

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER KAYA

DANIŞMAN: PROF. DR. S.TEVFİK ECDER

İSTANBUL 2011

Her zaman yanımda olan ve beni benden fazla düşünen anne ve babama, canımdan öte olan kardeşlerime ve asistanlığa başladığımdan beri desteğini hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Fatih Tufan’a teşekkürü borç bilirim.

Bir bilim adamı olarak kendisini örnek aldığım, asistanlığım boyunca kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan ve birlikte yaptığımız çalışmalarda en küçük emeğimizi bile takdir eden tez danışmanım Prof. Dr. Tefik Ecder’e, ayrıca tezimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Haşmet A. Hanağası, Uzm. Psikolog Pınar Uysal ve Uzm. Psikolog Pınar Ünsalan’a ayrıca anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler ve Prof. Dr. Şükrü Palanduz’un şahsında eğitimimize katkıda bulunan tüm öğretim üyelerimize, uzmanlarımıza, çalışma arkadaşlarımıza, hemşirelerimize ve hastane görevlilerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4
HASTALAR VE METOT	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA VE SONUÇ	32
KAYNAKLAR	34

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞINDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

GİRİŞ: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPBH) en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve bu hastalıkta merkezi sinir sistemi dâhil birçok sistemde çeşitli bozukluklar gözlenebilir. Hipertansif olgularda özellikle renin anjiyotensin aldosteron sistemi inhibisyonunun kognitif fonsiyonların korunması konusunda etkili olabileceğine dair güncel veriler yayınlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla ODPBH’nda kognitif fonsiyonlar ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

AMAÇ: Böbrek fonsiyonları korunmuş otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kognitif fonsiyonları değerlendirmeyi amaçladık.

METOTLAR: Böbrek fonsiyonları korunmuş ODPBH olguları ve yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş olgulara uzman nöropsikolog tarafından ayrıntılı nöropsikolojik testler uygulanarak karşılaştırıldı. Tüm olguların eğitim durumları sorgulandı. Kan basıncı, boy ve kilo ölçümü yapıldı. Laboratuar incelemelerinden hemoglobin, MCV, lökosit, TSH, serbest T4, B12 vitamini, folat, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albumin, total protein, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı kaydedildi.

BULGULAR: Kontrol grubundan bir olgu, hasta grubundan yedi olgu çeşitli durumlar nedeniyle çalışma dışı kabul edildi. On dokuz ODPBH olgusu ve 26 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, boy, kilo ve beden kütle indeksi her iki grupta benzerdi. Hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunan CRP dışındaki tüm laboratuar değerleri iki grup arasında benzer bulundu. Mikroalbuminüri kontrol grubundan 1, hasta grubundan 7 olguda tespit edildi ($p<0,05$). Winconsin kart eşleşme testi ve Stroop testinin (spontan düzeltme) sonuçları karşılaştırıldığında hastalar lehine anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Diğer tüm kognitif fonsiyon alanları hasta ve kontrol gruplarında benzerdi.

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına göre böbrek fonsiyonu korunmuş erişkin ODPBH olgularında belirgin bir kognitif bozukluk saptanmamıştır. Ancak ODBPH olgularında kognitif fonsiyonların etkilenip etkilenmediğinin daha kapsamlı ve prospektif çalışmalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. In patients with ADPKD, various disorders can be observed in many organ systems including the central nervous system (CNS). Treatment of hypertension, particularly with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors have been shown to preserve cognitive functions. To our knowledge, cognitive functions were not investigated in patients with ADPKD.

AIM: We aimed to evaluate cognitive functions of patients with ADPKD who have preserved renal functions.

METHODS: Patients with ADPKD who had preserved kidney functions and age, gender and educational status matched subjects were enrolled. All the subjects were examined with detailed neuropsychological tests by experienced neuropsychologists. Blood pressure, height and weight were measured. Laboratory studies including hemoglobin, leukocyte, TSH, free T4, vitamin B12, folate, spot urine microalbumin to creatinine ratio, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, albumin, total protein, C-reactive protein and glomerular filtration rate estimated with Cockcroft-Gault formula were recorded.

RESULTS: One case in the control group and seven cases in the patient group were excluded from the study. Nineteen ADPKD patients and 26 healthy subjects were enrolled. Age, gender, educational status, height, weight and body mass index were similar. All laboratory values were similar between the two groups except CRP which was significantly higher in the patient group than the control group. Microalbuminuria was present in one case in the control group, and 7 patients in the ADPKD group ($p < 0.05$). Stroop Test and Winconsin Card Sorting Test were found significantly better in the ADPKD groups ($p < 0.05$). Patient and control groups were similar regarding all other tests of cognitive function.

CONCLUSION: We could not demonstrate a significant cognitive impairment in adult ADPKD cases with preserved kidney functions. However, more comprehensive evaluation of cognitive functions of patients with ADPKD in prospective studies may provide valuable information.

GİRİŞ

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, en sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olgularının %5-10'undan sorumludur (1).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kardiyovasküler, gastrointestinal ve ürogenital sistem ve merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemde ekstrarenal bulgular görülebilir. İntrakraniyal anevrizmaların sıklığı da ODPBH'da artmıştır ve özellikle bazı ODPBH ailelerinde daha sık görülmektedir. İntrakraniyal anevrizma sıklığı serilerde %4 ile %40 arasında değişmektedir (2-4).

Kardiyovasküler sorunlar, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlarda en sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedenidir (5, 6). Son dönem böbrek yetersizliği ve daha az ilerlemiş kronik böbrek yetersizliği kognitif fonksiyonların bozulmasıyla ilişkilidir (7-16). Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar ile normal populasyon karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonlarda bozulma prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur (17,18). SDBY, kognitif fonksiyonlardan konsantrasyon, hafıza, planlama alanlarını ve belki de tıbbi bakıma katılımını (örneğin; diyet modifikasyonu ve tedaviye uyum gibi) bozabilir (18,19). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kognitif fonksiyonlarda azalmaya yol açabilecek faktörler arasında üremik ensefelopati, diyaliz komplikasyonları, klinik ve subklinik serebrovasküler hastalıklar, anemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve malnütrisyon sayılabilir (20). Kronik böbrek yetersizliğinin derecesi arttıkça kognitif fonksiyonlarda kademeli bir azalma tespit edilmiştir (21). Bir çalışmada hemodiyaliz ile periton diyalizi uygulanan hastalar kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırılmış ve periton diyalizi uygulananlarda kreatinin düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu tespit edilmiştir (22). Hemodiyalize giren SDBY olgularında kognitif fonksiyonların bozulmasında anemi önemli bir risk faktörüdür (21). Eritropoetin tedavisi ile hemoglobin seviyesi artan hastalarda kognitif fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir (23,24). Yaptığımız literatür araştırmasında böbrek fonksiyonları korunmuş ODPBH olgularında kognitif fonksiyonlarının incelendiği bir çalışmaya rastlamadık.

AMAÇ

ODPBH olgularında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş gönüllülerle karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

KİSTİK BÖBREK HASTALIKLARI

Böbreğin kistik hastalıkları kalıtsal, konjenital veya edinsel olabilir; kistler böbrek tubulusları boyunca herhangi bir yerden gelişebilir. Tek ya da basit renal kistler edinsel olup elli yaşından sonra daha sık görülür ve herhangi bir hastalıkla ilişkili değildir. Böbreğin kalıtsal kistik hastalıkları, bir kısmı otozomal dominant ve bir kısmı otozomal resesif geçiş gösteren heterojen bir grup hastalıktan oluşur. Otozomal dominant geçiş gösteren hastalıklar arasında otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tuberoz skleroz kompleksi ve von Hippel Lindau hastalığı sayılabilir. Bunların içinde en sık görüleni otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır.

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, otozomal dominant formda geçiş gösteren sistemik herediter bir hastalık olup en sık rastlanan kalıtsal böbrek hastalığıdır (25). Değişik çalışmalarda 400 ile 1000 canlı doğumdan birinde rastlandığı bildirilmiştir (26,27). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında, böbrek kistleri ve böbrek yetersizliği dışında kardiyovasküler, ürogenital ve gastrointestinal sistem gibi birçok sistemde ekstrarenal bulgular da görülür.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, SDBY olgularının %5-10'undan sorumludur (28). Bu hastalık, eskiden “erişkin” tipte polikistik böbrek hastalığı olarak adlandırılmaktaydı. Son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonucu, bu hastalığın çocukluk yaşlarında, hatta bebeklik dönemi ve intrauterin dönemde bile görülebileceğinin anlaşılması üzerine eski ismi terk edilmiştir ve hastalık geçiş şekli ile (otozomal dominant) anılmaktadır (29, 30).

Epidemiyoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülmekte olup erkek ve kadınlarda eşit oranlarda rastlanır. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının tüm dünyada 12,5 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (1). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedenidir ve Amerika’da SDBY olgularının %4’ünden, Avrupa ve Avustralya’da %8-10’undan, Japonya’da ise %5’inden sorumludur (1).

Türkiye'de otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının prevalansı bilinmemektedir. Buna karşılık, Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre 2009 yılı sonunda Türkiye'de hemodiyaliz tedavisi gören toplam 38604 hastadan %4,7'sinde SDBY nedeninin polikistik böbrek hastalığı olduğu anlaşılmaktadır (31).

Genetik

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı en azından iki farklı gendeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Bunlardan ilki 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) lokalize olan PKD1 (polycystic kidney disease 1) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. İkincisi 4. kromozomun uzun kolunda (4q13-23) lokalize olan PKD2 genindeki mutasyonlarla ortaya çıkar (32-34). PKD1 geni yaklaşık olarak hastaların % 85'inden sorumlu iken, geri kalan kısmın çoğunluğundan PKD2 sorumludur. Seyrek olarak, bu iki geni de taşımayan polikistik böbrek hastalıklı ailelerin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle ayrıca PKD3 geninin varlığına da inanılmaktadır. Fakat bu gen henüz izole edilememiştir (35). Hem PKD1, hem de PKD2 geninde çok sayıda mutasyon tarif edilmiştir. Bu değişik mutasyonlar, hastalıkta değişik fenotiplere yol açabilir. Anormal gen olarak PKD1'i taşıyan hastalarda, PKD2'yi taşıyanlara göre, hastalığın ortaya çıkış yaşı, hipertansiyonun görülmesi ve son dönem böbrek yetersizliğine erişme süresi daha erkendir (36,37). Patolojik geni taşıyanların tamamında böbrek kistleri gelişmektedir (1).

Anormal geni taşıyan ebeveynlerin her bir çocuğuna anormal genin kalıtımla aktarılma ihtimali %50'dir. Hastaların sadece %60'ında ODPBH ile uyumlu aile hikâyesi vardır. Aile hikâyesi olmayan hastaların ebeveynleri mutlaka incelenmelidir. Aile hikâyesinin olmaması spontan mutasyon ya da çevresel veya epidemiyolojik faktörlerin gen ekspresyonunu etkilemesi ile ilişkili olabilir. Diyalize giren hastaların %40-50'sinde edinsel kistik böbrek hastalığının gelişmesi, kist gelişiminde çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu desteklemektedir.

Patoloji

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında boyutları birkaç milimetreden 10 cm veya daha büyük boyutlara kadar değişebilen çok sayıda kist oluşur. Bu kistler nefronun herhangi bir segmentinden gelişebilir. Kistlerin çoğu tek katlı, az diferansiye kolumnar ya da küboidal epitel ile döşelidir. Bu epitel tipik olarak displazi veya premalign özellik göstermez.

Patogenezi

Birer plazma membran proteini olan polikistin 1 ve 2 sırasıyla PKD1 ve PKD2 genlerinin ürünüdür. Polikistin-1, büyük bir ekstraselüler bölümü, 11 transmembran bölümü ve kısa bir sitoplazmik kuyruğu olan bir glikoproteindir (38). Polikistin-1'in hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde görevli bir hücre membran reseptörü olduğu düşünülmektedir. Polikistin-2 ise bir altı transmembran bölümü ve iki intraselüler kuyruğu olan bir glikoproteindir (39). Polikistin-2'nin muhtemelen kalsiyum iyon akışını düzenleyen bir iyon kanalı olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir.

Polikistinler, temel olarak böbrek tubulusları, pankreas ve safra kanallarında eksprese olurlar. Bununla birlikte birçok doku ve hücre tipinde de yer alırlar (40). Gen mutasyonları sonucunda proliferasyon ve apoptoziste artış, anormal sıvı sekresyonu ve farklı bir ekstraselüler matriks oluşması sonucunda kistler meydana gelir (41, 42). Bu değişiklikler sonucunda interstisyel inflamasyon ve ardından da interstisyel fibrozis ve böbrek yetersizliği ortaya çıkar (43). Nefrektomi piyesleri incelendiğinde, belirgin arterioskleroz ve arterioloskleroz görülür; bu da iskemik hasar ve hipertansiyonun tubuler atrofi ve glomerüloskleroza katkıda bulunduğunu gösterir (44).

Kist gelişiminde başlıca 3 faktörün önemli olduğu düşünülmektedir:

- 1- Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu
- 2- Tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu
- 3- Anormal ekstraselüler matriks metabolizması

Tubulus hücrelerinin anormal proliferasyonu:

Polikistik böbreklerde hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki denge bozulmuştur. Yapılan çalışmalar, kistlerin renal tubuluslardan yerel çıkıntı olarak oluşmaya başladığını göstermiştir. Bu çıkıntılar 2 mm çapa ulaştıklarında tübülden ayrılırlar (45). Kist oluşumu ve genişlemesi için epitel hücre proliferasyonunun artmasına ihtiyaç vardır. Kist duvarında hiperplastik polipler ve mikroadenomlar oldukça sık görülen bir bulgudur. Polikistik böbreklerin epitel hücre kültürlerinde aşırı bir üreme potansiyeli olduğu ve c-myc, c-fos, c-jun ve c-ras gibi protoonkogenlerin fazla miktarda eksprese edildiği de gösterilmiştir (43,46). Hücre proliferasyonu ve kistlerin büyümesinde hormonların ve büyüme faktörlerinin de rolünün olduğu anlaşılmıştır. İnsan renal kist sıvısında biyolojik olarak yeterli miktarda epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü ve endotelinin bulunduğu gösterilmiştir.

Otozomal dominant böbrek hastalığında hücre proliferasyonunda artışa ek olarak apoptoziste artış olduğu da gösterilmiştir. Gerek kist epitelinde gerekse de kist gelişiminin

olmadığı normal tubulusların epitelinde apoptozis artışı bildirilmiştir (47). Bu durum normal nefronların apoptozis nedeniyle progresif olarak ortadan kalkabileceğini düşündürmektedir.

Tubulus hücrelerinden anormal sıvı sekresyonu

Hücre proliferasyonu kist oluşmasında gerekli olmakla birlikte yeterli değildir ve buna eşlik eden sıvı sekresyonu da önemlidir. Kist oluşumunun erken döneminde tubuler çıkıntılar glomerüler filtrat ile doludur, fakat kist tübülünden ayrılınca kistlerin içeriği, epitelden lümene doğru olan solüt ve su sekresyonundan kaynaklanır (43). Büyük kistlerin perkütan olarak boşaltıldığı olgularda, kısa sürede kist boşluğunda tekrar sıvı birikiminin olması sekresyonun önemli rolünü göstermektedir. İn vitro koşullarda doğal kist sıvısının ve siklik adenozin monofosfat agonistlerinin sıvı sekresyonuna yol açtığı gösterilmiştir (48). Hücre kültürü çalışmalarında, kist sıvısından in vitro koşullarda renal epitel hücrelerinden sıvı sekresyonunu uyaran “kist aktive edici faktör” adı verilen bir nonpolar lipid izole edilmiştir (49).

Anormal ekstraselüler matriks metabolizması

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, kistlerin bazal membranlarında kalınlaşma gibi yapısal bozukluklar gösterilmiştir (50). Bu morfolojik bulgu ve mitral kapak prolapsusu, karın duvarı fıtıkları ve serebral arter anevrizması gibi diğer ekstraselüler matriks bozuklukları kist oluşumunda ekstraselüler matriksin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (42). Bazal membran komponentlerinin sentez ve metabolizmasındaki anormallikler, özellikle laminin, fibronektin ve tip IV kollajen artışı ve proteoglikanlardaki azalma hayvan modelleri ve insan polikistik böbrek hücre kültürlerinde gösterilmiştir (51). Bu değişiklikler epitel ve bazal membran arasındaki normal iletişimi bozmakta ve hücre bölünmesi, farklılaşması ve polaritesinde düzensizliğe yol açmaktadır.

Özellikle hastalık ilerledikçe renal interstisyum da etkilenmektedir. Hayvan çalışmaları, nefrektomi ve otopsi örneklerinde interstisyel inflamatuvar infiltratlar ve belirgin interstisyel fibrozis gözlenmiştir. Bu konuda aktive fibroblastlar ve inflamatuvar sitokinlerin önemli olduğu düşünülmektedir. İnterstisyel inflamasyon sonrası gelişen skarlaşmanın otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbrek yetersizliğin ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda polikistin 1 ve 2'nin de renal epitel hücrelerinin primer siliyasında bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgu polikistinlerin primer renal siliyada önemli fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir. Primer siliyadaki polikistinler mekanosensör görevi görerek proliferasyon, apoptozis, adezyon ve farklılaşmanın düzenlenmesinde rol alabilir (52).

Tanı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları duyarlı ve özgül değildir. Tanı temel olarak görüntüleme yöntemleri ve soygeçmiş ile konulur. Genetik testler de tanı konmasında faydalıdır, ancak hem zor hem de pahalı olduklarından görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan ve tanı konmasının önemli olduğu durumlarda kullanılırlar.

Klinik pratikte ultrasonografi, kullanımı kolay, yan etkisi az, ucuz ve tanı koymada duyarlı bir araç olduğundan temel tanı yöntemidir. Ayrıca diğer organlardaki kistleri de tespit etmeye imkân verir. Ultrasonografide tipik olarak bilateral çok sayıda kist ile dolu büyük böbrekler tespit edilir. Kistlerin sayısı ve büyüklüğü yaşla arttığı için genç bireylerde tanı konulması daha zor olabilir. Normal popülasyonda görülen basit kistlerin sayısı da yaşla birlikte artış göstermektedir. Günümüzde kullanılan yeni ultrasonografik tanı kriterlerine göre, ODPBH tanısının konması için 15-39 yaş arasındaki bireylerde üç veya daha fazla (tek taraflı veya çift taraflı) böbrek kistinin olması gerekirken, 40 ile 59 yaşları arasında her iki böbrekte en az ikişer kist ve 60 yaş ve üzerinde ise her iki böbrekte en az dörder kist bulunması gerekmektedir (53). Aile anamnezi olan 18 yaşın altındaki bireylerde ise tek bir renal kist bile ciddi şüphe uyandırmalı ve birey görüntüleme ile takip edilmelidir (54). Riskli bireylerde tanının dışlanması için, 30 yaşın üzerinde ultrasonografi ile saptanabilir kist bulunmaması gerekir (53).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yöntemleri de tanı için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu görüntüleme yöntemlerinin daha pahalı olması ve daha çok yan etkilerinin olması nedeniyle ya infeksiyon, kanama ve taş gibi ultrasonografinin yetersiz kalabileceği komplikasyonlardan şüphelenildiği zaman ya da genç bireylerde tanı konması önemli olduğu zaman kullanılmaları daha uygundur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MR görüntülemesi ile böbrek parenkim ve kist hacimlerinin ölçülmesinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşmeye başlamadan önce hastalık progresyonunu öngördürebileceği gösterilmiştir (55).

Ayırıcı tanıda birlikte renal kanserin görülebildiği von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), bazı cilt bulguları ve nörolojik bulguların da eşlik ettiği tuberoz skleroz ve daha erken yaşlarda ortaya çıkan ve daha hızlı bir seyir gösteren otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı bulunur.

Klinik belirti ve bulgular

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı bireyler arasında çok değişken bir seyir gösterebilir. Her ne kadar PKD1 mutasyonunun söz konusu olduğu hastalarda hastalık ve komplikasyonları PKD2 mutasyonuna sahip hastalara göre daha erken gelişse de, her iki hastalıkta da aile içinde bile belirgin bir heterojenite vardır. Aynı aileden bir hasta yaşlılık dönemine kadar asemptomatik kalabilirken, diğer bir aile üyesi büyük böbrekler ve hipertansiyon ile doğabilir (56). Görülen diğer renal bulgular arasında, idrarı konsantre etme yeteneğinde azalma, sitrat ekskresyonunda azalma ve hipertansiyon sayılabilir. Hastalığın semptom ve bulguları Tablo 1’de; rastlanan ekstrarenal bulguları ise Tablo 2’de sıralanmıştır.

Tablo 1. Semptom ve Bulgular

Sırt ve yan ağrısı
Hipertansiyon
Makroskopik hematüri
Renal konsantrasyon bozukluğu
Palpe edilebilir böbrekler
Hepatomegali
Sistolik üfürüm veya klik
Mikroskopik hematüri
Piyüri
Proteinüri
Hipositratüri
Nefrolitiazis
Kronik böbrek yetersizliği

Tablo 2. Ekstrarenal Bulgular

Karaciğer kistleri
Dalak kistleri
Pankreas kistleri
Seminal vezikül kistleri
Over kistleri
Testis kistleri
Prostat kistleri
Araknoid membran kistleri
Sol ventrikül hipertrofisi
Karın duvarı fıtıkları
Mitral kapak prolapsusu
İntrakraniyal anevrizmalar
Kolon divertikülleri
Konjenital hepatik fibroz
İntrakraniyal arteriyel dolikoektazi
Spontan vertebral veya koroner arter diseksiyonları
Karın duvarı fıtıkları

Sırt ve yan ağrısı

Hastaların en sık başvuru şikayeti sırt ve yan ağrısıdır. Genellikle böbrek kapsülünün gerilmesine bağlı olduğu düşünülen kronik ve künt tarzda bir ağrı olması beklenir. Akut olarak ortaya çıkan ağrılar ise daha çok kist içine kanama, infeksiyon ve taşa bağlı kolik gibi durumları düşündürmelidir.

Makroskopik hematüri

Kistlerin muhtemelen üriner kanala rüptürü sonucunda oluşan makroskopik hematüri hastaların ortalama %40-50'sinde en az bir kez gelişir. Makroskopik hematüri atakları ortalama 2-7 gün kadar sürer ve istirahat ile kendiliğinden geriler (57).

Üriner sistem taşları

Üriner sistem taşı sıklığında artış söz konusudur. Bu durum kistlerin toplayıcı sisteme oluşturduğu basıya ve bazı çalışmalarda otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında saptanan hipositratri, hiperoksalüri ve hiperürisemi nedeniyle olabilir.

Üriner sistem infeksiyonları

Üriner infeksiyonlar otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan kadınlarda %60-70, erkeklerde ise %20 oranında görülür (58). Tablo sıklıkla basit sistittir, ancak piyelonefrit ve kist infeksiyonu gibi birbirinden ayrımı zor olabilen ciddi infeksiyonlar da görülebilir. Her ikisi de ateş ve yan ağrısı ile başlasa da kist infeksiyonunda başlangıç daha yavaş seyirlidir, ateş daha düşük derecede olabilir ve idrar kültüründe üreme olma ihtimali daha düşüktür. Bununla birlikte her iki durumda da kan kültürlerinde genellikle üreme olur (59).

Hipertansiyon

Hipertansiyon hastalığının erken ve klinik olarak çok önemli bir bulgusudur. Hastalarda genellikle daha böbrek disfonksiyonu gelişmeden çok önce gelişebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ebeveynleri hipertansif olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında hipertansiyon gelişme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (60). Bu nedenle hipertansiyonun daha erken saptanması ve tedavi edilmesi için böyle hastaların yakın takibe alınmaları gerekmektedir. Böbrekteki yapısal anormalliklerin hipertansiyonla olan ilişkisi, bu hastalıkta renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun hipertansiyon gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir (61-63). Güncel bir çalışmada otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında böbreklerdeki kist ve dilate tubuluslarda renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II tip 1 reseptörü ve anjiyotensin II peptidinin bulunduğu gösterilmiştir (61). Renin anjiyotensin sisteminin aktive olduğu, hipertansif olup böbrek fonksiyonları normal olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında, esansiyel hipertansif hastalara göre plazma renin aktivitesinin anlamlı olarak artmış olduğunun saptanması ile gösterilmiştir (64). Ayrıca otozomal dominant polikistik böbrek hastalarına ACE inhibitörü verilmesinin kontrollere göre renal vasküler dirençte daha fazla azalmaya ve renal plazma akımında daha fazla artışa yol açtığı da bildirilmiştir (64). Bununla birlikte RAAS aktivasyonu kist büyümesinde hızlanmaya da neden olabilir (63). Bu da bir kısır döngüye yol açabilir. Otozomal dominant polikistik böbrek

hastalığında, hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler arasında, sempatik aktivite artışı, endotelin sisteminde aktivasyon ve nitrik oksit sentezinde azalma sayılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, böbrek fonksiyonları bozulmamış normotansif ve hipertansif otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında endotel disfonksiyonu ve karotis intima media kalınlığında artış olduğu tespit edilmiştir (62). Bu da aterosklerozun hastalığın çok erken dönemlerinde başladığını düşündürmektedir.

Ekstrarenal bulgular

En sık ekstrarenal bulgu karaciğer kistleridir ve hastaların yaklaşık olarak yarısında görülür. Safra kanallarından gelişen bu kistler böbrek kistlerine göre daha ileri yaşlarda görülür ve kadınlardaki karaciğer kistleri benzer yaştaki erkeklere göre daha çok sayıda ve daha büyüktür (65). Bu durum özellikle çok doğum yapmış kadınlar için geçerli olduğundan östrojenin karaciğerdeki kist gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (65). Karaciğer kistlerinin sayısı ve boyutları artış gösterse de, böbrekte olduğu gibi parenkimi bozmaz ve karaciğer fonksiyonlarını etkilemez (66). Bununla birlikte kist enfeksiyonu ve kist içine kanama gibi komplikasyonlar görülebilir ve kist basısına bağlı olarak tıkalı sarılık, portal hipertansiyon ve Budd-Chiari sendromu ile karşılaşılabilir (1).

Böbrekler ve karaciğer dışında kist görülebilen diğer yerler arasında pankreas, overler, testisler, seminal veziküller, prostat, dalak ve araknoid membranlar sayılabilir (1). Bu kistler genellikle selim karakterlidir ve önemli sorunlara yol açmaz.

Sol ventrikül hipertrofisi, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında sık görülen, kan basıncı yüksekliği ile korelasyon gösteren ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kötü prognostik özelliği olan bir durumdur. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü kullanıldığında normalde bulunması gereken geceki kan basıncı düşüşünün, genç normotansif otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında bile azaldığı ve bunun sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (67).

İntrakraniyal anevrizmaların sıklığı da otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında artmıştır ve özellikle bazı ODPBH ailelerinde daha sık görülmektedir. Hastaların %5-10'unda görülebilen bu anevrizmalar genellikle küçük çaplardadır ve rüptür riskleri düşüktür. Günümüzde tüm hastaların rutin olarak taranması önerilmemektedir. Hastada veya ailesinde geçirilmiş intrakraniyal anevrizma rüptürü hikâyesi varsa veya yüksek risk grubundaki bir meslekte (örn. pilot) çalışma söz konusu ise kraniyal MR ile görüntüleme önerilir (68,69).

Özellikle kasık fıtığı olmak üzere karın duvarı fıtıklarının da otozomal dominant polikistik böbrek hastalığındaki sıklığı artmıştır. Bu durum herhangi bir yaşta görülebildiği ve böbrek boyutundan bağımsız olduğu için basitçe karın içi basınç artışına bağlanamaz.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında sık görülen ekstrerenal bulgulardan biri de kolon divertikülleridir. Divertiküller özellikle hemodiyaliz tedavisi gören ve böbrek nakli geçirmiş olan polikistik böbrek hastalarında görülür (1). Bununla birlikte bazı çalışmalarda kolon divertiküllerinin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında kontrol grubuna göre daha sık olmadığı tespit edilmiştir (70,71).

Hastalığın seyri ve tedavisi

Hastaların yaklaşık yarısında 58 yaşına kadar ve %23'ünde 70 yaşına kadar SDBY gelişmez (71,72). Kötü prognozla birlikte olan durumlar arasında hipertansiyon, sol ventrikül kütlelerinde artış, erkek cinsiyet, tanı yaşının erken olması, üç ve üzerinde gebelik, aşıkâr hematüri atakları, böbrek hacmi, böbrek yetersizliğinin erken gelişmesi, etkilenmemiş ebeveynde 60 yaşından önce ortaya çıkan hipertansiyon ve erkeklerde üriner sistem infeksiyonu sayılabilir (72-74). Ultrasonografi ile ölçülen böbrek hacminin ve takipte böbrek hacmindeki büyüme hızının glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile güçlü bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (75).

Hastalığın takibinde kan basıncı ve proteinürinin kontrol altına alınması önemli yer tutmaktadır. Hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sıkı kan basıncı kontrolü ve RAAS inhibisyonu önerilmektedir (76).

Deneyisel çalışmalarda tirozin kinaz inhibitörleri, rapamisin ve vazopressin V2 reseptör antagonistleri ile kist büyümesinin veya gelişiminin önlenemediği tespit edilmiştir (77-80). Bu bulgular gelecekte toksisitesi daha az olan antiproliferatif ve antiinflamatuvar tedaviler geliştirildiğinde SDBY'ne gidişin belirgin olarak azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Kan basıncının özellikle riskli bireylerde iyi kontrol edilmesi, infeksiyonların geciktirilmeden tedavi edilmesi, nefrotoksik ajanların kullanılmasından kaçınılması ve birey bazında aşıkâr hematüriye neden olan aktivitelerin kısıtlanması önerilmektedir. Ayrıca hasta ve hasta ailelerinin hastalık hakkında daha iyi bilgilendirilmesi de önemlidir.

KOGNİTİF İŞLEVLER

Kognitif işlevler algı, hafıza, öğrenme, düşünme, dikkat, dil, görsel-mekansal becerileri içine alan zihinsel yeteneklerdir.

YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Yürütücü işlevler terimi genellikle birden fazla kognitif sürecin işletilmesi gerektiği durumları kapsar. Herhangi bir davranışa başlarken planların geliştirilmesi ve uygun yanıt dizilerinin seçilip zamanlamasının yapılması gerektiğinde yürütücü işlevlere gereksinim vardır. İsteklilik, planlama, organizasyon, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, basit ve karmaşık zihinsel izlemeler, zihinsel esneklik, problem çözme, dikkatin yöneltmesi ve sürdürülmesi, uygunsuz yanıtların inhibisyonu, sözel akıcılık, yürütücü işlevlerin parçalarıdır. Planlama, soyutlama, zihinsel esneklik daha çok dorsolateral prefrontal sistemle ilişkilendirilirken, enterferansa direnç daha çok orbitofrontal sistemin güdümündedir.

Dikkat ve dikkatin sürdürülmesini de içine alan karmaşık zihinsel izlemeler yürütücü işlevlerin en önemli parametrelerinden biridir.

BELLEK

Bellek, depolama, saklama, yenileri ile birleştirme, hatırlama işlevlerini yerine getiren bir özelliktir. Algılama, dikkat, uyarının içeriği ve süresi gibi etmenlere bağlıdır. Yeni bilginin öğrenilmesi, o bilginin belleğe kaydedilmesi sürecini de başlatır. Hatırlama ise bilince çıkarabilme ve sözel olarak ifade edebilme yeteneğini gösterir (81-83).

GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER

Görsel mekânsal işlevler (vizyospasyal işlevler), uzaydaki objelerin pozisyonlarını ayırt etmeyi, bu objeleri uygun mekân çerçevesi içinde birleştirmeyi, bu tür mekânlarla ilgili kavramları gerektiren mental işlemleri yerine getirebilmeyi içermektedir (83).

Manipülasyon gerektirmeyen testler sağ görsel-algısal testler olarak adlandırılır ve sağ hemisferin posteriyor yapılarının bütünlüğüne daha fazla bağlıdırlar. Buna karşılık küp desenleri, şekil kopyalama gibi manipülasyonu da içeren görevler, görsel algının yanı sıra belli bir planlama ve organizasyonu da gerektirdiklerinden hemisferin frontal yapılar da dahil önden arkaya daha geniş bir katılımıyla yerine getirilirler ve görsel-yapılandırma ödevleri olarak da isimlendirilirler (84).

NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

Nöropsikoloji, zihinsel işlevlerin ve davranışların beyinle ilişkisini inceleyen bir bilimdir. Hastaların hangi bilişsel yetilerin etkilendiğini bir takım testlerle tespit etmeyi

hedefler. Nöropsikolojik test, bir testörün sözle, yazıyla ya da hareketle ifade ettiği yönergeyi hastanın yine sözle, yazıyla ya da hareketle yanıtladığı bir testtir. Test değerdendirilmesinde hastanın yanıtları kadar testörün, hastanın yanıtları sırasında sergilediği davranışlar hakkındaki gözlemi de değerdendirilir.

1.1. NÖROPSİKOLOJİK BATARYA

Bu çalışmada bataryayı oluşturan testler (Tablo 3) ve değerdendirdikleri kognitif işlevler aşağıda sıralanmaktadır (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler

Testler

Bellek

California Sözel Öğrenme Testi

Saat çizimi

Şekil kopyalama

Dikkat

- Sayı Menzili Testi

- Görsel bellek

Görsel Mekânsal İşlev Testleri

- Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

- Benton Yüz Tanıma Testi

Yürütücü İşlevler

- Wisconsin Kart Eşleme Testi

- Sözel Akıcılık Testi

- Stroop Testi

Affekt Değişikliklerinin Değerdendirilmesi

- Beck Depresyon Ölçeği

Tablo 4. Nöropsikolojik Testler ve İlgili Olduğu Beyin Alanları

Test Adı	İlgili Beyin Alanı	İlgili Olduğu Fonksiyon
• Sözel Bellek Süreçleri Testi	• Temporal Lob	• Sözel Hafıza
• Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	• Sağ Hemisfer • Sağ Pariyetal Lob	• Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon
• Benton Yüz Tanıma Testi	• Oksipital Lob	• Görsel-Mekânsal Algılama • Oryantasyon
• Wisconsin Kart Eşleme Testi • Saat çizme testi	• Frontal Lob	• Çalışma Belleği • Akıl Yürütme • Kavramsallaştırma • Soyut Düşünme • Karmaşık (Yönetici) • Dikkat • Özellik Belirleme • Persevasyon • Planlama
• Stroop Testi	• Frontal Lob	• Odaklanmış Dikkat • Tepki İnhibisyonu • Bozucu Etkiye Direnç • Bilgi İşleme Hızı
• Kategori Adlandırma Testi	• Prefrontal Lob	• Yürütücü İşlevler • Dikkati Sürdürme
• Sözel Akıcılık Testi	• Sol Frontal Lob	• Yürütücü İşlevler • Dikkati Sürdürme • Karmaşık Dikkat İşlevleri
• Sayı Menzili Testi	• Frontal Lob • Limbik Sistem • Temporal Lob	• Öğrenme • Kısa Süreli Bellek

BELLEK

California Sözel Öğrenme Testi

California sözel öğrenme testi (CSÖT), Delis ve arkadaşları tarafından 1987’de sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek için geliştirilmiştir (85). CSÖT diğer sözel bellek testlerinden farklı olarak çok sayıda bilişsel sözel bellek unsurun incelemeye olanak sağlar. Test, alışveriş listesi formatında gösterilmiş olan dört kategoriye (4 meyve, 4 bitki ve baharat, 4 giyim eşyası, 4 alet) bölünmüş 16 kelimeden oluşmaktadır. Bu liste hastaya 5 kez okunduktan sonra listedeki maddeleri hatırlaması istenir. Daha sonra ikinci bir liste okunur ve ardından ilk listeye geri dönülür. 16 kelimelik iki alışveriş listesinin sunumuna ek olarak kısa gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama, geri çağırmaı kolaylaştıran kategori olan ipucu ile hatırlama, ayrıca tanıma denemesi için 44 kelimelik bir listenin okunmasını içerir (85).

CSÖT; belleğe ek olarak öğrenmeyi, hatırlama (kısa ve uzun dönemli geri çağırma) stratejilerini ve çeldirici seçeneklerin arasında hedefi tanımayı da değerlendirir. Çalışmamızda bu testin değerlendirilmesinde; ilk denemedeki doğru sayısı, karışma sayısı (yani hedef listede olmayan yanıtlar), semantik kümelenmelerin sayısı (örneğin; meyveler, aletler gibi) kısa gecikmeli ipucuyla hatırlama, uzun pozitiflik, eksik kalan kelime sayısı ve ayrımlanabilirlik katsayısı (hedef kelimelerin yanlış pozitifler arasında ayırt edilmesi) değerlendirildi.

DİKKAT

Sayı Menzili Alt Testi

WMS-R, 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş olan Wechsler Bellek Ölçeği’nin 1987’de yeniden düzenlenmiş formudur (86). WMS-R 13 tane alt testten oluşur ve sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve konsantrasyon alanlarında değerlendirmeler yapmamıza olanak sağlar.

WMS-R testlerinin sayı menzili alt testleri basit dikkatin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden müteşekkildir. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur. Düz sayı menzilinde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Ters sayı menzilinde ise, hasta söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlamak zorundadır. Hasta, aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Her iki bölüm için de deneğin iki kez arka arkaya başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı sayı menzili oluşturur. Normal bireylerde alt sınır genellikle 6

ileri ve 4 geri olarak kabul edilir (87-89). Her iki bölümün puanlaması aynı şekildedir. Denek her bir denemden başarılı olduğunda bir puan verildi. İleri ve geri sayı menziline her birinden alabileceği maksimum puan on ikidir. En az 5-4 puan kadar basit dikkat normal kabul edilir. Sayı menzili testini, Öktem, Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menziline dikkat testi, geriye doğru sayı menziline ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (89). WMS-R testi normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (90).

GÖRSEL MEKANSAL İŞLEVLER

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978’de geliştirilmiştir (91).

Görsel-mekansal algılamayı ve yönelim algısını ölçtüğü düşünülmektedir. Görsel-mekansal algılama; nesneleri tanıma, adlandırma, yön algısı, yönelim ve mekanla ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini kapsar. Yönelim, görsel bir uyarıcı örüntüsü içindeki öğeleri algılama, bunları düzenleme yeteneğidir. Görsel mekansal algılama ve yapılandırma işlevlerinde sağ hemisfer baskındır. Benton (1983) bu testteki performansın özellikle sağ hemisfer posterior bölgelerinde hasar bulunan hastalarda bozulduğuna dikkat çekmektedir (92).

Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testinde hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin hangisiyle tam açısal özellik taşıdığını tespit etmesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Hasta bu alıştırma denemelerinden en az ikisini hatasız yaparsa asıl teste devam edebilir. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir (88-90).

Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi’nin Türk örneklemelerde norm çalışması BİLNOT bataryası projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir (90).

Benton Yüz Tanıma Testi

Benton Yüz Tanıma Testi 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra Levin, Hamser ve Benton 54 cevap maddesi içeren uzun formun yanı sıra 27 maddeden oluşan kısa bir form da geliştirmişlerdir (92).

Yüz Tanıma Testi oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır. Burada hastaya önce bir insan yüzü gösterilir. Bu fotoğrafın aynı anda gösterilen 6 farklı kişinin fotoğrafından aynı olan bir tanesi ile eşleşmesi istenir. Testin ilk 6 itemi kolaydır. Daha sonra yine hastaya bir insan yüzü gösterilerek kendisine aynı anda gösterilen 6 fotoğraftan aynı kişinin farklı profillerdeki 3 fotoğrafı ile eşleşmesi istenir. Toplam doğru cevap sayısı hesaplanır. Kısa form uzun forma dönüştürülür ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanarak puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir. 39 puanın altı bozuk olarak değerlendirilir (93). Benton Yüz Tanıma Testi'nin normatif verileri ülkemizde bir psikoloji yüksek lisans tezi kapsamında toplanmıştır (94).

DİL İŞLEVLERİ

Boston Adlandırma Testi

Test, Kaplan ve arkadaşları tarafından 1978 yılında 85 maddelik bir form halinde yayınlanmıştır. 1983 yılında bu form 60 maddeye indirilmiştir. Testin amacı resimlenmiş nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir (95).

Test çok iyi bilinen nesnelerden giderek zor tanınabilir nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Hastadan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Doğru tanınanlar 1 puan olarak not edilir. Çalışmamızda 31 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır ve maksimum puan otuz birdir. Boston Adlandırma Testi'nin kısa versiyonun normatif çalışmaları Öktem ve arkadaşları tarafından halen yapılmaktadır.

YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi, 1948 yılında Grant ve Berg tarafından geliştirilmiştir. Heaton testi gözden geçirmiş ve teste son şeklini vermiştir (96). Heaton ve arkadaşları tarafından, 1993'te WCST' nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır (97). Uygulamada ve literatürde WCST'nin neyi ölçmekte olduğu ile ilgili birçok görüş vardır. Milner klasik bir çalışmasında kavram oluşturma ve soyut irdeleme yeteneğini ölçtüğünü öne sürmüştür (98). Bu bakımdan kavram oluşturmak, bir kavramı oluşturan ve onu temsil eden özelliklerin soyutlanmasıdır. Soyut irdeleme ise mantık kuralları çerçevesinde düşünme,

problem çözme ve sonuçlara varmadır (99). Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin değerlendirdiği beynin yürütücü işlevleri; planlama, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, akıl yürütme, stratejileri oluşturma ve iptal etme yeteneği, zihinsel esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisidir. Aynı zamanda dikkatini sürdürebilme ve karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir. Bu testte, deneğin önünde sırasıyla dizilmiş kırmızı bir üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire vardır. Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde 2 tane 64 karttan oluşan deste vardır. Deneğin yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken deneğe neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemektedir. Deneğin yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Deneğin, testörün verdiği geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir. Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (90).

Sözel Akıcılık Testi

Karmaşık dikkat işlevlerinin (akıcılık ve zihinsel geri getirme) değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Dikkatin sürdürülmesi için gerekli beyin yapılarının fonksiyonları hakkında bilgi verir. Bunu sağlayan frontal lobta yer alan prefrontal kortektir.

Burada hastadan önce bir dakika boyunca belli bir kategoriden kelimeler söylemesi beklenir (100,101). Örneğin hastadan bir dakika boyunca önce hayvan isimlerini daha sonra yine aynı sürede bir meyve ve bir insan ismi söylemesi istenir. Değerlendirmede hastanın söylediği kelime sayısı ve perseverasyonlar dikkate alınır. Yaş ve eğitim durumuna göre puanlar hesaplanır. Normal bir insan söylediği hayvan ismini tekrar söylemeden ve farklı hayvan kategorileri arasında dolaşarak en az dakikada 20-22 hayvan adı sayabilir. Testteki normal sayıdaki kelime sayısı, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Hastanın belli bir sayıda kelime üretememesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi, 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretilip sonraki 45 saniyede giderek daha az sayıda kelime üretmesi hastada dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Frontal lob lezyonlarında yaygın zihinsel yavaşlama ve yanıt süresinde gecikme gösterilebilir. Sözel Akıcılık Testi Türkçe'de K, A, S harfleriyle uygulanmaktadır. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanmıştır (102).

Stroop Testi

McKeen Cattell nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığını ilk olarak keşfetmiştir. Olayın temelde bir “renk-kelime bozucu etkisi” olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir (103).

Daha sonraları testin çeşitli versiyonları geliştirilmiştir. Stroop Testi, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (93). Stroop Testi, değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, cevabı bastırıp istenilen cevabı verebilme becerisini ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlı olup uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir (89,93,102). Hastadan, birinci aşamada renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada ise renkli kelimeleri okuması istenir. Hastada, okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, son aşamada renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte olduğunu söylemesi istenir. Test puanlanırken, yanlışlar, spontan düzeltmeler ve süre kayıt edilir. Yaş ve eğitim düzeylerine göre puanlar hesaplanıp düzeltilir. Çeldiricilerle baş edemeyen, enterferansa direnci düşük ve kontrol etme gücü yaşıyan hastalar son aşamada rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Süre farkı yüksek olur, hataların ve spontan düzeltmelerin sayısı fazlalaşır. Bu durumda, kişinin dikkatinin kolay çelinebilir durumda olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük yaşadığını gösterir (90).

AFFEKT DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beck Depresyon Ölçeği

Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Türkiye’de Buket Teğin tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (104). Ölçek 21 kategoriden oluşur: duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içe dönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı (105). Hastadan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi dört seçenek içerisinde kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır.

Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir (106).

Saat çizme testi

Bilişsel işlevlerin planlama bölümünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Hastaya çapı 8 cm'den aşağı olmayan kaba bir daire çizip vererek bunu büyük bir saat olarak kabul edip rakamlarını da kendisinin yerleştirmesi ve saatin örneğin 11:10'u göstermesi istenir. Puanlama 0 ile 5 arasında yapılır. En iyi puan 5 en kötü puan 0 olarak belirlenir (107).

HASTALAR VE METOT

Erişkin ODPBH hastaları ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından eşleştirilmiş gönüllülerin çalışmaya alınması planlandı. Tablo 5’de belirtilen kognitif fonksiyonları etkilemesi muhtemel hastalıkları olanların çalışmaya alınmaması planlandı.

Tablo 5. Çalışmadan dışlama kriterleri

Kognitif fonksiyonları bozacak organik durumlar (hipotriodi ve B12 vitamini eksikliği)
Böbrek yetersizliği (kreatinin > 1,5 mg/dl, veya GFR: <60 ml/dak.)
Depresyon Beck Depresyon Envanterinden 12'nin üstünde puan almış olmak
Belirgin anemi (Hb < 10 g/dl)
Komplikasyonlu diyabet varlığı (diyabetik retinopati, diyabetik nöropati veya diyabetik nefropati varlığı)
Serebrovasküler hastalık hikayesi
Miyokard infarktüsü hikayesi
Ciddi kafa travması öyküsü
Alkolizm
Belirgin obsesif-kompulsif bozukluk
Mental gerilik
KontROLSÜZ hipertansiyon

Çalışmaya katılan tüm olgularda hipertansiyon ve diyabet varlığı, sigara ve alkol kullanım anamnezleri, kullanmakta oldukları ilaçlar ve soygeçmişte demans varlığı sorgulandı. Olguların eğitim durumlarının sorgulanması; kan basıncı, boy ve kilo ölçümlerinin yapılması planlandı. Laboratuvar incelemelerinden hemoglobin, MCV, lökosit, TSH, serbest T4, B12 vitamini, Folat, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, total kolesterol, albumin, total protein, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve Cockcroft Gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı kaydedildi.

Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Bilimleri Bölümü’nde çalışmakta olan uzman nöropsikolog tarafından tüm olgulara kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla Tablo 6’de belirtilen testler uygulandı. Her test için kullanılan bileşenler Tablo 7’de belirtildi.

Tablo 6 Çalışmada kullanılan kognitif testler ve amaçları

Testin Adı	Amaç
California Sözel Öğrenme Testi	Sözel Bellek performansı
Wisconsin Kart Eşleme Testi	Karmaşık dikkat Özellik belirleme Perseverasyon Çalışma belleği Yönetici işlevler Kavrasallaştırma Soyut düşünme
Beck Depresyon Envanteri	Depresyon belirtisi ölçeği
Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	Görsel-mekansal algılama
Benton Yüz Tanıma Testi	Görsel-mekansal algılama
WMS-Görsel Üretim Testi	Görsel bellek performansı
WMS R Sayı Menzili (ileri ve geri)	Basit dikkat Karmaşık dikkat Çalışma belleği
WMS III Mental Kontrol	Karmaşık dikkat
Boston Adlandırma Testi	Adlandırma becerisi
Semantik ve harf akıcılık Testi	Karmaşık dikkat Sözel akıcılık
Stroop Testi	Odaklanmış dikkat Tepki ketlemesi Bozucu etkiye direnç Bilgi işleme hızı
Saat Çizimi	Frontal planlama becerisi
Şekil Kopyalama	Görsel-mekansal yapılandırma

Tablo 7 Kognitif testlerin bileşenleri

Testin Adı	Amacı
California Sözel Öğrenme Testi	1-uzak gecikmeli serbest hatırlama (UGSH) 2-uzak gecikmeli ipucuyla hatırlama (UGİH) 3-uzak gecikmeli tanıma (UGT)
Wisconsin Kart Eşleme Testi	1-Tamamlanan kategori sayısı
Beck Depresyon Envanteri	14 puan üstü depresyon kabul edildi.
Benton Testi	1-Benton Yüz Tanıma Testi 2-Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
Şekil kopyalama	1-iki boyutlu 2-Üç boyutlu
WMS-Görsel Üretim Testi	1-Uzun süreli puan 2-Tanıma
WMS R Sayı Menzili	1-ileri sayı menzili 2-geri sayı menzili
WMS III Mental Kontrol	1-Aylar geri 2-3 ekleyerek 3-20 den geri 4-Hafta günleri
Boston Adlandırma Testi	1-Toplam item 2-kendiliğinden
Semantik ve harf akıcılık Testi	1-Hayvan adet 2-KAS Toplam
Stroop Testi	1-Spontane düzeltme 2-Süre farkı
Saat Çizimi	5 puan

İstatistik analiz

İstatistik hesaplamalar için “SPSS version 15 for Windows” programı kullanıldı. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında cinsiyet, sigara ve alkol içme oranlarının karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi ve dağılımı normal olan parametreler Student’s t-testi ile, dağılımı normal olmayan parametreler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Veriler; ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi; 0,05’in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılmayı kabul eden 27 ODPBH olgusu ile 26 gönüllü değerlendirildi. Kontrol grubunda 1 olgu B12 vitamin eksikliği olması nedeniyle çalışma dışı kabul edildi. ODPBH grubundan 4 olgu kreatinin değerinin $>1,4$ mg/dl olması, 1 olgu derin anemi ve kontrolsüz diyabet, 1 olgu mental gerilik, 1 olgu hipotiroidi ve 1 olgu depresyon saptanması nedeniyle çalışma dışı kabul edildi. 25 kontrol ve 19 ODPH olgusu çalışmada değerlendirildi. Her iki grupta yaş, cinsiyet, eğitim durumu, boy, kilo ve vücut kütle indeksi benzerdi (Tablo 8). Laboratuvar değerlerinden ALT düzeyi kontrol grubunda, CRP düzeyi ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 9). Mikroalbüminüri kontrol grubunda 1 olguda, hasta grubunda 7 olguda tespit edildi ($p=0,012$). Hasta grubunda 11 olguda hipertansiyon, 2 olguda ise hipertansiyon ve diyabet, 1 olguda da kontrol altında hipotiroidi vardı. Kontrol grubunda 4 olguda hipertansiyon, 1 olguda gebelik, 1 olguda kontrol altında hipotiroidi mevcuttu.

Hasta grubundaki hipertansif odulardan beşi antiyotensin reseptör blokleri, altısı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, biri beta bloker tedavisi kullanmaktaydı. Bir olgu antihipertansif tedavi kullanmıyordu. Kontrol grubundaki hipertansif olgulardan ikisi beta bloker, biri indapamid kullanmaktayken, biri antihipertansif tedavi almıyordu.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (yıl)	43,5±9,15	45,4±9,81	0,51**
Cinsiyet (%E/%K)	50/50	52/48	0,89*
Boy (m)	1,67±0,09	1,67±0,08	0,96**
Kilo (kg)	78,26±13,76	77,08±13,8	0,78**
Vücut kütle indeksi (kg/m^2)	27,93±4,51	27,48±4,81	0,75**
Sigara içme oranı (%)	17,4	26,3	0,39*
Alkol (%)	0	4,3	0,35*
Eğitim süresi (yıl)	7,85±5,09	10,20±4,59	0,11***

*x², **Student T testi, ***Mann Withney U testi

Tablo 9. Laboratuvar değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
TSH (mIU/ml)	1,78±0,8	1,94±0,7	0,53**
FT4	15,89±1,5	14,6±1,8	0,019**
B12 (mg/dl)	401,23±195,2	352,14±130,6	0,33**
Folat	9,38±2,1	8,90±2,8	0,54**
Kreatinin	0,95±0,2	0,86±0,1	0,13**
Lökosit	7,05±1,2	7,01±1,9	0,92**
Hemoglobin	13,41±1,3	13,61±1,3	0,62**
Albumin	4,55±0,2	4,46±0,3	0,35**
Protein	7,17±0,4	6,98±0,4	0,32**
ESH	15,30±12,3	10,73±5,9	0,18**
AST	17,78±4,9	19,70±5,3	0,31**
ALT	16,64±5,8	22,50±7,8	0,027**
LDL-K	123,31±30,3	127,13±33,9	0,70**
HDL-K	50,68±8,7	49,30±11,1	0,65**
Kolesterol	197,30±33,1	202,47±32,2	0,60**
Trigliserit	115,7±37,9	112,31±45,4	0,79**
Glukoz	91,1±9,3	88,87±10,3	0,47**
CRP	3,35±2,2	1,67±1,5	0,035**
CG-GFR	106,15±27,54	111,95±34,63	0,55**

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, FT4: serbest T4, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AST: As-partat aminotransferaz, ALT: alanin amino transferaz, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP:C reaktif protein, CG-GFR: Cockcroft Gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı, AD: istatistiksel olarak anlamlı değil.

Student T testi, *Mann Withney U testi

Uygulanan nöropsikolojik testler arasında; dikkat, kısa süreli bellek, sözel öğrenme ve sözel bellek işlevlerini değerlendirmek için tercih edilen WMS-R Sayı Menzili Testi ve CSÖT' ün sonuçları değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo10 ve 11)

Tablo 10. California Sözel Öğrenme Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
UGSH	9,9±3,38	10,48±2,96	0,54*
UGİH	10,8±2,4	10,4±3,01	0,63*
UGT	13,8±1,24	14,24±1,3	0,25*

UGSH: uzak gecikmeli serbest hatırlama, UGİH: uzak gecikmeli ipucuyla hatırlama, UGT: uzak gecikmeli tanıma, *Student T testi

Tablo 11. WMS R Sayı Menzili Testi

	Hasta grubu (N:20)	Kontrol grubu (N:25)	P
İleri sayı menzili	5,45±1,73	5,76±2,26	0,51**
Geri sayı menzili	4,4±1,42	4,76±2,12	0,52**

*Student T testi

Depresyon varlığının değerlendirilmesi için kullanılan Beck Depresyon Envanteri puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Beck Depresyon Envanteri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Skor	6±3,14	5,96±4,24	0,79*

*Mann Withney U testi

Karmaşık dikkati değerlendirmek amacıyla yapılan WMSIII Mental Kontrol testi ve semantik ve harf akıcılık testi değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13 ve 14)

Tablo 13. WMS III Mental Kontrol Testi

		Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Aylar geri	Süre	21,42±15,6	21,61±16	0,97**
	Hata	1,16±1,72	0,74±2	0,48**
3 ekleyerek	Süre	19,18±8,2	20,35±11,53	0,72**
	Hata	1,06±1,5	0,7±0,8	0,71**
20 den geri	Süre	11,55±6,6	10,83±5,7	0,74**
	Hata	0,09±0,30	0,17±0,48	0,63**
Hafta günleri	Süre	4,63±1,5	5,04±3,6	0,66**
	Hata	0	0	**

**Student T testi

Tablo 14. Semantik ve Harf Akıcılık Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Hayvan adet	20,30±4,85	21,12±6	0,62**
KAS Toplam	31,17±11,12	31,92±15,84	0,86**

**Student T testi

Temel olarak yürütücü işlevleri, ayrıca dikkat, davranışsal inhibisyon, soyutlama gibi birçok bilişsel fonksiyonu değerlendiren Winconsin kart eşleşme testinde hasta grubunda tamamlanan kategori sayısının daha yüksek olduğu, diğer alt testlerde iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Wisconsin Kart Eşleşme Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Tamamlanan kategori sayısı	4,53±1,8	2,84±2,4	0,012*

*Student T testi

Yürütücü işlevlerin çeşitli bileşenlerini değerlendiren ve özellikle çeldiricilerle baş etmeyi ölçen Stroop testinde hasta grubunda spontan düzeltmenin daha iyi olduğu tespit edildi. Stroop süre farkı kategorisi değerlendirildiğinde kontrol grubunda ortalama sürenin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Stroop Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Spontan düzeltme	4,32±3,44	1,88±1,74	0,009*
Süre farkı	48,47±16,12	52,28±25,90	0,57*

*Student T testi

Amacı resimlenmiş nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmek olan Boston Adlandırma Testi verileri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Boston Adlandırma Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Toplam item	29,15±1,72	29,12±2,24	0,96*
Kendiliğinden	26,10±3,53	24,10±6,64	0,36*

*Student T testi

Görsel-mekansal algılamayı değerlendirmek için yapılan Benton yüz tanıma ve çizgi yönü testinin sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Benton testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Yüz tanıma	43,63±4,32	44,72±4,27	0,41*
Çizgi yönü	21,95±6,35	21,72±4,01	0,88*

*Student T testi

Görsel mekansal yapılandırmayı ölçmek için yapılan iki boyutlu ve üç boyutlu şekil kopyalama testinin verileri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Şekil kopyalama

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
İki boyutlu	0,94±0,24	1	0,33*
Üç boyutlu	0,8±0,41	0,88±0,33	0,50*

*Student T testi

Görsel belleği değerlendirmek için yapılan WMS-Görsel Üretim Testinin sonuçları da iki grup arasında benzer bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. WMS-Görsel Üretim Testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Uzun süreli puan	9,30±3,9	7,64±3,82	0,15*
Tanıma	2,63±1,21	2,48±1,35	0,70*

*Student T testi

Yürütücü işlevleri değerlendirmek için kullanılan saat çizme testinin sonuçları her iki grupta benzerdi (Tablo 21).

Tablo 21. Saat çizme testi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Ortalama	4,44±1,04	4,12±1,2	0,79*

*Mann Withney U testi

TARTIŞMA

Çalışmamızda böbrek fonksiyonları korunmuş erişkin ODPBH olgularında kognitif fonksiyonlar genel olarak yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre eşleşmiş gönüllüler ile benzer bulundu. Aksine temel olarak yürütücü işlevleri, ayrıca dikkat, davranışsal inhibisyon, soyutlama gibi birçok bilişsel fonksiyonu değerlendiren Wisconsin kart eşleme testinin tamamlanan kategori sayısı ve yürütücü işlevlerin çeşitli bileşenlerini değerlendiren ve özellikle çeldiricilerle baş etmeyi ölçen Stroop testinin spontan düzeltme testlerinde hasta grubunun performansı daha iyiydi. Bu durum iki şekilde yorumlanabilir. Hasta ve kontrol sayısı yeteri kadar artırıldığında bu anlamlılık ortadan kalkabilir. Diğer taraftan hasta grubunda hipertansiyon varlığının kontrol grubuna göre çok olması aslında hasta grubunda hipertansiyonun yaratacağı vasküler hasarın daha fazla olması, kognitif fonksiyonların daha bozulmuş olması beklenirdi. Ancak hasta grubunda hipertansiyonu olanların çoğunluğunun ACE inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokleri kullanması, RAAS sisteminin ve hipertansiyonun yaratacağı olası hasarı engellemiş olabilir.

Üremik hastalarla sağlıklı kontrollerin CSÖT testi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, üremisi olanların performansı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (12). Bilişsel fonksiyonlarla üreminin ciddiyeti arasındaki ilişkinin incelendiği diğer bir çalışmada üremi ile kognitif disfonksiyon arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (108). Başka bir çalışmada kronik böbrek yetersizliğinin derecesi arttıkça bilişsel fonksiyonlarda bozulmada artış risk tespit edilmiştir (13).

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminde yer alan moleküllerin beyinden salgılanması nöral plastisite (öğrenme ve hafıza) ile ilişkili olabilir (109). Bir hayvan çalışmasında perindopril verilen sıçanlarda öğrenme ve hafızanın Alzheimer grubu sıçanlara göre anlamlı derecede korunduğu tespit edilmiştir (110). Birçok çalışmada ekstraserebral organlarda RAAS ailesinin bir ya da daha fazla üyesinin serbest radikal hasarının oluşmasında, mitokondriyal solunum zincirinin inhibisyonunda ve enflamasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (111,112). Hipertansiyon serebrovasküler ve koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür ve bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmıştır (113). Hipertansiyon tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltmakla beraber kognitif fonksiyonları da koruyabilir (114).

Son yıllarda yapılan inme riskini azaltmada antihipertansif tedavinin kullanılmasını araştıran Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) trial ve Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) sonuçları yayınlandı. SYST-EUR

alışmasında inmede azalma olduğu gibi vasküler demans ve Alzheimer hastalığında azalma gösterilmiş (115). PROGRESS çalışmasında ise ACE inhibitörü alan grupta demans ve kognitif fonsiyonlarda bozulmanın azaldığı gösterilmiş (116). ACE inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı üzerindeki olumlu etkisi, ACE tarafından azaltılan beyindeki P maddesinin ACE inhibitörü tedavisi ile artırmasıyla açıklanabilir. Bunun, amiloid beta azaltıcı bir enzim olan neprilsin aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (117,118). Tüm bu bulgular renin-anjiyotensin sisteminin bu hastalığın patogenezinde rolünün olabileceğı düşüncesini desteklemektedir.

SONUÇ

Çalışmamızdaki hasta grubunun yarısından fazlasının ACE inhibitörü ya da ARB alması, bu çalışmaların ışığında değerlendirildiğinde RAAS aktivitesini azaltılması nedeniyle kognitif fonsiyonların korunması yönünde etki etmiş olabilir. Polikistik böbrek hastalığı ve bu hastalıkta oldukça sık olarak karşılaşılan hipertansiyonun kognitif fonsiyonlar üzerine etkilerinin daha ayrıntılı ve prospektif çalışmalarda incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca RAAS üzerine etkili olan ve olmayan ilaç gruplarının ODPBH olgularının kognitif fonsiyonları üzerine etkilerinin incelendiğı prospektif çalışmalar yapılması önemli bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Ecder T, Fick-Brosnahan GM, Schrier RW: Polycystic kidney disease, in Schrier RW (ed): Diseases of the Kidney and Urinary Tract (ed 8), chapter 18, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 502
2. Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ, *et al.* Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology* 1994;**191**:33–9.
3. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, *et al.* Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;**327**:953–5.
4. Fehlings MG, Gentili F. The association between polycystic kidney disease and cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci* 1991;**18**:505–9.
5. Ecder T, Schrier RW: Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:194
6. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA: Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;**5**(12):2048
7. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2008; **21**: 29–37
8. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe MD *et al.* Kidney function and cognitive impairment in US adults: the reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 227–234
9. Hart RP, Pederson JA, Czerwinski AW *et al.* Chronic renal failure, dialysis, and neuropsychological function. *J Clin Neuropsychol* 1983;**5**: 301–312
10. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS *et al.* Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; **67**: 216–223
11. Kurella M, Chertow GM, Luan J *et al.* Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**: 1863–1869
12. Thornton WL, Shapiro RJ, Deria S *et al.* Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; **13**: 344–353
13. Kurella M, Chertow GM, Fried LF *et al.* Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2127–2133
14. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG *et al.* Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 66–76

15. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW *et al.* Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205–2213
16. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO *et al.* Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:
17. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R *et al.*, Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 1995; 134: 83–88
18. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41–49
19. Bremer BA, Wert KM, Durica AL. Neuropsychological, physical, and psychosocial functioning of individuals with endstage renal disease. *Ann Behav Med* 1997; 19: 348–352
20. Pereira AA, Weir DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 448–462,
21. Pankaj Madan, Om P. Kalra, Sunil Agarwal and Om P. Tandon. Cognitive impairment in chronic kidney disease *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 440–444
22. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Landsverk J, Nissenson AR. Electrophysiological indices of CNS function in hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 1986; 30: 957–963
23. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Schneider B. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480–486
24. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1122–1130
25. Gabow PA, Germino G, Breuning MH, Peters DJM. Autosomal dominant polycystic kidney disease: natural history and genetics. In: Watson ML, Torres VE, eds. *Polycystic Kidney Disease*, New York, Oxford Clinical Nephrology Series, 1996, pp 333
26. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease. Olmsted Country, Minnesota:1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983;2:630
27. Dalgaard OZ. Bilateral polycystic kidney disease of the kidneys: a follow up two hundred and eighty- four patients and their families. *Acta Med Scand* 1957;328:1

28. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329:332
29. Bengtsson U, Hedman L, Svalander C. Adult type of polycystic kidney disease in a newborn child. *Acta Med Scand* 1975;197:447
30. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Manco-Johnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1654
31. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye'de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Registry 2009. Türk Nefroloji Derneği Yayınları İstanbul, 2010.
32. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 1985;317:542
33. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16: the European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994;77: 881
34. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA, Kenyon JB, Connolly CJ, Somlo S. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993;18:467
35. Paterson AD, Pei Y. Is there a third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998;54:1759
36. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1085
37. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2: European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103
38. Watnick T, Germino GG. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1999;19:327
39. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339
40. Griffin MD, Torres VE, Grande JP, Kumar R. Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:616
41. Wilson PW. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151

42. Calvet JP. Polycystic kidney disease: primary extracellular matrix abnormality or defective cellular differentiation? *Kidney Int* 1993;43:101
43. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S93
44. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, Möhring K, Waldherr R, Ritz E. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992;42:1259
45. Grantham JJ, Geiser JL, Evan AP. Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1987;31:1145
46. Wilson PD. Aberrant epithelial cell growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17:634
47. Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Engl J Med* 1995;333:18
48. Ye M, Grantham JJ. The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993;329:310
49. Grantham JJ, Ye M, Davidow C, Holub B, Sharma M. Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1242
50. Cuppage FE, Huseman RA, Chapman A, Grantham JJ. Ultrastructure and function of cysts from human adult polycystic kidneys. *Kidney Int* 1980;17:372
51. Murcia NS, Sweeney WE Jr, Avner ED. New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999;55:1187
52. Ong ACM, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet* 2003;361:774
53. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, Parfrey P, Cramer B, Coto E, Torra R, San Millan JL, Gibson R, Breuning M, Peters D, Ravine D. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 205.
54. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, Schrier R, Warady BA, Heard EO, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int* 1987;31:1000
55. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035

56. Fick GM, Johnson AM, Gabow PA. Is there evidence for anticipation in autosomal-dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1994;45:1153
57. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20:140
58. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985;5:104
59. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987;82:714
60. Schrier RW, Johnson AM, McFann K, Chapman AB. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1792
61. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287: F775
62. Kocaman O, Oflaz H, Yekeler E, Dursun M, Erdogan D, Demirel S, et al. Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:854
63. Ecdar T, Schrier RW: Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:194
64. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990;323:1091
65. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033
66. Everson GT, Scherzinger A, Berger-Leff N, Reichen J, Lezotte D, Manco-Johnson M, et al. Polycystic liver disease: quantitation of parenchymal and cyst volumes from computed tomography images and clinical correlates of hepatic cysts. *Hepatology* 1988; 8: 1627
67. Valero FA, Martinez-Vea A, Bardají A, Gutierrez C, Garcia C, Richart C, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1020
68. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: how to diagnose and who to screen. *Am J Kidney Dis* 1993;22:526

69. Pirson Y, Chauveau D. ADPKD-associated intracranial aneurysm: new insights and unanswered questions. *Contrib Nephrol* 1995;115:53
70. Sharp CK, Zeligman BE, Johnson AM, Duley I, Gabow PA. Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34:863
71. Domínguez Fernández E, Albrecht KH, Heemann U, Kohnle M, Erhard J, Stöblen F, et al. Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Transpl Int* 1998;11:28
72. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311
73. Choukroun G, Itakura Y, Albouze G, Christophe JL, Man NK, Grünfeld JP, et al. Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am SocNephrol* 1995;6:1634
74. Geberth S, Stier E, Zeier M, Mayer G, Rambauser M, Ritz E. More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1643
75. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: A Longitudinal Study. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(6):1127
76. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a 7 year prospective randomized study. *J Am SocNephrol* 2002;13:1733
77. Sweeney WE, Futey L, Frost P, Avner ED. In vitro modulation of cyst formation by a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 1999;56:406
78. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner ED. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int* 2000;57:33
79. Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows progression in a rat model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:13A
80. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323

81. Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:1192-6.
82. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off levodopa. Brain 1988;111:299-321
83. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease; An overview, in Marsden CD, eds. Movement Disorders 2nd ed. London; butteworth, 1987;99-123)
84. Gürvit H, Emre M. Parkinson Hastalığı. İçinde Emre M, editör. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2010.pp.157-183)
85. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA(1987)California Verbal Learning Test: Research Edition, The Psychological Corporation, New York
86. Wechsler D. WMS-R: Wechsler memory scale-revised. The Psychological Corporation. New York: Harcourt, Brace, Jovanovich; 1987
87. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul: 2001.
88. Eroğlu Ü. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Uzmanlık tezi, İstanbul:2000.
89. Mesulam M. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul, Yelkovan yayıncılık; Ocak 2004.
90. Karakaş S: Bilnot bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Eryılmaz Ofset Matbaacılık. 2. baskı, 2006
91. Benton AL, Varney NR. Visuospatial judgement: A cinical test. Arch Neurol, 1978; 35: 364- 367
92. Benton AL, Hamshe K, Varney NR. Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual. New York:Oxford University Press;1983
93. Karakaş S, Eski R, Başer E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu. Bilnot bataryası. 32. ulusal nöroloji kongresi kitabı, Türk nöroloji dergisi. İstanbul 1997
94. Keskinçilç C: Benton yüz tanıma testi'nin Türk toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış yüksek lisans tezi, 1998
95. Spreen O, Straus EA. Compendium of neuropsychological tests-administration, norms and commentary. New York: Oxford University Pres; 1991

96. Heaton RK: Wisconsin card sorting test manual. Odessa (F.L): Psychological Assessment Resources, 1981.
97. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis GC. Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded. Psychological Assessment Resources, Florida:1993.
98. Milner, B. Effect of different brain lesion on Card Sorting. Archives of Neurology 1993; 9: 90-100
99. Milner, B. Effect of different brain lesion on Card Sorting: The role of frontal lobes. Archives of Neurology 1993; 9:100-110
100. Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2004
101. Parker DM, Crawford J. Assesment of frontal lobe dysfunction. Hove 1992.
102. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi, 1997
103. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol. 1935; 18:643-662.
104. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Tegin B. Doktora tezi. H.Ü. Psikoloji Bölümü, Ankara, 1980
105. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Review. 1988; 8:77-100.
106. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961; 4: 53-63
107. Brodaty H, Moore C. The clock drawing test dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorder clinic. Int Geriatr J Psychiatry 1997;12:619-627.
108. Ginn HE, Teschan PE, Walker PJ, Bourne JR, Fristoe M, Ward JW, McLain LW, Johnston HB Jr, Hamel B. Neurotoxicity in uremia. Kidney Int Suppl. 1975 Feb;(3):357-60
109. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. Prog Neurobiol 2004; 72: 263-269.
110. Altered angiotensin-converting enzyme and its effects on the brain in a rat model of Alzheimer disease HOU De-ren, WANG Yan, ZHOU Lin, CHEN Kun, TIAN Yi, SONG Zhi, BAO Juan and YANG Qi-dong
111. Ko SH, Hong OK, Kim JW, Ahn YB, Song KH, Cha BY, et al. High glucose increased extracellular matrix production in pancreatic stellate cells by activating the renin-angiotensin system. J Cell Biochem 2006; 98: 343-355.

112. Larkin JE, Frank BC, Gaspard RM, Duka I, Gavras H, Quackenbush J. Cardiac transcriptional response to acute and chronic angiotensin II treatment. *Physiol Genomics* 2004; 18:152-166.
113. Lasaitiene D, Chen Y, Mildaziene V, Nauciene Z, Sundelin B, Johansson BR, et al. Tubular mitochondria alterations in neonatal rats subjected to RAS inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F1260-F1269.
114. Skoog I, Gustafson D. Hypertension, hypertension clusterin factors and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2003; 25: 675–80.
115. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics* 2005; 60: 20–22.
116. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYSTEUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71–74
117. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
118. Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, et al. Effects of brain penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324–25