olsun veya olmasın serebrovasküler hastalık ile ilişkili olan bilişsel bozukluğu ifade eder[2]. Bu bozukluk; sinisi ilerleyici mikrovasküler patolojik değişiklikler, ilerleyici beyaz cevher hastalığı, lökaryozis, serebral mikrokranamalardan, kortikal mikroinfarktlara kadar genişleyen her türlü vasküler patolojinin neden olduğu kognitif bozukluğa denilmektedir. Vasküler demans, vasküler kognitif bozukluğun devam eden belirtilerinin sonucu olarak tanımlanır[8].

PSCID ise inmeden sonraki 3 ila 6 ay içinde ortaya çıkan kognitif bozukluktur. Çoğu çalışmada inme öncesi demanstan ayırt etmek için klinik oluşturan serebrovasküler olaydan sonra gelişen demans olarak tanımlanmıştır. 3 ila 6 ay sonrası değerlendirme yapmanın nedeni serebrovasküler olay sonrası gelişen akut bozuklukların iyileşmesi için otoriteler tarafından önerilmiştir. [9] Bu tanımlama inmeden etkilenen bölge nedeniyle ortaya çıkan afazi, hafıza bozukluklarından ziyade talamus, hipokampus gibi stratejik bölgelerden kaynaklanan infarkları da içermektedir. Poststroke demans, her türlü inme sonrası gelişen PSCID'in devam eden klinik belirtilerinin bir sonucudur.

Post-stroke demans gelişiminde 2 temel faktör yer almaktadır: inmenin lokalizasyonu, özellikleri ve beyin direnci “brain resilience”. Beyin direnci terimi: beynin olağan işlevini sürdürmesi için beynin hasarlara karşı direnç göstermesi ve iyileşme kapasitesi olarak tanımlanır. Bu tanımlamalara göre hafif şiddetteki vasküler bir hasar kişinin beyin direnci düşük ise demansa yol açabilir. Bunun tersi olarak beyin direnci yeterli bir bireyde gelişen stratejik veya büyük hemisferik bir inme de akut PSD'a yol açabilir [10] .

2017 yılında Mok ve ark.tarafından PSD'ın mekanizmaları incelenerek erken ve geç başlangıçlı PSD kavramları tanımlanmış ve terminoloji oluşturulmuştur.[10], [11] Bu terminolojiye göre;

- **Post-stroke Demans:** İnme öncesi kognitif bozukluğu olmayan hastalarda inme sonrası birden çok alanda bilişsel bozulma olarak tanımlanır.
- **İnme sonrası kognitif bozukluk (PSCI):** İnme öncesi kognitif bozukluğu

olmayan hastalarda inmenin kognitif bozulmaya neden olduğu veya katkıda bulunduğu heterojen durumdur.

- **Erken başlangıçlı PSD:** İnmeden 3-6 ay sonra tespit edilen PSD'dır. İnme lezyonunun özellikleri ve beyin dayanıklılığı arasındaki etkileşime bağlıdır.
- **Geç başlangıçlı PSD:** İnmeden sonraki uzun vadede gelişen demanstır.
- **Vasküler kognitif bozukluk:** Hafif bilişsel bozukluktan bunamaya kadar her türlü beyin damar hastalığı ile ilgili bozukluğu ifade eder.
- **Vasküler demans VaD:** PSD ve VaD terimleri eş anlamlı değildirler. VaD nörobilişsel bir bozukluğu ifade eder. Ancak hastalarda davranışsal semptomlar ve otonom disfonksiyon da görülebilir. VaD'da günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir bozukluk vardır.

Bu konudan sınıflandırmalarda daha ayrıntılı bahsedilecektir.

2.3 Vasküler demans Epidemiyoloji

Dünyada yaşlı popülasyonun giderek artması nedeniyle ileri yaşlarda görülen demans artık büyük bir halk sağlığı problemi olmuştur. Uzamış yaşam beklentisiyle nörolojik hastalıklardan demans ve vasküler hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. 65 yaşının üzerinde her üç kişiden biri bu hastalıklardan muzdariptir [12]. Vasküler demans (VaD), Alzheimer hastalığından (AD) sonra ikinci en yaygın demans türüdür; burada Alzheimer demans vakalarının %60-70'ini oluştururken VaD tüm demans vakalarının %20'sini oluşturur[13], [14], [15]. Vasküler patolojilere eşlik eden AH tipi demans patolojisinin yüksek olması nedeniyle VCID'in demansa katkısı olması gerekenden daha az göstermektedir.[16], [17]. Yapılan bir çalışmadan elde edilen patoloji verilerinde otopsi serilerinde izole AD demans yalnızca %9'unda izole izlenirken, hastaların %40'ında AD'ye belirgin vasküler patolojilerin (iskemik inme, serebral amiloid anjiopati, ateroarterioskleroz) eşlik ettiği, %44'ünde bunlara ek olarak başka bir nörodejeneratif hastalığın eklendiği tespit edilmiştir[18].

İnme sonrası gelişen demans maalesef duyuşsal ve motor kaybın gerisinde kalmakta sağlık otoriteleri ve hasta yakınlarının gözünden kaçmaktadır.[19] Bunda en büyük etken inme sonrası gelişen deliryum nedenli oluşan kayıptır. İndeks inmeyi izleyen dönemlerde gelişen deliryum hastalara kognitif değerlendirme yapmayı engellemektedir[20], [21].

PSCID prevalansı hastanın inmeden ne kadar süre sonra değerlendirildiği, ele alınan tanı kriterleri, yaş, ırk, cinsiyet gibi demografik özellikleri, inmenin şiddetine bağlı farklılık gösterir[20], [22]. İnme sonrası gelişen kognitif bozukluk en sık ilk yıl içerisinde gözlenmektedir ancak hastaların büyük bir kısmı inme öncesi kognitif durumuna dönmediği izlenmiştir. 1995-2017 yılları arasında yapılan 23 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde inme sonrası ilk yıl içerisinde hastaların %38'inde demans kriterlerini karşılamayan kognitif bozulma geliştiği gözlenmiştir[23], [24]. PSCID prevalansı, tekrarlayan inme öyküsü ve inmenin şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Daha önce inme geçirenlerde, inme geçirmeyenlere göre demans gelişimi yaklaşık 5 kat daha yüksektir[17]. Takip süresi arttıkça bu oran ileri yaşta 3 kat artmaktadır. İnme sonrası ilk yıl içerisinde gelişen PSCID prevalansı, ilk kez inme geçiren ve daha önce demansı olmayan hastaların dahil edildiği toplum temelli çalışmalarda %7,4 iken daha önce demansı olan tekrarlayan inmesi olan hastane temelli çalışmalarda %41,3'e yükselmektedir[20].

Vasküler risk faktörlerinin ırklar arasında değişiklik göstermesi PSCID'ın da ırklar arası oranlarında değişikliğe yol açmaktadır. Siyah ırkta, Latin kökenli bireylerde Beyaz ırka kıyasla vasküler yükün fazla olması nedeniyle bunlar daha fazla vasküler kognitif bozukluk yönünden risk taşımaktadır. Ancak vasküler demansın belirli coğrafi bölgelerde daha yaygın olduğuna dair sağlam bir kanıt bulunamamıştır. Daha önce Doğu Asya'da VaD 'ın AD'den daha fazla olduğu iddia edilse de Japonya ve Çin'de yapılan çalışmalar bu bulguyu doğrulamamış artan demans sıklığına rağmen Çin'de VaD sıklığında azalma izlenirken Japonya'da değişmemiştir[25], [26], [27], [28]. Yine benzer bir şekilde eğitim ve sosyoekonomik açıdan geri olan bölgeler demansta olduğu gibi vasküler demans açısından da daha yüksek risk taşımaktadır[29].

2.4 Vasküler Demans Patofizyoloji

İnme patofizyolojisi hakkındaki veriler hücresel çalışmalar, hayvan deneyleri ve post mortem çalışmalara dayanmaktadır. Beynin en küçük birimi olan nörovasküler ünitedir. Nörovasküler ünite yapılarının (nöron, astrosit, perisit, mikroglia, vasküler yapılar) çeşitli nedenlerle hasara uğraması demansa yol açmaktadır[2], [30]. Ateroskleroz, serebral küçük damar hastalığı, serebral hipoperfüzyon, oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve kan beyin bariyer hasarı bu nedenleri oluşturmaktadır [31].

Tıkayıcı serebrovasküler hastalıklarda; arterioloskleroz hipoksi ve iskemiye yol açarak moleküler hasar kaskadını tetikler. Bu mekanizmada HIF-1a (hipoksi induced factor 1a) aktive olarak hem onarım hem de bir hasar zinciri oluşturur. Hasar zincirinde MT-MMP(promembran tip metalloproteinaz-1) aktive olur. Bu ise pro-MMP aracılığıyla MMP-2'yi aktive ederek beyaz cevher hasarına neden olur. Böylece nörovasküler ünite yapıları bozulur. Daha sonra MMP2/MMP9 aktivasyonu ile anjiogenez ve nörogenez tetiklenir. Serebrovasküler hemorajilerde ise hematoma büyüyerek çevre dokulara mekanik bası ve kitle etkisi ile intrakranial basınçta artış bunun sonucunda ödem ve bası bölgelerinde iskemi ile primer hasar meydana gelir[32].1970 yılında Tomlinson ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmadan infarkt hacmi 100 ml ve üzerinde ise vasküler demansa yol açtığı düşünülmüştür [33]. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar inme hacminin kognitif bozulmanın sadece küçük bir kısmını açıkladığı, stratejik bölge infarktlarının post-stroke demans üzerinde büyük etkisi olduğunu ve hastalık şiddetini etkilediğini göstermiştir [34]

Serebrovasküler hastalığın oldukça heterojen olması, yaygın komorbitelerin eklenmesi genel kabul gören kriterler oluşmasını engellemektedir[35]. **Olivia Bit Scorbott** ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan prospektif bir çalışmada; post mortem hastalardan alınan patoloji örneklerinde büyük enfarktlar, laküner inmeler, mikro inmeler, myelin kaybı, arteriyoskleroz, serebral amiloid anjiyopati ve artmış perivasküler boşluk bilişsel bozulmadan sorumlu 7 vasküler patoloji olduğunu göstermiştir[36]. Bu çalışmada özellikle parietal korteks ve putamende yer alan mikroinfarktların kognitif bozulmanın öngörücüsü olduğu tespit edildi.

VCI ve AD patolojileri PSCI patolojilerinin altta yatan ortak nedenidir. Daha önce hipokampus ve entorinal korteksin sadece AD ile ilgili olduğu düşünülmekteydi. Patogenez üzerinde yapılan çalışmaların artmasıyla bu bölgelerde yer alan lezyonların PSCI gelişmesi üzerinde büyük etkisi olduğunu göstermiştir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada posterior sistem infarktının bir sonucu olarak hipokampüste yer alan bir inmenin irreversibl kognitif bozulmaya yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada sol hipokampus lezyonlarının sözel alanda bozulmaya neden olduğu, sağ hipokampüsteki lezyonların ise sözel olmayan uzun süreli kognitif bozulmaya neden olduğunu öne sürmüştür[37]. Demansı olmayan 658 katılımcının yer aldığı başka bir çalışmada ise daha küçük bir alanda olan hipokampal infarktüslerin ve hacim kaybının demansla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür[38]. Yüksek kolesterol, dm, ht gibi vasküler risk faktörleri

olan stroke öyküsü olmayan erkek hastalarda yapılan bir çalışmada hipokampal atrofi tespit edilmiştir. Ancak hipokampal lezyonların demansla ilişkisi belirsizdir. 2013 yılında Li ve ark.yaptığı bir çalışmada hipokampal bölgede artmış GABAerjik aktivite ve azalmış ekstraselüler protein kinaz aktivitesinin inme sonrası bilişsel bozulmaya neden olduğu öne sürülmüştür[39]. Bir başka çalışmada sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada bilişsel bozukluğa sahip sıçanlarda hipokampal bölgedeki NaHS'nin (nöronal hasarı engelleyen hidrojen sülfür preküsörü) azaldığı tespit edilmiştir[40]. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki ister vaküler demans ister Alzheimer tipi demans olsun hipokampus demans gelişiminde oldukça etkili bir anatomik lokalizasyondur.

Beyaz cevher lezyonları ve laküner inmenin varlığı bilişsel bozulmanın düzeyiyle ilişkili yol göstermektedir. 2001-2011 yılları arasında yapılan LADIS çalışmasında 65 ila 84 arasındaki beyaz cevher lezyonu olan hastalar takip edilmiş bu lezyonların oluşan özürüllükle ilişkisi incelenmiştir. Beyaz cevher lezyonlarının şiddeti ile bilişsel bozulma arasında yakın ilişki olduğu ve laküner infarkların bu bozulmaya katkısı olduğu ortaya konulmuştur[41]. 2012 yılında bu çalışmanın devamı yapılmış medial temporal atrofi, subkortikal atrofi, kortikal atrofının vasküler kognitif bozulma ile ilişkili olduğu ve bu bozulmayı hızlandığı göstermiştir. Beyaz cevher lezyonlarının patogenezi belirsiz olmakla birlikte kortikal incelemeye yol açarak yönetici işlevler ve sözel akıcılıkta bozulmaya yol açabileceği düşünülmektedir[42].

Serebral mikrohemorajiler hipertansiyon ilişkili küçük damar hastalığı ve serebral amiloid anjiyopati gibi küçük damar hastalıklarının belirteci kabul edilmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklıkları artmaktadır. Daha çok hemorajik inmeden sorumlu olup (%65) iskemik inme geçirenlere de görülebilmektedir (%35). Serebral mikrohemorajilerin bilişsel bozuklukla ilişkili olduğunu ileri süren birçok çalışma vardır [43], [44]. Bu çalışmalarda mikrohemorajilerin daha yürütücü fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Tüm bunlarla birlikte karma demans olarak tanımlanan AD patolojisi ile vasküler patolojilerin birlikte bulunduğu sıkça tespit edilmiştir. IWG-2 kriterlerinde AD'nin klinik ve biyobelirteçlerinin yanı sıra, inme ile karışık AD tanımlanmıştır. Bu hastalar tüm demans vakalarının %56'sını oluşturmaktadır. Özellikle CAA AD hastalarının %90'ında bulunur.

Bunların dışında AD için genetik risk faktörü olan APO E4'ün CAA riskinin de artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (2013 liu CC). Bir E4 alelline sahip hastada vasküler demans riski 1,6 kat artarken, 2 alele sahip olanların riski 4,4 kat artmaktadır[9].

2.5 Vasküler Demans Risk faktörleri

Beynin gelişen patolojilere dayanıklılığı 2 başlık altında işlenebilir. Bilişsel rezerv ve beyin rezervi bu iki kategori birbirinden farklıdır ve demans gelişiminde oldukça önemlidir. Kişinin gelişen patolojilere rağmen bilişsel kapasitesini koruması bilişsel rezervdir. Bu faktör; yaşlanma, eğitim düzeyi, entellektüel aktiviteler ve egzersiz gibi yaşam tarzı faktörlerinden etkilenmektedir. STRIDE çalışmasında; 1000 tane stroke ve GİA geçiren 1000 hasta incelenmiş (bunlar atak öncesi kognitif bozulması olmayan hastalardan seçilmiştir) yaşam tarzının erken başlangıçlı PSD riskini azalttığı tespit edilmiştir [4]. Bir diğer başlık olan beyin rezervi ise mevcut nöron ve sinaps sayısını oluşturur. Subklinik gelişen beyaz cevher lezyonları, mikrokanamalar, laküner infarktlar, mikro kanamalar ve peri vasküler alan genişlemeleri serebral küçük damar. Hastalığını oluşturmaktadır. Kişilerde var olan AD patolojiler (amiloid plaklar) ve SVD'ler inme sonrası erken PSD gelişmesine beyin rezervini azaltarak neden olur[10], [45], [46].

Çalışmalar incelendiğinde genellikle şu başlıklar altında ayrıldığı gözlenmektedir [2], [10], [34], [39].

- Demografik özellikler
- Vasküler risk faktörleri
- İnmenin karakteristik özellikleri
- Stratejik infarktlar
- İnme öncesi kognitif durum
- Ve altta yatan genetik risk faktörleri olarak ayrılabilir.

Demografiye göre yaş ve eğitim düzeyi sadece PSCI'nin değil demansın genel bir risk faktörüdür. Eğitim düzeyi hastanın beyin rezervini etkilemesi nedeniyle vasküler yük ile beyin direnci arasındaki dengeyi bozması nedeniyle göz ardı edilmemesi gereken bir faktördür. Ancak eğitim düzeyinin yüksek olması bilişsel performansın kötüleşme düzeyi ile ilişkili değildir. Bu amaçla yapılan 2 çalışmada toplamda 8000 üzerinde hasta değerlendirilmiş ve eğitim düzeyinin bilişsel bozulmanın kötüleşme oranı üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir[47], [48]. Bununla birlikte sadece eğitim düzeyi değil kişinin meslek gurubunun da bilişsel performansta etkili olduğunu savunan çalışmalar vardır. İdari pozisyonlarda çalışan kişilerde ve el sanatları ile uğraşan kişilerde bilişsel bozukluk prevalansının daha yüksek olduğu izlenmiştir[48], [49].

Vasküler risk faktörleri PSCI üzerinde de etkili risk faktörleridir. Hipertansiyon,

diyabetes mellitus(DM), hiperlipidemi, sigara, atrial fibrilasyon, kronik renal yetmezlik, alkol kullanımı hem PSCI hem de AD'e bağıli kognitif bozulmayı arttırmaktadır[2], [9], [50]. DM ve kronik böbrek yetmezliğı PSCI için tek bir vasküler risk faktörüne göre 2 kat risk oluşturmaktadır[51].

Tekrarlayan inmeler, vasküler serebral yükü fazla olan hastalarda PSCI daha fazladır. Ayrıca inmenin alt tipi(laküner, hemorajik, kardioembolik, aterosklerotik) lezyonun yeri PSCI gelişmesinde önemlidir[2], [4], [34]. Majör inme geçirenlerde demans insidansı genel popülasyona göre 50 kat daha yüksektir. Bazal ganglionlar, talamus, korpus kallozum, internal kapsül, singulat gyrus, bazal ganglionlar, sol üst front- oksipital lob etkilenmeleri PSCI gelişimi açısından stratejik bölgelerdir [52]. 2950 hastanın toplandığı geniş ölçekli bir çalışmada sol frontotemporal, sağ parietal ve sol talamustaki infarktların PSCI gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir[53].

Hastada var olan uyku bozuklukları, depresyon, kişilik ve davranış değişiklikleri gibi diğer nöropsikolojik değişiklikler de PSCI gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir.

PSCI'a ait tespit edilen yalnızca bir gen (rs12007229) bildirilmiştir. Ayrıca apo E 4 alelindeki homozigotluğun da indeks inme olsun olmasın VCI ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [54], [55].

2.6 SINIFLANDIRMA VE TANI KRİTERLERİ

PSCI, inme sonrası etiyojiden bağımsız, bilişsel işlevlerdeki tüm sorunları kapsamaktadır. (rost-22/28) Ancak inmeden sonraki 6 ay içinde başlayan, ani veya geçikmiş geri dönüşümsüz bilişsel gerileme inme sonrası demans tanımlar. Çeşitli çalışma gruplarında sınıflandırmalar yapılmıştır. DSM-V; hafif ve majör bilişsel bozukluk terimlerini kullanırken, VICCS'de (Vasküler Bilişsel Bozukluk Sınıflama Konsensus Çalışması) ve Uluslararası Vasküler Davranışsal ve Bilişsel Bozukluklar Derneğinin yayınladığı klavuzlarda Hafif VCI, VaD veya Majör VCI terimleri kullanılmıştır. Bu klavuzlardan sadece VICCS'de PSCI'dan bahsedilir ve alt tür olarak dahil edilir. Diğer klavuzlarda ayrı bir başlık olarak bahsedilmez[32], [56].

VICCS'te VCI major ve minör olarak ikiye ayrılmış; major VCI dört alt tipe ayrılırken, hafif VCI kategorize edilememiştir.

1. İnme sonrası Demans (Post-stroke Demans)
2. Multi-enfarkt Demans (MID)
3. Subkortikal iskemik vasküler Demans (SIVaD)

4. Karma demans

2.6.1 Post-stroke demans

Aşkar bir inme sonrası ilk 6 ay içinde tespit edilen kalıcı demans tablosuna denir. Hastalar inme öncesi normal olabilir veya hafif kognitif bozukluk tanısı almış olabilir. PSCI'da demans nedeni herhangi bir inme alt tipi olabilir. Stratejik lokalizasyonlardaki bir inme akut demansa yol açabilir. Demansla inme arasında belirgin ilişki olması PSCI ile diğer VaD alt tiplerini birbirinden ayırır. Hastalarda gelişen hemipleji, dizatri gibi nedenlerin hastaları demans yönünde incelemeye getirilmesindeki azlıktan dolayı PSCI VaD'nin küçük bir bölümünü oluşturur.

Post-stroke Demans Alt tipleri:

- a) Erken başlangıçlı PSCI: İndeks inmeen kısa bir süre sonra gelişen demanstır. Çalışmalarda süre belirtmemekle birlikte ilk 3 ay içinde gelişen demans olarak tanımlanabilir[4]. İnme geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde erken başlangıçlı PSCI gelişir.
- b) Geç başlangıçlı PSCI: İnmeden sağ kurtulan bireylerde daha sonraki aşamalara gelişen demanstır. Yaygın olarak kabul edilen bir fikir birliği olmamasına rağmen 3-6 ay arasında yeni gelişen ve arada indeks inme dışında kognitif bozukluğa yol açacak bir neden bulunmadan gelişen bilişsel bozulmadır[2]. Yapılan çalışmalarda %4,4-23,9 arasında değişmekle birlikte Erken başlangıçlı PSCI'a göre insidansı daha düşüktür.

Erken başlangıçlı PSCI'da hastada inme sonrası akut gelişen bir bilişsel bozulma fark edilir. Beyin dayanıklılığı gibi faktörler daha pasiftir. Ancak Geç başlangıçlı PSCI'da ana faktör tekrarlayan inme ile ilişkili olarak değerlendirilebilir[4]. Tekrarlayan semptomatik inmesi olmayan hastalarda geç başlangıçlı PSCI olan hastalarda, küçük damar hastalığı ve gizli inme önemli bir rol oynamaktadır[2].

2.6.2 Multi-enfarkt Demans(MID)

Kardioembolik veya aterotrombotik kortikal inmelerin tekrarlaması sonucu eşlik eden duyuşsal ve motor sekelden bağımsız gelişen kognitif bozulmadır. İnme ile zamansal seyir PSCI'a özgü iken MID'da basamaksı seyirden söz edilebilir. İnme sonrası önemli ölçüde düzelen hastada yeni gelişen inme ile kognitif profilde basamaksı bir kötüleşme söz konusudur.

2.6.3 Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SIVaD)

Hastalarda gelişen laküner inmeler ve beyaz cevher lezyonlara göre ikiye ayrılır. Herediter formları CADASIL ve CARASIL olarak ikiye ayrılır.

Laküner SIVaD: Bu hastalarda kortikal kognitif ve algısal alanlarda bozukluklar izlenmez. Akut başlayıp basamaksı ilerleyebildiği gibi sessiz gelişen infarktlar sonucu sinsî bir seyir de gözlenebilir. Hastalarda frontal yürütücü bozukluklar esas olarak gözlenir. Davranışsal bozukluklar arasında brasifreni, apati, emosyonel labilite ön plandadır. Hastalarda somatik nörolojik bulgular hemiparezi, piramidal bulgular, alt beden yarısı parkinsonizmi(vasküler tip), psidöbulber paralizi-dizartri şeklinde kendini gösterir.

- Biswanger Hastalığı: Sıklıkla sinsî başlangıçlı ve yavaş progresedir. Hastalarda başlıca yürütücü işlev bozukluğu, alt beden yarısı parkinsonizmi, üriner inkontinans triadı şeklindedir. Beyaz cevher lezyonlarını ilçeklendirmek için Fazekas ölçeği kullanılabilir.

Beyaz Cevher Lezyonları Değerlendirme Ölçeği (Fazekas Ölçeği)

Lezyon yok = 0

Fokal lezyonlar = 1

Lezyonlarda konfluans başlangıcı = 2

Tüm beyaz maddenin yaygın tutulumu = 3

Bazal ganglion Lezyonları Değerlendirme Ölçeği

Lezyon yok = 0

Bir fokal lezyon = 1

Birden fazla fokal lezyon = 2

Konfluent lezyon = 3

2.6.4 Karma Demans

Var olan nörodejeneratif bir hastalığın varlığında, inme ile demans arasında zamansal bir ilişki kurulamıyorsa VICCCS karma demans olarak tanımlamamızı önermektedir.

Nörodejeneratif hastalığın türüne göre VCI-AH ve VKI-LBD olarak ayrılabilir. VCI-AH tipinde bellek ve yürütücü işlev bozukluğuna erken dönemde eşlik eden alt beden yarısı parkinsonizmi ve inkontinans izlenir. Hastalarda hipokampal atrofiye yaygın (Fazekas evre 3) beyaz cevher lezyonları birlikte gözlenir.

2.7 VASKÜLER DEMANS İÇİN NINDS-AİREN KRİTERLERİ: [57]

- I. Muhtemel vasküler demans: Aşağıdakilerden tümünü içerir;
1. Bellek dahil olmak üzere en az 2 kognitif alanda (oryantasyon, dikkat, dil, görsel- mekânsal işlevler, yürütücü işlevler, motor kontrol ve yargılama) klinik muayene ile saptanmış ve nöropsikolojik muayene ile dokümanite edilmiş ve inmenin fiziksel etkilerinden bağımsız, günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek şiddete bozulma olması. Bu hastalarda deliryum, psikoz, sensöriyel-motor bozukluklar, muayeneyi engelleyecek ağır afazi, AD gibi kognitif bozulmayı açıklayan ek patoloji olmamalıdır.
 2. İnme öyküsü olsun veya olmasın nörolojik muayenede inme ile ilişkili fokal bulgular (hemiparezi, hemosensöriyel defisit, fasiyal asimetri, babinski pozitifliği, dizartri, hemianopsi) ve santral görüntülemelerde serebrovasküler hastalık ile ilişkili bulguların (büyük damar infarktları veya stratejik bölge infarktlarının veya multiple bazal ganglion infarktlarının, beyaz cevher lezyonları) gösterilmesi.
 3. 1 ve 2 arasında aşağıdakilerden en az birinin varlığı;
 - a) Saptanmış bir inmeyi izleyen 3 ay içinde başlayan demans
 - b) Kognitif işlevlerin ani bozulması veya dalgalanan tarzda basamaklı ilerlemesi.
- II. Muhtemel vasküler demans tanısıyla uyumlu klinik özellikler;
- a) Erken başlangıçlı yürüyüş bozuklukları (manyetik yürüyüş, küçük adımlı yürüyüş, parkinsonyen/apraksik-ataksik yürüyüş)
 - b) Non-provake sık düşmeler, dengesizlik öyküsü.
 - c) Erken dönemde üriner problemler (sık idrara çıkma, urgency)
 - d) Psödobulber paralizi
 - e) Subkortikal bozukluklardan biri ve ya birkaçı (kişilik ve duygudurum değişiklikleri abuli, depresyon, emosyonel inkontinans, psikomotor retardasyon, yürütücü işlev bozukluğu)
- III. Vasküler demans tanısını azaltan özellikleri şunlardır;
1. Beyin görüntülemesinde fokal lezyonlar olmadan erken başlangıçlı bellek bozukluğu, afazi, apraksi, agnozi gibi kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmanın varlığı.

2. konginitf bozukluklara eşlik eden fokal nörolojik defisitlerin bulunmaması.

3. BT veya MRG’de serebrovasküler lezyonların olmaması.

IV. Mümkün vasküler demans tanısı için aşağıdakilerden birinin varlığı;

1. Demansı ve fokal nörolojik bulguları olan hastada SVH’yı doğrulayan santral görüntüleme çalışmalarının olmaması.

2. İnme ve demans arasında zamansal ilişki olmaması.

3. SVH tespit edilen hastada sinsi başlangıçlı veya dalgalı (plato veya düzelme) seyreden kognitif defisitlerin varlığı.

V. Kesin vasküler demans tanısı için gerekli kriterler;

1. Muhtemel vasküler demans kriterleri olmalıdır.

2. Biyopsi veya otopsi ile SVH histopatolojik delilleri olmalıdır.

3. Yaşla ilişkili beklenen nörofibriler yumak ve nöral plaklardan daha fazla sayıda olmalıdır.

4. Demansa neden olabilecek diğer klinik veya patolojik bozukluklar olmamalıdır.

VI. Vasküler demans radyolojik, klinik ve nöropatolojik olarak alt tiplere veya kortikal vasküler demans, subkortikal VaD, Biswanger hasalığı ve talamik demans gibi tanımlanan durumlara araştırma amaçlı sınıflandırılabilir.

2.8 TANI YÖNTEMLERİ

A) NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME:

PSCID’da nörobilişsel değerlendirme genellikle kapsamlı iki hedeften birini içerir; birincisi PSCID açısından inme hastalarının genel olarak taranması, ikincisi hastalarda teşhis edilen PSCID’ın karakterize edilmesi ve zamansal seyrinin takibidir(Rost et al., 2022b).

Tanının güvenilirliği hastaların tutarlı taramalarla tanımlanıp uzun süreli takibine dayanmaktadır.

2.8.1 Yürütücü İşlevler ve Nöropsikolojik Testler

1. Çalışma belleği: Sayı menzili (geriye), Wisconsin Kart Eşleme Testi (kurulumu sürdürmede başarısızlık skoru)
2. İnhibitör kontrol (enterferans direnci): Stroop Test enterferans süresi
3. Kognitif esneklik: İz Çizme Testi (Trails) B süresi, Wisconsin Kart Eşleme Testi (perseveratif cevap yüzdesi)
4. Planlama: Saat çizme skoru, Londra Kulesi Testi toplam deneme sayısı
5. Akıl yürütme (soyutlama): İkili benzerlikler, Raven'in Progresif Matrisleri toplam skoru
6. Problem çözme: Wisconsin Kart Eşleme Testi (tamamlanan kategori sayısı)

İnme sonrası demans gelişiminde referans nöropsikolojik incelemelerdir[58]. İnme sonrası Bilişsel performansı inme geçirenlerde değerlendirmek oldukça zordur. İnmeden sonra erken dönemde (<1 hafta) ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılması önerilmez[52], [58]. Çalışmalar en uygun erken değerlendirmeyi 1 hafta ile 1 ay sonrası olarak önermektedir. Tüm inme hastalarında demans gelişimi açısından tarama amaçlı basit kognitif testler uygulamak daha doğru olabilir[52]. Genellikle 5 dakikadan kısa süreli Min-Cog veya MoCA testlerinin kullanımı önerilir[59]. Ancak bu testlerin taramada kullanımlarına dair kanıtlar oldukça sınırlıdır. Çünkü hastaların bu dönemde deliryumdan ayırt edilmesi gerekmektedir. Konfüzyon değerlendirme yöntemi bu açıdan yoğun bakım ünitelerinde ve servislerde hiper akut dönemde kullanılmaya yönelik doğruluğu kanıtlanmıştır[60], [61].

Hastaların inmeye bağlı motor ve duysal defisiti fazla, iletişimi bozan patolojileri olması durumunda kognitif değerlendirmenin dışında tutulmalıdır[62].

Günümüzde klinik pratikte kognitif değerlendirme için servis ve poliklinik şartlarında yapılan testler ve özellikleri şöyledir:

1. MMSE: Yaklaşık 10 dakika içinde uygulanabilir. Düşük okuryazarlık durumlarında kullanılabileceği doğrulanmıştır. Görsel uzaysal beceriler, dil konsantrasyon, çalışma belleği, hatırlama ve yönelimi değerlendirir[52]. Ancak hafif bilişsel bozukluk ve yönetici işlevleri değerlendirmez. Afazi ve ihmal olan hastalarda kullanılamaz.
2. MoCA: Dikkat konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel uzaysal beceriler soyutlama, hesaplama ve yönelimi değerlendirmede yararlıdır.

- MMSE'den daha üvenilirdir, yönetici işlevleri değerlendirmeyi sağlar ancak hafif bilişsel bozulmaya duyarlılığı azdır. Eğitim durumu ile kısmen ilişkilidir ancak düşük eğitim düzeylerinde kullanımı doğrulanmıştır. Yatak başı uygulamaya uygundur. 10 dakika kadar sürer MMSE'ye benzer şekilde afazi ve ihmali olan hastalarda kullanılmaz.
3. NINDS-CNS 5 dakikalık protokol: 12 puan üzerinden hesaplanır. Hastalarda inme sonrası ilk hafta içinde uygulamaya uygundur. Kognitif bozulma olan hastaların varlığını gösterir. Yönlendirme, dil ve bellek değerlendirilir.
 4. ACE-R: 100 puan üzerinden hesaplanır kesme değeri 88'dir. %96 hassasiyetle kognitif değerlendirmeyi sağlar. Yönlendirme, dil, bellek, dikkat, sözel akıcılık, görsel mekânsal işlevler değerlendirilir. Afazi ve ihmal varlığında kullanımı doğru sonucu vermez. Okur yazarlık ile ilişkili test skoru etkilenmektedir.
 5. OCS(Oxford Bilişsel Tarama): Farklı alt testlere göre puanlama değişmektedir. Dikkat, yönetici işlev, dil, bellek, sayı işleme ve pratik işlevlerini değerlendirir. [52]

Hastaların inme öncesi kognitif durumu hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Bu amaçla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İnme öncesi demansı ve inme nedeniyle oluşacak depresyonun değerlendirilmesi amacıyla Blessed demans skorlaması ve Hamilton depresyon ölçeği oldukça yaygın kullanılan testlerdir.

Hastaların erken dönem yanı servis ve inme ünitesi şartlarında değerlendirilmesinin kısa testlerle örneğin, MMSE, MoCA, NINDS-CNS ile yapılmasının uygun olduğunu belirtmiştik. İnme sonrası poliklinik şartlarında değerlendirme yanı 3 veya 6. Ayda yapılan değerlendirmede ayrıntılı nöropsikolojik testlerle birden fazla kognitif alanın değerlendirilmesi daha uygundur. Bu amaçla ACE-R ve OCS testlerinin uygulanması önerilmektedir.

Hastanın inmeden aylar sonra değerlendirilmesinde inme lokalizasyonu ve altta yatak diğer patofizyolojik nedenler, kişinin sosyokültürel durumu, demografik özellikleri yapılan tedavi ve geri dönen becerilerine göre kognitif bozukluğun derecesi değişebilmektedir[2]. Örneğin; bazal ganglion infartları ve derin beyaz cevher lezyonları frontal subkortikal ağa zarar vererek yönetici işlev bozukluğuna neden olurlar. Talamus lezyonları amneziye sebep olarak demansın klinik yansımaları arttırabilir[58].Bu nedenle sol frototemporal bölge, sol talamus, sağ parietal lob ve sol serebral arter sulama alanı gibi

stratejik bölgelerin inmesinde PSCI derecesi artmaktadır[53], [63].

Yönetici işlevler, dikkat ve bellek işlevlerinin inmeden sonra 3 ve 6.aylarda en fazla iyileşme gösteren alanlar olduğu, dil işlevlerinin ise en düşük iyileşme gösteren alanlar olduğu gösterilmiştir[64], [65]. İSK ise iskemik stroklarla benzerdir ancak kanama lokalizasyonuna göre (lober ve lobar olmayan kanamalar) farklı bilişsel alanlar etkilenir.

2.8.2 Radyolojik Görüntüleme Özellikleri

1972’de keşfedilen bilgisayarlı tomografi, 1980’lerde rutin kullanıma girmiştir. Bu sayede hemorajik ve iskemik inme ayırımı oldukça ileri bir adımdır. 1990’larda ise MRI keşfedilmiş VICCS’de de belirtildiği gibi VaD tanısında altın standart olarak yerini almıştır. MRI’a eklenen gradyan eko gibi özellikler sayesinde mikro hemorajiler görülebilmeye başlamıştır tablo 1.[66].

Tablo 1. Radyolojik Görüntüleme Özellikleri [67]

Serebrovasküler lezyon	MRG Bulgusu
Akut enfarkt	SWI hiperintens lezyon (bir kaç hafta sürebilir)
Kronik enfarkt	T1 hipointens, T2 hiperintens
Laküner enfarkt	T2 hiperintens (özellikle derin gri cevher) FLAIR hipointens merkez, hiperintens sınır (3-15mm)
Beyaz madde lezyonu	FLAIR ve T2 hiperintens DTI FA azalması ve MD artması daha sensitif ve spesifik DTT gerçek beyaz madde yolları ¹ H-MRS NAA azalması MTR miyelin ve akson kaybı
Hemoraji	T2 hiperintens
Mikrohemoraji	GRE ve SWI hipointens
Mikroenfarkt	DWI (>1mm), 7T MRG (0.2-1mm)
Perivasküler alan dilatasyonu	FLAIR izointens (<3mm), ovoid veya lineer, sınır görünümü yok İzotropik volümetrik T2-ağırlıklı hiperintens
KBB permeabilite görüntülemesi	DCEMRI lakünler çevresi ve WML'de permeabilite artışı
Hipoperfüzyon	ASL ve DCEMRI
Atrofi	MP-RAGE İzotropik volumetrik 3D T1-ağırlıklı

ASL: Arteriyel spin etiketleme; DCEMRI: Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme; DTI: Difüzyon tensor görüntüleme; DTT: Difüzyon tensor traktografi; DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; FA: Fraksiyonel anizotropi; FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery; GRE: Gradient recalled echo; ¹H-MRS: Proton manyetik rezonans spektroskopisi; KBB : Kan-beyin bariyeri ; MD: Mean diffusivity; MP-RAGE: Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo; MTR: Manyetizasyon transfer oranı; NAA: N-asetil aspartat; SWI: Susceptibility-weighted imaging

Kognitif bozukluklara çeşitli iskemik ve hemorajik lezyonlar neden olabilmektedir. Klasik çalışmalarda inme sonrası gelişen kognitif bozukluğun inme lokalizasyonu ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Ancak nöroradyolojik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte bu varsayımdan uzaklaşmıştır. Lezyonların uzak etkilerine bir örnek olarak diasizis verilebilir. İnme konneksiyon bölgelerinde meydana gelirse oluşan hasar beyinin görülenden daha geniş bir alanını etkilemektedir.

İki tür beyin bağlantısı vardır: işlevsel ve yapısal bağlantı. İşlevsel bağlantı

dinlenme durumu işlevsel (fMRI) nörogörüntüleme tetkikleri ile değerlendirilirken; yapısal bağlantı DTI gibi yapısal nörogörüntüleme yöntemleriyle değerlendirilir. Sadece felç lezyonunun yeri değil, beyindeki yapısal olarak birbiri ile bağlı bölgelerin etkilerini ele alan felç bağlantısızlığı, subkortikal inmeli hastalarda bilişsel bozulmanın etkilerini daha iyi açıklamaktadır. Diğer taraftan; rs-fMRI kullanılarak yapılan fonksiyonel ağ çalışmaları bu bölgelerde yapısal bağlar olsa bile lezyonların temel beyin lokalizasyonlarını işlevsel olarak etkileyebileceğini göstermiştir[68], [69].

2023 yılında Emily ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 26 makaleden yapılan sentezde inme sırasında MRI yapılan ve 3 ay sonrasında bilişsel değerlendirme yapılan 26 makaleden analiz edilen 10.284 hastada mikro kamaların varlığı, serebral atrofi ve beyaz cevher lezyonlarının artması ile demans gelişimi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir[69].

VISSSC grubunda katılımcıların %93'ü NINDS-CNS'nin görüntüleme ölçümlerinde temel alınmasını önermiştir. NINDS-CNS'de yer alan MRI ölçümleri, ek MRI ölçümleri ve BT ölçümleri olarak ayrılmaktadır. VCI'da yer alan patolojilerin kategorileştirilmesinde VISSSC grubu tarafından katılımcıların %93'ü tarafından önerilmiştir. Yine VISSSC grubunda katılımcıların %90'ı BT'nin yalnızca MRI kontrendikeyse veya maliyetli ise kullanımını önermiştir[32]Tablo2.

Tablo 2. NINDS-CNS önerilerine göre uyarlanmış BT ve MRI görüntüleme bulguları

ÖZELLİKLER	ÇEKİRDEK MRI ÖLÇÜMLERİ	EK MRI ÖLÇÜMLERİ	BT ÖLÇÜMLERİ
Beyin Atrofisi	-CNS ölçeği kullanılarak atrofi ve	-Baş boyutuna göre normalize edilmiş	-Ventrikül boyutu
	ventriküler boyut tahminleri -Scheltens ölçeği kullanılarak medial temporal lob atrofi Tahminleri	beyin hacmi kantitatif ölçümleri	- Hipokampus: medial temporal atrofi
WHM'ler	-Öneriler: ARWMC ölçeği -Kabul edilebilir: CHS WMN ölçümleri	-Baş boyutuna göre normalize edilmiş WHM hacminin kantitatif ölçümü -Anatomik haritalama önerilir.	-Yaygın beyaz cevher: ARWMC ölçeği
Enfarktüs	-Spesifik lokalizasyonlardaki yükseklik: *Boyut (diamaterde): büyük >1 cm *Küçük= 3-10 mm -Lokalizasyon Talairach Atlası: *Anatomik lokalizasyon: 1- Supratentorial 2- Hemisfer 3- Kortikal (subkortikal) 4- Sadece subkortikal beyaz madde	-	
	5- Sadece subkortikal gri madde *İnfratentorial		
Kanama			
Diğer			

2.9 VASKÜLER DEMANS AYIRICI TANILARI

İnmenin doğrudan etkisinden dolayı gelişen demansa ek olarak, inme sonrası metabolik ve ruhsal komplikasyonlar sonucu gelişen demans ve deliryum, inme öncesi var olan nöropatolojilere bağlı demansa eklenen vasküler patolojiler kişide kognitif bozulmaya neden olabilir veya arttırabilir.

Deliryum, inme nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %25’inde görülen yaygın bir komplikasyondur PSCI’den titizlikle ayırt edilmesi gerekmektedir[70].

Deliryum daha yaşlı ve büyük inme geçirenlerde, ek hastalığı veya öncesinde demansı olan, inme sonrası gelişen enfeksiyonu olan, görüntülemelerde tespit edilen atrofisi olan hastalarda daha sık gelişmesi beklenmektedir[71]. Deliryumu inmeden ayıran klinik belirtiler, inmenin erken döneminde ortaya çıkan irritabilite, dikkat, bilinç ve davranış değişikliklerini içerir. Bu klinik özellikler PSCI veya başka bir nörodejeneratif durum ile daha iyi açıklanamaz[72]. Deliryum gelişen hastalarda, elektrolitler, enfeksiyon, renal fonksiyon, karaciğer fonksiyonları araştırılmalı; kabızlık, ağrı, ateş, uykusuzluk sorgulanmalı; ilaç yan etkileri açısından kullandığı ilaçlar incelenmelidir.

2.10 VASKÜLER DEMANS ÖNLEME VE TEDAVİ

Semptomatik inme demans için bağımsız, önemli, değiştirilebilir bir risk faktörüdür[73], [74]. PSCI için onaylanmış farmakolojik bir tedavi yoktur[75]. PSCI etiolojisinde yer alan vasküler, yaşam tarzı, psikososyal özellikler olmak üzere değiştirilebilir risk faktörlerini önleme birincil önleme stratejileridir[76]. İkincil önleme ise inme geçiren hastalarda klinik olarak fark edilebilir kognitif bozulma gelişmeden yapılan stratejilerdir[10]. Hastada akut inme tedavisinin etkin yapılması ve tekrarlayan inmelerin gelişiminin önlenmesi PSCI gelişimini de önleyecektir.

2.10.1 İkincil Önleme

Bu tedavi stratejisi inme gelişen hastalarda kognitif bozukluk gelişmeden yapılan müdahaleleri kapsamaktadır. Akut inmenin tedavisi, tekrarlayan iskemik inmelerin önlenmesi, inme sonrası bilişsel gerilemenin geciktirilmesi ikincil önleme stratejilerinin içerisinde yer almaktadır.

Bunları tek tek ele alırsak;

Akut inme tedavisi, inmeden oluşan mortaliteyi azalttığı gibi PSCI gelişimini de azaltmaktadır[52]. Akut İnme ile başvuran hastalarda ilk 4.5 saatte yapılan rekombinant doku plazminojen aktivatörü, inmeden 6-16 saat sonra yapılan endovasküler tedaviler inme

geçiren hastalarda sağkalımı arttırmakta ve panumbra dokusunun kurtarılmasıyla oluşacak nörolojik defisitle birlikte demans gelişimi riskini de azaltmaktadır[77], [78]. REVASCAT çalışmasında medikal ve endovasküler tedavi karşılaştırılmış, ön dolaşım inmelerinde bilişsel işlev ve yaşam kalitesinde trombektominin daha üstün olduğunu bulmuştur[79], [80]. Medikal tedavi ile karşılaştırıldığında 3 aylık takiplerde trombektomi yapılan hastalarda daha iyi MoCA ve MMSE skorları elde edilmiştir. Tekrarlayan inmelerin önlenmesi, PSCI gelişme riskini azaltmaktadır. Kardiyembolik olmayan inmelerde silostazol tedavisi bilişsel işlevleri düzeltebilir[81]. Statinlerin kullanılmasıyla ilgili yapılan bir meta analizde bilişsel bozulmada azalmayı sağladığı tespit edilmiştir [82]. İnme sonrası bilişsel gerilemeyi önlemek için yaşam şeklinin değiştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan egzersiz ve rehabilitasyon sürecinin zamanlaması nöroplasisite süreçlerinin iyi belirlenmesi ile olmaktadır. AVERT çalışmasında, çok erken rehabilitasyon denemesinin (24 saat içinde başlatılan ve 14 gün veya taburculuğa kadar olan süre) bilişsel performansı etkilememekle birlikte işlevsel kapasitede azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[83].

2.10.2 Üçüncül Önleme

İnme sonrası kognitif bozulma gelişen hastalarda, bilişsel işlevi düzeltmek için farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımları içerir[52].

2.10.3 Farmakolojik Yaklaşımlar

Kolinesteraz İnhibitörleri:

Günümüzde Alzheimer hastalığında kullanılan kolinesteraz inhibitörleri diğer demans tiplerinde de semptomatik tedavi olarak kullanılmaktadır. (quinn 113-115). Bu alanda yapılan çalışmalar Quinn ve arkadaşları tarafından incelenmiş; elde edilen veriler Avrupa İnme organizasyonu ve Avrupa Nöroloji Akademisinde Post-Stroke Kognitif Bozukluk Kılavuzunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle PSCI gelişen kişilerde kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel işlevler, davranış ve psikolojik semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve bakım veren yükü üzerindeki yararları ve riskleri belirsiz olduğu söylenmiştir. Ancak burada belirtilen uzman fikir beyanında; kolinesteraz inhibitörlerinin PSCI gelişen kişilerde orta düzeyde bir yararının muhtemel olduğu, yan etkiler açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Yine PSCI ile birlikte hastada var olabilecek diğer nörodejeneratif süreçler göz önüne alındığında kolinesteraz inhibitörlerin muhtemel klinik faydası olacağı düşünülüyorsa verilmesinde bir engel olmadığı belirtilmiştir[75].

Memantin

Glutamatın N-Metil-D-Aspartat reseptör antagonistidir. Alzheimer tipi demanslarda orta ve şiddetli evre demansta semptomatik tedavi olarak kullanılmaktadır. Tek başına veya kolinesteraz inhibitörleri ile kombine kullanılabilir. Vasküler demansta Mementin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle MMSE dikkate alındığında Mementinin düşük etkinlikte olduğu belirtilmiştir[84]. Avrupa İnme organizasyonu ve Avrupa Nöroloji Akademisinde Post-Stroke Kognitif Bozukluk Kılavuzunda belirtilen uzman görüşünde vasküler kognitif bozuklukta memantinin etkisi minimaldir, ancak inmeli yaşlıların çoğunda bu ilaçtan fayda görebilecek başka nörodejeneratif hastalıklarında var olması sebebiyle verilmesi düşünülebilir[75].

Actovegin ve serebrolizin

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel etkinlik olabileceği düşünülen Actovegin ve serebrolizin hayvansal nootropiklerdir. Birçok ülkede ek tedavi olarak kullanılır ancak demans tedavisinde kullanılmaları için uluslararası onay yoktur[85]. ARTEMİDA çalışmasında Actovegin 503 katılımcıda denenmiş, hastalarda yapılan kognitif değerlendirmede bir fark olmadığı gösterilmiş. Takip süresince pek çok hasta yan etki nedeniyle ilacı bırakmış En sık izlenen yan etkinin iskemik inme olduğu izlenmiştir[86]. Avrupa İnme organizasyonu ve Avrupa Nöroloji Akademisinde Post-Stroke Kognitif Bozukluk Kılavuzunda çalışmanın tek olması, bilişsel sonuçların belirsiz olması, yayın tutarsızlığı olduğu belirtilmiştir. Bu klavuzda var olan yan etkiler ve maliyet göz önüne alınarak ilacın kullanımı önerilmemiştir[75]. Serebrolizin tedavisi için PSCI'a odaklanan bir çalışma olmaması nedeniyle bu kılavuzda kullanımıyla ilgili değerlendirmeye yer verilmemiştir[87], [88].

2.10.4 Non-Farmakolojik Yaklaşımlar

Psikolojik ve fiziksel rehabilitasyon yaklaşımları, poststroke kognitif bozukluğu (PSCI) olan hastalarda bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde destekleyici yöntemler olarak kullanılmaktadır. Ancak Huang ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, kardiyak rehabilitasyonun bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir[89]. Öte yandan, akupunktur gibi tamamlayıcı terapilerin PSCI hastalarının klinik sonuçlarını iyileştirme potansiyeli taşıdığı öne sürülmektedir[90]. Aerobik egzersiz ile bilişsel eğitimin ardışık biçimde uygulanmasının ise bilişsel sonuçlar üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir [91]. Ayrıca, yüksek frekanslı transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) nörojenezi artırarak ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör

(BDNF)/TrkB sinyal yolunu aktive ederek nöroprotektif ve bilişsel işlevleri destekleyici etkiler sunduğu kanıtlanmıştır[92].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMANIN YAPISI

Araştırmanın tipi: Hastane bazlı kesitsel prospektif araştırmadır. Araştırmanın yeri ve zamanı: 2023-2025 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda çalışma ile ilgili tüm testler ve nörolojik muayene uygulanmıştır.

3.2 ÖRNEKLEM

Çalışmada KTÜ nöroloji kliniği ve polikliniğinde BT veya MRI ile iskemik veya hemorajik inme doğrulanmış hastalar, inmeden sonraki 1., 3. Ve 6. Aylarda nöropsikolojik muayeneye tabi tutulmuştur. 82 sayıda iskemik inme hastası olacak şekilde 82 hasta takibe alındı. Takipleri bırakması sebebiyle 6 hasta, ex olması sebebiyle 8 hasta çalışmadan çıkarıldı.

3.3 ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME VE DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

Çalışma öncesi her hastaya veya yakınına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okunmuş ve yazılı onam alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- Hastanemiz nöroloji kliniğinde veya polikliniğinde takipli olmak.
- 2- Genel fiziksel ve ayrıntılı nörolojik muayeneden geçirilmiş olmak.
- 3- Hemogram, rutin biyokimyasal incelemeler, tiroid fonksiyon testleri ve serum B12 vitamini dahil olmak üzere, kapsamlı laboratuvar testlerinden geçirilmiş olmak.
- 4- Gerekli bilgileri verebilecek bir aile üyesi ya da bakıcıya sahip olmak.
- 5- 18 yaş üzerinde olmak,
- 6- Son 1 ay içerisinde zamanda inme geçirmiş olmak;Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi ile yeni bir inme lezyonu varlığı;
- 7- Güvenilir bir bakım verenin bulunması;
- 8- Daha önce bilinen bir demans tanısı olmaması.

Dahil edilmeme kriterleri:

- 1- Nöropsikolojik testlerin uygulanmasına engel olacak düzeyde, ciddi görme, konuşma bozukluğu ya da işitme kaybı bulunanlar,
- 2- Akut dönemde bilişsel değerlendirmeye engel olacak düzeyde bilinç değişikliği (letarji, stupor, koma) ve deliryum tablosu bulunanlar,
- 3- Geçmişlerinde psikiatrik hastalık, bunama ve bilişsel değerlendirmeyi engelleyen dekompanse siroz gibi herhangi bir sistemik hastalık bulunanlar,
- 4- Alkol ve madde kötüye kullanımı öyküsü bulunanlar,
- 5- Subaraknoid kanama, geçici iskemik atak veya serebral venöz tromboz varlığı.

3.4 ETİK KURUL

Bu çalışmanın etik kurul onayı KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 31.01.2024 tarih ve 2023/228 nolu kararıyla alınmıştır.

3.5 VERİ TOPLANMA YÖNTEMİ

2023-2025 tarihleri arasında çalışma ile ilgili tüm değerlendirmeler ve testler nöroloji anabilim dalı servisi, polikliniğinde uygulanmış değerlendirme öncesinde her hastaya veya yakınına bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup, yazılı onam alınarak veriler toplanmıştır.

Hastalara uygulanan testler şunlardır: bilişsel değerlendirme için Addenbrooke kognitif değerlendirme ölçeği (ACE-R), depresif semptomların şiddetini değerlendirmek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) ve bilişsel bozukluğun günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için Blessed Demans Skalası (BDS). Blessed Dementia Rating Scale - Blessed Demans Derecelendirme Ölçeği:

Hastanın zihinsel süreçler ve kişilik özelliklerinde son altı ayda meydana gelen değişiklikleri ölçer. Demans hastaları ile hafif kognitif bozukluğu olanlarda kullanılır. Bilgi sağlayıcı üçüncü kişidir (eş, akraba, yakın arkadaş, iş arkadaşı vb.); ölçümler, test edilen kişinin son altı aylık dönemini dikkate alan üçüncü kişinin gözlem ve değerlendirmelerine dayanır. Ölçek günlük aktivitelerdeki performans değişiklikleri (8 madde); öz bakım becerilerindeki/alışkanlıklarındaki değişiklikler (3 madde); kişilik, ilgi ve dürtülerde değişiklikler (11 madde) olmak üzere toplam 22 maddeden oluşur. Puanlaması demans şiddeti olarak yapılır: Günlük aktivitelerdeki performans değişiklikleri 0-1, ilgi ve dürtü değişiklikleri 0-3, kişilikteki değişiklikler 0-1 olarak derecelendirilir (alınabilecek en yüksek puan: 28). Puanların 0-4 arasında olması “normal”, 5-9 arası olması “hafif bozukluk”, 10 puan ve üzerinde olması “ağır bozukluk” olarak değerlendirilir. Testin Türk toplumu için çalışmaları Akça- kalem ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmıştır . Skoru 5 ve üzeri olup, demans şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Yetişkinde depresyon belirtilerini ölçer. Tanılamada ek tanı ölçütü olarak; tedaviyi yönlendirmede ve izlemde kullanılır. Bilgi sağlayıcılar kişinin kendisi olabilir; ölçümler öz- bildirimle alınır. Diğer bilgi sağlayıcı testi uygulayan kişi olabilir (klinisyen, klinik psikolog, danışman ya da araştırmacı); ölçümler uygulayıcının gözlem ve değerlendirmelerine dayanır. Ölçek depresyon kategorileriyle ilgili 17 çoktan seçmeli maddeden oluşur. (Ölçeğin 7, 14, 21 maddeli formları da vardır.) Maddelerden sekizi beş

dereceli, dokuzu iki dereceli ölçek tipini kullanır (alınabilecek en yüksek puan: farklı uygulamalarda 50-54). Toplam Puanın 0-7 arasında olması “normal ya da remisyon”, 20 ve üzerinde olması “en az orta şiddette depresyon” olarak değerlendirilir. Testin Türk toplumu için çalışmaları Akdemir ve ark. tarafından 2001 yılında yapılmıştır. Skoru 7 ve altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Addenbrooke kognitif değerlendirme ölçeği (ACE-R):

Uygulaması yaklaşık 15 dakika sürmekte ve 5 bölümde toplanan 26 maddeden oluşmaktadır. Maksimum toplam puan 100'dür. Dikkat ve oryantasyon (18 puan): Bu alan MMDD'den adapte edilen maddelerden oluşmaktadır: zaman ve mekanda oryantasyon, 3 kelimenin kayıt edilmesi ve seri çıkarma/geriye doğru heceleme.2.Hafıza (26 puan): Hafıza değerlendirmesi mmdd'de 3 maddenin hatırlanmasından daha öteye gitmektedir. ilave materyal içermesinin yanı sıra, kodlanmış bilgi daha uzun bir süre sonra hatırlanmalıdır(10dk, arası başka materyalle doldurulur)-ki bu da testi hafif kognitif bozukluk için daha hassas hale getirir. Hastadan hayali bir kişinin isim ve adresini öğrenmesi ve sonra testlerin sonunda hatırlaması beklenir. eğer kişi bir veya daha fazla maddeyi hatırlayamazsa tanıma kısmında kişiye içlerinden birinin doğru olduğu üç seçenek verilir. hafıza bölümü ayrıca 4 genel bilgi sorusu içermektedir (şu anki cumhurbaşkanı gibi).3.sözel akıcılık (14 puan): her ne kadar başka faktörlerden etkilenebileceği için spesifik olmasa da, sözel akıcılık 60sn. içinde tamamlanabilecek hassas bir kognitif tarama testidir. hastadan 1 dakika içinde sayabildiği kadar çok sayıda kelimeyi, belirtilen kurallara uygun biçimde (örn:özel isim veya yer ismi olmayacak) sayması istenir. bu bölümün iki aşaması vardır: harf akıcılığı ve kategori akıcılığı.4.dil (26 puan): mmdd'deki dil ile alakalı maddelere ek olarak bu bölüm, tek kelime ve ifadelerin tekrarlanmasını, düşük frekanslı 10 adet resmin adlandırılmasını, bu maddelerle ilgili 4 sorunun cevaplanmasını ve 5 tane düzensiz kelimenin okunmasını içerir.5.görsel-uzamsal beceriler (16 puan): bu bölüm iki aşamadan oluşur. ilkinde, mmdd'deki çizimlerden üst üste gelmiş beşgenlerin, küpün ve saatin çizimi. ikinci kısım, noktaların sayılması ve kesintili 4 harfin adlandırılmasını içerir. Testin Türk toplumu için çalışmaları Yıldız ve ark. tarafından 2011 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde yapılmıştır

3.6 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, v22.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçek değişkenlerinin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra, sürekli parametreler

örneklem sayısına göre Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu durumlarda Mann-Whitney U testi için kesin anlamlılık testi uygulandı. Bağımsız kategorik değişkenler, örneklem büyüklüğüne göre Pearson ki-kare veya Fisher'ın kesin testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi. İki'den fazla örneklem karşılaştırmalarında anlamlı sonuçlar elde edilirse post-hoc olarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Post-hoc analiz sonrasında elde edilen p-değerleri tablolastırılarak düzeltildi. İki yönlü $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 82 akut inme hastası dahil edilmiştir. Ancak izlem sürecinde 6 hasta takibi bırakmış, 8 hasta ise çalışmanın devamında ex olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece istatistiksel analizler 68 hasta üzerinden yapılmıştır.

Çalışma grubunun ortalama yaşı 66.8 ± 12.3 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların 33'ü (%48.5) kadın, 35'i (%51.5) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması 65.33 ± 12.99 , erkeklerin yaş ortalaması ise 68.26 ± 11.63 idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalaması bakımından aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.331$)

Katılımcılardan 37 (%54.4) kişinin eğitim düzeyi ≤ 5 yıl iken 31 (%45.6) kişinin eğitim düzeyi ise >5 yıl olarak belirlendi. Kadınların 21'inin (%56.8) eğitim düzeyi ≤ 5 yıl iken, 12 sinin (%38.7) eğitim düzeyi ise >5 yıl olarak bulundu. Erkeklerin 16'sının (%43.2) eğitim düzeyi ≤ 5 yıl iken, 19'unun (%61.3) eğitim düzeyi ise >5 yıl olarak belirlendi. Kadın ve erkeklerin eğitim düzeyi birbirine benzer olarak bulundu ($p=0.138$).Tablo 3.

Tablo 3. Tablo 3 Demografik veriler

Demografik veriler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın= 33 Erkek = 35	%48.5 %51.5
Yaş	66.84 Kadın=65.33 Erkek= 68.26	
Eğitim 5 yıl ve altı	37 Kadın:= 21 Erkek = 16	%56.8 %43.2
6 yıl ve üzeri	31 Kadın= 12 Erkek= 19	%38.7 %61.3
Komorbiditeler - HT - DM - AF - Hipotiroidi - Hiperlipidemi	51 29 11 7 54	%75 %42.6 %16.2 %10.3 %79.4
Sigara	28	%41.2

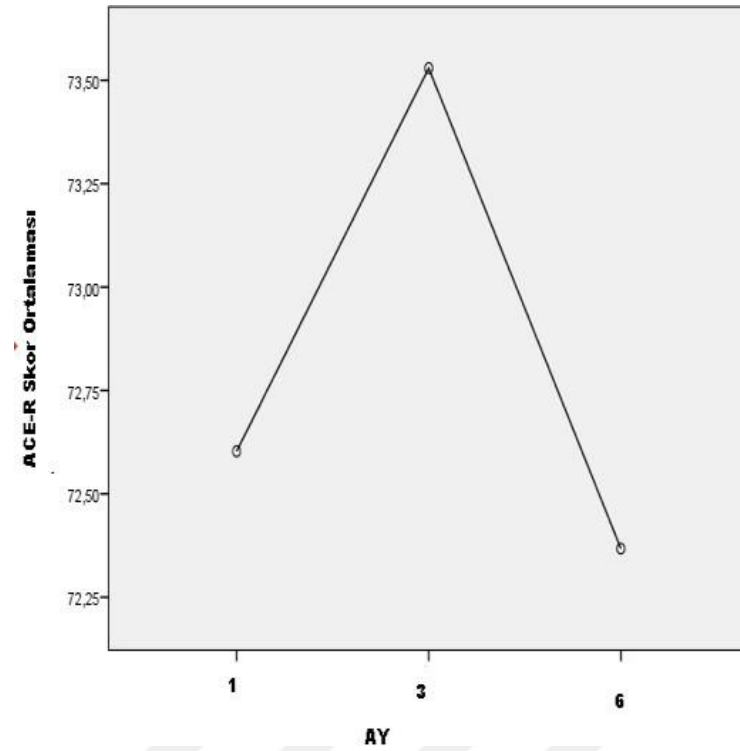
Nörokognitif değerlendirme için kullanılan ACE-R ve MMSE testinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde; Hastaların MMSE ve ACER değerleri zaman içerisinde bir farklılık göstermemektedir ($p=0.211$ ve $p=0.518$ sırasıyla). Aynı şekilde ölçümlerin ikili karşılaştırılmaları arasında da anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.296$ ve $p=0.158$ sırasıyla). MRS-1 median değerleri, MRS-2'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek (p<0.001) (tablo 4, şekil 1,2).

Tablo 4. Tablo 4 Hastaların 1., 3. ve 6. aydaki MMSE, ACE-R ve MRS skorlarının karşılaştırılması

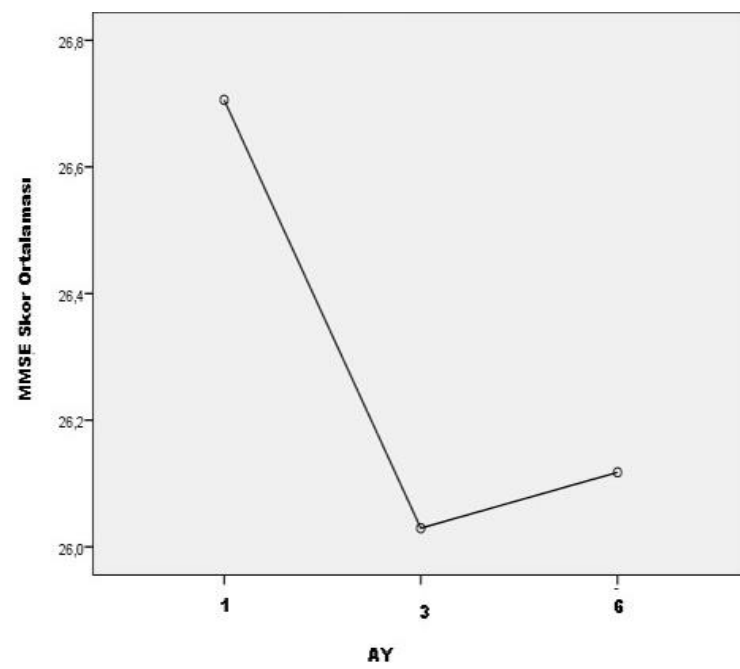
(n=68)	Median (min-max)	Mean±Std	P
MMSE-1	27.00 (10-30)	26.71±3.17	0.296*
MMSE-2	27.00 (8-30)	26.03±4.42	
MMSE-3	27.00 (8-30)	26.12±4.61	
ACER-1	74.00 (29-95)	72.60±14.66	0.158*
ACER-2	79.50 (20-98)	73.53 ±17.63	
ACER-3	77.00 (0-96)	72.37±19.13	
MRS1	2.00 (0-4)	1.88±1.0	<0.001**
MRS2	1.00 (0-3)	0.96±0.921	

Değerler median (minimum-maximum) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. *p: Friedman testi; **p:Wilcoxon testi.

Şekil 1 Hastaların ACE-R skor ortalamalarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 2 Hastaların MMSE skor ortalamalarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi



Hastalar ACE testi ile bireysel değerlendirildiğinde ilk 3 ay içinde 14 (%14.7) hastada ≥ 10 iyileşme görülürken, 10 (%20.6) hastada ≤ 10 azalma görüldü. Bu durum hastaların yaş ortalamasından etkilenirken, cinsiyet ve eğitim durumundan etkilenmemektedir. %10 dan daha fazla iyileşme gösteren grubun yaş ortalaması, iyileşme yüzdesi daha düşük olan gruba kıyasla anlamlı derecede küçüktür (tablo 5)

Tablo 5. Tablo 5. ilk 3 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri

	<10 düşüş (n=10)	>10 düşüş (n=14)	P
YAŞ	77.40±9.19	67.43±12.79	0.047*
Cinsiyet			0.831**
Kadın n(%)	4 (%40)	5 (%35.7)	
Erkek n (%)	6 (%60)	9 (%64.3)	
Eğitim durumu			0.242**
<5 yıl n(%)	8(%80)	8(%57.1)	
>5 yıl n (%)	2(%20)	6 (%42.9)	
Radyolojik tutulum			
Unilateral sağ n (%)	4(%40)	5(%35.7)	
Unilateral sol n (%)	1 (%10)	3 (%21.4)	
Unilateral posterior n (%)	3 (%30)	2(%14.3)	
Bilateral tutulum n(%)	2 (%20)	4(%28.6)	
Multiple tutulum n(%)	0	0	

Değerler ortalama standart sapma veya sayı (%) şeklinde verilmiştir. *p: Student t testi, **p: (Ki Kare)

Hastalar ACE testi ile bireysel değerlendirildiğinde son üç ay içinde 5 (%7.4) hastada ≤ 10 azalma, 3 (%4.4) hastada ise ≥ 10 iyileşme görüldü. Grupların sayıları yetersiz olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (tablo 6).

Tablo 6. Son 3 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri

	<%10 düşüş (n=5)	>%10 düşüş (n=3)
YAŞ	74.0±12.17	67.0±7.21
Cinsiyet		
Kadın n(%)	2(%40)	1(%33.3)
Erkek n (%)	3 (%60)	2 (%66.7)
Eğitim durumu		
<5 yıl n(%)	4(%80)	2 (%66.7)
>5 yıl n (%)	1(%20)	1 (%33.3)
Radyolojik tutulum		
Unilateral sağ n (%)	1 (%20)	0
Unilateral sol n (%)	1 (%20)	0
Unilateral posterior n (%)	1 (%20)	3 (%100)
Bilateral tutulum n(%)	1 (%20)	0
Multiple tutulum n(%)		

Değerler ortalama standart sapma veya sayı (%) şeklinde verilmiştir.

İlk 6 ay içinde ise 17 (%25) hastada ≥ 10 iyileşme görülürken, 11 (%16.2) hastada ≤ 10 azalma görüldü. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı benzer iken, eğitim durumları farklılık göstermekteydi. %10 üzerinde iyileşme gösteren grupta 5 yıl üzeri eğitim alanların sayısı anlamlı derecede yüksekti. Radyolojik tutulumları ise sayı yetersizliğinden dolayı değerlendirilemedi (tablo 3). Hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde ACE skor ortalamasının ilk üç ayda %1.3 arttığı , ikinci üç ayda %1.6 azaldığı, ilk 6 ayda ise %0.3 azaldığı belirlendi.(Tablo 7)

Tablo 7. İlk 6 aylık ACE testinde iyileşme gösteren hastaların sosyodemografik verileri

	<10 düşüş (n=11)	>10 düşüş (n=17)	P
YAŞ	81 (56-88)	69 (44-92)	0.125*
Cinsiyet			
Kadın n(%)	6(%54.5)	6 (%35.3)	0.315**
Erkek n (%)	5 (%45.5)	11(%64.7)	
Eğitim durumu			
<5 yıl n(%)	10 (%90.9)	9 (%52.9)	0.036**
>5 yıl n (%)	1 (% 9.1)	8 (%47.1)	
Radyolojik tutulum			
Unilateral sağ n (%)	3 (%27.3)	5(%29.4)	
Unilateral sol n (%)	2 (%18.2)	4 (%23.5)	
Unilateral posterior n (%)	3(%27.3)	3 (%17.6)	
Bilateral tutulum n(%)	2 (%18.2)	5 (%29.4)	
Multiple tutulum n(%)	1 (%9.1)	0	

Değerler median (minimum-maximum) ve sayı (%) şeklinde verilmiştir *P:Mann Whitney U testi,**p: (Ki Kare).

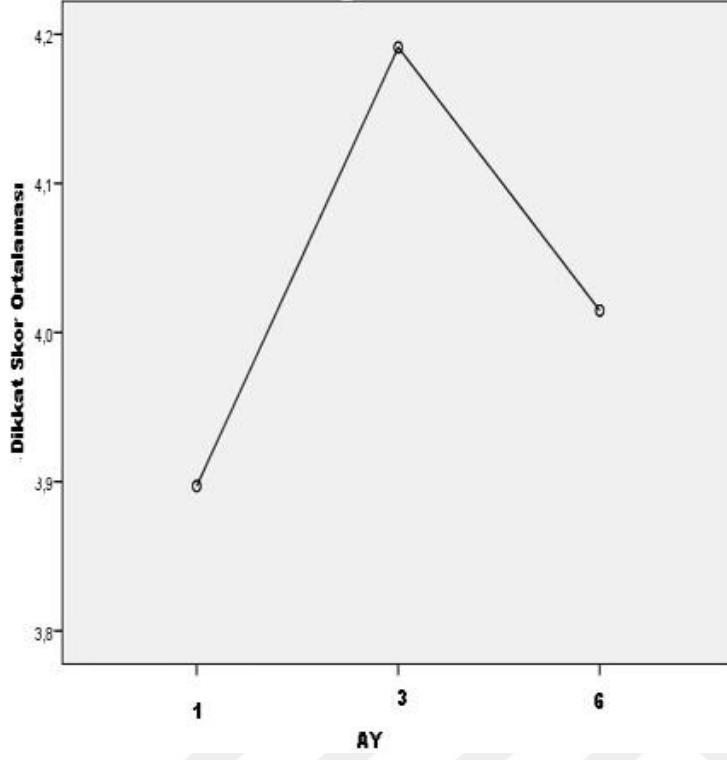
Hastaların 1. 3. ve 6. ayda yapılan ve ACER ölçeğinin oryantasyon, kayıt, dikkat konsantrasyon, bellek hatırlama, anterograd bellek, retrograd bellek, sözel akıcılık, dil yazma, dil tekrarlama, dil anlam ve dil okuma alt başlıklarının değerlendirme skorları birbirine benzerdi, istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark yoktu. 1. ay dil anlama değerlendirme skoru , 3. ve 6 ay dil anlama skorundan anlamlı derecede yüksektir. 3. ay dil adlandırma skoru ise sadece 1. ay dil adlandırma skorundan anlamlı derecede yüksektir (tablo 8, şekil 3,4,5,6,7).



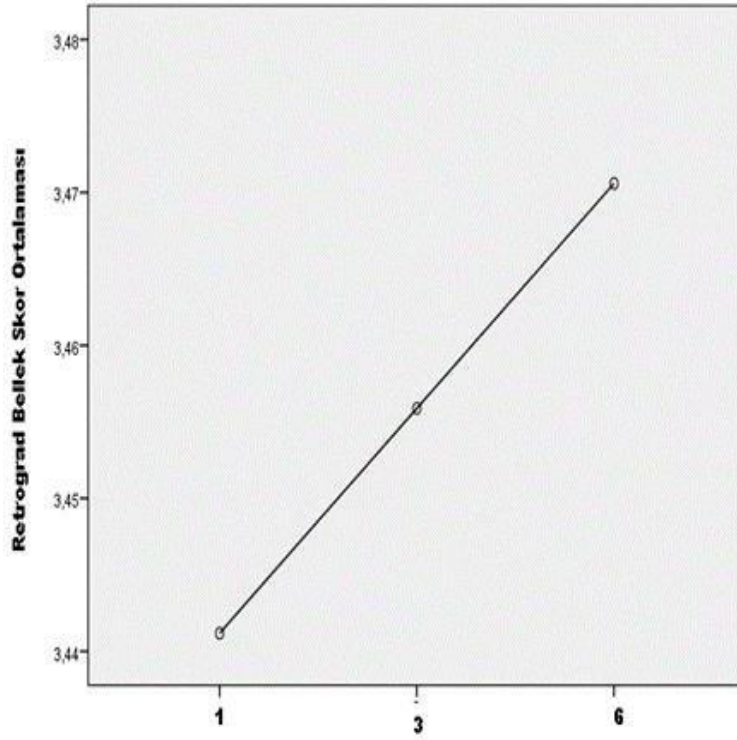
Tablo 8. Hastaların 1., 3. ve 6. aydaki ACE-R ölçek alt başlıklarının karşılaştırılması

ACER Testi	1. ay	1. ay	6. ay	P
Oryantasyon	10 (5-10)	10 (2-10)	10 (2-10)	0.064*
Kayıt	3 (2-3)	3 (0-3)	3 (0-3)	0.717*
Dikkat konsantrasyon	4 (0-5)	5 (0-5)	5 (0-5)	0.084*
Bellek hatırlama	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	0.105*
Anterograd bellek	4.06±1.95	4.13±1.91	3.97±1.84	0.522**
Retrograd bellek	4 (1-4)	4 (1-4)	4 (1-4)	0.937*
Sözel akıcılık	8.28±3.42	8.41±3.29	8.32±3.41	0.748**
Dil anlama	4 (3-6)	4 (1-4)	4 (1-4)	0.004^{a***} 0.006^{b***} 0.705 ^{c***}
Dil yazma	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.846*
Dil tekrarlama	4 (1-4)	4 (1-5)	4 (1-5)	0.582*
Dil adlandırma	9 (2-13)	10.5 (1-12)	10 (0-12)	0.015^{a***} 0.076 ^{b***} 0.276 ^{c***}
Dil anlam	3 (0-4)	3 (0-10)	3 (0-10)	0.337 ^{a***} 0.383 ^{b***} 0.803 ^{c***}
Dil okuma	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.819*

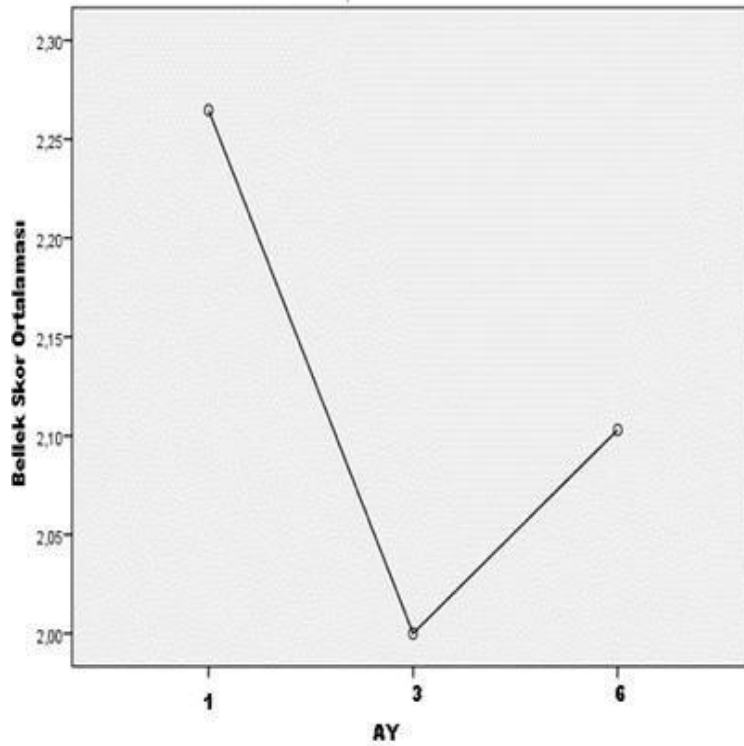
Şekil 3 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından dikkat skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.



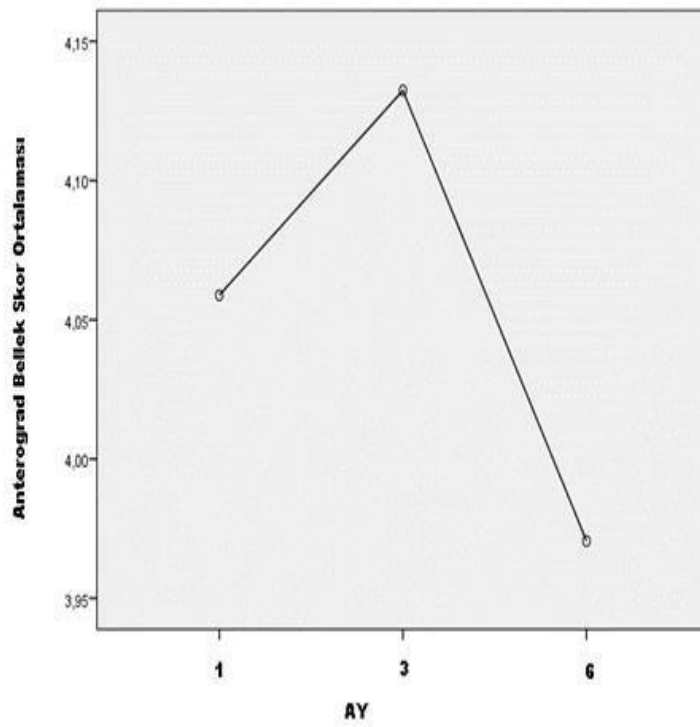
Şekil 4 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından retrograd bellek skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.



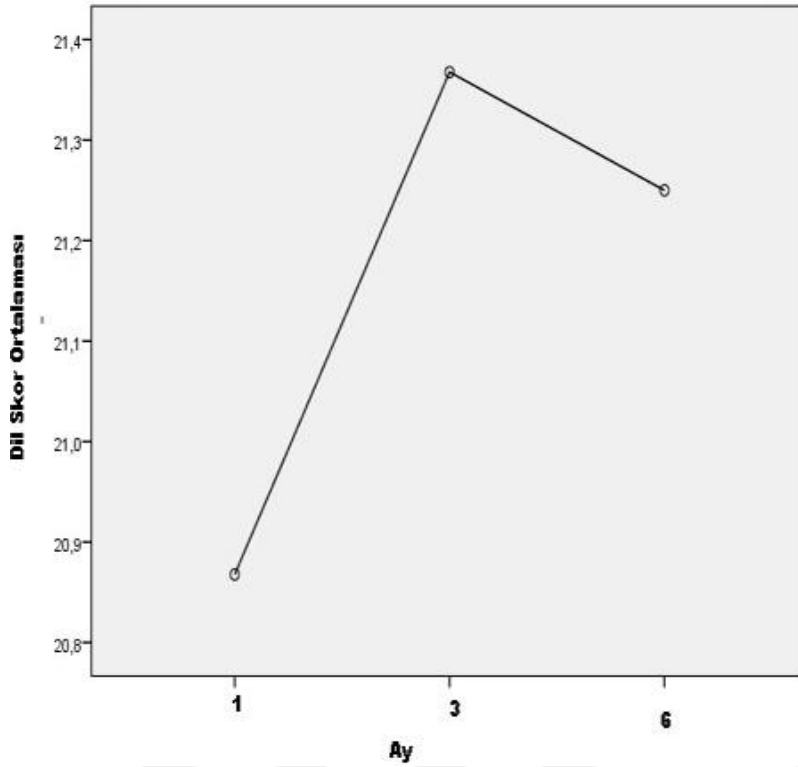
Şekil 5 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından bellek, skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.



Şekil 6 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından anterograd bellek skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.



Şekil 7 Hastaların ACE-R ölçek alt başlıklarından dil ortalama skorlarının zaman içindeki değişimlerinin grafiksel gösterimi.



Hastalar NIHSS 'ye göre hafif ve orta stroke olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ağır stroke geçiren hastalarda ölçek değerlendirmesi yapılamadığı için onlar çalışmaya dahil edilemedi. Hafif stroke geçiren 54 (%79.41) kişi, orta düzeyde stroke geçiren 14 (%20.59) kişi mevcuttu. Hafif stroke geçirenlerin yaş ortalaması 68.61 ± 11.82 yıl iken, orta düzeyde stroke geçirenlerin yaş ortalaması 60 ± 12.16 yıl idi . Hafif stroke geçirenlerin yaş ortalaması, orta düzeyde stroke geçirenlerle kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p=0.018$, Student t testi). Hafif stroke geçirenlerin 23'ü (%42.6) kadın, 31'i (%57.4) erkek iken, orta düzeyde stroke geçirenlerin 10'u (%71.4) kadın, 4'ü (%28.6) erkek idi. Hafif ve orta düzeyde stroke geçirenlerin cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0.054$, ki kare). Hafif stroke geçirenlerden 29 (%53.7) kişinin eğitim düzeyi ≤ 5 yıl iken, 25 (%46.3) kişinin eğitim düzeyi ise >5 yıl olarak belirlendi. Orta düzeyde stroke geçirenlerden 8 (%57.1) kişinin eğitim düzeyi ≤ 5 yıl iken, 6 (%42.9) kişinin eğitim düzeyi ise >5 yıl olarak belirlendi. Hafif ve orta düzeyde stroke geçirenlerin eğitim düzeyi birbirine benzer olarak bulundu ($p=0.818$).

Hafif ve orta düzeyde stroke geçirenlerin 1., 3. ve 6. ayda yapılan MMSE ve ACER test

skorları birbirine benzerdi. Orta düzeyde stroke geçirenlerde MRS 1 ve MRS-2 skorları ise, hafif düzeyde stroke geçirenlere göre anlamlı derecede yüksekti (TABLO 9).

Tablo 9. NIHSS'ye göre gruplandırılan hastaların MMSE, ACE-R ve MRS skorlarının karşılaştırılması

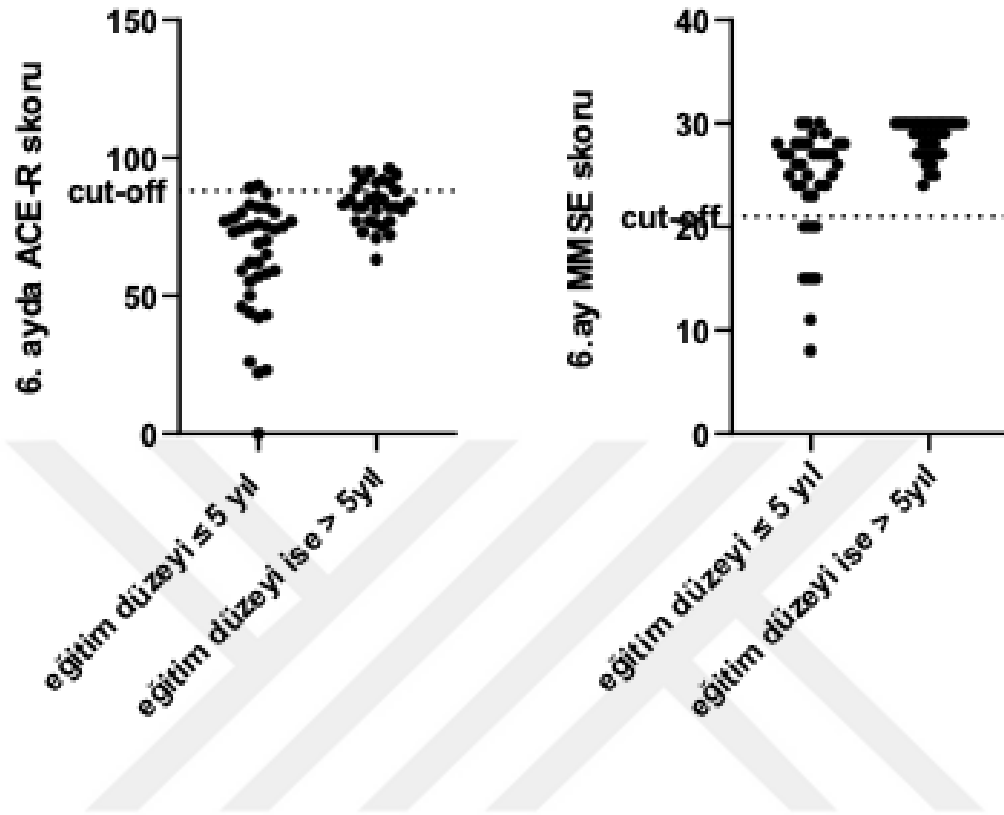
Ölçekler (n=68)	Hafif stroke geçirenler	Orta düzeyde stroke geçirenler	P
MMSE-1	27 (20-30)	27.5 (10-30)	0.848*
MMSE-2	27 (8-30)	28 (21-30)	0.477*
MMSE-3	27 (8-30)	27.5 (15-30)	0.545*
ACER-1	73.24±13.0	70.14±20.26	0.594**
ACER-2	79.5 (20-98)	78 (42-93)	0.844*
ACER-3	77 (0-96)	78.5 (26-94)	0.733*
MRS1	1 (0-3)	3 (2-4)	<0.001*
MRS2	1 (0-3)	2 (1-3)	<0.001*

Değerler median (minimum-maximum) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. *p:Mann Whitney U testi, **p: Student t testi.

Hafif stroke geçirenler kendi aralarında kıyaslandığında, 1.,3. ve 6. ayda yapılan MMSE ölçek skorları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.154$, Friedman). Ayrıca 1.,3. ve 6. ayda yapılan ACE-R ölçek skorları arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p=0.583$, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA). 6.ayda ölçülen MRS skoru ise ilk ay ölçülen MRS skoruna kıyasla anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).

Eğitim düzeyi≤5 yıl olan hastaların 6. Ayda yapılan ACER ölçeğinde cut-off değeri 88'in üzerinde 2 kişi (% 5.41), altında ise 35 kişi (%94.59) vardı. Eğitim düzeyi ise >5 yıl olan hastaların ise ACER ölçeğinde cut-off değeri 88'in üzerinde 10 kişi (%32.26), altında ise 21 kişi (%67.74) vardı. Eğitim düzeyi≤5 yıl olan hastaların 6. Ayda yapılan MMSE ölçeğinde cut- off değeri 21in üzerinde 29 kişi (% 78.38), altında ise 8 kişi (%21.62) vardı. Eğitim düzeyi ise >5 yıl olan hastaların ise MMSE ölçeğinde cut-off değeri 21'in üzerinde 31 kişi (%100) vardı (ŞEKİL 8)

Şekil 8 Eğitim düzeyine göre gruplara ayrılan hastaların 6. Aydaki ACE-R skor ve MMSE skor değerlerinin grafiksel gösterimi.



Hastaların radyolojik tutulumları değerlendirildiğinde 23 kişi (%33.8) unilateral sağ tutulum, 17 kişi (%25) unilateral sol tutulum, 17 kişi (%25) unilateral posterior tutulum, 10 kişi (%14.7) bilateral tutulum ve 1 kişi (%1.5) multiple tutulum idi. Hastalar radyolojik tutulumlarına göre gruplandırıldığında 1., 3. ve 6. ayda yapılan ACE-R ve MMSE skor ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Multiple tutulumu olan hasta sayısı 1 olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (tablo 10).

Tablo 10. Radyoloji tutulumu göre gruplandırılan hastaların 1., 3. ve 6. aydaki ACE-R ve MMSE skorlarının karşılaştırılması

	Sağ (n=23)	p	Sol (n=17)	p	Post. (n=17)	p	Bilat. (n=10)	p	Mult. (n=1)	P
ACE-R1	73.2±11.04	0.910*	75.76±15.54	0.345**	73.29±17.97	0.842*	69.8±12.88	0.865*	42.00	
ACE-R2	72.57±17.17	0.635**	78.18±19.00	0.713**	73.71±16.06	0.575**	70.7±18.15	986**	42.00	
ACE-R3	70.87±20.27	0.084**	76.41±18.34		74.65±15.90		69.7±19.43		26.00	
MMSE-1	26.7±2.31	0.310a	27.29±2.62	0.608a	26.65± 4.72	0.612a	26.40±2.37	433a	21.00	
MMSE-2	26.09±3.68	0.495b	26.94±4.71	0.673b	26.12± 3.94	927b	24.7±6.26	0.367b	21.00	
MMSE-3	26.35±3.68	0.548c	27.00±4.79	0.791c	26.53± 3.86	288c	24.5±6.24	0.743c	15.00	

Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Grupların ikili karşılaştırmasında bağımlı örneklerde T testi kullanılmıştır. p*:ACE -R1 ile ACE-R2 karşılaştırılması, p**: ACE -R1 ile ACE-R3 karşılaştırılması, p***: ACE -R2 ile ACE-R3 karşılaştırılması, p^a: MMSE-1 ile MMSE-2 karşılaştırılması, p^b: MMSE-1 ile MMSE-3 karşılaştırılması, p^c: MMSE-2 ile MMSE-3 karşılaştırılması.

1.ayda yapılan MMSE ölçeğinde kesim değerini<21 aldığımızda sadece 1(%1.47) hastanın skoru 21'in altında idi. ACE-R ölçeği için kesim değerini≤ 82 aldığımızda 47 hastanın (%69.12) skoru ≤82 iken, 21 hastanın (%30.88) skoru>82 idi.ACE-R ölçeği için kesim değerini≤ 88 aldığımızda 57 hastanın (%83.82) skoru ≤88 iken, 11 hastanın (%16.12) skoru>88 idi. 3.ayda yapılan MMSE ölçeğinde kesim değerini<21 aldığımızda sadece 5 (%7.35) hastanın skoru 21'in altında idi. ACE-R ölçeği için kesim değerini≤ 82 aldığımızda 45 hastanın (%66.18) skoru ≤82 iken, 23 hastanın (%33.82) skoru>82 idi.ACE-R ölçeği için kesim değerini≤ 88 aldığımızda 56 hastanın (%82.35) skoru ≤88 iken, 12 hastanın (%17.65) skoru>88 idi. 6.ayda yapılan MMSE ölçeğinde kesim değerini<21 aldığımızda sadece 8 (%11.76) hastanın skoru 21'in altında idi. ACE-R ölçeği için kesim değerini≤ 82

aldığımızda 48 hastanın (%70.59) skoru ≤ 82 iken, 20 hastanın (%29.41) skoru > 82 idi. ACE-R ölçeği için kesim değerini ≤ 88 aldığımızda 57 hastanın (%83.82) skoru ≤ 88 iken, 11 hastanın (%16.18) skoru > 88 idi.

Hastalar ek hastalıkları bakımından değerlendirildiğinde 51 hastada (%75) hipertansiyon, 29 hastada (%42.6) diabetes mellitus ,11 hastada (%16.2) atriyal fibrilasyon, 7 hastada hipotiroidi (%10.3) ve 54 hastada (%79.4) hiperlipidemi olduğu belirlendi. Hastalardan sigara içenlerin sayısı ise 28 (%41.2) idi. Hipertansiyon hastalarından 41(%80.39) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, hipertansiyon olmayan 7 (%41.18) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 idi. DM hastalarından 24 (%82.76) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, DM olmayan 24 (%61.54) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 idi. AF hastalarından 5 (%45.45) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, AF olmayan 43 (%75.44) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 idi. Hipotiroidi hastalarından 6 (%87.71) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, hipotiroidi olmayan 41 (%67.21) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 idi. Hiperlipidemi hastalarından 38 (%70.37) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, hiperlipidemi olmayan 10 (%71.43) kişinin ACE-R3 skoru ≤ 82 idi. Sigara içen hastaların 18 (%64.29) kişisi ACE-R3 skoru ≤ 82 iken, sigara içmeyenlerin 30 (%75) kişisi ACE-R3 skoru ≤ 82 idi.

Hastaların ACE-R skorları ile MMSE skorları arasında pozitif , anlamlı ve yüksek düzeyde bir korelasyon vardı. İlk ayda yapılan MRS skoru ile MMSE skoru arasında negatif, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon, ACE-R skoru ile negatif, anlamlı ve zayıf korelasyon bulundu.6. ayda yapılan MRS skoru ile MMSE skoru arasında negatif, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon, ACE-R skoru ile negatif, anlamlı ve orta düzeyde korelasyon bulundu (tablo 11).

Tablo 11. Hastaların MMSE, ACE-R ve MRS skor korelasyonlarının değerlendirilmesi

	MMSE -1	MMSE- 2	MMSE- 3	ACE- R1	ACE- R2	ACE- R3	MRS-1	MRS-2
MMSE -1	-	r=0.726 p<0.001	r=0.751 p<0.001	r=0.888 p<0.001	r=0.708 p<0.001	r=0.747 p<0.001	r=-0.311 p=0.01	r= - 0.327 p=0.006
MMSE -2	r=0.726	-	r=0.882 p<0.001	r=0.709 p<0.001	r=0.855 p<0.001	r=0.840 p<0.001	r=-0.104 p=0.398	r=- 0.310 p=0.01
MMSE -3	r=0.751 p<0.001	r=0.882 p<0.001	-	r=0.756 p<0.001	r=0.822 p<0.001	r=0.869 p<0.001	r=-0.159 p=0.196	r=- 0.405 p=0.001
ACE- R1	r=0.888 p<0.001	r=0.709 p<0.001	r=0.756 p<0.001	-	r=0.825 p<0.001	r=0.862 p<0.001	r=-0.258 p=0.034	r=- 0.368 p=0.002
ACE- R2	r=0.708 p<0.001	r=0.855 p<0.001	r=0.822 p<0.001	r=0.825 p<0.001	-	r=0.927 p<0.001	r=-0.174 p=0.157	r=- 0.416 p<0.001
ACE- R3	r=0.747 p<0.001	r=0.840 p<0.001	r=0.869 p<0.001	r=0.862 p<0.001	r=0.927 p<0.001	-	r=-0.171 p=0.163	r=- 0.425 p<0.001
MRS-1	r=- 0.311 p=0.01	r=-0.104 p=0.398	r=-0.159 p=0.196	r=- 0.258 p=0.034	r=- 0.174 p=0.157	r=- 0.171 p=0.163	-	r=0.777 p<0.001
MRS-2	r= - 0.327 p=0.006	r=-0.310 p=0.01	r=-0.405 p=0.001	r=- 0.368 p=0.002	r=- 0.416 p<0.001	r=- 0.425 p<0.001	r=0.777 p<0.001	-

6.TARTIŞMA

İnme sonrası kognitif bozukluk gelişme riski uzun zamandır bilinmektedir. İnme sonrasında gelişen kognitif bozukluk inme bulguları ile birlikte günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemesi hasta ve bakım verenin yükünü arttırması nedeniyle oldukça önemlidir. Ancak inme sonrası ne zaman bu bulguların ortaya çıkmaya başladığı ve erken tanı ve tedavi ile gerileyip gerilemeyeceği tartışmalı bir konudur[14], [93]. Kimi yazarlar post-stroke ilk 3 ayda kognitif bozukluk geliştiğini bildirirken[94], [95]kimi yazarlar da 6. ayda bu tablonun ilerlemesi ile vasküler demans geliştiğini bildirmiştir[1], [89], [96], [97], [98].

Literatürde inme sonrası kognitif bozukluk gelişimi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sosyoekonomik seviye, inme öncesi bilişsel rezerv, bağımlılık, daha önce inme öyküsü varlığı, ek sistemik hastalık varlığı, inmenin lokalizasyonu, küçük damar hastalığı varlığı, aile öyküsü, amiloid vaskülopati, psikiyatrik hastalık varlığı yer almaktadır[2], [4], [34], [52], [94]. Pek çok makalede ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, stratejik lokalizasyonlar (bazal ganglion, talamus, korpus callosum, internal kapsül, cingulat korteks), vasküler risk faktör varlığı (HT, AF, DM, BY, sigara, alkol kullanımı), aile öyküsü varlığının PSCB gelişimi ile ilişkili bulunmuşken çoğu makalelerde erkek cinsiyet [99], [100], bazı makalelerde ise kadın cinsiyet risk faktörü olarak bildirilmiştir[48], [101].

Çalışmaya katılan hastalar ek hastalık ve alışkanlıkları açısından değerlendirmede, Hastaların büyük kısmında hipertansiyon (%75), hiperlipidemi (%79.4) olduğunu tespit ettik. Diğer komorbiditeler (atrial fibrilasyon, hipotiroidi, sigara kullanımı diabetes mellitus) daha düşük sıklıkta izlenmektedir. Özellikle hipertansiyon (%80.39), DM (%82.76), hipotiroidi(87.7) ‘ye sahip hastalarda olmayan hastalarda göre daha fazla hastada ACE-R değeri 82 altında olduğu görülmüştür.Atrial fibrilasyonu olan hastalarda ACE-R değeri 82 altında olma oranı %45.5 olup diğer komorbiditelere kıyasla kognitif bozulma ile ilişkisi düşük bulunmuştur. Ancak bu duru örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

Hastalar eğitim durumuna göre değerlendirildiğinde ülkemizdeki eğitim sistemi ve bölgemizdeki eğitim durumu temel alınarak homojen grupların oluşması adına 6 yıl ve üzeri ve 5 yıl ve altı olarak iki gruba ayrıldı. Eğitim yılı 5 yıl ve altı olan hastaların 6. Ayda yapılan değerlendirmede 35 hastanın ACE-R değeri 88 altında sadece 2 hastanın test skoru 88

üzerindeydi. Eğitim yılı 6 ve üzeri olan hastalarda 88'in üzerinde 10 kişi, altında ise 21 kişi tespit edildi. Post-Stroke kognitif bozukluk için ACE-R kesme değeri 88 alındığında düşük eğitim düzeyinin kognitif bozukluk gelişimi ile yakın ilişkili olduğu tespit edildi.

Biz çalışmamızda düşük eğitim düzeyi, ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi risk faktörü olarak tespit ettik. Ancak cinsiyetler arası anlamlı fark saptamadık($p=0.562$). Cinsiyet ile ilgili çelişkili veriler coğrafik bölge, yaşam tarzı ve eğitim şartları ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Kognitif bozukluk tablosunun erken tanınabilmesi ve vasküler demans gelişimi önleyebilmek için çeşitli erken tarama testleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu testler arasında ACE-R, MOCA, MMSE, Clock Drawing Test, Berg Balance Scale (BBS) and Figure of Eight Test, Cognitive Impairment Questionnaire, ADAS-COG, Oxford Cognitive Screen (OCS) gibi pek çok test bulunmaktadır. Çalışmalar çoğunlukla minimental değerlendirme ölçeği ile, MoCA'yı kıyaslamaktadır[102], [103] ancak Literatürde PSCID tanısında hangi testin daha sensitif hangi testin daha spesifik olduğu ve tarama amaçlı hangi testin kullanılması gerektiği konusunda çalışmalar yeterli değildir[59], [104]. ACE-R demans tanısında uzun yıllardır kullanılan bir test olup, PSCID tespitinde de kullanılabileceği son yıllarda bildirilmiştir. Kolay uygulanabilir olması ve alt testleri ile görsel-uzamsal beceriler, dikkat, oryantasyon, sözel akıcılık, dil ve hafızayı da kapsamlı değerlendirme sağlamaktadır. Alzheimer hastalığında MMSE ve ACE-R'nin karşılaştırılmalı değerlendirildiği bir meta analizde, ACE-R %95,7 duyarlılık, %87,5 özgüllük gösterirken, MMSE' de daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir.

Pendledury ve ark PSCB üzerine yaptıkları bir çalışmalarında ACE-R'nin sensitif ve spesifik bir test olduğunu bildirirken MMSE ile karşılaştırdıklarında ACE-R'nin üstün olduğunu ancak MOCA testi ile benzer duyarlılıkta olduğunu raporlamışlardır. Yine Pendlebury ve arkadaşları aynı çalışmada dil ve belleği değerlendirmede ACE-R nin MOCA testine göre daha kapsamlı bir değerlendirme sağladığını belirtmişlerdir. Ancak ACE-R ve diğer testlerin inmeden sonraki 1. Yılda yapılmış olması ve takip testi yapılmamış olması erken dönem değerlendirilmesini kısıtlamıştır[105]. Bizim çalışmamızda inme geçiren 68 akut inme hastası değerlendirildi. Çalışmamızda inme geçiren hastalar, 1., 3. ve 6. aylarda izlenerek daha sık aralıklarla kognitif testlere tabi tutuldu. Bu nedenle bu çalışma, literatürde PSCID tanısında ACE-R testini erken dönemde ve ardışık takiplerde değerlendiren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda birinci aydan itibaren ACE-R test skoru ortalamaları sırasıyla 74, 79, 77, MMSE test skor ortalamaları her 3 ayda da 27 olarak ölçülmüş olması nedeniyle hastaların bilişsel durumunda 6 ay içinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır . Hastalarımızın 3. Ayında 43'ünde (%63,2) PSKB tespit edilmişken, 6. Ayda 36'sında (%52,6) saptanmıştır Hastalarımızın MMSE ve ACE-R kognitif test değerleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, MMSE ve ACE-R skorları arasında her üç zaman noktasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif ilişki saptandı. Bu bulgu her iki testin bilişsel işlevleri değerlendirmede tutarlı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Aynı zamanda, bu testlerin kendi içerisinde de yüksek korelasyon izlenmiştir, bu da bilişsel testlerin zaman içindeki seyrinin stabil olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bilişsel bozulma ile fonksiyonel durum arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda erken dönemde belirgin ilişki saptanmazken [106], bazıları özellikle iyileşme sürecinde kognitif ve motor işlevlerin birlikte ilerlediğini bildirmiştir [2], [9], [107]. Bizim bulgularımızda, özellikle geç dönemde fonksiyonel durum ile bilişsel durum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir. (Tablo-5) Literatürde Ace-r için bir değişim kriteri içeren bir çalışma bulunmaması nedeniyle ACE-R testinin testler arası yüzdelik değişimi karşılaştırıldı. ACE-R skor ortalamasının ilk üç ayda %1.3 arttığı ikinci üç ayda %1.6 azaldığı, ilk 6 ayda ise %0.3 azaldığı belirlendi. Bu bulgular 3. Aydaki kısmi düzelmenin yanıltıcı olabileceğini ve hastaların uzun dönem takibinin gerekliliği açıkça göstermesi açısından değer taşımaktadır. (Şekil-1)

Günümüzde demans tanısında 5 ana bilişsel alan değerlendirilmektedir. ACE-R testi bu alanları değerlendirmek için kapsayıcı ölçekler barındırmaktadır. Daha önce Morris ve arkadaşları tarafından bir çalışmada analizde görsel-mekansal beceriler ($AUC = 0.71$, $p < 0.05$), dil-akıcılık ($AUC = 0.72$, $p < 0.05$) ve dikkat ve yönelim ($AUC = 0.80$, $p < 0.05$) alanlarındaki bozulmaları iyi öngördüğünü tespit etmiştir. Ancak bu alt ölçekler için kesme noktası belirleyememişlerdir[108]. Bir başka çalışmada MOCA ve ACE-R alt ölçekleri karşılaştırıldığında hem MOCA hem de ACE-R amnestik bozukluğu ve değerlendirmede benzer bulunmuşken, ACE-R'nin dil ve bellek becerilerini daha iyi değerlendirildiği belirtilmiştir [105]. Biz çalışmamızda ACE-R alt ölçeklerinden oryantasyon, kayıt, dikkat konsantrasyon, bellek, dil başlıklarını ayrıca inceledik.

Hastaların ACE-R alt başlık skorları değerlendirildiğinde 1., 3. ve 6. ayda genel olarak benzerlik göstermiştir. Oryantasyon, kayıt, dikkat, bellek ve dil alt başlıkları

incelendiğinde bu alanlarda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte, dil alanında yer alan spesifik alt başlıklarda sınırlı ancak istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Özellikle 1. ayda dil anlama skoru, 3. ve 6. aylardan anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.006$); 3. ayda dil adlandırma skoru yalnızca 1. aya göre anlamlı artış göstermiştir ($p=0.015$). Bu bulgular, post-stroke dönemde dil işlevlerinin zamanla kısmi bir iyileşme gösterebileceğine işaret etmektedir. (Tablo-2, Şekil-2)

İnme sonrası akut dönemde NIHSS inme şiddetini değerlendirmek için günlük pratikte akut ve kronik dönemde sık kullandığımız bir ölçektir. İnme sonrası NIHSS değerlendirmesinin bilişsel bozulmayı öngörebileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda inme şiddeti düşük olan hastalarda bile bilişsel bozulmanın varlığı NIHSS ile bilişsel bozulma arasında ilişki olmadığını belirtirken [109] bazı çalışmalar ise inme sonrası iyi motor performans ile bilişsel işlevlerin ilişkili olduğunu ancak ek bilişsel testlerle desteklenmesi gerektiğini belirtmiştir[4], [110], [111]. Biz çalışmamızda hastalarımızı NIHSS derecelendirme sistemine göre hafif, orta, ağır inme olarak gruplandırdık. Ancak ağır inme geçirenlerin genel durumunun bozuk olması ve kognitif değerlendirmeye elverişli olmaması nedeniyle değerlendirmeye alınamadı. Hafif inme geçiren hasta sayısı orta düzeyde inme geçiren hasta sayısına göre daha fazla olup hastaların kognitif fonksiyonlar üzerine benzer etkilere neden olmaktadır bu da hafif inmelerin de yakın takibinin önemini ortaya koymaktadır.

Modifiye Rankin Ölçeği inme sonrası günlük yaşam aktiviteleri değerlendirmede kullanılan bir ölçek olup inme sonrası bilişsel bozulmayı öngörmeye kullanılabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda mRS değerlerine göre iyi fiziksel düzelme gösteren hastalarda bile bilişsel bozulmanın varlığını göstermiştir[106], [112]. Bizim çalışmamızda hastalar 1. ve 6. aylarda modifiye Rankin Ölçeği ile değerlendirildi, hastaların 6. aydaki MRS puanları ile ACE-R skorları ilişki incelendiğinde ve literatürün aksine fonksiyonel yetersizlik azaldıkça, kognitif performansta düzelmekte, bu ilişki zamanla güçlenmekteydi. (ACE- R3, MRS-2, $r=-0.425$ $p<0.001$) Akut dönemde (1. Ay) ACE-R ile fonksiyonel durum arasında istatistiksel olarak anlamlı ama zayıf düzeyde bir negatif ilişki tespit ettik. Bu durum, bilişsel bozulmanın erken dönemde fonksiyonel kayıptan bağımsız olarak da ortaya çıkabileceğini ya da bu ilişkinin zamanla belirginleştiğini düşündürülebilir. MMSE-1, ACE-R1 $r=-0.258$, $p=0.034$) istatistiksel olarak bazı ölçümlerde anlamlılık düzeyine ulaşsa da, bu ilişkinin belirginleşmesinin zamanla olduğunu düşündürmektedir.

İnme lokalizasyonu ile PSKB ilişkisi uzun yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, sol hemisfer özellikle sol anguler gyrus, sol bazal ganglion ve talamus innemeleriyle bilişsel bozulmanın yakın ilişkili olduğu [53], [113], sağ hemisfer innemelerinin dikkat, dikkati yönlendirme ile ilişkili olduğu[114] tespit edilmiştir. Weaver ve ark. Tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada inme sonrası bilişsel bozulma ile ilişkili enfarkt alanları belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada özellikle sol frontotemporal lob, sol talamus ve sağ parietal lobta yer alan enfarktların PSCI ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir[63]. Bizim çalışmamızda hastaların inme lokalizasyonları oldukça heterojen bir dağılım oluşturması sebebiyle hastalar radyolojik tutulumları açısından sağ hemisfer, sol dağılım oluşturması sebebiyle hastalar radyolojik tutulumları açısından sağ hemisfer, sol hemisfer ve posterior sistem şeklinde 3 gruba ayrıldı. 23 kişi (%33.8) unilateral sağ tutulum, 17 kişi (%25) unilateral sol tutulum, 17 kişi (%25) vertebrobaziller sistem tutulumu, 10 kişi (%14.7) bilateral tutulum ve 1 kişi (%1.5) multiple tutulum mevcuttu. Hastalar radyolojik tutulumlarına göre gruplandırıldığında 1., 3. ve 6. ayda yapılan ACE-R ve MMSE skor ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi. Multiple tutulumu olan hasta sayısı 1 olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (tablo 4). Çalışmamız hasta sayısının yetersiz olması, inme lokalizasyonunun heterojen bir dağılım içermesi, subgrup analizi yapılamaması nedeniyle yeterli radyolojik veri sağlayamamıştır.

Demansın tanısında ACE-R kesme değeri belirlemek için oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. ACE-R kesme değerleri, değerlendirilen popülasyona ve değerlendirilen bilişsel alanlara göre değişebilir. Bununla birlikte farklı demans alt türleri için çeşitli kesme değerleri önerilmiştir. Japonya’da yapılan bir validasyon analizinde demans tanısı için 80 kesme değeri önerilmiş [115], Şili’de yapılan bir başka çalışma için ise 76 puanın [116] iyi bir demans öngörücüsü olduğu tespit edilmiştir. Parkinson hastalığı ve nöromyelitis optikada bilişsel bozulmayı değerlendirmek için yapılan bir çalışmada kesme değeri olarak 82,5 önerilmiştir [117], [118]. PSKB için yapılan 11 çalışmanın derlendiği Less ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ACE-R için 88 değerinin bilişsel bozukluğu ön görmede 0,96 duyarlılık ve 0,70 özgüllüğe sahip olduğunu tespit etmiştir. Bazı çalışmalarda, ACE-R için 82 ve 88 gibi farklı kesme değerleri karşılaştırılmış; 82 puanın, özellikle düşük prevalansta ve tanı doğruluğu açısından, bilişsel bozukluğu öngörmede daha yüksek özgüllük ve daha iyi öngörü sağladığı gösterilmiştir [119]. ACE-R'nin bilişsel bozukluğu tespit etmede etkili olmasına rağmen, tam kesme puanının demografik ve klinik faktörlere göre ayarlanması gerekebileceğini göstermektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda kognitif bozukluğu

değerlendirmek için 88 kesme değerini temel aldık ancak Türkiye’de yapılan validasyon analizinde özellikle 12 yıl ve üzeri eğitim düzeyine sahip erkek bireylerde testin ayırt edici gücünün yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu analizde, eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.996 olarak bulunmuş ve bu istatistiksel değer “mükemmel ayırt edicilik” düzeyinde kabul edilmiştir. Bu bağlamda, 88 kesme değerinin Türkiye örnekleminde de yüksek doğrulukla kullanılabileceği desteklenmektedir. Biz çalışmamızda MMSE değerini <21 aldığımızda 6. aydaki ACE-R değeri için hangi kesme değerinin daha iyi bir ön görücü olacağını değerlendirmek adına hem 82 hem de 88 kesme değerini hesapladık. 6.ayda yapılan MMSE ölçeğinde kesim değerini<21 aldığımızda sadece 8 (%11.76) hastanın skoru 21’in altında iken ACE-R ölçeği için kesim değerini ≤ 82 aldığımızda 48 hastanın (%70.59) skoru ≤ 82 , 20 hastanın (%29.41) skoru>82 iken ACE-R ölçeği için kesim değerini ≤ 88 aldığımızda 57 hastanın (%83.82) skoru ≤ 88 , 11 hastanın (%16.18) skoru>88 olarak tespit ettik. ACE-R ≤ 88 , daha fazla hastayı kapsayarak daha yüksek duyarlılık sağlarken; ACE-R ≤ 82 , daha az hastayı kapsayarak daha özgül bir eşik sunmuştur. Bu durumda bilişsel bozukluğu değerlendirmede tarama amaçlı 88 kesme değerinin esas alınmasının daha yüksek duyarlılık sağlamaktadır ancak seçici bir klinik değerlendirme yapılmak isteniyorsa 82 puanlık kesme değeri kullanılabilir.

7.KAYNAKLAR

- [1] P. A. Dharmasaroja, C. Limwongse, and T. Charernboon, 'Incidence and risk factors of vascular dementia in Thai stroke patients', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, no. 8, pp. 1–6, 2020, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104878.
- [2] N. El Husseini *et al.*, 'Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association', Jun. 01, 2023, *Wolters Kluwer Health*. doi: 10.1161/STR.0000000000000430.
- [3] N. S. Rost *et al.*, 'Post-stroke cognitive impairment and dementia', *Circ Res*, vol. 130, no. 8, pp. 1252–1271, Apr. 2022, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
- [4] V. C. T. Mok, Y. Cai, and H. S. Markus, 'Vascular cognitive impairment and dementia: Mechanisms, treatment, and future directions', Oct. 01, 2024. doi: 10.1177/17474930241279888.
- [5] X. Chen *et al.*, 'Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients', *BMC Neurol*, vol. 16, no. 1, Jul. 2016, doi: 10.1186/s12883-016-0638-8.
- [6] W. M. Van Der Flier *et al.*, 'Vascular cognitive impairment', *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, no. VAN DER FLIER, Feb. 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.3.
- [7] O. A. Skrobot *et al.*, 'Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study', *Alzheimer's and Dementia*, vol. 14, no. 3, pp. 280–292, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007.
- [8] M. Dichgans and D. Leys, 'Vascular Cognitive Impairment', Feb. 03, 2017, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
- [9] Y. Huang, S. Yang, and J. Jia, 'Factors related to long-term post-stroke cognitive impairment in young adult ischemic stroke', *Medical Science Monitor*, vol. 21, pp. 654–660, Mar. 2015, doi: 10.12659/MSM.892554.
- [10] V. C. T. Mok, B. Y. K. Lam, A. Wong, H. Ko, H. S. Markus, and L. K. S. Wong, 'Early-onset and delayed-onset poststroke dementia-revisiting the mechanisms', Mar. 01, 2017, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrneurol.2017.16.
- [11] D. A. Levine *et al.*, 'Trajectory of cognitive decline after incident stroke', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 314, no. 1, pp. 41–51, Jul. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.6968.
- [12] R. A. Whitmer, S. Sidney, J. Selby, S. Claiborne Johnston, and K. Yaffe, 'Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life', *Neurology*, vol. 64, no. 2, pp. 277–281, Jan. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.
- [13] F. Akhter, A. Persaud, Y. Zaokari, Z. Zhao, and D. Zhu, 'Vascular Dementia and Underlying Sex Differences', Sep. 08, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fnagi.2021.720715.
- [14] P. B. Gorelick *et al.*, 'Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association', *Stroke*, vol. 42, no. 9, pp. 2672–2713, 2011, doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [15] T. J. Montine *et al.*, 'VIEWS & REVIEWS', 2014.
- [16] J. A. Schneider, Z. Arvanitakis, W. Bang, and D. A. Bennett, 'Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons', *Neurology*, vol. 69, no. 24, pp. 2197–2204, 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
- [17] R. N. Kalaria, 'Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease', May 01, 2016, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z.
- [18] P. A. Boyle, L. Yu, R. S. Wilson, S. E. Leurgans, J. A. Schneider, and D. A. Bennett, 'Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age', *Ann Neurol*, vol. 83, no. 1, pp. 74–83, Jan. 2018, doi: 10.1002/ana.25123.
- [19] C. Jacova *et al.*, 'Cognitive impairment in lacunar strokes: The SPS3 trial', *Ann Neurol*, vol.

- 72, no. 3, pp. 351–362, Sep. 2012, doi: 10.1002/ana.23733.
- [20] S. T. Pendlebury and P. M. Rothwell, ‘Articles Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis’, *Lancet Neurol*, vol. 8, pp. 1006–1018, 2009, doi: 10.1016/S1474.
 - [21] M. De Carvalho, ‘Testing upper motor neuron function in amyotrophic lateral sclerosis: The most difficult task of neurophysiology’, 2012, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/brain/aws228.
 - [22] E. Y. H. Tang *et al.*, ‘Longitudinal effect of stroke on cognition: A systematic review’, Jan. 01, 2018, *American Heart Association Inc*. doi: 10.1161/JAHA.117.006443.
 - [23] H. Ihle-Hansen *et al.*, ‘Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment’, *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 32, no. 6, pp. 401–407, Feb. 2012, doi: 10.1159/000335361.
 - [24] E. Sexton *et al.*, ‘Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke’, *Eur Stroke J*, vol. 4, no. 2, pp. 160–171, Jun. 2019, doi: 10.1177/2396987318825484.
 - [25] Y. Zhang *et al.*, ‘Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations: A meta-analysis of dementia prevalence surveys, 1980-2010’, Oct. 2012. doi: 10.1016/j.jocn.2012.01.029.
 - [26] S. K.) Health, ‘Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community’, J, 2017.
 - [27] L. Rizzi, I. Rosset, and M. Roriz-Cruz, ‘Global epidemiology of dementia: Alzheimer’s and vascular types’, *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/908915.
 - [28] S. K.) Health, ‘Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community’, J, 2017.
 - [29] C. B. Wright *et al.*, ‘Race/Ethnic disparities in mild cognitive impairment and dementia: The northern manhattan study’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 80, no. 3, pp. 1129–1138, 2021, doi: 10.3233/JAD-201370.
 - [30] N. S. Rost, J. F. Meschia, R. Gottesman, L. Wruck, K. Helmer, and S. M. Greenberg, ‘Cognitive Impairment and Dementia After Stroke: Design and Rationale for the DISCOVERY Study’, Aug. 01, 2021, *Wolters Kluwer Health*. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031611.
 - [31] T. T. D. Linh, Y. C. Hsieh, L. K. Huang, and C. J. Hu, ‘Clinical Trials of New Drugs for Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia’, Oct. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms231911067.
 - [32] O. A. Skrobot *et al.*, ‘The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study’, *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 13, no. 6, pp. 624–633, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
 - [33] B. E. Tomlinson and M. Roth, ‘Observations on the Brains of Demented Old People’, Elsevier Publishing Company.
 - [34] J. H. Sun, L. Tan, and J. T. Yu, ‘Post-stroke cognitive impairment: Epidemiology, mechanisms and management’, Aug. 01, 2014, *AME Publishing Company*. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
 - [35] J. A. Schneider, ; R S Wilson, ; J L Bienias, D. A. Evans, and D. A. Bennett, ‘Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology’, 2004.
 - [36] O. A. Skrobot *et al.*, ‘Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment’, *Brain*, vol. 139, no. 11, pp. 2957–2969, Nov. 2016, doi: 10.1093/brain/aww214.
 - [37] K. Szabo *et al.*, ‘Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: Clinical and MRI findings’, *Stroke*, vol. 40, no. 6, pp. 2042–2045, Jun. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536144.
 - [38] G. H. From The and (S B Sergievsky Center, ‘), Department of Medicine (J.A.L.), Taub Institute for Research on Alzheimer’s Disease and the Aging Brain’, 2012.
 - [39] W. Li *et al.*, ‘Transient focal cerebral ischemia induces long-term cognitive function deficit in an experimental ischemic stroke model’, *Neurobiol Dis*, vol. 59, pp. 18–25, Nov. 2013,

- doi: 10.1016/j.nbd.2013.06.014.
- [40] H. Duan *et al.*, 'Hydrogen Sulfide Reduces Cognitive Impairment in Rats After Subarachnoid Hemorrhage by Ameliorating Neuroinflammation Mediated by the TLR4/NF- κ B Pathway in Microglia', *Front Cell Neurosci*, vol. 14, Jul. 2020, doi: 10.3389/fncel.2020.00210.
 - [41] S. Benisty *et al.*, 'Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: The LADIS study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 80, no. 5, pp. 478–483, 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.160440.
 - [42] A. Wallin *et al.*, 'Results From the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) Study Physical Activity Prevents Progression for Cognitive Impairment and Vascular Dementia', 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.
 - [43] D. J. Werring *et al.*, 'Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI', *Brain*, vol. 127, no. 10, pp. 2265–2275, 2004, doi: 10.1093/brain/awh253.
 - [44] C. Qiu *et al.*, 'Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia The AGES-Reykjavik Study', 2010. [Online]. Available: www.neurology.org
 - [45] V. Mok *et al.*, 'Race-ethnicity and cerebral small vessel disease - Comparison between Chinese and White populations', *International Journal of Stroke*, vol. 9, no. A100, pp. 36–42, Oct. 2014, doi: 10.1111/ijss.12270.
 - [46] Z. Wang *et al.*, 'Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack', *Stroke*, vol. 47, no. 10, pp. 2450–2455, Oct. 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278.
 - [47] L. B. Zahodne *et al.*, 'Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study', *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 17, no. 6, pp. 1039–1046, 2011, doi: 10.1017/S1355617711001044.
 - [48] A. Singh-Manoux, M. G. Marmot, M. Glymour, S. Sabia, M. Kivimäki, and A. Dugravot, 'Does cognitive reserve shape cognitive decline?', *Ann Neurol*, vol. 70, no. 2, pp. 296–304, Aug. 2011, doi: 10.1002/ana.22391.
 - [49] A. Douiri, A. G. Rudd, and C. D. A. Wolfe, 'Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London stroke register 1995-2010', *Stroke*, vol. 44, no. 1, pp. 138–145, Jan. 2013, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844.
 - [50] R. Sahathevan, A. Brodtmann, and G. A. Donnan, 'Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review', Jan. 2012. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
 - [51] E. Ben Assayag *et al.*, 'Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Renal Function Are Associated with Brain Alterations and Poststroke Cognitive Decline', *Stroke*, vol. 48, no. 9, pp. 2368–2374, Sep. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017709.
 - [52] Y. Y. Huang *et al.*, 'Post-Stroke Cognitive Impairment: Epidemiology, Risk Factors, and Management', 2022, *IOS Press BV*. doi: 10.3233/JAD-215644.
 - [53] N. A. Weaver *et al.*, 'Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts', *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 6, pp. 448–459, Jun. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
 - [54] S. T. Pendlebury, D. Poole, A. Burgess, J. Duerden, and P. M. Rothwell, 'APOE- ϵ 4 Genotype and Dementia Before and After Transient Ischemic Attack and Stroke: Population-Based Cohort Study', *Stroke*, vol. 51, no. 3, pp. 751–758, Mar. 2020, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026927.
 - [55] E. M. C. Schrijvers *et al.*, 'Clinical Sciences Genome-Wide Association Study of Vascular Dementia', 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628768/-/DC1.
 - [56] N. S. Rost *et al.*, 'Post-stroke cognitive impairment and dementia', *Circ Res*, vol. 130, no. 8, pp. 1252–1271, Apr. 2022, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
 - [57] E. C. W. van Straaten *et al.*, 'Operational Definitions for the NINDS-AIREN Criteria for Vascular Dementia', *Stroke*, vol. 34, no. 8, pp. 1907–1912, 2003, doi: 10.1161/01.STR.0000083050.44441.10.
 - [58] S. Melkas, H. Jokinen, M. Hietanen, and T. Erkinjuntti, 'Poststroke cognitive impairment

- and dementia: prevalence, diagnosis, and treatment', *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, p. 21, Feb. 2014, doi: 10.2147/dnnd.s37353.
- [59] N. S. Rost *et al.*, 'Post-stroke cognitive impairment and dementia', *Circ Res*, vol. 130, no. 8, pp. 1252–1271, Apr. 2022, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
- [60] I. Mansutti, L. Saiani, and A. Palese, 'Detecting delirium in patients with acute stroke: A systematic review of test accuracy', *BMC Neurol*, vol. 19, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12883-019-1547-4.
- [61] R. Fleischmann *et al.*, 'Course and Recognition of Poststroke Delirium: A Prospective Noninferiority Trial of Delirium Screening Tools', *Stroke*, vol. 52, no. 2, pp. 471–478, Feb. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031019.
- [62] K. J. Wall, M. L. Isaacs, D. A. Copland, and T. B. Cumming, 'Assessing cognition after stroke. Who misses out? A systematic review', Jul. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/ijps.12506.
- [63] N. A. Weaver *et al.*, 'Post-stroke cognitive impairment on the Mini-Mental State Examination primarily relates to left middle cerebral artery infarcts', *International Journal of Stroke*, vol. 16, no. 8, pp. 981–989, Oct. 2021, doi: 10.1177/1747493020984552.
- [64] D. Pinter *et al.*, 'Prevalence and short-term changes of cognitive dysfunction in young ischaemic stroke patients', *Eur J Neurol*, vol. 26, no. 5, pp. 727–732, May 2019, doi: 10.1111/ene.13879.
- [65] Y. M. Yang *et al.*, 'Trends in cognitive function assessed by a battery of neuropsychological tests after mild acute ischemic stroke', *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, no. 7, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104887.
- [66] O. A. Skrobot *et al.*, 'Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study', *Alzheimer's and Dementia*, vol. 14, no. 3, pp. 280–292, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007.
- [67] Y. : İ. Hakan Gürvit and B. Samancı, 'VASKÜLER DEMANS-VASKÜLER KOGNİTİF BOZUKLUK'.
- [68] J. Zhang *et al.*, 'Disrupted structural and functional connectivity networks in ischemic stroke patients', *Neuroscience*, vol. 364, pp. 212–225, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.009.
- [69] E. L. Ball *et al.*, 'Predictors of post-stroke cognitive impairment using acute structural MRI neuroimaging: A systematic review and meta-analysis', Jun. 01, 2023, *SAGE Publications Inc*. doi: 10.1177/17474930221120349.
- [70] R. C. Shaw, G. Walker, E. Elliott, and T. J. Quinn, 'Occurrence Rate of Delirium in Acute Stroke Settings: Systematic Review and Meta-Analysis', *Stroke*, vol. 50, no. 11, pp. 3028–3036, Nov. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025015.
- [71] A. W. Oldenbeuving *et al.*, 'Delirium in the acute phase after stroke Incidence, risk factors, and outcome From the Department of Neurology (', 2011. [Online]. Available: www.neurology.org.
- [72] V. N. Vahia, 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance', Jul. 2013. doi: 10.4103/0019-5545.117131.
- [73] J. S. Rabin *et al.*, 'Interactive associations of vascular risk and β -amyloid burden with cognitive decline in clinically normal elderly individuals findings from the Harvard Aging Brain Study', *JAMA Neurol*, vol. 75, no. 9, pp. 1124–1131, Sep. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1123.
- [74] E. Kuźma, I. Lourida, S. F. Moore, D. A. Levine, O. C. Ukoumunne, and D. J. Llewellyn, 'Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis', *Alzheimer's and Dementia*, vol. 14, no. 11, pp. 1416–1426, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3061.
- [75] T. J. Quinn *et al.*, 'European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment', *Eur J Neurol*, vol. 28, no. 12, pp. 3883–3920, 2021, doi: 10.1111/ene.15068.
- [76] W. N. Kernan *et al.*, 'Primary Care of Adult Patients after Stroke: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association', Sep. 01, 2021, *Wolters*

- Kluwer Health*. doi: 10.1161/STR.0000000000000382.
- [77] D. Strambo *et al.*, 'Thrombectomy and Thrombolysis of Isolated Posterior Cerebral Artery Occlusion: Cognitive, Visual, and Disability Outcomes', *Stroke*, vol. 51, no. 1, pp. 254–261, Jan. 2020, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026907.
 - [78] L. C. Polding *et al.*, 'Quality of Life in Physical, Social, and Cognitive Domains Improves With Endovascular Therapy in the DEFUSE 3 Trial', *Stroke*, vol. 52, no. 4, pp. 1185–1191, Apr. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031490.
 - [79] E. López-Cancio *et al.*, 'Endovascular treatment improves cognition after stroke', *Neurology*, vol. 88, no. 3, pp. 245–251, Jan. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003517.
 - [80] A. Dávalos *et al.*, 'Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial', *Lancet Neurol*, vol. 16, no. 5, pp. 369–376, May 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30047-9.
 - [81] J. Senda *et al.*, 'Cilostazol use is associated with FIM cognitive improvement during convalescent rehabilitation in patients with ischemic stroke: A retrospective study', *Nagoya J Med Sci*, vol. 81, no. 3, pp. 359–373, 2019, doi: 10.18999/nagjms.81.3.359.
 - [82] Z. Yang *et al.*, 'Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis', Jan. 01, 2020, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.arr.2019.100962.
 - [83] T. B. Cumming *et al.*, 'Early mobilization after stroke is not associated with cognitive outcome findings from AVERT', *Stroke*, vol. 49, no. 9, pp. 2147–2154, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022217.
 - [84] R. Knight, M. Khondoker, N. Magill, R. Stewart, and S. Landau, 'A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia', Jul. 01, 2018, *S. Karger AG*. doi: 10.1159/000486546.
 - [85] R. A. Alsulaimani and T. J. Quinn, 'The efficacy and safety of animal-derived nootropics in cognitive disorders: Systematic review and meta-analysis', *Cereb Circ Cogn Behav*, vol. 2, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.cccb.2021.100012.
 - [86] A. Guekht, I. Skoog, S. Edmundson, V. Zakharov, and A. D. Korczyn, 'ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment', *Stroke*, vol. 48, no. 5, pp. 1262–1270, May 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321.
 - [87] L. E. Ziganshina, T. Abakumova, and C. H. V. Hoyle, 'Cerebrolysin for acute ischaemic stroke', Jul. 14, 2020, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub6.
 - [88] S. Cui *et al.*, 'Cerebrolysin for vascular dementia', Nov. 11, 2019, *John Wiley and Sons Ltd*. doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub3.
 - [89] I. Jeffares *et al.*, 'A systematic review and meta-analysis of the effects of cardiac rehabilitation interventions on cognitive impairment following stroke', *Disabil Rehabil*, vol. 43, no. 6, pp. 773–788, 2021, doi: 10.1080/09638288.2019.1641850.
 - [90] C. Y. Hung, X. Wu, V. C. Chung, E. C. Tang, J. C. Wu, and A. Y. Lau, 'Overview of systematic reviews with meta-analyses on acupuncture in post-stroke cognitive impairment and depression management', *Integr Med Res*, vol. 8, no. 3, pp. 145–159, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.imr.2019.05.001.
 - [91] T. ting Yeh, K. chou Chang, and C. yi Wu, 'The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline', *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 100, no. 5, pp. 821–827, May 2019, doi: 10.1016/j.apmr.2018.12.020.
 - [92] J. Luo *et al.*, 'High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrKB signaling in ischemic rats', *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 2, Feb. 2017, doi: 10.3390/ijms18020455.
 - [93] P. Sachdev *et al.*, 'Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders A VASCOG Statement', 2014. [Online]. Available: www.alzheimerjournal.com

- [94] D. H. D. Zhou, J. Y. J. Wang, J. Li, J. Deng, C. Gao, and M. Chen, 'Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in China: The chongqing stroke study', *Neuroepidemiology*, vol. 24, no. 1–2, pp. 87–95, 2005, doi: 10.1159/000081055.
- [95] C. Ballard, E. Rowan, S. Stephens, R. Kalaria, and R. A. Kenny, 'Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age', *Stroke*, vol. 34, no. 10, pp. 2440–2444, Oct. 2003, doi: 10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE.
- [96] F. Wong, S. C. Ng, E. V. Chua, and N. Kandiah, 'Findings from an Asian post-stroke cognitive impairment intervention programme', *Alzheimers Dement*, vol. 17, p. e055834, Dec. 2021, doi: 10.1002/alz.055834.
- [97] G. C. Román and A. L. M. Memorial, 'Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly'. [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/jns
- [98] J. Graff-Radford, 'Vascular cognitive impairment', *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, vol. 25, no. 1, pp. 147–164, 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
- [99] A. S. Volgman, E. Engelstein, and N. T. Aggarwal, 'Vascular Cognitive Impairment: A Little Bit of Good News for Women or Bad News for Men?', 2023, *IOS Press BV*. doi: 10.3233/JAD-230520.
- [100] J. Zinman *et al.*, 'Men Are at Higher Risk of Screening Positive for Vascular Cognitive Impairment Compared to Women after Stroke and Transient Ischemic Attack', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 94, no. 1, pp. 89–94, 2023, doi: 10.3233/JAD-230021.
- [101] E. Y. H. Tang *et al.*, 'Longitudinal effect of stroke on cognition: A systematic review', Jan. 01, 2018, *American Heart Association Inc*. doi: 10.1161/JAHA.117.006443.
- [102] X. Guo, C. Phan, S. Batarseh, M. Wei, and J. Dye, 'Risk factors and predictive markers of post-stroke cognitive decline—A mini review', 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fnagi.2024.1359792.
- [103] J. Khaw, P. Subramaniam, N. A. A. Aziz, A. A. Raymond, W. A. W. Zaidi, and S. E. Ghazali, 'Current update on the clinical utility of mmse and moca for stroke patients in asia: A systematic review', *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 17, Sep. 2021, doi: 10.3390/ijerph18178962.
- [104] C. Gutiérrez Pérez *et al.*, 'High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people', *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 26, no. 6, pp. 622–629, Jun. 2011, doi: 10.1002/gps.2573.
- [105] S. T. Pendlebury, J. Mariz, L. Bull, Z. Mehta, and P. M. Rothwell, 'MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke', *Stroke*, vol. 43, no. 2, pp. 464–469, 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.633586.
- [106] H. Jokinen *et al.*, 'Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery', *Eur J Neurol*, vol. 22, no. 9, pp. 1288–1294, Sep. 2015, doi: 10.1111/ene.12743.
- [107] X. Liao *et al.*, 'Persisting cognitive impairment predicts functional dependence at 1 year after stroke and transient ischemic attack: a longitudinal, cohort study', *BMC Geriatr*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12877-022-03609-z.
- [108] K. Morris, V. Hacker, and N. B. Lincoln, 'The validity of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in acute stroke', *Disabil Rehabil*, vol. 34, no. 3, pp. 189–195, 2012, doi: 10.3109/09638288.2011.591884.
- [109] T. Kauranen, S. Laari, K. Turunen, S. Mustanoja, P. Baumann, and E. Poutiainen, 'The cognitive burden of stroke emerges even with an intact NIH Stroke Scale Score: A cohort study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 85, no. 3, pp. 295–299, 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-305585.
- [110] M. S. Einstad *et al.*, 'Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study', *BMC Geriatr*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12877-021-02055-7.

- [111] T. B. Cumming, C. Blomstrand, J. Bernhardt, and T. Linden, 'The nih stroke scale can establish cognitive function after stroke', *Cerebrovascular Diseases*, vol. 30, no. 1, pp. 7–14, Jun. 2010, doi: 10.1159/000313438.
- [112] A. Kapoor *et al.*, "'Good Outcome" Isn't Good Enough: Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Social Restrictions in Physically Recovered Stroke Patients', *Stroke*, vol. 48, no. 6, pp. 1688–1690, Jun. 2017, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016728.
- [113] L. Zhao *et al.*, 'Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 38, no. 8, pp. 1299–1311, Aug. 2018, doi: 10.1177/0271678X17728162.
- [114] K. Shimonaga *et al.*, 'The right hemisphere is important for driving-related cognitive function after stroke', *Neurosurg Rev*, vol. 44, no. 2, pp. 977–985, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10143-020-01272-9.
- [115] K. H. dos Santos Kawata *et al.*, 'A Validation Study of the Japanese Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised', *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, vol. 2, no. 1, pp. 29–37, Mar. 2012, doi: 10.1159/000336909.
- [116] C. Muñoz-neira, F. C. Henríquez, J. J. Ihnen, M. C. Sánchez, P. M. Flores, and A. C. Slachevsky, 'Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos Psychometric properties and diagnostic usefulness of the Addenbrooke's Cognitive Examination-revised in a Chilean elderly sample', 2012.
- [117] D. Berankova *et al.*, 'Addenbrooke's cognitive examination and individual domain cut-off scores for discriminating between different cognitive subtypes of Parkinson's disease', *Parkinsons Dis*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/579417.
- [118] A. Yabalak, B. Altunrende, and G. Akman Demir, 'Cognitive impairment in neuromyelitis optica', *Noropsikiyatri Arsivi*, vol. 58, no. 3, pp. 200–205, Sep. 2021, doi: 10.29399/npa.24928.
- [119] E. Mioshi, K. Dawson, J. Mitchell, R. Arnold, and J. R. Hodges, 'The Addenbrooke's Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening', *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 21, no. 11, pp. 1078–1085, Nov. 2006, doi: 10.1002/gps.1610.