



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Mehmet Akif KARAMERCAN**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN 65 YAŞ VE ÜZERİ ERKEN DÖNEMDE  
MİNİ MENTAL TEST SONUCU 25 PUAN VE ALTI OLAN  
HASTALARDA DEMANS DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Pırıl KOÇAK**

**İSTANBUL 2017**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN 65 YAŞ VE ÜZERİ ERKEN  
DÖNEMDE MİNİ MENTAL TEST SONUCU 25 PUAN VE ALTI  
OLAN HASTALARDA DEMANS DEĞERLENDİRİLMESİ  
(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Pırl KOÇAK**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Akif KARAMERCAN**

**Yardımcı Danışman: Uzm. Dr. Özlem UZUN**

**İSTANBUL 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Mehmet Akif Karamercan'a, bu tezin gerçekleştirilmesinde gerekli tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Doç.Dr. Fatih Büyükcam'a, asistanlık süresi boyunca eğitimime gösterdikleri büyük katkılardan dolayı başta Uzm.Dr.Özlem Uzun ve diğer uzmanlarıma; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma; beraber çok şey paylaştığımız kliniğimizde çalışan tüm hemşire ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her aşamasında sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Pırıl KOÇAK

İSTANBUL 2017

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ABSTRACT .....	viii
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 Demans.....	3
2.2 Alzheimer Hastalığı.....	4
2.3 Alzheimer Hastalığının Tanımı .....	4
2.3.1 Sporadik Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı .....	4
2.3.2 Familyal Erken Veya Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı.....	4
2.3.3 Down Sendromu ile Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı.....	5
2.3.4 Diğer Dejeneratif Hastalıklarla Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı .....	5
2.4 Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi .....	5
2.4.1 Nörofibriler Yumak.....	6
2.4.2 Amiloid Plaklar .....	7
2.4.3 Nöron Kaybı.....	8
2.4.4 Sinaps Kaybı .....	8
2.4.5 Nörobiyokimyasal Değişikler .....	8
2.4.6 Asetilkolin .....	8
2.4.7 Alzheimer Hastalığı Patogenezindeki Diğer Etkenler .....	9
2.5 Alzheimer Hastalığında Olası Risk Faktörleri .....	11
2.5.1 Yaş.....	11
2.5.2 Aile Öyküsü.....	11
2.5.3 ApoE ε4 Aleli Ve Genetik Yatkınlık .....	11
2.6 Alzheimer Hastalığı'nın Diğer Olası Risk Faktörleri .....	13
2.6.1 Cinsiyet.....	13
2.6.2 Düşük Eğitim Seviyesi ve Fazla Bilişsel Aktivite Gerektirmeyen İşlerde Çalışma	13
2.6.3 Down Sendromu.....	13
2.6.4 Kafa Travmaları .....	13
2.6.5 Depresyon.....	13
2.6.6 Diabetes Mellitus (DM) .....	14

2.7	Alzheimer Hastalığı'nın Oluşma Riskini Azalttığı Düşünülen Faktörler .....	14
2.7.1	Östrojen Kullanımı .....	14
2.7.2	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar .....	14
2.8	Alzheimer Hastalığının Klinik Belirtileri .....	14
2.9	Alzheimer Hastalığının Tanısı .....	16
2.9.1	Nöropsikiyatrik Değerlendirme .....	17
2.9.1.1	Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi .....	18
2.9.1.2	Saat Çizme Testi .....	19
2.9.1.3	Montreal Bilişsellik Değerlendirme Ölçeği (MOCA) .....	19
2.9.1.4	Geriatrik Depresyon Skalası .....	21
2.9.2	Klinik Tanı İçin Kriterler .....	21
2.9.3	DSM-IV Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri .....	23
2.10	Alzheimer Hastalığının Tedavisi .....	24
<b>3</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI .....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>48</b>

## KISALTMALAR

<b>A<math>\beta</math></b>	: Amiloid beta
<b>ACh</b>	: Asetilkolin
<b>ADAS-cog.</b>	: Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif
<b>ADRDA</b>	: İnce-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği
<b>AH</b>	: Alzheimer Hastalığı
<b>Apo E</b>	: Apolipoprotein E
<b>APP</b>	: Amiloid Prekürsör Protein
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CAT</b>	: Kolinasetil Transferaz
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSM</b>	: Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>GDS</b>	: Geriatrik Durum Skalası
<b>LBD</b>	: Lewy Cisimcikli Demans
<b>MMSE</b>	: Mini Mental Durum Muayanesi
<b>MMT</b>	: Mini Mental Test
<b>MOCA</b>	: Montreal Bilişsellik Değerlendirme Ölçeği
<b>MRI</b>	: Magnetik Rezonans
<b>NFY</b>	: Nörofibriler Yumaklar
<b>NINCDS</b>	: Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü
<b>NMDA</b>	: N-metil D-aspartik asit
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>SÇT</b>	: Saat Çizme Testi
<b>SMMT</b>	: Standardize Mini Mental Test
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Tomografi
<b>VaD</b>	: Vasküler Demans

## TABLO DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Demans sınıflandırması (8) .....	3
Tablo 2. Ailevi Alzheimer Hastalığı genleri ve gen mutasyonlarının amiloid kaskad ile ilişkisi (45) .....	12
Tablo 3. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS).....	18
Tablo 4. Mini Mental teste etki eden yaş ve cinsiyetin lineer regresyon analizi.....	29
Tablo 5. Ko-morbid hastalıklara göre MMT puanı dağılımı .....	30
Tablo 6. Nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş ve patoloji tespit edilmiş hastaların detaylı analizi .....	31
Tablo 7. Çalışma hastalarının acil serviste konulmuş olan kesin tanıları sıklık sırası ile .....	32

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği .....	20
Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı .....	27
Şekil 4. Cinsiyete göre MMT puanı dağılımı.....	28
Şekil 5. Hastalarda tespit edilen ko-morbid hastalıklar.....	29



## ÖZET

**KOÇAK, Pırl. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği**

**Uzmanlık Tezi, İstanbul 2017**

**Acil Servise Başvuran 65 Yaş ve Üzeri Erken Dönemde Mini Mental Test Sonucu 25 Puan ve Altı Olan Hastalarda Demans Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Bu çalışma da amaç acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda alzheimer olup tanı almamış kişilerden acil serviste ne kadar sıklıkla tespit edilip erken dönemde takip ve tedavi programına alınmasını sağlanabileceği araştırıldı.

### **Gereç ve Yöntem:**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği acil servise 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2016 tarihleri arası başvuran 65 yaş ve üzeri hastalardan bilinen nöropsikiyatrik problem, demans tanısı, serebrovasküler hastalık şüphesi veya tanısı olanlar haricindekilerde erken demans taraması için mini mental test (MMT) uygulandı. MMT sonucu 25 puan ve altı olanlar nöroloji ile konsulte edilip detaylı muayene ve takip ile Alzheimer tanısı kesinleştirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama MMT puanı 23.1, kadınların 21.9, erkeklerde 24.1olarak bulundu. Kadınların MMT puanı erkeklere göre daha düşük düzeyde idi. MMT uygulanan hastaların %46.9'unda MMT puanı 25 ve altı tespit edildi. %7.7'si nöroloji polikliniğinde muayene edilebilmiştir. Yaş arttıkça MMT puanı düşmekteydi. Kronik Böbrek Yetmezliği; MMT puanı düşük olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi. Nöroloji muayenesi detaylı olarak yapılan bu 18 hastadan 8'i (%44.4) tamamen normal olarak değerlendirildi ve diğer hastalardan 2'sinde (%11.1) alzheimer tanısı konularak erken tedavi sürecine alındı.

**Sonuç:** Mini mental test acil servis şartları altında kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içerisinde yatak başında uygulanabilir bir testtir. Acil servise başvuran 65 yaş ve üstü hastalarda kolaylıkla uygulanabilen bu test ile başka bir sebepten acil servise başvuran bu hastalarda varsa Alzheimer tanısının erken konulup takip ve tedavi sürecine alınması sağlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** acil servis, Alzheimer, yaşlı, erken tanı

## ABSTRACT

**KOÇAK, Pırl. Turkish Ministry Of Health Health Sciences University Bagcilar Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul 2017**

**Assessment Of Dementia in the Early Stage in Patients Aged 65 Years and Older with Results of 25 or below in Mini Mental Test in the Emergency Service**

**Objective:** The aim of this study was to determine how frequently we can detect and include them an early stage monitoring and involvement in a treatment program, the individuals with undiagnosed Alzheimer disease among the patients aged 65 years and older.

**Material and Methods:** Mini Mental Test was applied to screen early dementia in patients aged 65 years and older who consulted to the emergency service of Turkish Ministry Of Health Health Sciences University Bagcilar Education and Research Hospital between the dates January 1st and December 31st 2016, excluding the patients with diagnosed neuropsychiatric problem, dementia diagnosis, suspicion or diagnosis of cerebrovascular disease. The ones with an MMT result of 25 or below were consulted and diagnosed with Alzheimer as a result of detailed examination and monitoring.

**Results:** Mean MMT point of the patients was 23.1; 21.9 in women and 24.1 in men. MMT point of women was lower compared to men. MMT point was ascertained to be 25 and below in 45.9 percent of the patients who took the test. 7.7 percent of them were examined in neurology polyclinics. MMT point got lower as the age increased. Chronic Renal Disease case was significantly more common in patients with lower MMT results. 8 out of 18 patients (44.4%) who had a detailed neurological examination were evaluated as completely normal and 2 of the rest (11.1%) were diagnosed with Alzheimer and began in early treatment process.

**Discussion:** Mini Mental Test is applicable by the bedside under the circumstances of emergency service in duration of ten minutes by doctors, nurses and psychologists who had a brief training. With this test which can be easily applied to the patients aged 65 years and older in the emergency service, it is possible to make an early diagnosis of Alzheimer and to start the monitoring and treatment procedure if the patients who consulted to the emergency service for other reasons suffer from it.

**Key words:** emergency service, alzheimer, elderly, early diagnosis

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma ile karakterize klinik bir tanıdır. Demans, her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı ilerleyen yaşlarda daha yüksektir fakat 65 yaş altında da görülebilmektedir. Demans görülme sıklığı 65 yaş ve üzeri kişilerde %10–15, 80 yaş ve üzerinde %30–50 oranlarındadır (1). Günümüzde dünyada 35.9 milyon kişinin demans olduğu tahmin edilmektedir; bu sayının 2030 yılına kadar 66 milyona, 2050 yılına kadar da 115 milyona yükseleceği öngörülmektedir (2). En sık görülen demans tipi Alzheimer Hastalığı (AH) olup, azalan sıra ile vasküler demans (VaD) ve Lewy cisimcikli demans (LBD) tipleri görülmektedir (3).

Alzheimer Hastalığı (AH) ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr.Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (4). İleri yaşta en sık karşımıza çıkan dejeneratif doğada nörolojik bir hastalıktır. AH'da en önemli risk faktörü ileri yaştır; altmış beş yaş sonrasında prevalansı her beş yılda bir ikiye katlanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre 2050 yılında hasta sayısının 100 milyonun üzerinde olması beklenmektedir (3). Hastalık klinik olarak değer yargıları, karar verme ve oryantasyon bozuklukları gibi kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kayıp ile karakterize edilirken, hastalığın ileri safhalarda davranış ve konuşma bozuklukları da gözlenmektedir (5). Hastalığın tanısı demansa neden olan diğer nedenlerin yokluğu ile “Olası Alzheimer Hastalığı” olarak yapılmaktadır. Kesin tanısı ise postmortem dönemde beyin incelemesinde AH'na özgü olan amiloid plak ve senil plakların varlığı ile yapılmaktadır (3).

Demans, bireyde ciddi bir morbidite ve mortalite artışına neden olur. Yapılan bir çalışmada demans tanısından itibaren beklenen yaşam süresi (ortanca) 3,2 – 6,6 yıl ve demans başlangıcından itibaren (ortanca) 3,3 – 11,7 yıl olarak bulunmuştur (6). Gerek etkilediği bireydeki sağlık sonuçları nedeniyle gerekse hastaya bakan kişilere ve sağlık sistemine yüklediği maddi ve manevi yük nedeniyle ayrıca önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle erken tanı önemlidir.

Demans tanısı koyarken, hasta ve hasta yakınından alınan öykü oldukça önemlidir. Nörolojik ve fiziksel muayene ile hareket, duyu, refleks, denge gibi alanlar değerlendirilir.

Bellek, dikkat, yönetici işlevler (*executive functions*), görsel-mekansal işlevler (*visuospatial skills*), dil ve günlük hayat aktivitelerinin ölçümünü içeren nöropsikiyatrik testler ile beyinde işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel bozulmalar her bir teste ait puanlarla belirtilir. Mini Mental Durum Muayenesi (*Mini Mental State Examination-MMSE*), sözel öğrenme için kelime öğrenme testleri, öykü hatırlatma testi, değişik alt grupları olan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt ölçeği (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale-ADAS-cog*), semantik akıcılık testleri, Boston adlandırma testi, dikkat için sayı menzili ve iz sürme testleri uluslararası alanda en sık kullanıma sahip testlerden bazılarıdır.

Bu çalışma da amaç acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda alzheimer olup tanı almamış kişilerden acil serviste ne kadar sıklıkla tespit edilip erken dönemde takip ve tedavi programına alınmasını sağlanabileceği araştırıldı. Bu şekilde hem acil servise başvurularda Alzheimer tanısı almamış hasta sıklığını belirlemek hem de bu hastaların erken takip programına alınmalarını sağlamak amaçlandı.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Demans

Demans; öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır (7). Ayrıca unutkanlığın ön planda olduğu birçok hastalığın genel adıdır ve yaşlılarda sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. En sık görülen demans tipi ise Alzheimer adlı Alman bilim adamı tarafından tanımlanan Alzheimer Hastalığıdır.

Demans sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir (8).

**Tablo 1. Demans sınıflandırması (8)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Alzheimer Hastalığı</b></li><li>• <b>Vasküler demans</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Multienfarkt demans</li><li>○ Stratejik konumlu enfarktlar</li><li>○ Multipl subkortikal lakuner enfarktlar</li><li>○ Binswanger’in subkortikal arteriyosklerotik lokoensefalopatisi</li><li>○ Tip 1, 2 ve 3’un kombinasyonu</li><li>○ Tek ya da multipl hemorajik serebral lezyonlar</li><li>○ Subkortikal demanslar</li><li>○ Alzheimer tip demans ve vasküler demansın kombine şekli</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Parkinson Hastalığı</b></li><li>• <b>Huntington demansı</b></li><li>• <b>Pick Hastalığı</b></li><li>• <b>Frontotemporal demans</b></li><li>• <b>Progresif multifokal lokoensefalopati</b></li><li>• <b>Progresif supranukleer palsi</b></li><li>• <b>Depresyon ve pseudodemans</b></li><li>• <b>Lewy cisimcikli demans</b></li><li>• <b>Enfeksiyon</b></li><li>• <b>Normal basınçlı hidrosefali</b> Subdural hematom</li></ul>
--	---

## **2.2 Alzheimer Hastalığı**

### **2.3 Alzheimer Hastalığının Tanımı**

Alzheimer Hastalığı; merkezi sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (9).

Alzheimer Hastalığı farklı moleküler genetik birlikteliklerine göre 5 ayrı grupta incelenir (10):

1. Sporadik Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (en yaygın form),
2. Familial Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (az yaygın),
3. Familial Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (nadir),
4. Down Sendromu İle Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı,
5. Diğer Dejeneratif Hastalıklarla Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı.

#### **2.3.1 Sporadik Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı**

En yaygın formdur. Beynin dejeneratif hastalıklarının hemen hemen tümü son dönemlerinde frontal işlev bozukluklarına yol açarlar. Bununla birlikte, bazı hastalıklar frontal lobları erken dönemde ve seçici olarak tutarlar (11). Genellikle 50 – 60 yaş grubunda ortaya çıkmakla birlikte, 30 yaşından 90 yaşına kadar rapor edilmiş olan hastalar mevcuttur (12). Tanı alan hastaların %10'unun 45 yaşın altında ve %30'unun 65 yaşın üzerinde olduğu gösterilmiştir. Hastalığın altıncı dekada prevalansı 15-22/100000'dir (13). Başlangıçtan ölüme kadar geçen süre 7 – 10 yıl arasında değişmektedir.

#### **2.3.2 Familial Erken Veya Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı**

Genellikle sporadik olarak oluşan genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkarlar (14). Ancak çevresel etmenlerin de neden olduğunun gösterildiği birkaç çalışma yapılmıştır. Çoklu genetik etkenlerin yer aldığı karmaşık bir genetiği olan olgularının %40'ından fazlasında ailesel geçiş görülür. %10'unda ise otozomal dominant kalıtım özelliği gösterir (15). Özellikle ailevi olgularda, AH patolojisine benzer olarak nöronal tau proteinlerinin birikimi ve buna ikincil mikrotübül hasarına bağlı nöronlarda apoptozis gelişimi gösterilmiştir (16).

### **2.3.3 Down Sendromu ile Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer Tipi Demans'ın karakteristik nöropatolojisi ekstraselüler  $\beta$ -amilodin nöron plaklarında birikmesi ve intraselüler nörofibriler yumakların (tangle) oluşmasıdır.  $\beta$ -amilodin normal hücre fonksiyonu için gerekli olan ve daha büyük bir protein olan amiloid prekürsör proteininden oluşur. APP geni 21. Kromozom üzerinde bulunur ve Down sendromlu kişilerde bunun 3 kopyası bulunur. Bu fazla APP yıllar boyunca beta-amiloid plak oluşumu ile Alzheimer Tipi Demans'taki sürece yol açar. Down sendromlu çocuklarda bile post-mortem mortem incelemelerde diffüz serebral amilod birikimi görülmüştür<sup>11</sup> ve demansı olmayan Down sendromlu yetişkinlerde de Alzheimer plak ve yumakları bulunmuştur (17). 40 yaş civarında Down sendromluların neredeyse hepsinde Alzheimer'in karakteristik beyin patolojisi vardır. Buna rağmen yaşlı Down sendromluların hepsinde demans oluşmamasının nedeni tam olarak bilinmemektedir.

### **2.3.4 Diğer Dejeneratif Hastalıklarla Birlikte Olan Alzheimer Hastalığı**

Klinik bulgular, altta yatan patolojik mekanizmaların neden olduğu hasardan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. AH'ye özgül sayılabilecek serebral atrofi, ventrikül ve sulkuslarda genişleme, hipokampal ve entorhinal korteks atrofisi olarak kabul edilir. Ancak, tanıya yönelik bilişsel testlerde belirgin bozulmalar saptanmadan önce bu bulguların kesin tanıya yönlendirmesi henüz mümkün görünmemektedir. Metabolik bozukluklar, endokrinolojik hastalıklar (örn: hipotiroidizm), kronik enfeksiyonlar, kronik kardiyak aritmiler, serebrovasküler olaylar, kronik beyin enfeksiyonu, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü, B12 vitamini ve folat eksikliği, kimyasal intoksikasyonlar, ilaçlar (örn: analjezikler, antikolinerjikler), alkolizm ve kronik anemi gibi durumlar da geri dönüşü olan demans durumlarına yol açabilmektedir (18).

## **2.4 Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi**

Alzheimer Hastalığı fizyopatolojisi birçok mekanizma ve nörotransmitter değişiklikleriyle gelişen oldukça karmaşık bir süreçtir (19). Amiloid prekürsör protein ve Presenilin genlerinde meydana gelen mutasyonların varlığının saptanması ile hastalık patofizyolojisi anlaşılmaya başlanmıştır.

Alzheimer Hastalığında gözlenen makroskobik patolojik bulgular; beyinde atrofi, giruslarda daralma, sulkuslarda ve ventrikülerde genişlemedir (19). Hastalığın mikroskobik

patolojik bulguları ise; nöron içerisinde birikim gösteren nörofibriler yumaklar, ekstraselüler birikim gösteren  $\beta$  amiloid plaklar ve sinaps–nöron kayıplarıdır.

Bir dizi eşzamanlı gerçekleşen oksidasyon, eksitotoksisite, inflamasyon ve tau proteininin hiperfosforilasyonu ile devam eden bu süreç, nörotransmitter yetmezliği ve tetiklenen apoptozis ile son bulmaktadır. Bu patofizyolojik döngünün klinikteki karşılığı ilerleyici kognitif kayıp ve psikiyatrik semptomlarla birlikte günlük yaşam aktivitelerinde bozulmadır.

#### **2.4.1 Nörofibriler Yumak**

Nörofibriler yumakların (NFY) temel bileşeni hiperfosforile “tau” proteindir. Tau proteini 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler ailesinden bir proteindir (20,21). Tau'nun mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rolü bulunmaktadır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozmaktadır. Bu sebeple bağlanma yeteneği bozulmuş fosforilize tau, çözülemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur ve bunlar zamanla hücre içinde birikerek intranöronal NFY'lar haline gelmektedir. Akson ve dendritik çıkıntılarda bulunan NFY'lar nöropil iplikler olarak adlandırılırlar (20,21). Bu lezyonlarda amiloid plaklar da yer aldığına nöritik plak ortaya çıkmış olur. Hücre içi oluşumlar olan NFY'lar hücre içine sığmayacak derecede biriktiğinde hücreyi parçalarlar ve hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücrenin ölümüne sebep olurlar. Hücre ölümüyle ortaya çıkan ekstraselüler NFY'ye 'hayalet yumak'adı verilmektedir. Görünür bir zihinsel işlev bozukluğu olmayan, altmışını geçmiş her bireyde NFY bulunmaktadır. Amiloid plaklarda olduğu gibi NFY'ların dağılım özelliklerinin de kendine özgü tarzı vardır. Bu tarz, aynı zamanda, normal yaşlılıktan AH sürecine geçişi ve hastalığın klinik olarak erken evreden ileri evreye doğru nasıl ilerlediğini de yansıtmaktadır. Aynı yaşta fakat demansı olan bir bireyde NFY sayısı daima artmaktadır. NFY'ların ilk görüldükleri yer entorihinal–transentorihinal korteks bölgesidir. Zamanla hipokampus–amigdala, parahipokampal girus, inferiyor temporal girus, fusiform girus, posteriyor pariyetal ve prefrontal korteksler ile en nihayet primer motor–duysal alanlar ekseninde yayılım göstermektedirler (20,21).

## 2.4.2 Amiloid Plaklar

AH'daki ikinci temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar farklı morfolojik yapılarda olabilmekle birlikte ana bileşeni amiloid beta ( $A\beta$ ) proteindir.  $A\beta$  protein 40–42 aminoasitten oluşan bir protein olup daha büyük bir transmembran protein olan, 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteinden proteolitik yolla oluşturulur ve ekstraselüler olarak birikimi söz konusudur (22,23).

Amiloid prekürsör proteinlerin metabolizasyonunda iki yol bulunmaktadır. Bunlardan ilki alfa sekretaz ve gama sekretaz enzimlerinin rol oynayarak amiloid prekürsör proteinin parçalandığı ve oluşan ürünlerin toksik olmadığı non–amiloidojenik yoldur. İkinci yolda ise, beta sekretaz ve gama sekretaz enzimleri aracılığıyla  $A\beta_{(1-40)}$  ve  $A\beta_{(1-42)}$ 'nin oluştuğu amiloidojenik yol bulunmaktadır (24,25).  $A\beta$ 'nin yaklaşık olarak %90'ı  $A\beta_{(1-40)}$  olmakla birlikte amiloid birikiminin ana bileşeni  $A\beta_{(1-42)}$ 'dir. Hücrel kompartmanlarda biriken nörotoksik  $A\beta$  mitokondriyal ve sinaptik hasara ve tau proteinin hiperfosforilasyonuna yol açarak hücrel fonksiyonlara zarar vermektedir (26,27).

Amiloid plakların, içerdikleri  $A\beta$  peptidinin yapısı ve toksisite potansiyeline göre diffüz, kompakt ve nöritik plak olmak üzere türlere ayrılmaktadır.  $A\beta$ , diffüz plaklar halinde agregel olur ve bu plaklar, toksik etkisi çok sınırlı olan ya da olmayan plaklardır. Pre–amiloid plaklar olarak da nitelendirilirler ve demansı olmayan yaşlı bireylerde de sıklıkla bulunmaktadırlar. Diffüz plakların çeşitli sebeplerle (inflamasyon, serbest radikallerin etkisi, oksidatif stres vs.) kompakt ve yoğun nöritik plaklara dönüşümü söz konusu olabilir. Kompakt plaklar toksik etkilidir ve nöron dejenerasyonuna yol açmaktadırlar. Nöritik plaklar ise, dejenere olmuş  $A\beta$  protein içeren, dendrit ve akson parçalarından oluşan ve çoğunlukla nörofibriller yumak da içeren oluşumlardır. Hem kompakt hem de nöritik plaklar alzheimer hastalarda yaygın olarak bulunmaktadır (28). Nöritik plak oluşumundan sonra, inflamasyon, eksitotoksisite ve muhtemelen apoptozisten oluşan sekonder kaskad ek hasar oluşmasına aracılık etmektedir.

Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve beyin omirilik sıvısında artmış  $A\beta_{1-42}$  ve amiloid  $\beta$  oligomerleri bulunmuştur ve bu düzeylerin kognitif azalma ile orantılı olduğu saptanmıştır (29). Ancak AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid birikiminden ziyade NFY miktarı ile orantılıdır. Diğer bir taraftan hem NFY'ler hem de amiloid plaklar, AH

patogenezinin mediatörleri değil sonuç ürünleri de olabilmektedir. AH ile ilişkili tüm risk faktörleri ve patolojik ürünler, nöroplastisiteyi bozuyor olabilir. Plastisite sağlanamazsa, serbest tau polimerlerinden NFY oluşmu ve A $\beta$ 'nın gevşek plaklarda birikmesi ve sonrasında katı plaklara dönüşmesinde artış olacaktır (30).

### **2.4.3 Nöron Kaybı**

AH'da görülen üçüncü temel süreç nöron kaybıdır. AH'da nöron kaybı entorhinal korteksten başlar ve limbik sistemi takiben superior temporal sulkusta da tespit edilir. Nöron kaybının zaman içerisinde ilerleyişi ve anatomik olarak yatkınlık tarzı genel olarak NFY'ın tarzıyla benzerlik göstermektedir (30). NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif bir orantı bulunmakla birlikte nöron ölümlerinden sadece NFY'lar sorumlu tutulamaz. Ayrıca subkortikal çekirdekler gibi NFY'ların bulunduğu bölgelerde mutlaka nöron kaybının olmasının gerekmediği gibi NFY'ların az sayıda olduğu ya da hiç bulunmadığı bölgelerde de ağır nöron kayıpları söz konusu olabilir (30).

Amiloid nörotoksitesisi ve transsinaptik dejenerasyon, hücre ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer faktörlerdir (18).

### **2.4.4 Sinaps Kaybı**

Sinaps kaybı kortikal biyopsi örneklerinde klinik demans ağırlığıyla en yüksek korelasyon gösteren yapısal değişikliklerin başında gelmektedir. Sinaptofizin gibi sinaptik proteinlerin miktarlarının demans ağırlığıyla orantılı olduğu bulunmuştur (18).

### **2.4.5 Nörobiyokimyasal Değişikler**

AH'deki nöropatolojik süreç birçok nörotransmitter sistemi etkilemektedir. Bu nörotransmitterler arasında klinik tablo ile en yakın ilişkisi olan asetilkolindir (ACh). Asetikolin bellek ve dikkat devrelerinin sağlıklı çalışması için kritik önemi olan bir nörotransmitterdir ve diğer nörotransmitter düzeylerine göre AH'da ACh düzeylerindeki değişimin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

### **2.4.6 Asetilkolin**

Asetilkolin hipokampusu serebral kortekse bağlayan nörotransmitterdir. Kolin ve asetikolin'den asetil transferaz enzimi ile asetilkolin oluşturulur. AH'da meydana gelen primer eksiklik beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili alanlarında

meydana gelen bozulmalardır (31).

AH sürecinde bütün kolinerjik çekirdekler etkilenmekle birlikte patolojik bulguların en yoğun bulunduğu bölge Ch4 grubu kolinerjik çekirdeklerdir. Tüm hastalık seyri boyunca limbik ve paralimbik bölgeler kolinerjik innervasyon kaybından en erken ve en belirgin derecede etkilenen yapılardır. AH sürecinde zihinsel işlev bozukluğu ile kolinerjik innervasyon kaybı hemen hemen paralel bir seyir göstermektedir. Kolinerjik innervasyon azaldıkça zihinsel bozukluğun derinleştiği gözlemlenmiştir (32). Ayrıca AH'da meydana gelen kolinerjik kaybın, hastalarda gözlenen ajitasyon, depresyon, psikoz, anksiyete gibi çeşitli davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu saptanmıştır (27).

AH'da ACh sentezinde meydana gelen azalmanın; kolinasetil transferaz (CAT) enziminin sayıca ve işlevsel olarak azalmasına, kolin geri alımının azalmasına, kolinerjik nöron ve aksonlarda oluşan hasarlara, korteks ve hipokampusu projekte olan kolinerjik nöronlarda meydana gelen nöron kayıplarına bağlı olduğu bildirilmiştir (33). Ayrıca AH'da öğrenme ve bellek üzerine etkileri olduğu bilinen nikotinik reseptörlerde ve presinaptik M2 muskarinik reseptörlerde de kayıpların meydana geldiği, postsinaptik M1 muskarinik reseptörlerinin yoğunluğunda ise herhangi bir değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir (33). Hem nikotinik, hem de muskarinik stimülasyon kaybıyla; A $\beta$  oluşumunun ve A $\beta$  nörotoksitesinin artması şeklinde in vitro etkileri gösterilmiştir. A $\beta$ 'nin sentez, salınım ve postsinaptik etkinliğini azaltabileceği de ortaya konulmuştur (33).

Söz konusu belirtilerin ortaya çıkmasında kolinerjik disfonksiyonun yanı sıra serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonunda meydana gelen düzensizliklerin ve nöron kayıplarının etkili olduğu düşünülmektedir. AH'da, beynin serotonerjik innervasyonunu sağlayan dorsal rafe çekirdeğinde, noradrenerjik innervasyonunu sağlayan lokus seruleus çekirdeğinde ve dopaminerjik innervasyonunu sağlayan substantiya nigra çekirdeğinde etkilenme görülmektedir. Dolayısıyla bu nörotransmitterlerin düzeylerinde de azalma görülmektedir. Bu nörotransmitter eksiklikleri, zihinsel işlev bozukluğundan çok psikiyatrik belirtiler (serotonin ve noradrenalin) ile geç dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtilerden sorumludurlar (30).

#### **2.4.7 Alzheimer Hastalığı Patogenezindeki Diğer Etkenler**

Bir hücre çok farklı nedene bağlı olarak ölebilir. Ancak, tüm hücre ölüm nedenleri için, sitoplazmada kalsiyum birikimi son ortak yoldur. Eksitator amino asitler (L-aspartat, L-

glutamat), N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri aracılığıyla hücre içine bol miktarda kalsiyum girmesine neden olmaktadır. Metabolik bir reseptör olan quisqualat B reseptörü aracılığıyla ise hücre içi kalsiyumun sitoplazmaya salınmasına neden olurlar ve bu yolla hücrenin sodyum–potasyum dengesini bozarak nöronal toksisiteye yol açarlar. Bu olay ise hücre ölümüyle son bulur (34). Yapılan araştırmalar AH patogenezinde glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılması sonucunda yukarıda belirtilen nedenden dolayı kalsiyum konsantrasyonunda artış gözlemlendiği, nöronal eksitotoksisiye ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olduğu belirtilmiştir (35). Ayrıca AH’da beyinde kalsiyum konsantrasyonu artışının bu iyonla aktive edilen nötral proteinazların (kalpainler) aktivasyonunu artırdığı, amiloid plak ve NFY oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (36). Diğer yandan, AH’da nörotoksik A $\beta$ ’nin kalsiyum homeostazını bozduğu ileri sürülmektedir (37).

AH etiopatogenezi ile ilişkili hipotezlerden biri de oksidatif stres hipotezidir. Alüminyum, glutamat, organik solventler, endüstriyel boyalar ve demir–bakır–çinko gibi bazı metallerin AH riski ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar vardır (37,38). Bu araştırmalarda, Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest oksijen radikal oluşumunu kolaylaştıran, antioksidan eksikliğine yol açan ve A $\beta$  agregasyonunu arttıran metallerden demir, alüminyum, bakır ve çinko düzeylerinde artış gözlemlenmesi yanında, lipid peroksidasyonu, protein ve DNA oksidasyon artışı, enerji metabolizmasında yaşanan bozukluklar ve sitokrom oksidaz C miktarlarının azalması, NFY’larda ve amiloid plaklarda ileri glikozilasyon son ürünlerine rastlanması, peroksinitrit, hemoksijenaz–1 ve süperoksit dismutaz–1 gibi enzimlerin bulunması AH’nın etiopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını gösteren bulgulardır (27,39-41). AH’da oksidatif hasar artışının hastalıkta ortaya çıkan nöronal dejenerasyona ve ölüme neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Ayrıca Nitrik Oksit (NO)’nin AH üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sonucunda hastalık süresince artan NO düzeylerinin beyin homeostazını bozduğu, beyinde patolojilere ve lezyonlara yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca NO’nun amiloid plak ve NFY oluşum süreçlerinde rol aldığı, nörotoksik A $\beta$ ’nin da NO üretiminde artış meydana getirdikleri bildirilmiştir (42). Aşırı NO üretimi sonucunda oluşturulan reaktif oksijen radikallerinin çeşitli nörotoksik mekanizmaları aktive ederek AH’da nöron ve bellek kayıplarına neden olabileceği düşünülmektedir (43).

Yukarıda belirtilen hipotezlerin yanı sıra enflamatuar süreçlerin, nörotrofik faktörlerin dengesiz dağılımının, enerji metabolizması bozukluğunun, mitokondriyal hasarın, viral

hastalıkların, nörotoksinlerin de AH etiopatolojisi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (42,44).

## **2.5 Alzheimer Hastalığında Olası Risk Faktörleri**

Alzheimer Hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve kişinin apolipoprotein E (Apo E)  $\epsilon$ 4 aleline sahip olmasıdır (45). Yaş ve genetik, AH için en çok kabul edilen ve çalışmalarla ispatlanmış risk faktörleridir (39,46).

### **2.5.1 Yaş**

Yaşla doğru orantılı olarak AH'nın sıklığının arttığı gözlenmektedir. 65-75 Yaş arasında %5-10 sıklığında bulunan bu hastalık, 75-85 arasında %20, 85 yaş üzerinde %40-50 seviyelerinde görülmektedir yükselmektedir. 85 Yaşından sonraki ve özellikle 95 yaşından sonraki veriler tüm yaşlıların Alzheimer demansı olmadığını göstermektedir. Yaş belirgin bir risk faktörü olmakla birlikte tek risk faktörü değildir. 85 yaş sonrası demans oranları farklı ülkelerden farklı sonuçlarla %40-70 arasında değiştiği bildirilmiştir (39,41,47). 65 Yaş üzerindeki popülasyonun her yıl %2.6'sının yeni Alzheimer hastası olduğu bildirilmiştir. 60-65 yaş sonrası her 5 yılda bir AH prevalansı iki katına çıkmaktadır (38,39,41,46).

### **2.5.2 Aile Öyküsü**

Ailevi Alzheimer Hastalığının prevalansı %17-62 (ort.%50) olarak bildirilmiştir; başlangıç yaşı 26-74 arasında değişmektedir. Birinci dereceden akrabada AH varlığı demans gelişme riskini 3 kat arttırmaktadır; iki ya da daha fazla primer akrabasında demans öyküsü olanlarda relatif risk 7.3 olarak bildirilmiştir (38,41). 60 Yaştan önce başlayan vakalarda AH'nın %50'sinden fazlasında aile öyküsü olduğu bildirilmiştir. Vakaların en az yarısında bu geçişin otozomal dominant olduğu saptanmıştır (39,41,48).

### **2.5.3 ApoE $\epsilon$ 4 Aleli Ve Genetik Yatkınlık**

AH'nın çoğunda sporadik olarak geçiş söz konusudur. Genetik geçiş ise AH'da tüm olguların %5 kadarını oluşturmaktadır. Bu geçişten sorumlu, AH ile ilişkili olduğu saptanmış olan başlıca genler; 21. kromozomda yer alan amiloid prekürsör protein (APP), 14. kromozomda bulunan presenilin 1 (PS1), 1. kromozomda yer alan presenilin 2 (PS2) dir (49). Her üç protein de işlevleri yeterince bilinmeyen transmembran proteinleridir. Bu proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar beta amiloid metabolizmasını bozarak

hastalığın 60'lı yaşlardan önce başlamasına neden olurlar.

Erken başlangıçlı ailesel AH' nın yaklaşık %2-3' ünün APP geninde meydana gelen mutasyona, %20' sinin PS2 genindeki mutasyona ve %70-80' inin ise PS1 geninde meydana gelen mutasyona bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (36). PS1 geninde meydana gelen mutasyonlar APP'de hatalı bölünmeye ve toksik  $\beta$  amiloid üretiminde artışa neden olmaktadır. Diğer bir taraftan da PS1 geninde meydana gelen mutasyonlar tau proteinlerinin hiperfosforilasyonuna neden olarak nörofibriler yumak oluşumunu tetiklemektedir (50).

Geç başlangıçlı AH oluşumunda ise yukarıdaki genlerden farklı olarak 19. kromozomda bulunan apolipoprotein E geninin rol oynadığı bildirilmiştir (49). Apo E geninde oluşan mutasyonlar geç başlangıçlı AH' nın yaklaşık %50-80' ini oluşturmaktadır (36). Apo E kolesterol metabolizmasında görev alan bir serum proteinidir. Apo E geni;  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 ve  $\epsilon$ 4 olmak üzere 3 farklı alel formunda bulunmaktadır. Normal kişilerde  $\epsilon$ 3 %70,  $\epsilon$ 4 %20 gibi bir alel dağılımı söz konusu iken, Alzheimer hastası grupta  $\epsilon$ 4 iki kat fazla (%40) bulunduğu bildirilmiştir. Bu alellerden  $\epsilon$ 2 alelinin AH riskini azalttığı (koruyucu alel) belirtilirken,  $\epsilon$ 4 alelinin AH riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca apo E  $\epsilon$ 4 alelinin amiloid plak ve NFY oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (51).

**Tablo 2. Ailevi Alzheimer Hastalığı genleri ve gen mutasyonlarının amiloid kaskad ile ilişkisi (45)**

Kromozom	Gen Ürünü	Başlangıç Yaşı	Etkisi
21	APP mutasyonları	Erken	A $\beta$ salınımında artış
14	Presenin 1 mutasyonları	Erken	A $\beta$ <sub>1-42</sub> salınımında artış
1	Presenin 1 mutasyonları	Erken	A $\beta$ <sub>1-42</sub> salınımında artış
19	Apolipoprotein $\epsilon$ 4 (polimorfizm)	Geç	A $\beta$ 'nın amiloid plaklarda ve vasküler amiloid çökeltilerde artması; AH'ın daha erken başlangıcı

Apo E gen mutasyonu dahil olmak üzere diğer üç gende meydana gelen mutasyonlar hastalığın mutlak olarak ortaya çıkacağına bir göstergesi olmamakla birlikte AH'nın ortaya çıkma olasılığını artıran birer risk faktörleridir. Zira, bu mutasyonlar gözlemlenen bireylerin hepsinde AH ortaya çıkmadığı gibi, bu mutasyonu taşımayan bireylerde de AH görülebilmektedir.

## **2.6 Alzheimer Hastalığı'nın Diğer Olası Risk Faktörleri**

### **2.6.1 Cinsiyet**

Birçok çalışmada kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görüldüğü bildirilse de fark olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (39).

### **2.6.2 Düşük Eğitim Seviyesi ve Fazla Bilişsel Aktivite Gerektirmeyen İşlerde Çalışma**

75 Yaşında eğitimsiz bir kişi, aynı yaşta olup da en az 8 yıl eğitim almış bir kişiye göre AH gelişimi açısından iki kat daha fazla risk altındadır (38,41,52). Çalışmaların çoğunluğunda düşük eğitim düzeyi AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (52). Ayrıca eğitim düzeyi fark etmeksizin fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışan düşük kognitif fonksiyonlu kişiler AH için risk taşırlar (48).

### **2.6.3 Down Sendromu**

Down Sendromu ve APP proteinindeki defektin beraber 21. kromozomdadır (38). Down sendromlu hastaların çoğunluğunda 40 yaşlarına geldiklerinde AH'nın tüm klinik ve nöropatolojik bulgularına sahip oldukları gözlemlenmiştir (41). Down sendromu ile hem erken hem de geç başlangıçlı AH'nın ailesel birikim gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (38,41).

### **2.6.4 Kafa Travmaları**

Bazı çalışmalarda tersi gösterilse de, çalışmaların çoğunluğunda kafa tekrarlayan travması öyküsü olanlarda (boksörler ve 2. dünya savaşı gazilerinin çalışmalarında olduğu gibi) AH riskinin arttığı gözlenmektedir (39,53). Komaya sokacak tek kafa travması veya çoklu kafa travmalarından sonraki 5-7 yıl içinde AH'na yakalanma riskinde artış gözlemlenmiştir (41,46). Kafa travmasının ne yolla AH'na yol açtığına biyolojik mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte travmanın nöronal hasara yol açarak A $\beta$  birikimini artırdığı, bunların da daha sonra amiloid plaklara dönüştüğü, gerek hayvan gerekse de insan çalışmalarında gösterilmiştir (54,55).

### **2.6.5 Depresyon**

Alzheimer hastalarının %10-25'inde major depresyon olduğu görülmektedir (40,56). Depresyon sıklıkla AH'nın erken evresinde ve hatta öncesinde bulunmaktadır. Ailesinde

depresyon öyküsü olanlarda AH'na yakalanma riski daha fazla bulunmuştur.

### **2.6.6 Diabetes Mellitus (DM)**

Son dönemde yapılmış birçok prospektif çalışmada ve kesitsel çalışmada DM varlığının AH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (57,58). Özellikle insülin kullanan hastaların aynı çalışmalarda daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir. DM metabolik sendromun bir parçası olduğundan, AH için daha fazla risk oluşturduğu düşünülmektedir (39,59).

## **2.7 Alzheimer Hastalığı'nın Oluşma Riskini Azalttığı Düşünülen Faktörler**

### **2.7.1 Östrojen Kullanımı**

Menopoz sonrası östrojen kullanan kadınlarda, kullanmayanlara göre AH gelişim oranı daha az olduğu bulunmuştur (9). Bu durumun kullanılan östrojen dozu ve süresi ile de ilişkili olduğu, östrojen dozunun artması ve kullanım süresinin uzamasının AH gelişim riskini daha da azalttığı yönünde bulgular vardır. Östrojenin bu etkilerinin mekanizması, sinir büyüme faktörü üzerine etkisi ve Apo E düzeylerini düşürmesine bağlanmıştır (38). Ancak ilaç östrojenlerin neden AH tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar vermediği, östrojenler ve AH arasındaki ilişkinin görünenden daha karmaşık olduğu sonucunu doğurmuştur (9,38). Hatta son dönemde yapılan çalışmalar AH riskini azaltmadığı gibi üstüne kardiyovasküler hastalık ve demans riskindeki artışla ilişkili olarak bulunduğu sonucuna ulaşmıştır (60).

### **2.7.2 Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar**

Antienflamatuar ilaçların AH'dan koruyucu etki gösterdiklerine ilişkin veri, romatizmal–enflamatuar hastalıkları için antienflamatuar ilaç kullanılan bireyler arasında AH görülme sıklığının, bu ilaçları kullanmayanlara göre daha az olması gözlemine dayanmaktadır. Bu durum antienflamatuar ilaçların amiloid plak etrafında gelişen enflamatuvar reaksiyonu önlemelerine bağlanmıştır (54,55).

## **2.8 Alzheimer Hastalığının Klinik Belirtileri**

AH kliniğinin en önemli özelliği sinsi başlayıp yavaş seyirli olmasıdır. AH'nın tipik triadı ise öğrenme ve hatırlama güçlüğü, visuospsyal problemler ve dil problemleridir. Hastalar genellikle planlama, farkındalık ve organizasyon yeteneklerini de yitirdikleri için bu problemlerin farkında değildirler. Hastalığın erken evrelerinde sosyal ilişkilerini sürdürebilseler de kompleks kararlar vermekte güçlük çekerler. Genellikle hasta yakınları tarafından mevcut

bulgular yaşıllığın bir sonucu olarak değerlendirildiğinden, teşhisde 1–2 yıl gecikme söz konusudur (61,62).

AH'nın erken dönemdeki başlıca klinik belirtisi bellek bozukluğu iken, hastalık ilerledikçe dikkat ve yürütücü işlevler, düşünce ve davranış, konuşma, apraksi ve görsel–uzamsal işlevler gibi diğer kognitif alanlardaki işlev bozuklukları da klinik tabloya eklenmektedir (63,64).

AH'na ait belirtilerin ortaya çıkma süreleri hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. AH'na ait belirtilerin klinik seyrine ilişkin 7 evre tanımlanmıştır (42);

### **1. Evre: Başlangıç Evresi**

- MSS'de çeşitli patolojik olaylar gelişmektedir.
- Hasta bilişsel zayıflık belirtileri göstermeye başlamıştır.

### **2. Evre: Çok Hafif Bilişsel Zayıflık**

- Hastalar cüzdan, anahtar, gözlük gibi genel objelerin yerlerini unutmaya başlamıştır.
- Ancak iletişim becerileri henüz bozulmamıştır.

### **3. Evre: Hafif Bilişsel Zayıflık**

- Hastalar konuşma sırasında kelime seçimlerinde ve tanıdıklarının isimlerini hatırlamakta zorlanmaya başlamıştır.
- Sıklıkla eşyalarını kaybederler.
- Bu evredeki hastaların plan yapma ve organizasyon becerileri azalmıştır.

### **4. Evre: Orta Bilişsel Zayıflık**

- Hastalarda kısa dönem bellekte ciddi kayıplar söz konusudur.
- Kişisel geçmişle ilgili bellek zayıflıkları bulunmaktadır.
- Hastalar sosyal konularda içlerine kapanmıştır.

### **5. Evre: Orta–Şiddetli Bilişsel Zayıflık/Erken Dönem Demans**

- Hastalar yer ve zaman kavramları ile ilişkili olarak zihinsel karışıklık yaşamaya başlamıştır.
- Adresleri, telefon numaraları, mezun oldukları okulların isimleri gibi önemli detayları hatırlamakta zorlanırlar.

- Diş fırçası gibi nesnelere tanımda güçlük çekerler (agnozi).
- Sonradan öğrenilen ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama yetileri bozulmuştur (apraksi).

### **6. Evre: Şiddetli Bilişsel Zayıflık/Orta Dönem Demans**

- Spontan konuşmada, kelime bulmada zorluklar ve konuşma becerilerinde kayıplar gözlenir (afazi).
- İdrar ve dışkı tutmada zorluk yaşayan hastalar günlük aktiviteler için daha fazla yardıma ihtiyaç duymaya başlarlar.

### **7. Evre: Çok Şiddetli Bilişsel Zayıflık/ Geç Dönem Demans**

- Hastaların konuşma yetenekleri azalmış ya da kaybolmuştur.
- Yutmada zorluk yaşamaya başlamışlardır.
- Bu evredeki hastalar 24 saat bakıma ihtiyaç duyarlar.

Hastalığın progresif doğası nedeniyle evreler ilerledikçe hastaların bellek kayıpları artmakta, sosyal işlevleri azalmakta ve motor becerileri zayıflamaktadır. Daha ileri evrelerde, hastalar günlük aktiviteleri için bakıma gereksinim duymaktadırlar.

## **2.9 Alzheimer Hastalığının Tanısı**

2001 Yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan bir rehberle Alzheimer Hastalığı için standart tanı kriterleri ve değerlendirme metodları belirlenmiştir. Bu rehberde, tanı kriterleri olarak iki tanı ölçütü bulunmaktadır. Bunlardan birisi, Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme–Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS–ADRDA) tarafından geliştirilen tanı kriteri, diğeri ise Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) kriteri kullanımı güvenilir bulunarak önerilmektedir.

Bu kriterlerden yararlanılarak hastada öğrenme ve bellek bozukluğunun olup olmadığı, afazi, apraksi, agnozi, planlama, organize etme, sıralama, soyutlama gibi yönetsel işlevlerde bozukluğun görülüp görülmediği ve merkezi sinir sistemi ile ilişkili başka bir patoloji bulunup bulunmadığı gibi değerlendirmeler yapılmakta ve AH tanısı konulabilmektedir (65,66). Ancak AH'nın kesin tanısını hasta yaşarken koyabilmek mümkün değildir. Kesin tanı biyopsi/otopsi materyalinde karakteristik lezyonların gösterilmesi ile konulabilmektedir.

### 2.9.1 Nöropsikiyatrik Değerlendirme

Nöropsikiyatrik değerlendirme, geriatric popülasyonun demans değerlendirmesinde yardımcı muayene yöntemlerinden biridir. Nöropsikiyatrik değerlendirme kapsamında yaşlı hastanın bilişsel durumu ve bilişsel olmayan davranışsal ve duygulanım durumu değerlendirilir. Beyinde oluşan patolojilerin davranışa yansıyan görüntüsü, standardize nöropsikiyatrik testler ve ölçeklerle değerlendirilebilir (67).

Bilişsel bozukluk başlayan hastalarda zamanla ilerleme gelişmektedir. Başlangıçta bu hastalarda genellikle sadece bellek bozuklukları izlenir. Özellikle epizodik bellek bozukluğu gelişen bu hastalarda hafif ev dışı ve enstrümental aktivitelerde sorun izlenebilir. Orta evreye gelindiğinde hastaların ev içi ve temel aktivitelerde sorunlar yaşadığı izlenir. Bu dönemde görsel mekansal algılama bozukluğu olabilir ve dil sorunları izlenebilir. Son evrede bilişsel işlevlerde ileri kayıp olur. Özbakımda azalma, günlük işlerde tamamen bağımlılık, idrar gayta inkontinansı gibi durumlar tabloya eklenir.

Nöropsikiyatrik testler hastaların mental durumu, bilişsel kapasitesi ve duygu durumunun objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılır. Nöropsikiyatrik ve davranışsal bozuklukların hastanın çevresini ve sosyal yaşamını etkilemesi, ciddi morbiditeye neden olması nedeniyle erken farkedilmesi önemlidir. Nöropsikiyatrik testler, bilişsel bozukluk ve demansın erken tanısının konması ve klinikteki bulguların objektif verilere dönüştürülmesi açısından önemlidir (68). Mental durum muayenesinde hastanın oryantasyonunu, kendisi ve çevresi hakkındaki bilgisini, güncel olaylardan haberdarlığını, dikkatini, kısa süreli belleğini ve öğrenmesini, uzun süreli belleğini, muhakemesini, aritmetik becerisini, soyutlama-soyutta düşünme becerisini, karmaşık görsel algısını ve yapılandırma becerisini, praksi becerisini gözden geçirmek gerekir. Hastanın dikkatini ölçmek için sayı menzili testi, ayları geriye doğru sayma veya seri hesaplama (30'dan geriye üçer üçer sayma) gibi basit testler yapılabilir (69). Özellikle MMSE ve saat çizme testleri geriatric popülasyonda demans taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Yine ayrıntılı muayene yapılarak tanınabilen ve tedavi edilebilen bir geriatric sendrom da depresyondur. Geriatric Depresyon Skalası (GDS) (Tablo 3) kullanılarak bu hastaların erken dönemde tanınması mümkün olabilmektedir.

**Tablo 3. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS)**

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

### 2.9.1.1 Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi

1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa test en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır (70). En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 12-17 puan arası orta ciddi ve 12 puan altı

ciddi demansla uyumludur (71). Türk toplumu için standardize Mini Mental Test oluşturulmuş, güvenilirlik ve geçerlilik testleri yapılarak uygulanmıştır (Ek-1) (72).

### **2.9.1.2 Saat Çizme Testi**

Demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir (73). Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarayan Saat Çizme Testi (SÇT)'i kısa zamanda, kolaylıkla uygulanabilir. Bu nedenle demans için tarama amaçlı olarak sıkça kullanılmaktadır. Hastadan saat çizmesi, içine sayıları yerleştirilmesi ve söylenen zamanı işaretlemesi istenir. Konstrüksiyonel praksi, anlama, planlama yeteneğini test eder. Altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyonla uyumludur; doğru yere 12 yazılmışsa 3 puan, 12 sayıyı da yazmışsa 1 puan, akrep ve yelkovan çizilmişse 1 puan ve söylenen zaman doğru işaretlenmişse 1 puan (74).

- Doğru yere 12 yazılmışsa 3 puan,
- 12 sayıyı da yazmışsa 1 puan,
- Akrep ve yelkovan çizilmişse 1 puan,
- Söylenen zaman doğru işaretlenmişse 1 puan.

Saat çizme testinin avantajları kısa ve çabuk uygulanması ve negatif öngördürücü değerinin yüksekliğidir. Dezavantajları ise puanlamanın öznel olması ve yalancı negatifliğinin yüksek olmasıdır.

### **2.9.1.3 Montreal Bilişsellik Değerlendirme Ölçeği (MOCA)**

Özellikle bilişsel bozukluğun ilk evrelerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir (75). Bellek, görsel-mekansal beceri gerektiren ve yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları ile dile ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Test ortalama 10 dakika sürmektedir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. 30 puan üzerinden 21 puan ve üzeri hastalar bilişsel olarak normal kabul edilmektedir (Şekil 1) (76).

# Şekil 1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

## MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:  
Eğitim:  
Cinsiyet:

Protokol:  
Test Tarihi:  
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
				<p>Çevresi [ ] Rakamlar [ ] Kollar [ ]</p>		___/5	
ADLANDIRMA							
						___/3	
BELLEK							
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1. deneme							
2. deneme							
DİKKAT							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[ ] 2 1 8 5 4				___/2	
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[ ] 7 4 2					
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin,		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				___/1	
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan,							
LİSAN							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[ ]				___/2	
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[ ] _____		N ≥ 11 kelime		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME							
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[ ] tren - bisiklet	[ ] saat - cetvel				___/2
GEÇİKMELİ HATIRLAMA							
Kelimleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
SEÇMELİ		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Çoklu seçmeli ipucu							
YÖNELİM							
[ ] Gün		[ ] Ay	[ ] Yıl	[ ] Gün adı	[ ] Yer	[ ] Şehir	___/6
TOPLAM						___/30	

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004

www.mocatest.org

Normal 21 / 30

Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz

### 2.9.1.4 Geriatrik Depresyon Skalası

Yaşlı hastalarda depresyon taraması yapılması için 1983 yılında Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (77). 1991 yılında ise kullanım kolaylığı açısından Burke ve arkadaşları tarafından 15 soruluk kısa formun geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (78). GDS kısa formu, hızlı ve kolay uygulanabilir bir tarama testidir. Beş puan üzeri depresyonla uyumlu olabilir, hastanın kliniği ile değerlendirilmesi gerekir. Demanslı hastalara uygulanabilir olması bir avantajıdır.

### 2.9.2 Klinik Tanı İçin Kriterler

Kesin tanı ancak biyopsi veya otopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde konulabilir. NINCDS-ARDRA tarafından Önerilen AH'nın klinik tanısı için kriterler şu şekildedir (79,80);

#### **Olası AH' nin klinik tanı kriterleri:**

- Klinik muayene ve mini mental test, blessed demans skalası, veya benzer muayenelerle dokümanite edilmiş ve nöropsikolojik testlerle doğrulanmış demans tablosu.
- Kognitif işlevlerde iki ya da daha fazla alanda defisit.
- Bellek ve diğer kognitif işlevlerde ilerleyici kötüleşme.
- Bilinç bozukluğunun olmaması.
- Başlangıcın 40-90 yaşlarında sıklıkla 65 yaşın üzerinde olması, bellekte ve diğer kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmaya yol açabilecek sistemik bir hastalığın ya da bir beyin hastalığının bulunmaması.

#### **Olası AH tanısını destekleyen bulgular:**

- Dil (afazi), motor işlevler (apraksi), algı (agnozi), gibi özel kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma.
- Davranış paterninde değişiklikler ve günlük aktivitede yetersizlik.
- Özellikle nöropatolojik olarak doğrulanmış benzer aile öyküsü.
- Laboratuvar sonuçları.
- Standart yöntemle normal lomber ponksiyon (LP) değerleri.

- Elektroensefalografi (EEG)' de normal patern ya da artmış yavaş dalga aktivitesi gibi nonspesifik değişiklikler.
- Bilgisayarlı tomografi (BT)' de serebral atrofi delilleri ile arka arkaya yapılan çekimlerde progresyonun saptanması.

**AH dışı demans nedenleri ekarte edildiğinde "Olası AH" tanısı ile uyumlu diğer klinik görünümler:**

- Hastalığın progresyonunda platolu bir seyir.
- Depresyon, insomni (uykusuzluk), inkontinans, delüzyonlar, illüzyonlar, halüsinasyonlar, katastrofik verbal, emosyonel veya fiziksel feveranlar, seksüel bozukluklar, kilo kaybı gibi eşlik eden semptomlar.
- Bazı hastalarda özellikle ileri hastalık döneminde görülen artmış kas tonusu, miyoklonus veya yürüyüş bozuklukları gibi motor işaretlerden oluşan diğer nörolojik anomaliler.
- Epileptik nöbetler (ileri hastalık döneminde).
- Yaşa göre normal BT

Olası AH tanısından uzaklaştıran veya şüpheli kılan tablolar:

- Ani, apoplektik başlangıç.
- Hastalığın erken dönemlerinde hemiparezi (vücudun bir yarısındaki kaslarda kuvvetsizlik anlamına gelen patolojik durum), duyu kusuru, görme alanı defekti ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulgular.
- Başlangıçta veya hastalığın çok erken döneminde ortaya çıkan epileptik nöbetler veya yürüyüş bozuklukları.

**Mümkün AH'nin klinik tanısı:**

- Demans sendromu temelinde demansı açıklayıcı yeterlilikte diğer nörolojik, psikiyatrik veya sistemik bozuklukların yokluğunda ve başlangıçta, prezantasyonda ya da klinik gidişte değişiklikler varlığında.
- Özellikle araştırma çalışmalarında kullanılmak üzere tek bir alanda yavaş yavaş ilerleyen şiddetli ve diğer sebebi belirlenebilen nedenlere bağlanamayan kognitif defisit

varlığında.

**Araştırma amacı ile hastalık özel görünümüleri olan alt tiplere ayrılabilir. Buna göre AH'nin Sınıflandırılması:**

- Ailesel oluş.
- 65 yaştan önce başlangıç.
- Trizomi 21' in varlığı.
- Parkinson Hastalığı gibi diğer durumlarla birliktelik.

### 2.9.3 DSM–IV Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

- Aşağıdaki iki durumla kendini gösteren multiple kognitif bozukluklar (39):
  - Hafıza bozukluğu (yeni bilgileri öğrenememe veya daha önce öğrenilen şeyleri geri çağırma)
  - Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının bulunması
    - Afazi
    - Apraksi
    - Agnosi
    - Planlama, organizasyon, sıralama gibi yürütücü fonksiyonların yapılamaması.
- Hastanın yakındığı bu şikayetlerin günlük hayatını etkilemesi ve fonksiyonlarda başlangıçtaki haline göre giderek azalmanın izlenmesi.
- Kognitif fonksiyonlarda yavaş başlangıçlı ve sürekli devam eden bir kaybın olması.
- A1 ve A2 deki kognitif fonksiyon bozukluğunun aşağıdakilerden herhangi birine bağlı olarak oluşmaması.
  - Hafıza ve bilinç değişikliğine neden olan diğer santral sinir sistemi hastalıklarının bulunmaması [Serebro Vasküler Olay, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali ve beyin tümörü].
  - Demansa neden olabilecek sistemik hastalıkların olmaması (hipotroidizm,

vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, folik asit eksikliği, hiperkalsemi, niasin eksikliği, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu).

- İlaça bağlı durumlar.
- Semptomların yalnızca deliryum sırasında çıkmaması.
- Bozukluğun daha çok diğer eksen I hastalıklarına uymaması (major depresyon, şizofreni gibi).

Ayrıca diğer olası nedenleri dışlayabilmek ve Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografi (PET) ya da tek foton emisyon tomografi (SPECT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bilişsel değişikliklerin nedenlerinin araştırılmasında yardımcı nöropsikolojik testler, olası mutasyonlar için genetik testler ve biyo-ışaretleyicilerle yapılan çalışmalar da AH teşhisine yönelik diğer yaklaşımlar arasında bulunmaktadır (65).

## 2.10 Alzheimer Hastalığının Tedavisi

Alzheimer Hastalığı yaklaşık olarak yüz yıldır biliniyor olmasına rağmen radikal tedavisi henüz mümkün değildir. Ancak klinik uygulamalarla Alzheimer hastalarının bilişsel fonksiyonlarını görece iyileştirmek, duygusal ve psikotik değişimleri kontrol altına almak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak amacıyla bazı semptomatik tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bununla birlikte Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) AH tedavisinde sadece dört kolinesteraz inhibitörü (takrin, donepezil, rivastigmin, galantamin) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti olan memantini onaylamıştır (9,81).

AH'da temel olarak 3 tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Bunlar;

- Bilişsel semptomların tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar
- Alzheimer Hastalığının ilerlemesini yavaşlatan farmakolojik yaklaşımlar
- Alzheimer Hastalığının farmakolojik tedavisinde gelecekteki yaklaşımlar

Bu tedavi yaklaşımları; kolinerjik ajanlarla beyindeki kolinerjik fonksiyonların artırılması, Aβ oluşum süreçlerine müdahale edilmesi, nörofibriller düğümlerin önemli bir elementi olan tau proteinlerinin oluşumunun azaltılması, kolinerjik eksiklik dışındaki nörotransmitter eksikliklerine yönelik tedavi yaklaşımları, sinir büyüme faktörleri ve östrojen

kullanımı ile kolinerjik atrofinin önlenmesi, antioksidanların kullanılması ile serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın sınırlandırılması ve antiinflamatuvarların kullanılması ile inflamasyonun azaltılmasını kapsamaktadır (82,83).

AH'nın öncelikli tedavisi hastalığın hafıza ve bilişsel semptomlarına odaklanmış olup, semptomatik iken. İkincil tedavisi ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan depresyon, sanrılar, bunaltı, ajitasyon ve uyku bozukluğu gibi bulguların giderilmesine yöneliktir ve hastanın yaşam kalitesini artırıcı, bakımını destekleyici nitelik taşımaktadır.

AH tedavisinin asıl amacı ise hastalığın bilişsel semptomlarında iyilik oluşturmak, olmazsa hastalığın gidişatını durdurmak, hiç olmazsa progresini yavaşlatmaktır. Hastalığın tedavisinde son yıllarda birçok tedavi edici ajan denenmekle birlikte büyük bir kısmından yararlanım sağlanamamıştır.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 17.03.2016 tarih ve 2016/456 sayı numaralı EPK onayı alındıktan sonra 1 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde yürütülmüştür. Acil servise başvuran 65 yaş üzeri hastalardan bilinci açık olan, bilinç bozukluğuna neden olabilecek metabolik bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul edip aydınlanmış onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

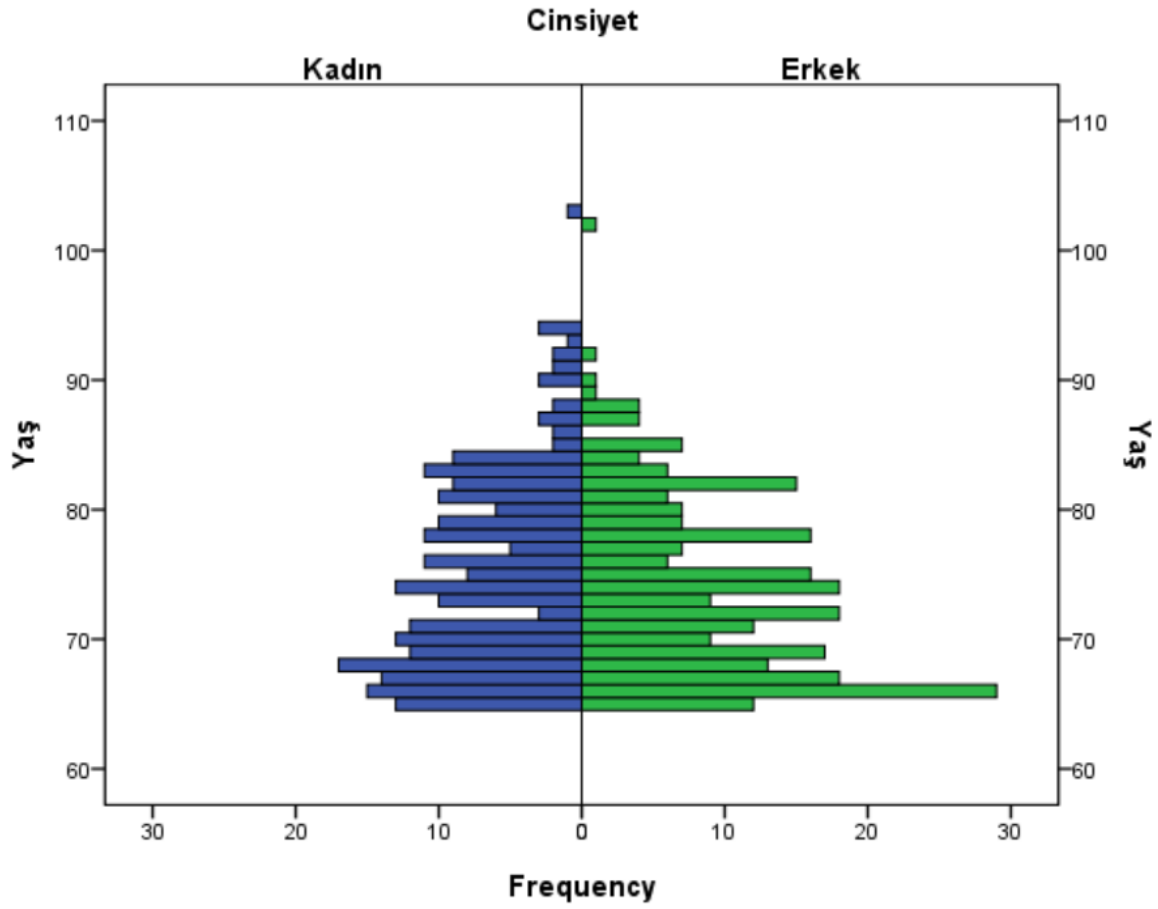
Bilinen serebrovasküler veya psikiyatrik hastalık öyküsü, Alzheimer veya demans tanısı olan hastalar, bilinç bozukluğuna neden olabilecek metabolik problem veya travması olan hastalar ve daha önceden bilinen nörolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu şekilde çalışmamıza 498 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara başlangıçta, Türk toplumu için standardize güvenilirlik ve geçerlilik testleri yapılmış olan, Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulandı (Ek-1) (72). Mini Mental test sonucuna 25 puandan düşük olan hastalardan nöroloji konsültasyonu istenilerek detaylı nörolojik muayene ve Alzheimer tanısına yönelik detaylı tetkik ve sorgulamalar yapıldı.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 for Windows paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ ss, normal dağılım göstermeyenler ortanca (min-max) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım histogram ve Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile ifade edildi. İki grup ortalaması arasındaki farkın anlamlılığı normal dağılmayan verilerde Mann Whitney-U testi, normal dağılımlarda Student-t Testi ile değerlendirildi. Birden fazla faktörden etkilenen verilerde Logistik Regresyon Analizi ile her bir faktörün bağımsız etki düzeyi değeri hesaplandı. Kategorik değişkenlerde iki grup arasındaki farkın anlamlılığı Ki-Kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

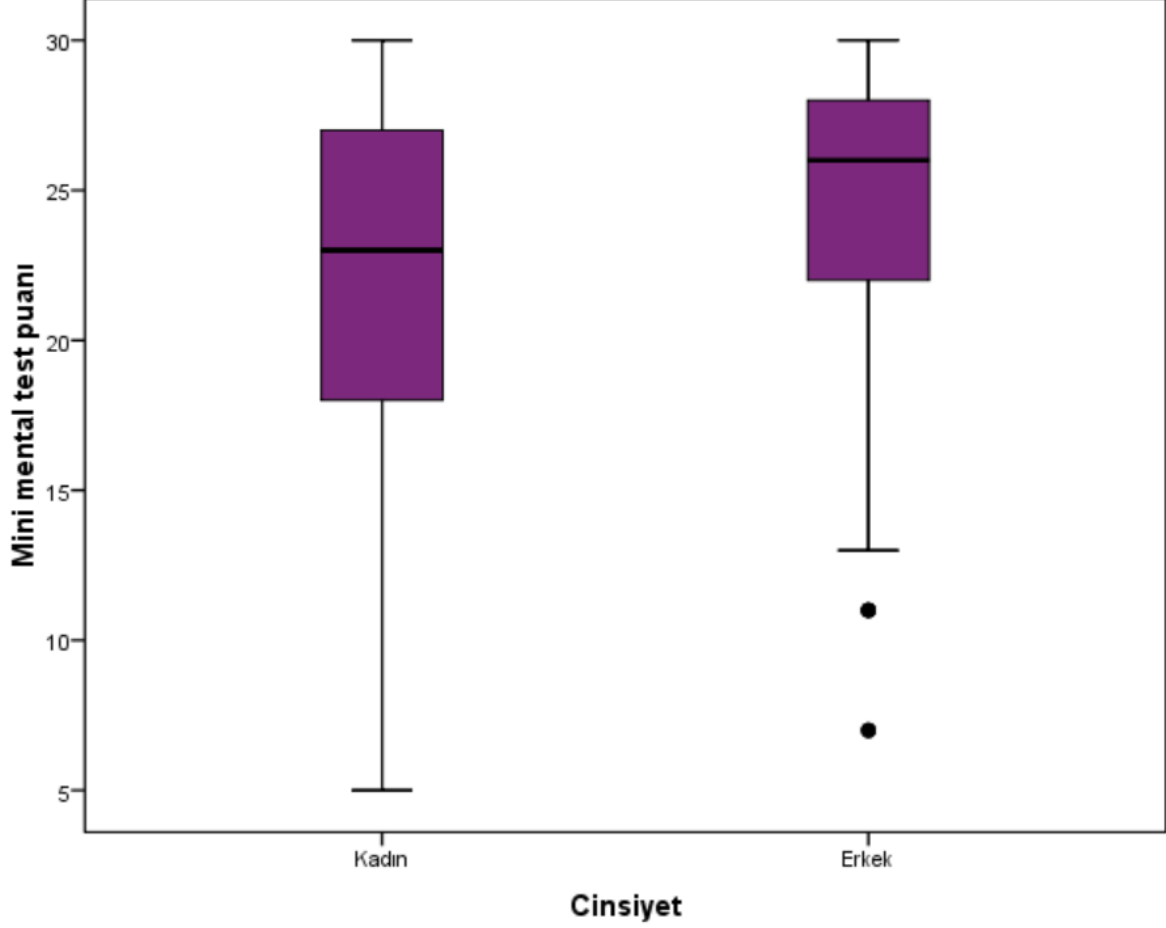
## 4 BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 497 hastanın yaş ortalaması  $74.4 \pm 7.1$ ; hastaların %53.1'i (n=264) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması  $75.1 \pm 7.5$ , erkeklerin yaş ortalaması  $73.9 \pm 6.7$  idi. Erkek ve kadınların yaşları benzerdi ( $p=0.114$ ). Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı Şekil 3'te verildi.



Şekil 2. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Hastaların ortalama Mini Mental Test (MMT) puanı  $23.1 \pm 5.5$ ; kadınlarda  $21.9 \pm 5.7$  ve erkeklerde  $24.1 \pm 5.0$  idi. Kadınların MMT puanı erkeklere göre daha düşük düzeyde idi ( $p < 0.001$ ). Şekil 4'te MMT'nin cinsiyete göre dağılımı box-blot grafiği şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 3. Cinsiyete göre MMT puanı dağılımı**

Hastaların tümüne acil serviste öncelikle standart genel nörolojik muayene yapılmıştı ve tümü normaldi. Sonrasında MMT uygulanan hastaların %46.9'unun ( $n=233$ ) MMT puanı 24 ve altında tespit edildi. MMT puanı 24 ve altında olan hastaların tümü daha detaylı muayene edilmek ve araştırma amaçlı nöroloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Bu hastaların sadece 18'i (%7.7) nöroloji polikliniğine muayene için başvurmuştur.

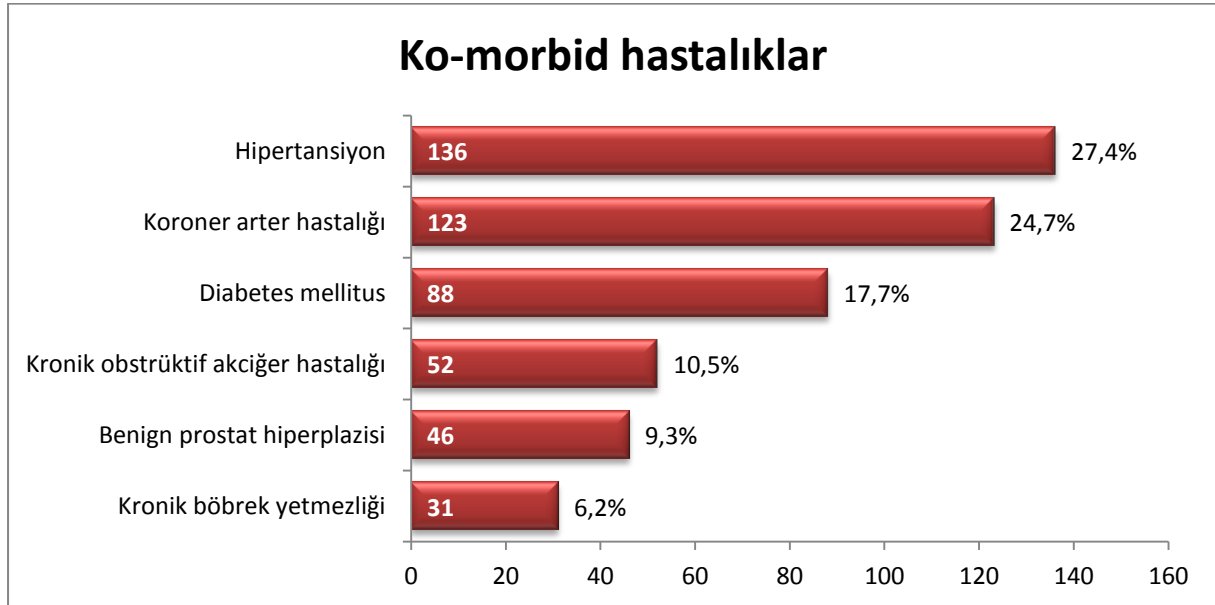
Yaş ve MMT puanı korelasyonuna bakıldığında negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı; yaş arttıkça MMT puanı düşmekteydi ( $r=-0.460$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 4. Mini Mental teste etki eden yaş ve cinsiyetin lineer regresyon analizi**

	Standardize Olmayan Katsayılar		Standardize Katsayılar	t	p
	B	Standart Hata	Beta		
(Sabit)	44,911	2,430		18,484	<0,001
Yaş	-0,331	0,031	-0,431	-10,840	<0,001
Cinsiyet	1,806	0,434	0,165	4,157	<0,001

Tablo 4’de görüldüğü üzere hem yaş hem de cinsiyetin MMT puanı üzerine belirgin etkisi mevcuttu (her ikisi için de  $p<0.001$ ).

Hastalarda tespit edilen ko-morbid hastalıklar Şekil 5’te gösterilmiştir. En sık hipertansiyon (n=136, %27.4) ve ikinci sıklıkta koroner arter hastalığı mevcuttu (n=123, %24.7)



**Şekil 4. Hastalarda tespit edilen ko-morbid hastalıklar**

Ko-morbid hastalıkların MMT puanına göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği haricinde hiçbir ko-morbid hastalık öyküsünün MMT puanı ile anlamlı ilişkisi yoktu. MMT puanı 25'ten düşük olanların %8.6'sında, 25'ten büyük olanların %4.6'sında kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı mevcuttu; KBY, MMT puanı düşük olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi ( $p=0.041$ ).

**Tablo 5. Ko-morbid hastalıklara göre MMT puanı dağılımı**

	MMT <25	MMT ≥25	p
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>			
Yok	213 (%91.4)	253 (%95.8)	<b>0.042</b>
Var	20 (%8.6)	11 (%4.2)	
<b>Benign prostat hiperplazisi</b>			
Yok	215 (%92.3)	236 (%89.4)	0.269
Var	18 (%7.7)	28 (%10.6)	
<b>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</b>			
Yok	207 (%88.8)	238 (%90.2)	0.634
Var	26 (%11.2)	26 (%9.8)	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Yok	186 (%79.8)	223 (%84.5)	0.176
Var	47 (%20.2)	41 (%15.5)	
<b>Koroner arter hastalığı</b>			
Yok	174 (%74.7)	200 (%75.8)	0.781
Var	59 (%25.3)	64 (%24.2)	
<b>Hipertansiyon</b>			
Yok	166 (%71.2)	195 (%73.9)	0.513
Var	67 (%28.8)	69 (%26.1)	

Daha önce bahsedildiği gibi nöroloji polikliniğine MMT puanı 25'in altında olan 233 hastadan sadece 18'i (%7.7) nöroloji polikliniğine gitmişti. Nörolojik muayenesi detaylı olarak yapılan bu 18 hastadan 8'i (%44.4) tamamen normal olarak değerlendirildi ve diğer hastalardan 2'sine (%11.1) Alzheimer tanısı konularak erken tedavi sürecine alındı. Nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş ve tanı konulmuş tüm hastalar Tablo 6'da detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 6. Nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş ve patoloji tespit edilmiş hastaların detaylı analizi**

Yaş ve Cinsiyet	Acil Servise Başvuru Şikayeti	Ko-morbid Hastalık	MMT Puanı	Nöroloji Kesin Tanısı	Tedavi Başlandı mı ?
73, E	KOAH Atak	KOAH	16	Antisosyal Kişilik Bozukluğu	Evet
65, K	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	HT, DM	20	Depresyon	Evet
<b>75, E</b>	<b>Pnömoni</b>	-	<b>15</b>	<b>Alzheimer</b>	<b>Evet</b>
83, K	İdrar Yolu Enfeksiyonu	HT, DM, KAH	19	Depresif Nöbet	Evet
73, E	Baş ağrısı	-	7	Somatoform Bozukluk	Evet
81, E	Vertigo	HT	16	Periferik Veritgo	Evet
<b>73, K</b>	<b>Baş Ağrısı</b>	<b>HT</b>	<b>5</b>	<b>Alzheimer</b>	<b>Evet</b>
79, K	Vertigo	-	15	Anksiyete Bozukluğu	Hayır
83, K	Akut Gastrit	-	13	Mikrovasküler Hastalık	Hayır
81, K	Myalji	-	22	Depresyon	Hayır

\* K:kadın, E:erkek, KOAH:kronk obstrüktif akciğer hastalığı, HT:hipertansiyon, DM:diabetes mellitus, KAH:koroner arter hastalığı, MMT:Mini Mental test

Hastaların acil servise başvuru şikâyetleri ana başlıklar halinde düzenlendi. Tablo 7’de başvuru şikâyetleri gösterilmiştir. 65 yaş üzeri hastalarımızda acil serviste en sık konulan tanılar myalji (n=49, %9.9) ve ikinci sıklıkta akut koroner sendromlar (n=45, %9.1) tespit edildi.

**Tablo 7. Çalışma hastalarının acil serviste konulmuş olan kesin tanıları sıklık sırası ile**

	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde
Myalji	49	9,9%	Allerji	5	1,0%
Akut Koroner Sendrom	45	9,1%	Akut Bronşit	4	0,8%
Akut Gastroenterit	37	7,4%	Baş Ağrısı	4	0,8%
İdrar Yolu Enfeksiyonu	29	5,8%	Kolelitiazis	4	0,8%
KOAH/Astım Atak	28	5,6%	Sellülit	4	0,8%
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	27	5,4%	Derin Ven Trombozu	3	0,6%
Karsinom	26	5,2%	Coumadin Overdose	2	0,4%
Konjestif Kalp Yetmezliği	24	4,8%	Dyabetik Ayak	2	0,4%
Vertigo	18	3,6%	İnguinal Herni	2	0,4%
Akut Böbrek Yetmezliği	17	3,4%	Karaciğer Sirozu	2	0,4%
Ekstremitte Kırığı	15	3,0%	Oral Alım Bozukluğu	2	0,4%
Hipertansiyon	14	2,8%	Otitis Media	2	0,4%
Yumuşak Doku Travması	14	2,8%	Akut Apendisit	1	0,2%
Akut Gastrit	12	2,4%	Akut Pankreatit	1	0,2%
Anemi	11	2,2%	Araç Dışı Trafik Kazası	1	0,2%
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	10	2,0%	Dehidratasyon	1	0,2%
Lumbalji	10	2,0%	Hiperkalemi	1	0,2%
Hiperglisemi	9	1,8%	Hipoglisemi	1	0,2%
Nefrolitiazis	9	1,8%	Hipokalemi	1	0,2%
Senkop	9	1,8%	Kafa Travması	1	0,2%
Osteoartrit	8	1,6%	Kostipasyon	1	0,2%
Diğer	8	1,6%	Kot Kırığı	1	0,2%
Dolu Mesane	7	1,4%	Lomber Disk Hernisi	1	0,2%
Kardiyak Aritmi	6	1,2%	Panik Atak	1	0,2%
Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması	6	1,2%	Periferik Vasküler Hastalık	1	0,2%

## 5 TARTIŞMA

Alzheimer tipi demans için yaş kesin bir belirleyici olmamakla birlikte yaşın ilerlemesi ile birlikte Alzheimer tipi demansın prevalansı ve insidansının çok arttığı gözlenmektedir (84). 65-75 yaş arasında %5-6 sıklığında bulunan bu hastalık, 75-85 yaşları arasında %20, 85 yaş üzerinde %40-50 seviyelerine yükselmektedir (84). Alzheimer tipi demans olgularının büyük çoğunluğu geç başlangıçlı (yani 60 yaş sonrası) iken %5'i erken başlangıçlı (yani 60 yaş öncesi)'dir (84). Tiftikçioğlu ve ark.'nın çalışmasında Alzheimer hatalarının yaş ortalaması  $78.9 \pm 5.7$ ; hastaların %52.3'ü erkek olarak bildirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda acil servise başvuran hastalar alınmış ve Alzheimer olması muhtemel hastalar daha detaylı değerlendirilerek tanı konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması  $74.4 \pm 7.1$ ; hastaların %53.1'i (n=264) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması  $75.1 \pm 7.5$ , erkeklerin yaş ortalaması  $73.9 \pm 6.7$  idi. Erkek ve kadınların yaşları benzerdi. Özşaker ve ark. çalışmalarında acil servise başvuran geriatric hastaların yaş ortalamasını  $74.50 \pm 6.53$  olarak ve erkek cinsiyetin hastaların %59.2'sini oluşturduğu bildirilmiştir (86). Satar ve ark.'nın Türkiye'deki bir acil serviste yaptığı çalışmada acil servise başvuran 65 yaş üzeri hastaların yaş ortalaması  $72 \pm 6.02$ ; kadınların yaş ortalaması  $72.6 \pm 5.9$  ve erkek hastaların yaş ortalaması  $72.5 \pm 6.1$  olarak bildirilmiştir (87). Kekeç ve ark.'nın çalışmasına baktığımızda acil servise başvuran geriatric yaş grubundaki hastaların yaş ortalaması  $73.4 \pm 6.3$  ve kadın cinsiyet oranının %50.5 olduğu ayrıca kadınların yaş ortalamasının erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (88). Çalışmanın yapıldığı bölge ve hastaneye göre farklılıklar görülebilmesinin yanısıra çalışmalarda hastaların yaş ortalamaları birbirine yakın olarak bildirilmiştir.

Türkiye'de SMMT Gürgen ve ark. tarafından Türkçe diline çevirilmiş ve Türkçe dilinde geçerlilik ve güvenilirliği ölçülmüştür; bu çalışmada 23 eşik değeri için duyarlılık %91, özgüllük %95; 24 eşik değeri için duyarlılık %90, özgüllük %95 olarak belirtilmiş ve uygulayıcılar arası uyum değerlendirmesinde  $r=0.99$  ve kappa değeri 0.92 olarak bulunmuştur ve bu şekilde 23/24 eşik değeri ile güvenli olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (72). Çalışmamızda hastaların ortalama MMT puanı  $23.1 \pm 5.5$ ; kadınlarda  $21.9 \pm 5.7$  ve erkeklerde  $24.1 \pm 5.0$  idi. Kadınların MMT puanı erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük düzeyde idi. Diker ve ark. 144 hastalık çalışmalarında kadınlarda MMT puanı ortalamasını  $25.24 \pm 0.35$  olarak bildirirken erkeklerde  $25.04 \pm 0.37$  olarak bildirilmiş; kadın ve erkeklerdeki MMT puanlarının istatistiksel olarak benzer olduğu bildirilmiştir (89). Haller ve ark.'nın

çalışmasında da MMT skorunun 24'ün altındaki değerleri kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (90). Kadınlarda MMT puanının düşüklüğünü açıklayabilmek için Altmann ve ark. AH'nın kadınlarda erkeklere oranla daha fazla sıklıkta görülen bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir. APOE-ε4 geni araştırılmış olan 8000 vakadan elde edilen verilerle yapılan çalışmaların sonucunda, cinsiyete göre önemli farklılıklar olduğuna dikkat çekilmektedir (91). Erkeklerde tek APOE-ε4 varyantı taşıyanlarla hiçbir APOE-ε4 varyantı taşımayanların hastalığa yakalanma olasılığının aynı çıktığı tespit edilmektedir (91). İki geni de bu varyanttan olanların ise cinsiyetleri ne olursa olsun hastalığa yakalanma olasılıkları yükselmektedir (91). Bunun yanısıra APOE4 varyantı taşıyan bu vakaları kadın ve erkek olarak iki gruba ayrıldığında, erkeklerde Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin daha az, kadınlarda ise daha fazla olduğu görülmüş; APOE4 varyantı taşıyan erkeklerde hafif bilişsel bozukluk ya da Alzheimer hastalığı geliştirme riski bu varyantı taşımayan erkelere oranla %27 daha fazla iken, bu oran kadınlarda %80'e çıkmakta olduğu bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda da kadınlarda MMT test puanının daha düşük olması, kadınlarda AH'nın daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir.

MMT puanı 24 ve altında olan hastaların tümü daha detaylı muayene edilmek ve araştırma amaçlı nöroloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Bu hastaların sadece 18'i (%7.7) nöroloji polikliniğine muayene için başvurmuştur. Çalışmanın yapıldığı merkezin bulunduğu şehirde nöroloji hekim sayısı ihtiyacın çok altındadır. Bu nedenle herhangi bir nedenle muayene randevusu alınmak istenildiğinde muayene randevusu 10 günden daha uzun bir süreye verilmektedir. Bunun yanı sıra poliklinik muayenesi sonrasında istenilen görüntüleme tetkiklerinde de yine uzun bekleme zamanları olabilmektedir. Ayrıca bölgemizde nöroloji hekim sayısı ve yataklı servisi hastanemize çok uzak olmayan bir başka merkez ulunmaktadır. Nöroloji muayenesi için yönlendirdiğimiz hastaların bu merkeze yönelmiş olma ihtimali de yüksektir. Çalışma hastalarının çok az bir kısmının nöroloji polikliniğine gelme sebebinin bu sebeplerden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Nörolojik muayenesi detaylı olarak yapılan 18 hastadan 8'i (%44.4) tamamen normal olarak değerlendirildi ve diğer hastalardan 2'sine (%11.1) Alzheimer tanısı konularak erken tedavi sürecine alındı. MMT mental fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek hastalıkların öngörüsünde kullanılan ve sık kullanılan bir tarama testidir. MMT'nin Alzheimer tanısında eşik değeri 25 puan ve altında olarak duyarlılığı %69 ve özgüllüğü %78 olarak bildiren çalışmaların yanı sıra eşik değeri 24 puan ve altında olarak duyarlılığı %31 ve özgüllüğü %98 olarak

bildiren çalışmalar da vardır (92). Tierney ve ark. ise 22'den 28'e kadar duyarlılık ve özgüllük değerlendirmesi yaptığı çalışmasında 22 ve altında duyarlılık %0, özgüllük %99; 23 eşik değeri için duyarlılık %21, özgüllük %98; 24 eşik değeri için duyarlılık %31, özgüllük %96; 25 eşik değeri için duyarlılık %38, özgüllük %91; 26 eşik değeri için duyarlılık %59, özgüllük %85; 27 eşik değeri için duyarlılık %69, özgüllük %70 ve 28 eşik değeri için duyarlılık %70, özgüllük %50 olarak bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda polikliniğe başvuran hasta sayısı çok az olduğundan duyarlılık ve özgüllük değerlendirmesi yapılamamıştır. Çalışmanın yapıldığı merkez, hasta popülasyonuna göre duyarlılık ve özgüllük değerlerinin değiştiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda MMT puanı düşük olup AH olup olmadığının araştırılması için nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş hastalardan ikisi haricinde diğer hastalarda depresyon, antisosyal kişilik bozukluğu, somatoform bozukluk, anksiyete bozukluğu, mikrovasküler hastalık, periferik vertigo tanıları konulmuştur. Bu hastalardan 3'ünde depresyon tespit edilmişti. Bu konuda Varma ve ark. depresyon tanısı olan ve olmayan toplam 168 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hastalarda MMT puan farkına bakmışlar ve depresyonu olan hasta grubunda 38 kişinin (%67.9), depresyonu olmayan grupta 44 kişinin (%51.8) MMT puanının 23 ve altında olduğu ve her iki grupta MMT puanlarının benzer olduğu bildirilmiştir (94). Bu çalışmada major depresyonu olan hastalarda ise olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (94). Bunun yanı sıra Haller ve ark. 880 hastanın dahil edildiği çalışmalarında geriatrik depresyon skoru ile MMT skorunun korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (90). Bizim çalışmamızın verileri Haller ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Varma ve ark.'nın çalışmasında depresyonu olan ve olmayan hastalarda fark bulunamadığı bildirilmiş olmasının yanında p değeri 0.058 olduğundan anlamlılığa yakın olarak kabul etmek yerinde olacaktır ve bu çalışmada hasta sayısı 168'dir; Haller ve ark.'nın çalışmasında ise 880 hasta vardır ve bu çalışmada depresif kişilerde MMT puanının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar ile bizim çalışmamızı beraber ele aldığımızda depresif hastalarda MMT puanının düşük olduğu düşünülebilir. Fakat bu konuda yapılmış çalışma azdır. Daha fazla hasta grubu ile yapılacak çalışmalar bu konuda daha net sonuçlar ortaya koyacaktır.

Çalışma hastalarında MMT puanı düşük olup AH olup olmadığının araştırılması için nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş hastalarda tespit edilen diğer hastalıklar antisosyal kişilik bozukluğu, somatoform bozukluk, anksiyete bozukluğu, mikrovasküler hastalık, periferik vertigo tanıları konulmuştur. Bu hastalıklardan antisosyal kişilik bozukluğu, somatoform bozukluk, anksiyete bozukluğu, ve periferik vertigo ile ilgili daha önceden

yapılmış çalışmalar literatür taramasında bulunmadığı için objektif bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Diğer taraftan mikrovasküler hastalıkların iskemik serebral hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda tüm bilişsel fonksiyonlar etkilenebilmektedir ve bu hastalarda MMT skoru belirleyici olmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda bilinen nörolojik hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştı. Bunun yanı sıra çalışmamızda görüldüğü gibi MMT puanı düşük olup psikiyatri polikliniğine yönlendirilen hastaların bazılarında AH yerine psikiyatrik hastalık tanıları konulmuştur. Garcez ve ark. AH'da bilişsel fonksiyonların etkilenmesinin yanı sıra duygu durum dalgalanmaları, depresyon ve halüsinasyon görülebilmekte ve AH oluşum aşamasında depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk tanıları konulabilmektedir (95). Hastalık süresi, yaş, eğitim düzeyi, bulunduğu popülasyon ve bilişsel bozukluk derecesi nöropsikiyatrik semptomların sıklığında etkilidir (96). Bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda her ne kadar AH tanısı konulmamış ve psikiyatrik tanılar konulmuş olsa da bu hastaların uzun vadede AH riski açısından aralıklı olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda yaş ve MMT puanı negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı; yaş arttıkça MMT puanı düşmekteydi. Benzer şekilde Karcioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada yaş arttıkça MMT puanında azalma bildirilmiştir (97). İlhan ve ark. MMT puanının yaş ile azaldığı, ayrıca depresyon durumunda azaldığı belirtilmiştir (98). Rosa ve ark. 18-24 yaşlar arasında MMT puan ortanca değerinin 29, 80 yaş ve üzerinde ortanca değer 25 olduğunu bildirmişlerdir; ayrıca aynı çalışmada 5-8 yıl eğitim almış olanlarda ortanca MMT değerinin 26, 4 yıl ve altında eğitim almış olanlarda MMT puan ortanca değerinin 22 olduğu belirtilmiştir (99). Yaşın AH için en çok kabul edilen ve çalışmalarla ispatlanmış risk faktörü olduğu belirtilmişti (39,46). Bizim çalışmamız ve bahsettiğimiz diğer çalışmalar da bu yönde sonuç bildirmiştir. Sonuç olarak yaş arttıkça MMT puanı düşmekte ve AH prevalansı artmaktadır ve bizim çalışmamız da bu sonuçları destekler niteliktedir.

Hastalarda tespit edilen ko-morbid hastalıklardan en sık hipertansiyon (n=136, %27.4) ve ikinci sıklıkta koroner arter hastalığı mevcuttu (n=123, %24.7) Kronik böbrek yetmezliği haricinde hiçbir ko-morbid hastalık öyküsünün MMT puanı ile anlamlı ilişkisi yoktu. MMT puanı 25'ten düşük olanların %8.6'sında, 25'ten büyük olanların %4.6'sında kronik böbrek yetmezliği tanısı mevcuttu; KBY, MMT puanı düşük olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi. Çalışmamızda MMT puanı 25'in altında olan hastalar KBY öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha düşüktü. Xu ve ark. peritoneal diyaliz yapılan hastalarda uzun dönemde mental durum

değerlendirmesi yapmış ve hiponatremisi olan hastalarda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (100). Murea ve ark. KBY hastalarında beyin dokusu ve kognitif performansın etkilenmediğini belirtmişlerdir (101). Wei ve ark.'da KBY hastalarında genel kognitif fonksiyonlarda belirgin hasar, göresel-mekansal yeteneklerde bilişsel durumda, yönetim becerisi, uzun dönem bellek ve mantıksal yargıda bozulma geliştiği bildirilmiştir; ayrıca kısa ve uzun dönem hafıza, oriyantasyon ve dil becerisinde değişen derecelerde etkilenmeler olduğu belirtilmiştir (102). KBY'nin bilişsel fonksiyonları etkilemediği görüşü olsa da KBY hastalık sürecinde zaman zaman elektrolit düzensizlikleri ve aynı zamanda mikrovasküler komplikasyonlar olabileceğinden genel olarak KBY'nin uzun dönemde bilişsel fonksiyonları etkilendiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 65 yaş üzeri hastaların acil servise en sık başvuru nedeni myalji (n=49, %9.9) ve ikinci sıklıkta akut koroner sendromlar (n=45, %9.1) tespit edildi. Satar ve ark.'nın çalışmasında 65 yaş ve üzeri hastaların acil servise en sık başvuru nedeni inme olarak bildirilmiştir, bunu onkolojik aciller ve kronik böbrek yetmezliği takip etmekte idi (87). Karadag ve ark. çalışmalarında acil servis başvurularının %15 kadarını 65 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğunu ve iç hastalıkları ve nöroloji ile ilgili şikayetler ile başvuruların daha sık olduğu bildirilmiştir (103). Kekeç ve ark. 65 yaş ve üzeri hastaların acil servise başvuru nedenlerinden en sık kardiyak semptomlar olurken bunu halsizlik ve genel durum bozukluğu izlemektedir (88). Yukarıda bahsedilen her iki çalışma da üniversite hastanesinde yapılmış olup, bizim çalışmamızı yürüttüğümüz hastane bulunduğu bölgede üçüncü basamak olan tek hastanedir. Devlet hastanelerinde başvurular daha çok myalji ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi genel semptomlardan oluşabilmektedir; çalışma sonuçlarının diğer çalışmalardan farklı olarak en sık myalji görülmesinin çalışmanın yapıldığı hastanenin imkanlarına ve hizmet verdiği popülasyonun özelliklerine göre değişebilmektedir. Aynı zaman aralığında devlet hastanesi, eğitim ve araştırma hastanesi, üniversite hastanesi ve özel hastanelerden oluşan çok merkezde başvuru nedenlerini araştırmaya yönelik yeni çalışmalar yapılması ile bu merkezler arasındaki farklılıklar daha net olarak konulabilecektir.

## 6 SONUÇ

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaşı arttıkça MMT test puanı düşmektedir. Erkeklerin MMT test skorları kadınlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiş olup, kadınlar AH gelişimi yönünden daha risklidir.

Kronik hastalığı olanlardan KBY'de MT test puanının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle KBY olan hastalarda bilişsel fonksiyonların da takip edilmesi faydalı olabilir.

Hastalarımızdan MMT test puanı 24 ve altında tespit ettiğimiz hastalar tüm çalışma hastalarının %46.9'u olmasına rağmen sadece %7.7'sinin nöroloji polikliniğine gittiği görülmüştür. Çalışmamızın birincil amacı Alzheimer tanısının farkında olmayan hastaları acil serviste tespit edilip erken dönemde tedavi takip sürecine dahil etmektir. Hastaların büyük bir çoğunluğu ilk değerlendirme sonrası poliklinik kontrolüne gelmemektedir. Bundan sonra bu konuda yapılacak bir başka çalışmada tüm hastaların taburcu edilmeden önce detaylı nörolojik değerlendirilmesi yapılarak, AH yönünden yüksek riskli hastalar tespit edilerek, takibe alınabilir. Bu sayede AH tanısı erken dönemde konularak muhtemel ko-morbid durumların önüne geçilebilir.

## 7 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız tek merkezde yapılmış olup sonuçlarımızın tüm acil servis başvurularına ve/veya topluma genellenmesi doğru değildir. Dolayısı ile bu konuda çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır ve çalışmamız bu çalışmalar için pilot çalışma niteliğindedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hasta grubu içinden 65 yaş ve üstü hastalar alınmış olup 65 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. AH temel olarak yaşlı popülasyonda görülmekte ise de, gençlerde de görülebilmektedir. Bu nedenle tüm acil servis başvurularının dahil edildiği çalışmaların yapılması özellikle erken başlangıçlı AH tipleri için yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda psikiyatrik problemleri olan ya da tanımlı psikiyatrik hastalarda çalışmaya uyum ve acil servis şartları nedeniyle test yapmak mümkün olamamış ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İleride yapılacak çalışmalarda bu hastaların da dahil edilebileceği uygun testlerin kullanılması gereklidir.

SVO şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır, fakat serviste veya bir başka merkezde takipte SVO tanısının dışlandığı hastalar çalışmaya tekrar dahil edilememiştir. Diğer taraftan AH ile serebrovasküler hastalık arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu hastaların dahil edilebileceği ve değerlendirmenin yapılabileceği farklı testlerin kullanıldığı çalışmalar planlanabilir.

MMT puanı 24 ve altında olan hastaların tümü daha detaylı muayene edilmek ve araştırma amaçlı nöroloji polikliniğine yönlendirilmiştir fakat bu hastaların sadece 18'i (%7.7) nöroloji polikliniğine muayene için başvurmuştur. Bu nedenle nöroloji polikliniğinde değerlendirilen hasta sayısı çalışmaya alınan hastaların çok küçük bir kısmını oluşturmuştur. Dolayısı ile ileride yapılacak çalışmalarda bu hastaların daha detaylı değerlendirilmesi acil servis şartlarında yapılabilecek şekilde planlanmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Son olarak çalışmamızda AH yönünden riskli hastaları belirlemek üzere sadece MMT kullanılmış olup, literatürde bunun için kullanılabilecek farklı testler mevcuttur. Dolayısı ile ileride yapılacak çalışmalarda bu testler de değerlendirilebilir, acil servislerde kullanılabilirliği ve etkinliği karşılaştırılabilir.

## 8 KAYNAKLAR

1. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *The Nursing clinics of North America*. Sep 2004;39(3):545-559.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, ve ark. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. Jan 2013;9(1):63-75 e62.
3. Davinelli S, Intrieri M, Russo C, ve ark. The " Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel biomarkers. *Immunity & Ageing*. 2011;8(1):7.
4. Maurer K, Maurer U. *Alzheimer: The Life of a Physician and the Career of a Disease*: Columbia University Press; 2003.
5. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *Journal of neurology*. 2012;259(2):201-211.
6. Todd S, Barr S, Roberts M, ve ark. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *International journal of geriatric psychiatry*. Nov 2013;28(11):1109-1124.
7. Cankurtaran M, Arioğul S. Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde yenilikler. *Türkiye Tıp Dergisi*. 2002;9(3):128-136.
8. Yavuz BB, Arioğul S. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2008;15(1):14-23.
9. Lleo A, Greenberg S, Growdon J. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513-533.
10. Sezer C, Memiş L. Alzheimer hastalığı histopatolojisi. *Demans Dergisi*. 2001;1:42-49.
11. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *Bmj*. 2013;347:f4827.
12. Arvanitakis Z. Update on frontotemporal dementia. *The neurologist*. Jan 2010;16(1):16-22.
13. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, ve ark. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. Jun 11 2002;58(11):1615-1621.
14. Rosso SM, Landweer EJ, Houterman M, ve ark. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Nov 2003;74(11):1574-1576.
15. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, ve ark. Inheritance of frontotemporal dementia.

- Archives of neurology. Jul 1999;56(7):817-822.
16. Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. Human mutation. Oct 2004;24(4):277-295.
  17. Görmez A, Kırpınar İ. Down Sendromu ve Demans: İlişkisi ve Klinik Özellikleri. Paper presented at: Yeni Symposium, 2016.
  18. Gürvit İH. Demans sendromu. In: Öge AE, ed. Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti; 2004:367-415.
  19. Baysal Aİ, Yeşilbudak Z. Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology. 2003;1(1):1-5.
  20. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta neuropathologica. 1991;82(4):239-259.
  21. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, ve ark. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. Archives of neurology. 2004;61(3):378-384.
  22. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochemical and biophysical research communications. 1984;120(3):885-890.
  23. Masters CL, Simms G, Weinman NA, ve ark. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1985;82(12):4245-4249.
  24. Hooper N. Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein. Portland Press Limited; 2005.
  25. Kolev MV, Ruseva MM, Harris CL, ve ark. Implication of complement system and its regulators in Alzheimer's disease. Current neuropharmacology. 2009;7(1):1-8.
  26. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer's disease. Indian journal of psychiatry. 2009;51(1):55.
  27. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. Trends in molecular medicine. 2008;14(2):45-53.
  28. Yazıcı T, Şahin H. Alzheimer Hastalığı. Klinik Gelişim Dergisi. 2010;23(1):48-52.
  29. Georganopoulou DG, Chang L, Nam J-M, ve ark. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(7):2273-2276.
30. Bahar ÖG, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik Gelişim. 2009;22:32-46.
  31. Davis K. Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. Interview by Alice V. Luddington. Geriatrics. 1999;54(2):42-47; quiz 48.
  32. Mesulam M-M. Principles of behavioral and cognitive neurology: Oxford University Press; 2000.
  33. Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. Neurotherapeutics. 2008;5(3):433-442.
  34. Akbostancı MC, Yiğit A. Eksitator Amino Asitlerin Nörolojik Hastalıkların Oluşumundaki Rolü. Düşünen Adam Dergisi. 1993;6(3):57-64.
  35. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neurochemistry international. 2004;45(5):583-595.
  36. Edelberg HK, Wei JY. The biology of Alzheimer's disease. Mechanisms of ageing and development. 1996;91(2):95-114.
  37. Small DH. Network dysfunction in Alzheimer's disease: does synaptic scaling drive disease progression? Trends in molecular medicine. 2008;14(3):103-108.
  38. Terry R, Katzman R, Bick KL, ve ark. Alzheimer Hastalığı. İstanbul Yelkovan Yayıncılık; 2001.
  39. Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri Ünitesi Yan dal uzmanlık tezi. 2004.
  40. Mocerı VM, Kukull WA, Emanuel I, ve ark. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. Neurology. 2000;54(2):415-415.
  41. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Kayseri: Lebib Yalkın Matbaası. 2002:151-159.
  42. Özkay ÜD, Öztürk Y, Can ÖD. Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer Hastalığı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;18(1).
  43. Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. Brain Research Reviews. 2001;35(1):73-96.

44. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997;23(1):134-147.
45. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer hastalığı. *Geriatrici*. 1998;1(2):63-67.
46. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, ve ark. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Archives of gerontology and geriatrics*. 2005;41(1):31-39.
47. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nursing Clinics of North America*. 2004;39(3):545-559.
48. Clare L. Awareness in people with severe dementia: Review and integration. *Aging and Mental Health*. 2010;14(1):20-32.
49. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurologic clinics*. 2007;25(3):611-667.
50. Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Archives of medical research*. 2001;32(5):367-381.
51. Kok E, Haikonen S, Luoto T, ve ark. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Annals of neurology*. 2009;65(6):650-657.
52. Marquis S, Moore MM, Howieson DB, ve ark. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of neurology*. 2002;59(4):601-606.
53. Guo Z, Cupples L, Kurz A, ve ark. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*. 2000;54(6):1316-1323.
54. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, ve ark. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2008;23(1):67-76.
55. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, ve ark. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980–1990 studies. *Annals of neurology*. 1991;30(6):817-824.
56. Arioğul S. Alzheimer tip demansta risk faktörleri. 5. Ulusal iç hastalıkları kongresi kitabı. 2003:102-105.
57. Bullock R, Touchon J, Bergman H, ve ark. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current medical research and opinion*. 2005;21(8):1317-1327.
58. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, ve ark. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of neurology*. 2004;61(5):661-666.

59. Barba R, Castro M, D ia, ve ark. Prestroke dementia. *Cerebrovascular diseases*. 2001;11(3):216-224.
60. Uluođlu C, Güney H. Demanslı yaşlı hastalar üzerinde yapılan ilaç araştırmaları. *Türk Geriatri Dergisi*. 2010;13(Suppl 3):61-69.
61. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *International journal of geriatric psychiatry*. 2003;18(12):1121-1134.
62. Pinsky LE, Burke W, Bird TD. Why should primary care physicians know about the genetics of dementia? *Western journal of medicine*. 2001;175(6):412.
63. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, ve ark. Alzheimer disease and its management: a review. *American journal of therapeutics*. 2006;13(6):516-526.
64. Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, ve ark. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(9):1240-1251.
65. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic clinics*. 2007;25(3):577-609.
66. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, risk faktörleri, koruyucu etkenler, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. *Nörolojide yeni ufuklar: Alzheimer ve diğer demanslar*. Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları; 2009.
67. Cummings JL, Mega M, Gray K, ve ark. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. Dec 1994;44(12):2308-2314.
68. Squelard GP, Missotten PA, Paquay L, ve ark. Neuropsychiatric Inventory data in a Belgian sample of elderly persons with and without dementia. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:423-430.
69. Mol BA, de Jonghe JF, Lindeboom J. [Is 'attention' important for the results of dementia screening? Relation among Digit Span Test, CST and ADS in elderly patients]. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatrie*. Feb 2000;31(1):10-14.
70. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Archives of general psychiatry*. Jul 1983;40(7):812.
71. Kerola T, Hiltunen M, Kettunen R, ve ark. Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Annals of medicine*. Dec 2011;43(8):650-659.

72. Güngen C, Ertan T, Eker E, ve ark. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geerlik ve gvenilirliđi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-281.
73. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International journal of geriatric psychiatry*. Jun 2000;15(6):548-561.
74. Juby A, Tench S, Baker V. The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. Oct 15 2002;167(8):859-864.
75. Hsu JL, Fan YC, Huang YL, ve ark. Improved predictive ability of the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing dementia in a community-based study. *Alzheimer's research & therapy*. 2015;7(1):69.
76. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, ve ark. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. Apr 2014;62(4):679-684.
77. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 1982;17(1):37-49.
78. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. Jul-Sep 1991;4(3):173-178.
79. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
80. Hanođlu L, Arpacı B. Alzheimer Hastalığının Klinik Tanısı. *Dřnen Adam Dergisi*. 1990:58-60.
81. Williams M. Progress in Alzheimer's disease drug discovery: an update. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2009;10(1):23-34.
82. Trojanowski JQ, LEE VMY. Phosphorylation of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;747(1):92-109.
83. Schneider LS. New therapeutic approaches to cognitive impairment. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998.

84. Arıoğul S. Alzheimer tip demansta risk faktörleri. Ulusal iç hastalıkları kongresi kitabı. 2003:102-105.
85. Tiftikçioğlu Bİ, Tuncay N, Korucuk M, ve ark. Alzheimer demansında vasküler risk faktörleri değerlendirmesi: Klinik Deneyimimiz. Tepecik Eđit Hast Derg. 2012;22(1):53-58.
86. Özşaker E, Demir-Korkmaz F, Dölek M. Acil servise başvuran yaşı hastaların bireysel özelliklerinin ve başvuru nedenlerinin incelenmesi. Türk Geriatri Dergisi. 2011;14(2):128-134.
87. Satar S, Sebe A, Avcı A, ve ark. Yaşı hasta ve acil servis. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;29(2):43-50.
88. Kekeç Z, Koç F, Büyük S. Acil serviste yaşı hasta yatışlarının gözden geçirilmesi. JAEM. 2009;8:21-24.
89. Diker J, Etiler N, Yıldız M, ve ark. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisi: Bir alan çalışması. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2001;2(2):79-86.
90. Haller J, Weggemans RM, Ferry M, ve ark. Mental health: minimal state examination and geriatric depression score of elderly Europeans in the SENECA study of 1993. European journal of clinical nutrition. Jul 1996;50 Suppl 2:S112-116.
91. Ungar L, Altmann A, Greicius MD. Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction. Brain imaging and behavior. Jun 2014;8(2):262-273.
92. Tierney MC, Herrmann N, Geslani DM, ve ark. Contribution of informant and patient ratings to the accuracy of the mini-mental state examination in predicting probable Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society. Jun 2003;51(6):813-818.
93. Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, ve ark. Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment: value of the Mini-Mental State Examination. Archives of family medicine. 2000;9(6):527.
94. Varma GS, Ođuzhanođlu NK, Amuk T, ve ark. Huzurevindeki yaşıllarda depresyon sıklığı ve ilişkili risk etmenleri. Klinik Psikiyatri. 2008;11:25-32.
95. Garcez ML, Falchetti AC, Mina F, ve ark. Alzheimer's Disease associated with Psychiatric Comorbidities. Anais da Academia Brasileira de Ciencias. Aug 2015;87(2 Suppl):1461-1473.

96. Zhao QF, Tan L, Wang HF, ve ark. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. Jan 15 2016;190:264-271.
97. Karcioğlu Ö, Keleş A, Soysal S, ve ark. Acil Serviste 65 Yaş Üzerindeki Olguların Mental Durum Değerlendirmesinde “Kısa Kognitif Muayene” Ve “Kısa Bilişsel Durum” Testlerinin Karşılaştırılması. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*. 2001;8(3).
98. İlhan MN, Maral I, Kitapçı M, ve ark. Yaşlılarda depresif belirtiler ve bilişsel bozukluğu etkileyebilecek etkenler. *Klinik Psikiyatri*. 2006;9:177-184.
99. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, ve ark. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*. May 12 1993;269(18):2386-2391.
100. Xu R, Pi HC, Xiong ZY, ve ark. Hyponatremia and Cognitive Impairment in Patients Treated with Peritoneal Dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Oct 07 2015;10(10):1806-1813.
101. Murea M, Hsu FC, Cox AJ, ve ark. Structural and functional assessment of the brain in European Americans with mild-to-moderate kidney disease: Diabetes Heart Study-MIND. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Aug 2015;30(8):1322-1329.
102. Wei C, Sun B, Gu X, ve ark. [Evaluation and analysis of cognitive function in chronic renal failure patients]. *Zhonghua yi xue za zhi*. Sep 09 2014;94(33):2584-2588.
103. Karadađ B, Çat H, Öztürk AO, ve ark. Acil polikliniğine başvuran ve gözleme alınan hasta profili: Üç yıllık inceleme. *Akad Geriatri*. 2010;2:176-185.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:** Pırıl KOÇAK

**Doğum Yeri-Tarihi:** İslahiye/GAZİANTEP 01.02.1982

**Medeni Durumu:** BEKAR

**Adres:** T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Bağcılar Merkez  
Mahallesi, 6. Sokak, Bağcılar / İstanbul

**Telefon:** 0212 440 40 00

**Faks:** 0212 630 62 62

**E-posta:** drpirilkocak@hotmail.com

**Mezun Olduğu Üniversite:** Erciyes üniversitesi

**Mezun Olduğu Fakülte:** Tıp Fakültesi

**Mezuniyet Yılı:** 2006

**Görev Yerleri:** 112 İl Ambulans Servisi (Eylül 2006 – Ocak 2013)  
Acil Tıp Asistanı - Bağcılar Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi/İstanbul (Eylül 2017- Halen)

**Yabancı Diller:** İngilizce

## Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

**Ad Soyad:**

**Eğitim (yıl):**

**T. Puan:**

**Tarih:**

**Meslek:**

**Yaş:**

**Aktif El:**

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz..... ( )  
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )  
Hangi aydayız ..... ( )  
Bu gün ayın kaçı ..... ( )  
Hangi gündeysiz ..... ( )

- Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )  
Şu an bu binada kaçınca kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

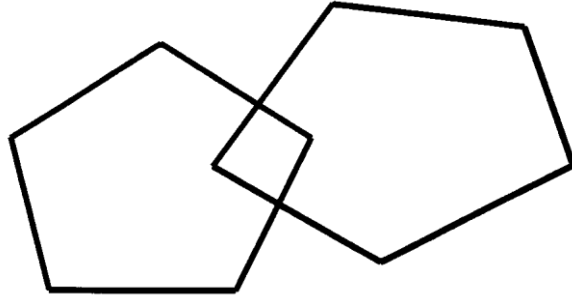
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın  
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )  
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)  
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.  
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.  
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)

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



## Ek 2: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST UYGULAMA KLAVUZU

### BAŞLANGIÇ

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınamazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçim de iç içe geçmiş iki beşgenin çiz- gili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

### UYGULAMA

1. SMMT "Size bazı sorular sormak ve çözmeniz için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeciye bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirle nen şekliyle so- rulması gereklidir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilceği boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldı ğında, görüşmeci "Teşekkür- ler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksi yonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde iş- lem sürmekteyse tamamlanması beklenilir.

### YÖNELİM

1. Hangi günde bulunduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorul-duğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci cevabın doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

### KAYIT HAFIZASI

1. Görüşmeci hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarla- nıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

### DİKKAT ve HESAP

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

### HATIRLAMA

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsenmez.

### LİSAN TESTLERİ

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlelerin tekrarı istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelimesi kelimesine tekrara puan veri- lir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlelerin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. (Toplam puan 1) .
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (nondominant) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir. (Toplam puan 1)
5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbiri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir. (Toplam 1 puan)