

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON ALZHEİMER DEMANSI  
ÖNCÜLÜ OLABİLİR Mİ? BİR BİYOBELİRTEÇ ÇALIŞMASI**

**Dr. Esen AĞAOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA  
2020**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEÇ BAŞLANGIÇLI DEPRESYON ALZHEİMER DEMANSI  
ÖNCÜLÜ OLABİLİR Mİ? BİR BİYOBELİRTEÇ ÇALIŞMASI**

**Dr. Esen AĞAOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Şahinde Özlem ERDEN AKİ**

**ANKARA**  
**2020**

## TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum, sadece birlikte çalışırken değil asistanlık yıllarımda tüm zamanlarımda bana her konuda hoşgörü ve sabırla yaklaşarak destek olan, kendisi ile çalışmaktan gurur, mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Özlem Erden Aki'ye en içten şekilde sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın planlanmasında verdiği katkılar ve görüntüleme işlemlerinin yürütülmesindeki yardımları için Hacettepe Üniversitesi Nükleer Anabilim Dalından Prof. Dr. Eser Lay Ergün ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya, Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Raşan Göçmen'e, biyokimya analizlerinin yürütülmesindeki yardımları için Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Ebru Bodur'a ve Dr. Onur Aktan'a ve Nöropsikolojik test bataryasının uygulanmasında emeğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Psk. Gamze Elif Genç Akpulat'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi sürecimdeki katkı ve desteklerinden dolayı Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri, Prof. Dr. Berna Diclener Uluğ'a, Prof. Dr. Kazım Yazıcı, Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Prof. Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof. Dr. Elif Barışkın, Prof. Dr. Suzan Özer, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul, Doç. Dr. Koray Başar, Doç. Dr. Yavuz Ayhan, Doç. Dr. Emine Eren Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Şeref Can Gürel, Dr. Öğr. Üyesi İrem Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Elçin Özçelik Eroğlu, ve rotasyon yaptığım Nöroloji ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümündeki tüm saygıdeğer hocalarıma sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarımda bana kattığı en önemli değer olduğuna inandığım arkadaşlıkları için Uzm. Dr. Ahmet Alp Karakaşlı, Uzm. Dr. Ebru Turgut, Psik. Dr. Berge Velibaşoğlu, Dr. Melike Karaçam Doğan, Dr. Leyla Abdullayeva ve Dr. Şevin Hun Şenol ve beraber çalıştığım bütün asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Güzel enerjileriyle asistanlık yıllarımda kolaylaştırdıkları için başta Lutfiye Gür, Tülay Karayılan, Tuğba Bulut, Nurhayat Eni, Elif Atgüden, Leyla Daştan, Selda Bayri ve Fatih Daşçı olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalının tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bana daima destek olan bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Esen Ağaoğlu**

## ÖZET

**Ağaoğlu E. Geç Başlangıçlı Depresyon Alzheimer Demansı Öncülü Olabilir mi? Bir Biyobelirteç Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkili beyindeki patoloji hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından yaklaşık 30 yıl önce oluşmaya başlamaktadır. Topluma ve tek tek bireylere maliyeti yüksek olan, önemli bir bakım yüküne yol açan AH'nin kökten tedavisinin bulunması amacıyla pre-klinik evrelerde tanınmasına, özellikle henüz beyin hasarı ortaya çıkmadan önceki evrelerinde tanınmasına yönelik önemli çalışmalar yapılmaktadır. 2010 yılında önerilen biyobelirteç modeline göre AH süreci bifazik bir şekilde ilerlemektedir, ilk fazda amiloid  $\beta$  depolanmasını gösteren biyobelirteçler, ikinci fazda ise nöron hasarının ve nörodejenerasyonun göstergesi olan biyobelirteçler pozitif olmaktadır. Bu yeni bulgular ışığında hastalığı klinik öncesi evrede iken saptamak için biyobelirteçler geliştirilmeye başlanmış, bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır.

İlk kez belli bir yaş (50-65) üzerinde başlayan depresyon Geç Başlangıçlı Depresyon (GBD) olarak adlandırılmaktadır. GBD'lerin bir kısmında bilişsel bozulmanın eşlik ettiği, bu bilişsel bozulmanın, çoğunlukla GBD tedavi edildikten sonra da devam ettiği, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği depresyon tablolarının uzun vadeli izleminde bu kişilerin çoğunluğunun demans geliştirdiği görülmektedir. Bu bulgulardan yola çıkılarak ve uzunlamasına izlem çalışmaları yoluyla, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği GBD'ların demans öncülü bir klinik durum olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada GBD'nin AD öncülü bir durum olup olmadığının AH hastalığı ile ilgili biyobelirteçler ile araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmaya DSM-IV tanı ölçütlerine göre: ilk kez 55 yaşından sonra depresyon tanısı alan 22 katılımcı ve AD tanısı ile izlenen veya izlemede AD tanısı alan 14 katılımcı alınmıştır. Araştırmamızda GBD'nin AH öncülü olma ihtimali klinik bulgular, nöropsikolojik değerlendirme, plazma A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42/A $\beta$ -40 oranları, p-tau ve t-tau düzeyleri olmak üzere plazma biyobelirteçleri, tükürükte aynı biyobelirteçlerin ölçümü, yapısal görüntüleme biyobelirteci (MR görüntüleme) ve moleküler görüntüleme biyobelirteci (FDG-PET) yardımı ile incelenmiştir.

Araştırma ile GBD tanısı alan kişilerin bir kısmında AD ile uyumlu hipometabolizma ve nöropsikolojik test performanslarında bozukluk olduğu gösterilmiş, plazma ve tükürükte ölçülen A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, total tau ve p tau düzeyleri yönünden GBD ve AD grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda GBD tanılı kişilerin en azından bir kısmının AD'nin erken evrelerini yansıttığı ancak bulguların netleşmesi için uzunlamasına izlem yoluyla ve daha geniş örneklemelerle benzer çalışmaların yapılması gerektiği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Geç Başlangıçlı Depresyon, Alzheimer hastalığı, biyobelirteç

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje no: TTU-2020-18472) tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Agaoglu E. Could Late-Onset Depression Represent a Pre-clinical Stage of Alzheimer's Dementia? A Biomarker Study, Hacettepe University, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2020.** Dementia is a chronic, progressive syndrome with no treatment available, and the most common type related with age is the Alzheimer's type dementia. With the advances in knowledge and technology in the recent years, the pathology of Alzheimer's type dementia in the brain is now known to begin 20-30 years before the emergence of clinical symptoms. Alzheimer's disease is a high burden for both the society and the caregivers; numerous studies are carried out to diagnose Alzheimer's disease in the pre-clinical stages, especially before the neurodegeneration occurs. As suggested by the biomarker model of NIA-AA (the National Institute on Aging and Alzheimer's Association) in 2010, Alzheimer's disease progresses in a biphasic process. According to this model, in the first phase which has no neurodegeneration and clinical symptoms, biomarkers indicating the Amyloid  $\beta$  deposition are thought to become positive; while in the second phase biomarkers showing the neuronal injury and neurodegeneration become positive. In the light of these findings, new biomarkers are studied to detect the signs of the disease in the pre-clinical stage.

The depressive disorders occurring for the first time in late adulthood (after 50-65 yo) are called as Late Onset Depression (LOD). Most of the LOD are accompanied by cognitive impairment. The cognitive impairment in LOD generally continues after the treatment of the depressive disorder, and most of the individuals with depression accompanied by cognitive impairment are found to develop dementia in longitudinal follow-ups. Upon these results LODs are thought to imply a pre-dementia clinical condition. With the new developments in the era of dementia diagnosis, studies exploring the relation of LOD and Alzheimer's disease using biomarkers have begun to be recruited.

In this study we aimed to explore by various biomarkers whether LOD may represent a pre-clinical stage of Alzheimer's disease. Twentytwo elderly outpatients diagnosed with LOD and 14 patients with a diagnosis of dementia of Alzheimer's type followed-up at Hacettepe University Psychiatry outpatient clinic were included in the study; detailed clinical examination and neuropsychological evaluation, plasma biomarkers and saliva biomarkers comprised of AB42, AB42/AB40 ratio, p-tau and t-tau measurements, structural neuroimaging (MRG) and molecular imaging (FDG-PET) were done in both groups.

In a subset of LOD patients (n=8) a hypometabolism pattern and neuropsychological pattern compatible with Alzheimer's type dementia were found, but no statistically significant difference was found for plasma and saliva A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, total tau and p tau measures between LOD and AD groups. In the light of these findings, it could be concluded that a subset of LOD patients could be representing an early stage of Alzheimer's disease; future studies with larger samples and investigating the longitudinal course of LOD patients would be helpful for solving the problem.

**Key words:** late onset depression, Alzheimer's disease, biomarker

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demans Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar	6
2.2.1. Vasküler Demans	7
2.2.2. Karma Demans (Vasküler lezyonlarla birlikte giden Alzheimer Hastalığı)	9
2.2.3. Frontotemporal Demanslar (FTD)	9
2.2.4. Parkinson Hastalığı Demansı (PHD)	10
2.2.5. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)	10
2.3. Alzheimer Hastalığı	11
2.3.1. Alzheimer Hastalığına Bağlı Demansın Epidemiyolojisi	12
2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patolojisi	13
2.3.3. Alzheimer Hastalığı Tanısında Yeni Gelişmeler ve Biyobelirteçlerin Tanıdaki Yeri	14
2.4. Geç Başlangıçlı Depresyon	23
2.5. Amaç	25
2.5.1. Araştırmanın Amacı	25
2.5.2. Araştırmanın önemli hipotezleri:	26
2.5.3. Araştırmanın Soruları	26
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	27
3.1. Araştırmanın Deseni, Alanı ve Evreni	27
3.2. Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlama Ölçütleri	28

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler	31
3.3.1. Klinik görüşme	32
3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu	32
3.3.3. Beck Depresyon Ölçeği	32
3.3.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)	32
3.3.5. Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA)	33
3.3.6. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL)	33
3.3.7. Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)	33
3.3.8. İşlevsel Faaliyetler Anketi (İFA)	34
3.3.9. Yaşlıda Kronik Hastalık Yükü Derecelendirme Ölçeği (CIRS-G)	34
3.3.10. Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)	34
3.3.11. Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDÖ)	34
3.3.12. Nöropsikolojik Testler	35
3.4. Uygulama	39
3.4.1. Yüz-Yüze Klinik Değerlendirme ve Ölçeklerin Verilmesi	39
3.4.2. Nöropsikolojik Testlerin Uygulanması	40
3.4.3. Plazma ve Tükürük Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar İncelemesi	40
3.4.4. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılması ve Elde Edilen Görüntülerin Değerlendirilmesi	42
3.4.5. Beyin FDG-PET çekim protokolü ve görüntü değerlendirme	43
3.5. İstatistik Analizleri	44
3.6. Araştırma bütçesi	45
4. BULGULAR	46
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	46
4.2. Katılımcıların Sistemik Risk Faktörleri	47
4.3. Geç Başlangıçlı Depresyon Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri	48
4.4. Alzheimer Demansı Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri	48
4.5. GBD ve AD Gruplarının Bilişsel Yakınmalarının ve İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması	49



4.6. Katılımcılarda Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları ve Gruplar Arası Farklar	50
4.7. Grupların Plazma ve Tükürük Biyobelirteçleri Değerlerinin Karşılaştırılması	52
4.8. GBD ve AD Gruplarının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları Açısından Karşılaştırılması	53
4.9. Katılımcıların FDG-PET Görüntüleme Bulguları ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyonları	54
4.10. Katılımcıların FDG-PET Görüntülemesinde Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonları	60
4.11. GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemesinde Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Testlerden Aldıkları Puanların Korelasyonları	63
4.12. FDG-PET Bulgularına Göre Üç gruba Ayrılan Katılımcıların Klinik Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
7. KAYNAKLAR	84
8. EKLER	101
Ek-1. KATILIMCI İÇİN ONAM FORMU	101
Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	108
Ek-3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	111
Ek-4. GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	112
Ek-5. ÖZNEL BELLEK YAKINMALARI ANKETİ	113
Ek-6. KATZ GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ	114
Ek-7. ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ	115
Ek-8. İŞLEVSEL FAALİYETLER ANKETİ	116
Ek-9. KRONİK HASTALIK YÜKÜ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	118
Ek-10. KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME SKALASI	121
Ek-11. CORNELL DEMANSTA DEPRESYON ÖLÇEĞİ	131
Ek-12. Standardize Mini Mental Test (SMMT)	132

Ek-13. MODİFİYE MİNİ MENTAL TEST EĞİTİMLİLER İÇİN HAZIRLANMIŞ FORM	133
Ek-14. SÖZEL VE SEMANTİK AKICILIK TESTLERİ	135
Ek-15. ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ	136
Ek-16. İZ SÜRME TESTİ A FORMU	137
Ek-17. İZ SÜRME TESTİ B FORMU	138
Ek- 18. WECHSLER ZEKÂ TESTİ – SAYI DİZİSİ ALT ÖLÇEĞİ	139

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>3MS</b>	Modifiye-Mini-Mental-Test
<b>AD</b>	Alzheimer Demansı
<b>ADL</b>	Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
<b>ADRDA</b>	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>AH</b>	Alzheimer Hastalığı
<b>AİGS</b>	Ayları İleri Geri Sayma Testi
<b>AİH</b>	Artırılmış İpuçlu Hatırlama
<b>APP</b>	Amyloid Precursor Protein
<b>A<math>\beta</math></b>	Amiloid Beta
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BTO</b>	Bölgesel Tutulum Oranı
<b>CDDÖ</b>	Cornell Demansta Depresyon Ölçeği
<b>CDR</b>	Klinik Demans Derecelendirme Skalası
<b>CIRS-G</b>	Kronik Hastalık Yükü Derecelendirme Ölçeği
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
<b>EGYA</b>	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
<b>EKT</b>	Elektro-Konvülsif Tedavi
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>FDG-PET</b>	F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz Pozitron Emisyon Tomografi
<b>FTD</b>	Frontotemporal Demans
<b>GDÖ</b>	Geriatrik Depresyon Ölçeği
<b>HBB</b>	Hafif Bilişsel Bozukluk
<b>HDB</b>	Hafif Davranışsal Bozukluk
<b>İFA</b>	İşlevsel Faaliyetler Anketi
<b>İST</b>	İz Sürme Testi
<b>LCD</b>	Lewy Cisimcikli Demans
<b>MoCA</b>	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NFY</b>	Nörofibriler Yumak
<b>NIA-AA</b>	National Institute on Aging-Alzheimer's Association

<b>NINCDS</b>	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke
<b>NPT</b>	Nöropsikolojik Test
<b>Ort</b>	Ortalama
<b>ÖBYA</b>	Öznel Bellek Yakınmaları Anketi VADAS-cog
<b>p-tau</b>	Fosforile Tau
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>PHD</b>	Parkinson Hastalığı Demansı
<b>PPA</b>	Primer Progresif Afazi
<b>RKFT</b>	Rey Karmaşık Figür Testi
<b>SBST</b>	Sözel Bellek Süreçleri Testi
<b>SÇT</b>	Saat Çizme Testi
<b>SMMT</b>	Standardize Mini Mental Test
<b>SNpc</b>	Substantia Nigra pars compacta
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>SVO</b>	Serebrovasküler Olay
<b>t-tau</b>	Total Tau
<b>USB</b>	Uzun Süreli Bellek
<b>VADAS-cog</b>	Vasküler Demans Değerlendirme Ölçeği
<b>VaD</b>	Vasküler Demans
<b>WAIS</b>	The Wechsler Adult Intelligence Scale

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	1950-2100, Yaş Gruplarına Göre Tahmini ve Öngörülen Küresel Nüfus	4
2.2.	Yüksek gelirli ve Düşük- Orta Gelirli Ülkelerde Demans Tanısında Meydana Gelmesi Beklenen Artış	5
2.3.	Alzheimer Hastalığında Biyobelirteç Modeli	23
3.1.	Çalışmadaki gruplar	31

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1.	Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar	7
2.2.	NIA-AA grubu prekinik Alzheimer hastalığı evrelendirme şeması.	16
3.1.	Klinik Değerlendirmede Kullanılan Gereçler	28
4.1.	Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	47
4.2.	Katılımcılarda Kardiyovasküler Risk faktörlerinin Dağılımı ve CIRS-G ölçeğinden alınan puanlar	47
4.3.	Geç Başlangıçlı Depresyon Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri ve Depresyon Ölçeklerinden Alınan Puanlar	48
4.4.	Demans Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri ve Demans Ölçeklerinden Alınan Puanlar	49
4.5.	Katılımcıların Bellek İle İlgili Yakınlıklarını ve Günlük İşlevselliklerini Değerlendiren Testlerden Aldıkları Puanlar	50
4.6.	Katılımcılarda Nöropsikolojik Test Puanları	51
4.7.	Grupların Plazma ve Tükürük Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması	52
4.8.	Gruplarda Beyin MRG değerlendirmeleri	53
4.9.	Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon Tablosu- Tarama Testleri	55
4.10.	Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonları-Plazma	61
4.11.	GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları- Tarama Testleri	64
4.12.	Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	70
4.13.	Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların Nöropsikolojik Test Profillerinin Karşılaştırılması	71
4.14.	Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların Biyobelirteç Profillerinin Karşılaştırılması	72

## 1. GİRİŞ

Demans, çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan, bilişsel işlevlerde bozulmanın temel belirti olduğu, ilerleyici, işlevselliğin kaybı ve bağımlılıkla sonuçlanan nörodejeneratif hastalıkların tümüne verilen isimdir [1]. En sık görülen demans tipi, yaşla ilintili olan ve 65 yaşından sonra görülme sıklığı her 5 yılda bir ikiye katlanan Alzheimer hastalığına bağlı demanstır (AH) [2]. Tüm dünyada ömrün uzaması ile birlikte demans görülme sıklığı artmakta, bu kişilerin hem kendilerine hem topluma maliyeti de katlanarak artmaktadır. Bu maliyeti azaltmak ve toplum refahını artırmak amacıyla, artık bir halk sağlığı sorunu haline gelen demansın tanınması ve hastalık seyrini durduran tedavilerin geliştirilmesi için yoğun bir çaba gösterilmektedir. 2000’li yıllardan itibaren edinilen bilgi birikimi, demansın beyindeki patolojisinin klinik belirtiler ortaya çıkmadan neredeyse 20-30 yıl önce başladığını göstermiştir [3]. Bu bilgi ışığında demansın patolojik değişimlerin en erken aşamasında, henüz klinik bir belirti vermeden saptanmasına yönelik çalışmalar başlamış ve bu amaçla çeşitli biyobelirteçler geliştirilmiştir. Günümüzde beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri ve moleküler görüntüleme biyobelirteçleri araştırma amaçlı yoğun olarak kullanıldığı gibi, artık klinisyenler tarafından da kesin tanıda yardımcı yöntemler olarak kullanılmaya başlamıştır.

İlk kez belli bir yaş (50-65) üzerinde başlayan depresyon Geç Başlangıçlı Depresyon (GBD) olarak adlandırılmaktadır. GBD tabloları, erken yaşta başlayan depresyondan pek çok alanda farklılık göstermektedir. Bu depresyonlarda semptomlar gençlerdekinden farklıdır, üzüntünün eşlik etmediği bir klinik ön plandadır, sıklıkla organik hastalıklar, özellikle vasküler hastalıklar eşlik eder [4]. GBD’lerin bir kısmında bilişsel bozulmanın eşlik ettiği bilinmektedir. Bilişsel bozulmanın, GBD tedavi edildikten sonra da devam ettiği, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği depresyon tablolarının uzun vadede izleminde bu kişilerin çoğunluğunun demans geliştirdiği sıklıkla görülmektedir [5]. Bu bulgulardan yola çıkılarak ve uzunlamasına izlem çalışmaları yoluyla, GBD’lerin demans öncülü bir klinik durum olabileceği düşünülmektedir. Demans tablolarının depresyon, anksiyete veya psikotik belirtilerle ilk kez bulgu verdiğine dair geniş bir literatür bulunmaktadır. Hatta son yıllarda Hafif Davranışsal Bozukluk (HDB) kavramı geliştirilmiş ve 2016 yılında HDB tanı kriterleri

önerilmiştir [6]. Buna göre, ilk kez ileri yaşta psikiyatrik belirtiler sergileyen kişilerde demans gelişmesi riskinin yüksek olduğu ileri sürülmüş ve bazı izlem çalışmalarında da kanıtlar gösterilmiştir.

GBD tablolarının AH ve Vasküler demans (VaD) ile ilişkili olabileceği düşünülmekte ve bu konuda pek çok çalışma yürütülmektedir. Son yıllara dek yapılan çalışmalar, sıklıkla klinik bulgular ve yapısal görüntüleme yöntemleri kullanılarak yürütülmüş, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde özellikle AH'yi saptamaya yönelik hassas biyobelirteçlerin geliştirilmesi ile, bu alanda daha kesin sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır. Nitekim son birkaç yılda bu alanda araştırmaların arttığı gözlenmektedir. Özellikle depresyon görünümü ile başlayan AH'nin henüz klinik belirtiler gelişmeden önce saptanması, tanı ve tedavi çalışmalarına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Bu araştırmada klinik ölçekler, bilişsel işlev değerlendirmeleri, sıvı, yapısal ve moleküler görüntüleme biyobelirteçleri kullanılarak, GBD ve AH arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmektedir. Temel olarak GBD hastaları ile AH arasındaki biyobelirteç profilinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bilişsel bozulmanın eşlik ettiği GBD hastaları ile AH'deki biyobelirteç profilinin benzer olması ön görülmektedir. Ayrıca AH grubu ile aynı biyobelirteç profiline sahip olduğu belirlenen GBD hastalarının klinik belirtilerinin ve nöropsikolojik profilinin incelenmesi, böylece Alzheimer patolojisine sahip olduğu saptanan ve ileride demans geliştirme ihtimali olan GBD profilinin erken dönemde saptanması hedeflenmektedir. Sonuçta bu hastalarda demans tanısı ile ilgili daha erken dönemde değerlendirme yapılması ve AH'nin erken dönemde saptanmasını hedefleyen çalışmalara bir katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.



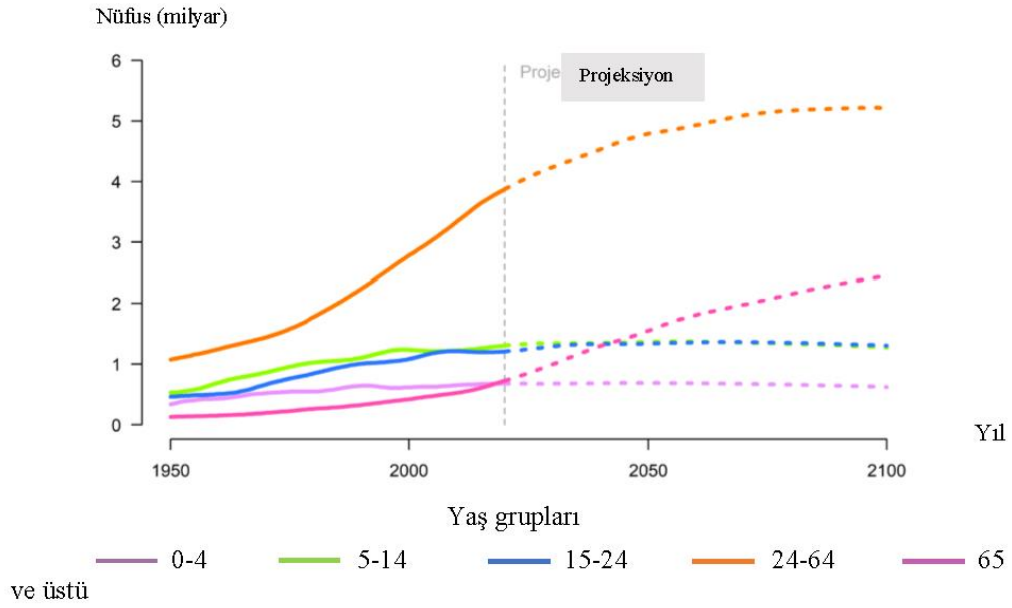
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demans Tanımı ve Epidemiyolojisi

Demans, bilişsel işlevlerde bozulmanın temel belirtisi olduğu, bireyin günlük yaşam aktivitelerini ve işlevselliğini etkileyen, ilerleyici ve bağımlılıkla sonuçlanan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır ve demansın yirmi birinci yüzyılın en büyük küresel sorunlarından biri olduğu düşünülmektedir [1].

Son yıllarda ömrün uzaması ve yaşlı popülasyonun artması ile birlikte demansın yaygınlığının artması demans etiolojisinde en önemli risk faktörünün yaş olduğunu göstermektedir. Demans için diğer risk faktörleri; hipertansiyon, obezite, işitme kaybı, düşük eğitim düzeyi, sedanter yaşam şekli, diyabetes mellitus, sigara-alkol kullanımı, depresyon ve sosyal izolasyondur [7]. Genellikle demans komorbiditenin yaygın olduğu ileri yaşta özellikle de 65 yaş üstü kişilerde görülür ve demans hastalarının %80'i 75 yaş ve üzerindeki kişilerden oluşmaktadır [8, 9]. Diğer risk faktörleri ve komorbid durumlar denkleme katıldığında ileri yaşın tek başına demans için daha az güçlü bir risk faktörü olduğu görülmektedir ancak özellikle yaşam beklentisi artmaya devam ettiği için hala önemli bir husus olmaya devam etmektedir [7].

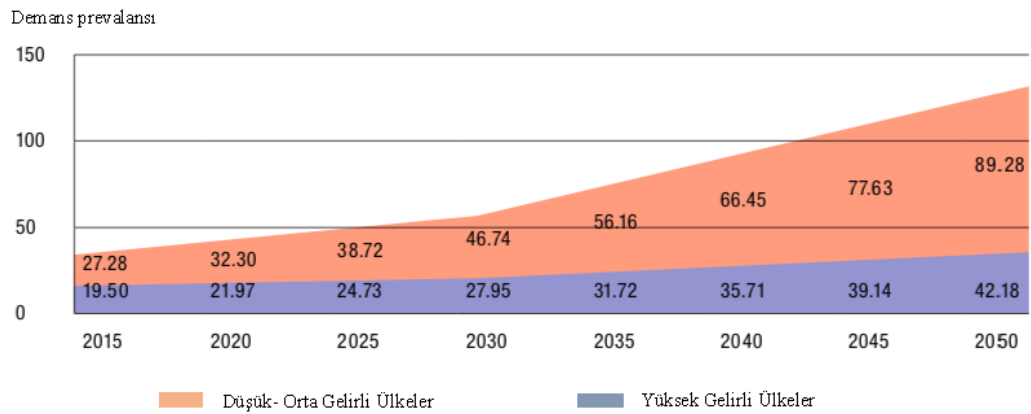
Dünya nüfusu 1950'den bu yana her zamankinden yavaş olsa da artmaya devam etmektedir. 2019 Dünya Nüfus Beklentileri (World Population Prospects) raporu dünya nüfusunun 2019 ortasında 7,7 milyar seviyesine ulaştığını açıklamıştır ve küresel nüfusun 2030'da 8,5 milyar, 2050'de 9,7 milyar ve 2100'de 10,9 milyar seviyesine ulaşacağını öngörmektedir [10]. 2018 yılında yapılan nüfus sayımlarında, insanlık tarihinde ilk kez dünya genelinde 65 yaş ve üstü kişilerin sayısı 5 yaşın altındaki çocukların sayısından fazla bulunmuştur. 2019- 2050 yılları arasında, dünya genelinde 65 yaş ve üstü kişilerin sayısının iki katına çıkması beklenirken, 5 yaşın altındaki çocukların sayısının nispeten değişmeden kalması beklenmektedir. Ayrıca 2050 yılında dünya genelinde 65 yaş ve üzeri 1,5 milyar insanın olacağı ve bu sayının 15-24 yaş aralığındaki ergen ve gençlerden daha fazla olacağı öngörülmektedir.



**Şekil 2.1.** 1950-2100, Yaş Gruplarına Göre Tahmini ve Öngörülen Küresel Nüfus

*65 yaş ve üstü kişiler en hızlı büyüyen yaş grubunu oluşturmaktadır [11].*

2013 yılında yayınlanan Uluslararası Alzheimer Hastalığı raporuna göre dünya yaşlı nüfusunun artmasıyla birlikte demans tanısı konmuş kişilerin sayısında da artış olmaktadır ve bu artışın özellikle düşük- orta gelirli ülkelerde olması beklenmektedir [12]. Mevcut 2015 Dünya Bankası verilerine göre 2015 yılında düşük- orta gelirli ülkelerdeki nüfusun dünya nüfusuna oranı %65 olarak bildirilirken bu oranın 2030 yılında %71'e ve 2050 yılında %76'ya yükseleceği öngörülmektedir [13]. Düşük – orta gelirli ülkelerdeki demans tanısı konmuş kişilerin sayısındaki artışın temel olarak nüfus artışından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.



**Şekil 2.2.** Yüksek gelirli ve Düşük- Orta Gelirli Ülkelerde Demans Tanısında Meydana Gelmesi Beklenen Artış [13]

2018 yılında yayınlanan Uluslararası Alzheimer Hastalığı raporu dünya genelinde her 3 saniyede bir yeni bir demans tanısı konulacağını öne sürmektedir [14]. 2015 yılında dünya genelinde 50 milyon insanın demanstan etkilendiği, 2030 yılında bu sayının 82 milyona, 2050 yılında 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [1].

Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesinde farklı şehirlerde yapılan farklı çalışmalar, Türkiye'de demans epidemiyolojisine ilişkin veriler sunmaktadır ancak bu çalışmalar sınırlıdır. 2008 yılında Gurvit ve arkadaşları tarafından demans prevalansını araştıran kesitsel, toplum temelli, prospektif bir çalışma İstanbul Kadıköy bölgesi nüfus kayıtlarından rastgele örnekleme seçilen 70 yaş ve üstü 1019 katılımcı ile gerçekleştirilmiş, bu çalışmanın sonucunda demans prevalansı %20 olarak bulunmuştur [15]. Altıntaş ve arkadaşları tarafından 2009 yılında Eskişehir ilinde yapılan kesitsel bir araştırmada 55 yaş ve üstü kişilerde toplam demans prevalansının %8.4 olduğu, en sık görülen demans türlerinin Vasküler ve Alzheimer demans tipleri olduğu bulunmuştur [16]. 2013 yılında Keskinoglu ve arkadaşları tarafından yapılan, İzmir Narlıdere'de yaşayan 65 yaş ve üstü 490 kişinin dahil edildiği bir başka kesitsel çalışmada demans prevalansı %12.9 olarak bulunmuştur [17].

Demans, yaşlı bireyler arasında yeti yitiminin ve bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir ve sadece bireyler üzerinde değil aynı zamanda aileler, bakım verenler ve toplum üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Dünya genelinde gündelik işlevlerde bakıma bağımlılıkla sonuçlanan bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde %11,9 sıklığında görülen demans önemli ölçüde bakım veren yükü, maddi kayıp ve

toplumsal yüke neden olmaktadır [1]. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı rapora göre demansın yıllık küresel maliyetinin 818 milyar Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir, bu maliyetin %85'i tıbbi bakımdan ziyade aile ve toplum hizmetleri ile ilgilidir ve bu maliyetin artan yaşlı nüfusu ile birlikte giderek artması beklenmektedir [13, 18]. Tüm bu gelecek projeksiyonlarından anlaşılacağı üzere, ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte, demans sendromları toplumlara ve sağlık sistemlerine ciddi bir maddi yük getirecektir.

## **2.2. Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar**

Demans, altta yatan patolojisine, hastalığın etkisine ve kişinin premorbid özelliklerine (eğitim düzeyi, bilişsel rezerv gibi) bağlı olarak her bir kişiyi farklı bir şekilde etkiler ancak temelde bellek, dil, yönelim, hesaplama ve yargılama alanlarında bilişsel bozulmaya neden olduğu bilinmektedir [19]. Birincil ya da ikincil birçok nedeni vardır.

65 yaş üzerindeki kişilerde en sık görülen demans nedenleri Alzheimer Hastalığı (AH), Vasküler Demans (VaD), karma Vasküler ve Alzheimer demansıdır. Klinikte değerlendirilen çok sayıda demans tipi geri dönüşümlü, yani tedavi edilebilir nedenlerle ilişkili olabilir. Bunlar arasında metabolik anormallikler (örneğin hipotroidizm), besin yetersizlikleri (örneğin B12 vitamini ve folat eksiklikleri) ya da depresyonun neden olduğu demans sendromu sayılabilir [2]. Demans etiolojisinin tespit edilmesi hastalığın ilerleyişini önleme ve tedavi ajanlarının seçimi konusunda önem arz etmektedir.

Demans etiolojisinde yer alan nedenler Tablo 2.1'de gösterilmiştir [2].

**Tablo 2.1.** Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar

<p><b>Nörodejeneratif Hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alzheimer Hastalığı</li> <li>• Frontotemporal Demans</li> <li>• Parkinson Hastalığı</li> <li>• Lewy Cisimcikli Demans</li> <li>• Progresif Supranükleer Palsi</li> <li>• İdiyopatik Serebral Ferrokalsinozis (Fahr Hastalığı)</li> </ul> <p><b>Psikiyatrik Nedenler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresyonun psödodemansı</li> <li>• İleri yaş şizofrenide bilişsel kayıp</li> </ul> <p><b>Fizyolojik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal Basınçlı Hidrosefali</li> </ul> <p><b>Metabolik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin eksiklikleri (B12 vitamini ve folat gibi)</li> <li>• Endokrinopatiler (hipotiroidizm gibi)</li> <li>• Kronik metabolik sorunlar (üremi gibi)</li> </ul> <p><b>Tümör</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer ya da metastatik (ör, menenjiom ya da metastatik meme ya da akciğer kanseri)</li> </ul> <p><b>Travmatik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subdural hematoma</li> <li>• Pugilistik demans, posttravmatik demans</li> </ul>	<p><b>Enfeksiyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prion hastalıkları (ör; Creutzfeldt-Jakob hastalığı, bovin spongiform ensefaliti, Gerstmann- Straussler sendromu)</li> <li>• Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)</li> <li>• Sifiliz</li> </ul> <p><b>Kardiyak, vasküler ve anoksi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfarkt (Tekli, çoklu ya da stratejik laküner)</li> <li>• Binswanger hastalığı (Subkortikal Aterosklerotik Ensefalopati)</li> <li>• Hemodinamik yetmezlik (hipoperfüzyon ya da hipoksi gibi)</li> </ul> <p><b>Demyelinizan Hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Skleroz</li> </ul> <p><b>İlaçlar ve toksinler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkol</li> <li>• Ağır metaller</li> <li>• Radyasyon</li> <li>• İlaçlara bağlı psödodemans (antikolinergikler gibi)</li> <li>• Karbonmonoksit zehirlenmesi</li> </ul> <p><b>Diğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huntington Hastalığı</li> <li>• Wilson Hastalığı</li> <li>• Metakromatik Lökodistrofi</li> <li>• Nöroakantositoz</li> </ul>
--	--

Bu başlık altında demans sendromuna neden olan nörodejeneratif hastalıklar ve VaD'dan bahsedilecek, demans sendromuna neden olan durumlar içerisinde en sık gözlenen AH'na daha sonra değinilecektir.

### 2.2.1. Vasküler Demans

Vasküler Demans (VaD), AH'den sonra en yaygın görülen demans tipidir ve vakaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. VaD tanısını koymaya yardımcı net tanı kriterleri yoktur, klinikte daha çok altta yatan patolojiye odaklanılmaktadır [20]. VaD'nin asıl nedeni, çok sayıda bölgeyi etkileyen ve demans belirtileriyle sonuçlanan

serebrovasküler hastalıklardır [2]. VaD'ye neden olan serebrovasküler hastalıklar geniş damar hastalıkları, küçük damar hastalıkları, venöz sistem hastalıkları ve hipoksik iskemik ensefalopatidir [20]. Bu hastalıkların perfüzyonu bozarak beyin parankiminde oluşturduğu hasar sonucu bilişsel bozukluğa neden oldukları düşünülmektedir. Tutulan beyin parankiminin lokalizasyonu ve doku hasarının şiddeti hastalığın tipini ve şiddetini belirlemektedir [20]. Yapılan çalışmalarda klinik olarak VaD bulguları görülen kişilerin beyin Manyetik Rezonans görüntülemelerinde (MRG) sıklıkla kortikal ve subkortikal enfarktların, daha az sıklıkla laküner enfarktlar ve mikro enfarktların ve serebral amiloid anjiopatilerin görüldüğü ve bu patolojik değişikliklerin ilk olarak frontal loblarda başladığı, daha sonra temporal loblar ve bazal ganglionlara ilerlediği gösterilmiştir [21].

Serebrovasküler hastalıklar dışında kontrol altında olmayan hipertansiyon, kardiyak aritmiler, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus gibi hastalıkların, obezite, sigara kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet gibi çevresel faktörlerin ve homosistein yüksekliğinin de VaD için risk faktörü olduğu bilinmektedir [22]. Bu vasküler risk faktörlerinin aynı zamanda Alzheimer hastalığı için de risk faktörleri olduğu, bu nedenle VaD'ye yol açan patolojik değişikliklerin AH'na bağlı demansta da sık görüldüğü bilinmektedir [20]. VaD'de AH'den farklı olarak ön planda dikkat ve yürütücü işlevler alanlarında bilişsel bozulma görülmektedir [23, 24]. Bu nedenle AH için geliştirilmiş Standardize Mini Mental Test (SMMT) gibi standart tarama testleri yerine Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) veya Vasküler Demans Değerlendirme Ölçeği (VADAS-cog) gibi dikkati ve yürütücü işlevleri ölçen testler uygulanmalıdır [25, 26]. Ayrıca Diniz ve arkadaşlarının derlemiş olduğu bir metaanaliz çalışmasında GBD'nin; AH için bir risk faktörü olduğu gibi VaD için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir [27]. GBD tanısı konmuş kişilerin beyin görüntülemelerinde çeşitli vasküler anormallikler gösterilmiştir ve bu vasküler anormallikler, GBD tanısı konmuş kişilerde VaD gelişme riskini açıklamaktadır [28, 29]. GBD tanılı kişilerin beyinlerinde özellikle subkortikal bölgelerde gösterilen bu vasküler anormalliklerin depresyon benzeri bir klinik görünüme neden olabileceği düşünülmüş ve "Vasküler depresyon" alt tipi tanımlanmıştır. Bu hipoteze göre vasküler depresyon ilk kez ileri yaşta başlayan, çökkün duygudurumun daha az eşlik ettiği, bilişsel işlevlerde kayıp özellikle yürütücü işlevlerde bozulma ile karakterize,

psikomotor retardasyon ve somatik yakınmaların baskın belirtiler olarak görüldüğü, aile öyküsüne nadir rastlanan, serebrovasküler hasarın eşlik ettiği bir depresyon alt tipini ifade etmektedir. GBD’de görülen frontal subkortikal yapılardaki beyaz cevher hiperintensiteleri, geç başlangıçlı depresyondaki duygu düzenlemesi ve yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak vasküler depresyon subkortikal demans sendromlarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [30].

### **2.2.2. Karma Demans (Vasküler lezyonlarla birlikte giden Alzheimer Hastalığı)**

AH tanı ölçütlerinin karşılandığı durumlarda ek olarak serebrovasküler hastalık saptanırsa karma demans tanısından söz edilebilir. Klinikte karma demans tanısı nadir konulsa da, AH tanısı konmuş, ileri yaş demans vakalarında vasküler patolojilerin yaygın olduğu görülmektedir [31]. Özellikle 80 yaş ve üzeri demans vakalarında tek başına AD ya da VaD tanısı konulmasındansa karma demans tanısı konması daha muhtemeldir [32]. Bu durum da hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, obezite, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin her iki demans tipinde de ortak risk faktörleri olmasıyla açıklanabilir [22].

### **2.2.3. Frontotemporal Demanslar (FTD)**

Frontotemporal demans özellikle lisan, davranış ve yürütücü işlevlerde ilerleyici bozulma ile giden nörodejeneratif bir klinik sendromdur [2, 33]. AH’deki patolojik bulguların parieto-temporal dağılımına karşın, esas olarak frontotemporal bölgelerin atrofisiyle karakterizedir. FTD’lerin önemli bir kısmı bu bölgelerde nöron kaybı, gliozis ve hücre iskeleti elemanlarından oluşan nöronal Pick cisimciklerinin birikimi ile karakterizedir [2]. Tüm yaş gruplarında AH ve Lewy cisimcikli demanstan (LCD) sonra en sık görülen nörodejeneratif demans türü olmasına rağmen, erken başlangıçlı demanslar içinde AH ile benzer sıklıkta görülmektedir [34]. Hastalığın erken dönemlerinde kişilik ve davranış değişiklikleri daha sık görülmektedir [2]. Ancak AH’nin davranışsal varyantında da benzer bulgular görülebileceği unutulmamalıdır. FTD’nin öncelikle davranışın etkilendiği davranışsal varyant, dilin etkilendiği Primer progresif afazi (PPA), ve semantik varyant olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. Erken dönemde amnestik özelliklerin ön planda olduğu

frontotemporal demans vakaları AH ile karışabileceğinden yanlış tanı konulmaması için dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır. FTD'nin etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi olmadığından, hastalığın tedavisi semptomlara yöneliktir [35].

#### **2.2.4. Parkinson Hastalığı Demansı (PHD)**

Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bazal ganglionlarda ortaya çıkan dopamin eksikliği, klasik parkinson motor semptomları ile karakterize bir hareket bozukluğuna yol açar [36]. Bradikinezi, tremor ve rijidite gibi belirtilerin bir arada bulunduğu parkinsonizm tablosunun en sık nedeni PH'dir. Öncelikle bir motor bozukluk olarak kabul edilmesine rağmen, hastalığın erken evrelerinde, hatta motor semptomlar ortaya çıkmadan önce non-motor semptomlar görülebilmektedir [37]. PH'de en sık görülen non-motor semptomlar koku alma bozukluğu, uyku bozuklukları, otonomik işlev bozuklukları, ağrı, bilişsel bozulma ve psikiyatrik bozukluklardır [36]. Morbidite ve mortaliteye olan katkısı düşünüldüğünde bilişsel bozulma en önemli non-motor semptomlardan birini oluşturmaktadır [37].

Parkinson hastalığı demansı (PPD), PH'nin geç bir belirtisidir, PH olan hastaların %20-30'unda görülür ve genelde parkinsonizmden sonra ortaya çıkar [2, 38, 39]. PDD'nin erken evrelerinde AH'den farklı olarak bellek bozukluğundan çok görsel- uzaysal ve yürütücü işlevlerde bozulma meydana gelmektedir [40]. Tedavisinde ise AH'ye benzer şekilde kolinesteraz inhibitörleri tercih edilmektedir [41].

#### **2.2.5. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)**

Lewy cisimcikli demans AH'den sonra en sık görülen, serebral kortekste Lewy inklüzyon cisimciklerinin yer aldığı nörodejeneratif bir demanstır [2, 42]. Bilinçte dalgalanma, tekrarlayıcı görme varsanları, REM uyku davranış bozuklukları, spontan parkinsonizm, antipsikotiklere karşı aşırı duyarlılık temel klinik özellikleridir [43]. Bilişsel profilinde ilerleyici bilişsel bozulma, dikkat eksiklikleri, görsel uzaysal işlevlerde ve planlama, soyut düşünme yeteneği, yargılama gibi yürütücü işlevlerde bozulma görülmektedir. Ancak belli aralıklarla yapılan bellek testlerindeki



performansları AH olan hastalarınkine göre daha iyidir. PDD benzer şekilde bellek alanından çok dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde bozulma ön plandadır [44]. LCD tanılı hastaların MR görüntüleme bulguları AH'nin MR bulguları ile benzerdir ancak Alzheimer hastalarında medial temporal lobda, posterior singulat girus ve preküneusta difüzyon artışı ve gri madde volümünde azalma daha belirgindir.

### 2.3. Alzheimer Hastalığı

Alois Alzheimer, ilk kez 1906 yılında Almanya'nın Frankfurt eyaletindeki akıl hastanesinde bakımını üstlendiği 51 yaşındaki Auguste Deter'in semptomlarını Tübingen'de düzenlenen bir psikiyatri kongresinde sunmuştur; "Hafızası ciddi şekilde bozulmuş. Ona nesnelere gösterildiğinde, onları doğru isimlendirebiliyor, ancak hemen ardından her şeyi unutuyor. Bir metni okurken bir satırdan diğerine atlıyor, kelimeleri heceleyerek veya telaffuzuyla anlamsız hale getirerek okuyor. Yazarken birçok kez heceleri tekrar ediyor, diğerlerini atlıyor. Konuşurken, boşlukları doldurmaya çalışıyor ve genellikle farklı ifadeler kullanıyor, örneğin fincan yerine "süt dökücü" diyor, bazen cümleyi tamamlayamayacağı açıkça görülüyor. Devam edemeyeceği açıktır. Birtakım soruları anlayamadığı aşikâr ve bazı nesnelere nasıl kullanıldığını hatırlamıyor" [45], [46]. Ayrıca Auguste Deter'in hafıza ve dil ile ilgili problemlerinin yanı sıra yönelim bozukluğu, sanrı ve halüsinasyon gibi çeşitli sorunlar yaşadığına, hastalığının son evresinde kontinansını sağlayamadığına ve yatağa bağımlı hale geldiğine de dikkat çekmiştir [47].

Alzheimer ve arkadaşlarının Auguste Deter'in ölümünün ardından yaptığı postmortem incelemelerde özellikle kortekste; hafıza, dil, yargılama ve genel olarak düşünceyle ilgili ince dış gri madde tabakasında yoğun bir atrofi, yapılan mikroskopik incelemelerde ise şimdi adını taşıyan hastalığın ayırt edici özellikleri olan nöritik plaklar, nörofibriler yumaklar ve amiloid anjiyopati gözlemlenmiştir [48].

Emil Kraepelin; 1910 yılında yayınladığı "Handbook of Psychiatry" kitabının 8.baskısının Senil ve Presenil Demanslar bölümünde Alois Alzheimer'ın tanımladığı klinik tabloyu diğer demanslardan ayırmış ve ilk defa "Alzheimer hastalığı" terimini kullanmıştır [49, 50].

Alzheimer hastalığına bağlı demans, hastalığın erken evrelerinde özellikle bellek problemlerinin ön planda olduğu, ilerleyen aşamalarda dil, yürütücü işlevler,

görsel- uzaysal işlevlerde bozulma ile seyreden, ilerleyici bilişsel bozulma ve nöropsikiyatrik semptomlar nedeni ile kişinin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığını kaybetmesine yol açan klinik tablodur [51].

### 2.3.1. Alzheimer Hastalığına Bağlı Demansın Epidemiyolojisi

AH sıklığı, ömrün uzaması ve yaşlı popülasyonun artması ile orantılı bir şekilde artmaktadır. 2015 yılı Dünya Alzheimer Raporu tahminlerine göre her yıl 9,9 milyon yeni demans vakası ortaya çıkmaktadır [13]. Dünya genelinde 2015 yılında 33 milyon AD vakasının bulunduğu ve her 4,48 saniyede 1 yeni AD tanısı konduğu, tahmin edilmektedir [13, 52]. 2016 yılında Fiest ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu 8 farklı kıtadan 22 farklı ülkede yapılan ve 119 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; AH demansının nokta prevalansı 60 yaş ve üzeri kişiler için %4,02 ve insidans hızı %0,16 kişi-yıl olarak bildirilmiştir [53]. İstanbul'un Kadıköy bölgesinde Gürvit ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Türkiye Alzheimer Hastalığı Prevalansı Çalışması'nda 70 yaş üstü bireylerde AD prevalansının %11 olduğu, 2009 yılında yayınlanan ve Eskişehir'de yapılan çalışmada 55 yaş üstü bireylerde AD prevalansının %4,6 olduğu saptanmıştır [15, 54]. Gürvit ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre Türkiye'de 2008 yılında 250-300 bin AD olduğu varsayılmaktadır [15].

AD için en önemli ve değiştirilmesi mümkün olmayan risk faktörü yaştır. Yaş arttıkça AD'ye yakalanma olasılığı artmaktadır [55, 56]. Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalar, altmış beş yaşın üzerinde AD prevalansının ve insidansının her beş yılda bir iki katına yükseldiğini göstermektedir. İlerleyen yaşla birlikte, AD prevalansının 75-84 yaş aralığındaki bireylerde % 19'a, 85 yaşından büyükler için % 30-35'e, muhtemelen % 50'ye kadar yükseldiği tahmin edilmektedir [57, 58].

AD ile ilişkili diğer risk faktörleri düşük eğitim düzeyi, kadın cinsiyet, aile öyküsü, kardiyovasküler hastalıklar, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, obezite, geçirilmiş depresyon, kafa travması, sigara ve alkol tüketimidir. Yapılan araştırmalarda AD'nin kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğü, kadınlarda yaşam boyu riskin 1/5, erkeklerde ise 1/10 olduğu gösterilmiştir [59].

### 2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patolojisi

AH'nin belirleyici histopatolojik özellikleri nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklardır [60]. Bu temel histopatolojik özelliklere sıklıkla distrofik nöritler, astrogliazis, mikrogliyal aktivasyon ve serebral amiloid anjiyopati eşlik eder [61]. Bu patolojik süreçlerin sonunda nörodejenerasyon ve atrofi meydana gelir [60].

Nöritik plaklar esas olarak amiloid öncü protein (amyloid precursor protein, APP) metabolizmasının iki yan ürünü olan 40 veya 42 amino asit ( $A\beta_{40}$  ve  $A\beta_{42}$ ) ile anormal şekilde katlanmış amiloidden oluşan hücre dışı birikimlerdir [60].  $A\beta_{42}$ , yüksek fibrilleşme ve çözünmezlik oranı nedeniyle plaklar içinde  $A\beta_{40}$ 'tan daha fazla görülür. Amiloid plaklar her zaman stereotipik bir şekilde birikmez ancak genellikle ilk başlarda neokortekste, ilerleyen evrelerde subkortikal yapılarda birikme söz konusudur [61].

Nörofibriler yumaklar, esas olarak hiperfosforile tau proteininden oluşan hücre içi çift sarmal filamentlerdir. Tau patolojisinin tipik olarak, neokortekse yayılmadan önce medial temporal lobun (entorhinal korteks ve hipokampus) allokorteksinde başladığı bilinmektedir [60].

AH'nin patogenezinde yaygın görüş olarak bilinen amiloid kaskadı hipotezinin, plazma membranı üzerinde bulunan amiloid öncül proteinin (APP)  $\beta$ -sekretazlar (BACE1) ve  $\gamma$ -sekretazlar tarafından bölünmesi ve çözünmeyen  $A\beta$  fibrilleri üretilmesi ile başladığı bilinmektedir. Üretilen  $A\beta$  fibrilleri daha sonra oligomerleşir, sinaptik yarıklara diffüze olur ve sinaptik sinyalleşmeyi bozar [62, 63]. Sonuç olarak, plaklar halinde toplanan çözünmez amiloid fibriller polimerleşir. Bu polimerizasyon, mikrotübül ile ilişkili t proteininin hiperfosforilasyonuna ve çözünmez nörofibriler yumakların polimerizasyonuna yol açan kinazların aktivasyonuna yol açar. Amiloid plakların ve nörofibriler yumakların bir araya toplanmasının ardından mikrogliyal aktive olur, mikrogliyal aktivasyonu ve lokal inflamatuvar yanıt da nörotoksisiteye katkıda bulunur [64].

AH olan kişilerin beyinlerinde mikroskopik düzeyde kortikal nöronlarda küçülme ile beraber nöron ve sinaps kaybı da gösterilmiştir. Bu tür hücre kaybı yaygın kortikal atrofi olarak görünmektedir. Makroskopik olarak incelendiğinde kortikal kalınlıkta azalma, giruslarda incelme, kortikal sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme görülmektedir [65].

Amiloid patolojisinin hastalığın erken evrelerinde bir platoya ulaştığı, nöronal ve sinaps kaybının dolayısıyla AH'nin klinik özelliklerinin ve şiddetinin amiloid plaklarla değil, daha çok nörofibriler yumaklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [61, 66].

### **2.3.3. Alzheimer Hastalığı Tanısında Yeni Gelişmeler ve Biyobelirteçlerin Tanıdaki Yeri**

AH uzun yıllar boyunca klinikopatolojik bir antite olarak tanımlanmış ve tanısı çoğunlukla tipik klinik belirtilerin saptanması ile konulmuştur. Görüntüleme yöntemleri ve nöropsikolojik testler tanı konulmasında yardımcı yöntemler olarak kullanılmıştır. Ancak son yıllarda fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ve özellikle in-vivo patolojik biyobelirteçler alanında yaşanan gelişmeler, hem AH'nin patofizyolojisinin anlaşılması hem de tanı konusunda önemli ve olumlu değişikliklere yol açmıştır.

#### **2.3.3.1. Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri**

Alois Alzheimer'ın ilk kez 1906 yılında bir kongrede vaka takdimi yapmasının ve Emil Kraepelin'in 1910 yılında yayınladığı kitabında "Alzheimer hastalığı" terimini kullanmasının ardından Alzheimer hastalığı ile ilgili çeşitli çalışmalar yürütülmüş ancak bu çalışmalara 1900'lü yılların sonlarında ağırlık verilmeye başlanmıştır.

1983 yılında Alzheimer hastalığına bağlı demansın tanı kriterlerini geliştirmek ve klinik özelliklerini tanıyabilmek için "Nörolojik Hastalıklar ve İletişim Bozuklukları ve İnme Ulusal Enstitüsü- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği" (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)) tarafından bir çalışma grubu oluşturulmuş ve ilk kez 1984 yılında tamamen klinik ve patolojik özelliklere dayanan ikili tanı ölçütleri yayınlanmıştır [67]. Bu tanı ölçütlerine göre bir kişide AD geliştiyse, o kişinin beyninde AH patolojisi bulunduğu varsayıyordu. AH teşhisi konulabilmesi için bireylerde demans kliniğinin gelişmiş olması gerekiyordu, dolayısıyla hastalara hastalığın oldukça ileri bir evresinde tanı konuluyordu [68]. Bu eski tanı ölçütlerine göre demans tablosu tanımlandıktan sonra AD'ye özgü belirtilerin karşılanması ve demansa neden olabilecek diğer nedenlerin

dışlanması ile AD tanısı konuluyordu, yani AD tanısı tipik olarak bir dışlama tanısıydı. Ancak tipik klinik belirtilerin tanımlandığı bu tanı ölçütleri kullanıldığında atipik özelliklerle seyreden Alzheimer demansları gözden kaçıyor, sıklıkla atlanıyordu. Bu sorunları aşabilmek için 2000’li yılların başından itibaren yeni tanı ölçütlerinin geliştirilmesi gerektiği fark edilmiş, bu konuyla ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir [69, 70].

2007 yılında Dubois ve arkadaşları tarafından AD için klinik ve araştırma amaçlı tanı ölçütleri tanımlanmış, 2011 yılında ise McKhann ve arkadaşları tarafından ‘‘Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği’’ (National Institute on Aging- Alzheimer’s Association- NIAAA) grubu olarak hem klinik hem araştırma amaçlı tanı kriterleri tanımlanmıştır [71, 72]. Dubois ve arkadaşları tarafından 2007 yılında önerilen ölçütlerde klinik bulgular ön planda tutulmuş ancak bu tanı ölçütlerine hastalığın daha erken aşamalarda tanınmasına yardımcı olacak beyindeki yapısal anormallikler, moleküler görüntüleme bulguları ve biyokimyasal değişiklikler gibi biyobelirteçler ve AH ile ilgili genetik mutasyonlar dahil edilmiştir [71]. Bu tanı ölçütlerinin hastalığın erken dönemde tanınmasını sağlayabileceği, böylece erken dönemdeki patolojik değişikliklere müdahale etmeye olanak sağlayabilecek tedavilerin denenmesine fırsat yaratabileceği düşünülmüştür [71]. Daha çok tipik AD belirtilerine odaklanması, maliyetlerinin yüksek olması, uzmanlaşmış kişilere ihtiyaç duyulması ve öncelikle araştırma merkezlerinde geçerliliğinin sınanması gerekliliği, klinik ve pre-klinik ya da araştırma amaçlı yeni tanı ölçütlerinin tanımlanması gereksinimini ortaya çıkarmış [71] ve ‘‘Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği’’ (National Institute on Aging- Alzheimer’s Association- NIA-AA) grubu tarafından 2011 yılında yeni AD tanı ölçütleri tanımlanmıştır [72]. Bu tanı ölçütleri içerisinde ayrı başlıklar altında genel sağlık merkezlerinde rahatlıkla kullanılacak klinik tanı kriterleri ve araştırma merkezlerinde kullanılacak araştırma tanı kriterleri oluşturulmuştur [72].

2011 yılında tanımlanan NIA-AA ölçütlerinde ayrıca AH’nin preklinik ve klinik evreleri için yani Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ve pre-klinik AH için de tanı kriterleri kılavuzları oluşturmuştur [72, 73]. HBB için hem klinik hem araştırma tanı kriterleri önerilmiştir [72]. Klinik tanı ölçütleri için kişinin bilişsel işlevlerinde önceki düzeylerine göre bir azalma ve bellek, dil, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel uzamsal

işlevler dahil bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulma olması, ancak gündelik işlevsellikte korunma ve demans düzeyinde bir bozulma olmaması gerekliliği tanımlanmıştır [73]. Araştırma amaçlı HBB ölçütleri içine ise biyobelirteçler dahil edilmiştir.

Preklinik AH tanı kriterleri daha çok bu alanda çalışan araştırmacılara bilişsel bozulmanın olmadığı ancak anormal AH biyobelirteçleri olan araştırma katılımcılarını belirlemede ortak bir dil sağlamak için tasarlanmıştır [74, 75]. Ayrıca araştırmalarda kullanılması amacıyla ‘preklinik Alzheimer hastalığı’ için evrelendirme şeması da tanımlanmıştır (Tablo 2.2.) [75]. Bu sayede hastalığın klinik öncesi erken evrelerde saptanmasının mümkün olabileceği düşünülmüş, erken evre hastalığın gidişini değiştiren tedavilerin geliştirilebilmesi ve sonuçlarının değerlendirilebilmesi için yol gösterici olacağı ileri sürülmüştür.

**Tablo 2.2.** NIA-AA grubu preklinik Alzheimer hastalığı evrelendirme şeması.

<p><b>Evre 1</b></p> <p>Asemptomatik amiloidoz</p> <p>Yüksek PET amyloid işaretleyici tutulumu</p> <p>Düşük BOS AB42 düzeyleri</p> <p><b>Evre 2 (Evre1+ aşağıda sayılan özellikler)</b></p> <p>Amiloidoz + nörodejenerasyon</p> <p>FDG-PET ve fMR ile gösterilen nöronal disfonksiyon</p> <p>Yüksek BOS t-tau/p-tau oranı</p> <p>MR görüntüleme ile gösterilen hipokampal atrofi/ kortikal incelme</p> <p><b>Evre 3 (Evre 2+ aşağıda sayılan özellikler)</b></p> <p>Amiloidoz+ nörodejenerasyon+ örtük bilişsel bozulma</p> <p>Önceki bilişsel düzeyden gerilemeyi gösteren kanıtlar</p> <p>Daha zor bilişsel testlerde düşük performans</p> <p>Henüz HBB tanı kriterleri karşılanmaz</p> <p>Sperling ve ark. 2011’den alınmıştır [75].</p>
---

McKhann ve arkadaşları yeni gelişmelerin ışığında biyobelirteçleri daha ayrıntılı tanımlayarak 2011 yılında geliştirdikleri tanı ölçütlerine dahil etmişlerdir ve

2011 yılında yayınlanan bu kılavuzla birlikte, AH'deki bilişsel gerilemenin ve patolojinin semptomlar ortaya çıkmadan önce başlayan sürekli bir süreç olduğu yaygın olarak kabul edilmeye başlanmıştır [76-78]. Bu nedenle hastalık klinik olarak birbirinden ayrılmış üç ayrı antite/klinik tablo yerine süreç olarak kabul edilmiş ancak bu kavram NIA-AA kılavuzlarında yer almamıştır [79].

AH'nin klinik bir tanıdan ziyade biyolojik temelli tanınmasının, klinik yansımaların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik mantıklı bir adım olacağı bu alanda çalışan araştırmacılar tarafından düşünülmüş, Jack ve arkadaşları tarafından 2018 yılında AH için bir paradigma değişimini yansıtan biyolojik tanı kriterleri önerilmiştir [80]. Bu biyolojik tanı kriterleri AH'yi tanımlamada standart bir yaklaşım olan nöropatolojik değişiklikler (nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar) ve bu nöropatolojik değişiklikler için geçerliliği onaylanmış biyobelirteçlere odaklanmaktadır. Hastalığın gidişatını etkileyebilecek müdahaleler, toplum üzerindeki maddi ve manevi yükü azaltabilecek, immünoterapi gibi tedaviler ile ilgili önemli düzeltici gelişmeler üzerinde araştırma yapılabilmesine olanak sağlanabilmesi için hastalığı çok erken evrelerde, klinik belirtiler görülmeden tanımanın önemi anlaşılmış, bu nedenle biyolojik olarak tanımlanmış grupların hedef olarak seçilmesi gerektiği ileri sürülmüştür [80].

2011 kılavuzlarındaki ortak görüş, erken tanı için görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinin kullanılmasıdır [80]. Bu kılavuz; Amiloid Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET), beyin omurilik sıvısındaki (BOS) A $\beta$ 42 düzeyi ölçümlerinin beyindeki patolojik amiloid birikimini saptamak için önemli belirteçler olduğunu ancak AH araştırmalarında yaygın olarak kullanılan nörodejenerasyon veya nöronal hasar göstergelerinin (FDG-PET, MRG, BOS total-tau) AH'ye özgü olmadığını, çeşitli etiyolojilerden kaynaklanabilen spesifik olmayan hasar belirteçleri olduğunu vurgulamaktadır [81, 82]. Bu bilgiler doğrultusunda, NIA-AA ekibi 2011 kılavuzlarını mevcut bilgiler doğrultusunda incelemek ve bu bilgileri güncellemek amacıyla toplanmış ve 2018 yılında Jack ve arkadaşları tarafından günümüzde tanı kılavuzlarında kabul edilen ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan altı AH biyobelirteci yayınlanmıştır [80]. Bu biyobelirteçler üç ana başlık altında toplanmıştır; amiloid birikimi ile ilgili ölçümler, fibriler tau birikimi ile ilgili ölçümler ve nörodejenerasyon ile ilgili ölçümler [75, 83]. Bu üç biyobelirteç grubunun her

birinde hem bir BOS hem bir görüntüleme biyobelirteci tanımlanmıştır [83]. AH biyobelirteçleri; BOS biyobelirteçleri, yapısal görüntüleme ve moleküler görüntüleme belirteçleri olarak da üç başlık altında toplanabilir [68].

### **2.3.3.2. Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri**

Biyobelirteçler in-vivo olarak ölçülebilen ve bir hastalıkla ilişkili patofizyolojik süreçleri yansıtan fizyolojik, anatomik veya biyokimyasal değişkenlerdir [3].

AH'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak patolojisi iyi bilinmektedir. Temel olarak iki ayrı patolojik protein depolanmasından söz edilmektedir: Amiloid beta plakları ve hiperfosforile tau protein depolaması ile oluşan nörofibriler yumaklar (NFY) [68]. AH biyobelirteçleri de bu patolojik proteinlerin depolanmasını yansıtmaktadır.

Amiloid birikimi BOS A $\beta$  ölçümü ve amiloid PET görüntüleme yöntemleri ile, nörofibriler yumaklarda tau birikimi BOS fosforile- tau ölçümü ve tau-PET görüntüleme yöntemi, nöronal ve sinaptik kayıp yani nörodejenerasyon ise BOS total tau, FDG-PET ve yapısal beyin görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmektedir [80].

### **Beyin omurilik sıvısı (BOS) belirteçleri**

Temel olarak 3 tane beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteci bulunmaktadır; A $\beta$  42, fosforile tau (p-tau) ve total tau (t-tau). Çalışmalarda genellikle AH olan bireylerde, BOS A $\beta$  42 düzeylerinin düşük ve BOS p-tau ve t-tau düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmektedir [84].

Tek başına BOS A $\beta$  42 düzeyleri AH'yi diğer demanslardan ayırt etmede yeterince yararlı değildir. Düşük A $\beta$  42 seviyeleri FTD, LCD ve VaD'de de sıklıkla gösterilmiştir [75]. Total- tau da herhangi bir nöron hasarında BOS'da ani olarak yükselir, dolayısıyla altta yatan nörodejenerasyonun şiddetini gösterir. Bu nedenle tek başlarına kullanımından ziyade birlikte kullanımlarının ve birbirlerine oranlarının (A $\beta$ 42/p-tau veya t-tau gibi) kullanımlarının prelinik AH'nin saptanmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir [85].

BOS biyobelirteçlerinin moleküler görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılmasının HBB'den AD'ye geçişi yordamada daha yüksek güce sahip olduğu



gösterilmiştir, ancak bu yöntemlerin maliyetinin yüksek olduğu bilinmektedir. [86-88]. BOS A $\beta$  42 genellikle duyarlılığı yüksek ve amiloid görüntüleme yöntemleri ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir, son yıllarda araştırma amacıyla sık kullanılmaya başlanmıştır ancak maliyetinin yüksek olması ve invazif bir yöntem olması nedeni ile klinikte ilk tercih olarak kullanılmamaktadır.

### **Plazma biyobelirteçleri**

BOS belirteçleri son yıllarda pre-klinik evre AH tanısı konulmasında güvenilir yöntemler olarak öne çıkmış olmasına rağmen invazif yöntemlerle elde edilmesi ve bunların olası komplikasyonları nedeniyle kısıtlı kullanım alanına sahiptir [86]. Bu nedenle son yıllarda daha kolay ulaşılan ve ucuz bir yöntem olarak plazma biyobelirteçleri üzerinde çalışılmaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) plazmaya geçer ve hastalardan plazma elde etmek BOS örnekleme almaktan daha kolay ve daha az invaziftir. Maliyeti düşüktür ve geniş ölçekli tarama yapabilme imkânı sağlamaktadır [88]. En çok çalışılan plazma biyobelirteçleri fosforile- tau, total- tau, ve A $\beta$  42dir.

Plazma A $\beta$ 42 seviyeleri ile AH ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmaların sonuçları, daha düşük A $\beta$ 42 konsantrasyonlarının veya A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 oranlarının, AH riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğuna, diğer çalışmaların sonuçları ise ters ilişki bulunduğuna veya herhangi bir ilişki olmadığına işaret etmektedir [87, 89-91]. Yapılan bir çalışmada plazma A $\beta$ 42 seviyesinin azalması, pre-klinik evreden AH'ye ilerlemeyle ilişkili bulunmuştur [87]. Başka bir çalışmada ise plazma A $\beta$ 1-42 ve A $\beta$ 1-40 düzeyleri AH'de HBB'den daha düşük bulunmuştur [92]. En yeni çalışmalardan birinde ise plazma A $\beta$ 42 düzeyleri, beyin A $\beta$  yükü ve BOS A $\beta$ 42 biyobelirteçleri ile ilişkili ve AH gelişimini yordamada faydalı bulunmuştur [93].

Akut beyin hasarı, BOS'da olduğu gibi plazma tau düzeylerinde de artışa neden olur. T-tau uzun zaman bazal seviyelere dönmediğinden uzun süreli nörolojik hasar ile ilişkilidir, p-tau düzeyi ise daha özgül bir belirteçtir [94, 95]. BOS biyobelirteçleri ile benzer şekilde, plazma p-tau düzeyi, t-tau'ya göre AH patogenezine özgüdür. Plazma p-tau181 ve total tau AH'nin nörogörüntüleme yöntemleri ile farklı şekilde ilişkilidir [96]. P-Tau181 hem PİB-PET hem de FDG- PET ile tutarlı bir şekilde ilişkilirken, t-tau kortikal kalınlıkla ilişkilidir [96]. Bu sonuçlar, plazma p-Tau181'in Alzheimer

hastalarında ve AH riski taşıyan genel popülasyonda ve AH önleme çalışmalarında potansiyel kullanımını vurgulamaktadır [96].

Yeni gelişen yöntemlerle plazma biyobelirteçleri amiloid yükünü ve nörodejenerasyonu saptama ve bilişsel bozulmayı yordama konusunda umut vermektedir.

### **Tükürük biyobelirteçleri**

Tükürük örneklemi şimdilik toksikoloji, endokrinoloji, bulaşıcı hastalıklar alanlarında daha yaygın olarak kullanılmaktadır ancak tükürük araştırmalarında kaydedilen hızlı ilerleme sayesinde araştırmacılar, hastalıkların tanınmasına ve patolojik süreçlerin hastalık üzerine etkisini anlamaya yardımcı olabilecek proteomik, genomik, metabolomik ve mikroRNA analizini içeren ‘salivaomics’ kavramını tanımlamışlardır [97]. Tükürük biyobelirteçlerinin bazı sistemik hastalıkların erken teşhisi için kullanılacağı düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yürüten araştırmacılar tarafından AH'nin tanısında da umut vaat edici olduğu görüşü bildirilmiştir [98]. Ayrıca katılımcılardan tükürük örnekleme noninvazif yöntemlerle elde edilmekte ve herhangi bir yan etkiye yol açmamaktadır. Çeşitli araştırmalar AH ile AH'nin neden olduğu tükürük bezinin bozulması arasındaki ilişkilere odaklanmıştır [99, 100]. AH ile ilişkili proteinlerin tükürük bezinde tespit edilebileceği [101], ayrıca beyin omurilik sıvısındaki patolojik değişikliklerin de tükürüğe yansıtılabileceği düşünülmektedir [102].

### **Yapısal görüntüleme biyobelirteçleri**

Yapısal biyobelirteçler içinde en çok kullanılan yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir. Yapısal MRG'de hipokampus atrofisi, medial temporal yapıların atrofisi ya da global atrofi varlığının AH'de sık görüldüğü bilinmektedir. Bunlara ek olarak beyaz madde lezyonları ve laküner infarktlar da sıklıkla AH'ye eşlik eder. Ancak bu yapısal görüntüleme bulgularının sadece AH'de görülmediği, AH'ye özgü olmadığı, yaşlılıkta, diğer demans türlerinde ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda da görüldüğü bilinmektedir [68].

### **Moleküler görüntüleme biyobelirteçleri**

En sık kullanılan moleküler görüntüleme biyobelirteçleri F-18 florodeoksi glukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve beyindeki amiloid tutulumunu görüntülemeyi hedefleyen C-11 Pitsburg bileşiği gibi amiloid plaklarına bağlanan radyofarmasötiklerin kullanıldığı PET-BT görüntülemelerdir.

FDG-PET, nörodejenerasyona bağlı hipometabolizmanın saptanmasında yardımcı olmaktadır. Farklı demans tiplerinde etkilenen serebral korteks alanı değişmektedir. Bu şekilde hipometabolizma paterninin saptanması ile demans ayırıcı tanısının yapılması ya da normal veya yaş ile uyumlu metabolizma paternlerinin saptanması ile demans tanısının ekarte edilmesi mümkün olmaktadır. FDG-PET rutinde demans tanısı konulmasında kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir, bazı demans türlerini birbirinden ayırt etmede yeterince özgüllüğe sahip değildir; LCD ve FTD ile AD'yi ayırt etme gücü daha yüksek iken, VaD ile AD'nin ayırımında ayırt etme gücü oldukça düşüktür [103, 104]. En sık gözlenen demans tanısı olan AD'de erken tanı konmasında ve diğer demans tipleri ile ayırıcı tanısının yapılmasında sıklıkla kullanılır. Erken dönemde posterior singulat girusta ve preküneusta hipometabolizmayı göstererek klinik ön tanının erken evrede doğrulanmasına yardımcı olur [105]. İlerleyen dönemlerde Alzheimer hastalarında parietotemporal hipometabolizma gözlenir. Terminal dönemde ise frontal loblarda da hipometabolizma saptanır. FDG-PET nörodejenerasyon şiddeti ile doğru orantılı olduğu için hipometabolizma yaygınlığı hastaların klinik bulguları ile koreledir. AD tanısı koymada özgüllüğü %90, duyarlılığı %96 bulunmuştur [106].

Günümüzdeki bilgi birikimine göre, AH'nin temelinde beyinde amiloid birikimi vardır. Amiloid birikimi yıllar içerisinde artar ve belli bir noktadan sonra tau birikimini tetikler, ardından sinaptik ve nöronal disfonksiyona neden olarak nöron kaybına neden olur. Bu nedenle amiloid görüntülemenin özellikle demansın erken evrelerinde kullanılmasının daha anlamlı olduğu bildirilmiştir [107]. Amiloid PET, erken evre hatta pre-klinik evredeki AH'nin tanısında kullanılmaktadır. Hem Alzheimer hastalarıyla sağlıklı kontrolleri birbirinden ayırt etmede, hem de sağlıklı kontrollerden ve HBB'den AD'ye dönüşümü yordamada yüksek duyarlılıkla kullanılabileceği için daha umut vaat edicidir [108-110]. Sağlıklı kişilerde yüksek PiB

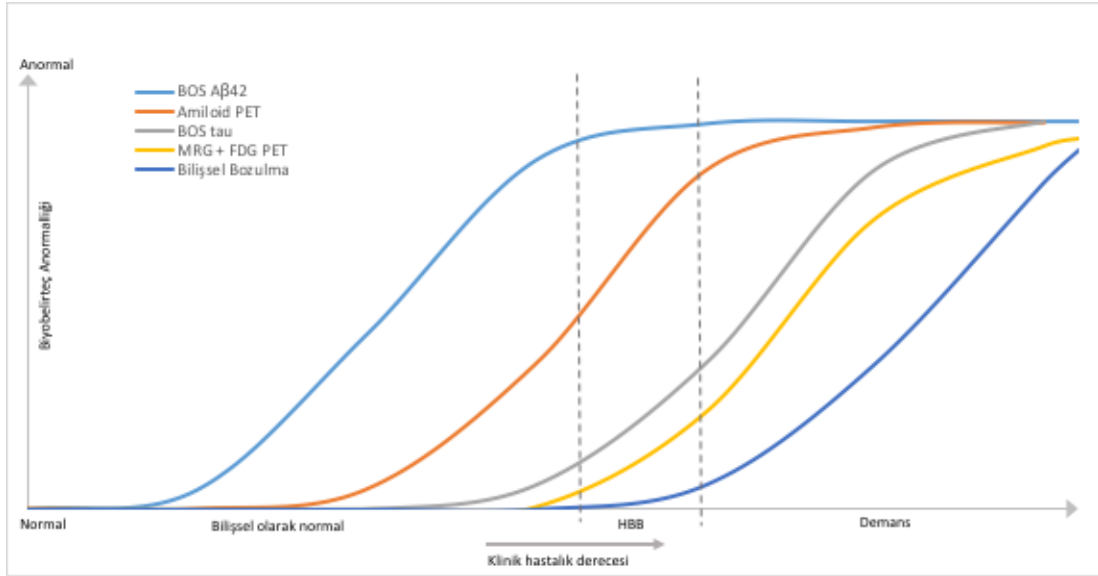
tutulumu AH göstergesi olabilir, HBB'de ise neredeyse AH'nin kesin kanıtı olarak kabul edilmektedir [108].

Sonuç olarak her iki PET yöntemi de tanı koyma amacıyla, yordayıcı faktör olarak ve tedavi sonlanımını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır [111].

### **Alzheimer Hastalığında Dinamik Biyobelirteç Modeli**

Demansı olmayan, hatta bilişsel olarak normal performans gösteren yaşlı bireylerde yapılan post-mortem çalışmalarda, bu kişilerin bir kısmında beyinde Alzheimer patolojisi bulunduğu, tipik amiloid plak ve nörofibriler yumak yükü saptandığı pek çok farklı klinik araştırmacı tarafından bildirilmiştir [112-114]. Bu bulgulara göre, amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar prelinik dönemde oluşmaya başlamakta, zaman içinde nöronal dejenerasyon eklenmektedir. Bu değişikliklerin hastalığın ilk belirtilerini ortaya çıkarmak için belirli bir eşiğe ulaşması gerekmektedir [115]. Hastalığın patolojisine dair bilgi birikimi sonucunda NIA-AA 2010 yılında bir biyobelirteç modeli önermiştir. Bu modele göre AH süreci bifazik bir şekilde ilerlemekte, biyobelirteçler de bu patolojik evreleri yansıtmaktadır. İlk fazda henüz nörodejenerasyon ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce, A $\beta$  depolanmasını gösteren biyobelirteçler pozitif olmaktadır. İkinci fazda ise nöron hasarının ve nörodejenerasyonun göstergesi olan biyobelirteçler pozitif olmaktadır [3].

Belli bir sıralamayla pozitif oldukları belirlenen biyobelirteçlerin de bir süre sonra maksimum değerlere ulaştığı bilinmektedir. A $\beta$ 42 depolanmasında belli bir evreden sonra artış olmaması, dolayısıyla biyobelirteç düzeylerinin sabit kalması gibi, bazı çalışmalarda BOS tau düzeylerinin de belli bir evreden sonra sabit kaldığı bildirilmektedir [116]. Atrofi devam eden ve zamanla ilerleyen bir süreç olduğundan, atrofiyi gösteren MRG yönteminin bilişsel bozulma ve klinik belirtiler ile ilişkisi nispeten daha uyumlu bir şekilde ilerleyecektir [3]. Bu nedenle MR ile saptanan atrofi hastalık sürecindeki ilerlemenin güvenilir bir göstergesi olacaktır [68]



**Şekil 2.3.** Alzheimer Hastalığında Biyobelirteç Modeli (Jack ve ar., 2010'dan alınmıştır.)

#### 2.4. Geç Başlangıçlı Depresyon

Sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen bir demans olan AH'de temel belirti epizodik bellek bozukluğudur. Ancak bellek bozukluğu her hastada ilk yakınma olmayabilir. Bazı hastalarda afektif belirtiler (apati, depresif belirtiler, anksiyete vb.) bellek yakınmalarından önce görülebilir [117]. Günümüzde depresyonun demans için bir risk faktörü mü olduğu, demansın öncülü mü olduğu ya da demans hastalarında bağımsız bir süreç mi olduğu netleşmemiştir. Ancak AH tanısı konmuş kişilerin klinik bulguları geriye dönük olarak incelendiğinde apati, ilgi azalması, fiziksel yorgunluk, enerji kaybı, uyku ve iştah azalması, motivasyon eksikliği gibi belirtilerin erken evrelerde veya pre-klinik evrede sık görüldüğü gözlenmiştir. Bu nedenle AH'yi erken tanımaya yönelik çalışmalar yürüten araştırmacılar, ileri yaş depresyon tablolarına odaklanmıştır.

İlk kez belli bir yaş (50-65) üzerinde başlayan depresyon Geç Başlangıçlı Depresyon (GBD) olarak adlandırılmaktadır. Şimdiye kadar GBD için alt yaş sınırının kesin bir tanımı yapılmamıştır [118]. GBD tabloları, erken yaşta başlayan depresyondan pek çok alanda farklılık göstermektedir. Bu depresyonlarda semptomlar gençlerdekinden farklıdır, üzüntünün eşlik etmediği bir klinik ön plandadır, sıklıkla organik hastalıklar, özellikle vasküler hastalıklar eşlik eder. GBD'lerin bir kısmında

bilişsel bozulmanın eşlik ettiği bilinmektedir. Bilişsel bozulmanın, GBD tedavi edildikten sonra da devam ettiği, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği depresyon tablolarının uzun vadede izleminde bu kişilerin çoğunluğunun demans geliştirdiği sıklıkla görülmektedir [119]. Bu bulgulardan yola çıkılarak ve uzunlamasına izlem çalışmaları yoluyla, GBD'ların demans öncülü bir klinik durum olduğu düşünülmüştür ve bu konuda pek çok araştırma yapılmaktadır.

GBD'ların bir kısmının serebrovasküler patoloji ile ilişkili olduğu ve VaD öncülü olabileceği düşünülmektedir. 1997 yılında Alexopoulos ve arkadaşlarının öne sürdüğü "vasküler depresyon" hipotezine göre; küçük damar iskemik değişikliklerini de içeren serebrovasküler değişiklikler depresif belirtilerin ortaya çıkmasına ve sürdürülmesine zemin hazırlamaktadır [120-123]. Genç erişkinlerdeki depresif bozuklukların tersine, GBD'nin serebrovasküler komorbiditeler ve mikrovasküler lezyonlarla ilişkili olduğu gibi, aynı zamanda frontal ve temporal (hipokampal) gri cevher değişiklikleri/ atrofi, nörodejeneratif patolojiler ve ilgili biyokimyasal değişikliklerle de ilişkili olduğu gösterilmektedir [124]. Depresyon dönemi geçiren, yaşlı ve klinikte bilişsel bozulma saptanmayan hastalarda daha fazla AH patolojisi olduğu da son zamanlarda gösterilmektedir [125, 126].

Erken başlangıçlı depresyon (EBD), GBD ve AH arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda biyobelirteç alanındaki gelişmelere paralel olarak GBD ve AH biyobelirteçleri üzerinden yapılan çalışmalar da artmaya başlamıştır. Bu ilişki ile ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Ganesh M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BOS ve PET biyobelirteçleri ile duygudurum bozukluğu arasında ilişki olmadığı bulunmuştur [127]. Altmış katılımcı başka bir çalışmada depresif belirtileri olan ile olmayan bilişsel yakınması olan hastalar arasında AH biyobelirteçleri açısından fark olmadığı bulunmuştur [128]. Olumlu sonuç bulan çalışmalar da vardır: Yüksek beyin amiloid beta düzeyleri, depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuş, bu bulgular ileri yaştaki depresyon ve anksiyete belirtilerinin gelişmekte olan bir demansın erken belirtileri olduğu hipotezini desteklemiştir [129]. Toplam 12 çalışmanın yer aldığı bir meta analiz sonuçlarına göre GBD olan katılımcılarda GBD olmayan katılımcılara göre daha yüksek bir plazma A $\beta$ 40/ A $\beta$ 42 oranı ve BOS A $\beta$ 42 düzeylerinde anlamlı bir azalma bulunmuştur, bu meta-analiz de benzer bir hipotezi desteklemektedir [130].

## 2.5. Amaç

### 2.5.1 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı Geç Başlangıçlı Depresyonun bir Alzheimer Hastalığı öncülü olma ihtimalini klinik bulgular, nöropsikolojik değerlendirme, plazma A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42/A $\beta$ -40 oranları, p-tau ve t-tau düzeyleri olmak üzere plazma biyobelirteçleri, tükürükte aynı biyobelirteçlerin ölçümü, yapısal görüntüleme biyobelirteci (MR görüntüleme) ve moleküler görüntüleme biyobelirteci (FDG-PET) yardımı ile test etmektir. Bunun için bilişsel bozulmanın eşlik ettiği ve etmediği depresyon hastaları ve demans hastalarından oluşan 3 grupta biyobelirteç profilleri karşılaştırılacak ve geç başlangıçlı depresyon hastalarındaki biyobelirteç profilinin, demans hastaları ile benzer olup olmadığı belirlenecektir.

Çalışmanın sonuçları ışığında, AH'nin öncülü olabilecek geç başlangıçlı depresyon tablolarının klinik ve bilişsel paterni saptanarak, bu hastalarda demans tanısı ile ilgili daha erken dönemde değerlendirme yapılması ve böylelikle demans tanısının erken dönemde konulması amaçlanmaktadır.

Kesitsel bir desenle gerçekleştirilmesi planlanan çalışma ile GBD ile AD ilişkisini açıklayabilecek bilgi birikimine katkı sağlanabilecektir. Öncelikle GBD vakalarında biyobelirteçler yoluyla, altta yatan bir Alzheimer patolojisi olup olmadığı araştırılacaktır. Buradan elde edilecek sonuçlar, GBD tablolarının bir Alzheimer öncülü olma ihtimaline dair bilgi edinilmesini sağlayacaktır. İkinci aşamada AH biyobelirteçleri pozitif saptanan hastaların semptom profili incelenecek ve demans geliştirme ihtimali olan alt grubun klinik ve nöropsikolojik özelliklerinin saptanması hedeflenecektir. Bu yolla, hastalık seyrini değiştiren tedaviler geliştirilmesi için gereken AD'nin erken tanısına bir katkı yapılacağı umulmaktadır. Bu çalışmada plazma biyobelirteçlerinin ve tükürükte biyobelirteçlerin çalışılması seçilmiştir, BOS invazif yöntemlerle elde edilmektedir, oysa minimal invazif yöntemlerin kullanılması, kırılgan olan yaşlı depresyon hastalarına bu yöntemlerin risklerine maruz bırakmadan tanı koyma imkânı sağlayacaktır. Bu bulguların klinik gidişat, tedavi seçimi ve yanıtın izlenmesinde, yeni tedavi hedefleri belirlenmesinde önemli etkileri olacağı düşünülmektedir. Bu yönüyle bulguların alan yazına özgün katkıları olacağını düşünmekteyiz.

### **2.5.2 Araştırmanın önemli hipotezleri:**

İleri yaşta başlayan, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği depresyon tablosu ile AH'deki biyobelirteç profili benzer olacaktır.

İleri yaşta başlayan depresyon hastalarında bazı klinik belirtiler ve nöropsikolojik bulgular, AH'daki profile benzer şekilde kümelenecektir.

### **2.5.3 Araştırmanın Soruları**

1. Geç başlangıçlı depresyon hastalarındaki FDG-PET hipometabolizma paternleri Alzheimer hastalarınıninkine ne kadar benzer olacaktır?
2. Geç başlangıçlı depresyon hastalarındaki plazma ve tükürük biyobelirteç düzeyleri Alzheimer hastalarınıninkine ne kadar benzer olacaktır?
3. Geç başlangıçlı depresyon hastalarındaki MRG ve FDG-PET görüntüleme bulguları ne kadar benzer olacaktır?
4. Biyobelirteç bulguları, geç başlangıçlı depresyon hastalarının tamamında veya bir kısmında Alzheimer hastalarının biyobelirteç bulguları ile benzeşim gösterecek midir?



### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Deseni, Alanı ve Evreni

Bu çalışmaya toplamda 3 grup hasta dahil edilmesi planlanmıştır. Bu gruplardan birincisi bilişsel bozulmanın eşlik ettiği GBD hastalarından, diğeri bilişsel bozulmanın olmadığı GBD hastalarından, 3. grup da erken-orta evre AD hastalarından oluşacak şekilde planlama yapılmıştır. Her 3 grup hasta da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran bireyler arasından seçilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir.

Mart 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne unutkanlık ve/veya depresyon yakınmaları ile başvuran 60 yaş ve üzeri bireyler iki ayrı doktor tarafından muayene edilmiş, yapılan bu değerlendirme sonrası çalışma kriterlerini karşılayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen erken- orta evre AD olan hastalar kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylere psikiyatrik muayenenin ardından nöropsikolojik test bataryası uygulanmış, tez çalışması ile ilişkili ölçekler verilmiş, beyin MRG ve FDG-PET görüntülemesi yapılmıştır. Ayrıca tüm katılımcılardan AD ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-tau ve t-tau) düzeylerinin ölçülebilmesi için plazma ve tükürük örneği alınmıştır. Yapılan tetkiklerin bütünü Tablo 4.1'de görülebilir. İlerleyen bölümlerde tez çalışması ile ilişkili ölçekler ve değerlendirmelerden ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Araştırma için tanımlayıcı, gözlemsel ve kesitsel bir desen kullanılmıştır.

Araştırmanın amacı ve deseni Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 2019/09-29). Araştırmada kullanılan bilgilendirilmiş gönüllü olur formları Ek-1 olarak sunulmuştur. Çalışmaya katılan bütün bireylerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Verilerden elde edilen sonuçlar daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

**Tablo 3.1.** Klinik Değerlendirmede Kullanılan Gereçler

Uygulama	Notlar
Sosyodemografik ve İşlevsel Değerlendirme	Sosyodemografik Veri Formu, Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, İşlevsel Faaliyetler Anketi, Yaşlıda Toplu Hastalık Yükü Derecelendirme Ölçeği
Psikiyatrik Değerlendirme	Klinik psikiyatrik görüşme ve muayene, Geriatrik Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Öznel Bellek Yakınmaları Anketi, Cornell Demans Depresyon Ölçeği, Klinik Demans Derecelendirme Skalası ölçeği
Nöropsikiyatrik Test Bataryası	Standardize Mini Mental Test, Modifiye Mini Mental Test, Saat Çizme Testi, Sözel Akıcılık ve Semantik Akıcılık Testleri, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi, İz Sürme Testi A ve B, Stroop, Wechsler Zeka Testi- Sayı Dizisi Alt Ölçeği, Ayları İleri- Geri Sayma, Rey Karmaşık Figür Testi
MR Görüntüleme	Beyin görüntüleme; T1-ağırlıklı, T2-ağırlıklı, FLAIR ve difüzyon
FDG- PET Görüntüleme	Beyin FDG-PET görüntüleme
Plazma ve Tükürük örnekleme	Alınan plazma ve tükürük örneklerinde kantitatif olarak ELISA yöntemi ile A $\beta$ (1-42), A $\beta$ (1-40), total tau, ve fosfo-tau-181 proteinlerinin düzeylerinin ölçümü

### 3.2. Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlama Ölçütleri

#### Depresyon grubu için kabul edilme ölçütleri:

- 60 yaş ve üzerinde olmak
- Klinik değerlendirme sonucunda depresyon tanısı konulmuş olması
- İlk depresyon döneminin 55 yaş üzerinde başlamış olması
- En az ilkokul mezunu olmak (beş yıl eğitim)
- Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermek

#### Depresyon grubu için dışlama ölçütleri:

- Demans ölçütlerini karşılayan bilişsel yakınmalarının olması

- Zekâ geriliği
- DSM-IV ölçütlerine göre depresyon dışında herhangi bir diğer psikiyatrik hastalık tanısı konulması
- Bilişsel bozulmaya yol açan herhangi bir nörolojik / dahili hastalığının olması
- Serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olması
- Manyetik rezonans görüntülemeye engel olacak kalp pili, metal protez varlığı
- Katılımcının herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamı geri çekmesi

AD grubu için kabul edilme ölçütleri:

- 60 yaş ve üzerinde olmak
- En az ilkokul mezunu olmak (beş yıl eğitim)
- Klinik değerlendirme sonucunda Alzheimer tipi demans tanısı konulmuş olması
- Erken- orta evre demans olması
- Bellek bozukluğunun ön planda olduğu nöropsikolojik test profili olması
- MRG'de temporoparietal atrofi ya da global atrofi olması
- Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermesi veya yasal vasisinden onam alınması

AD grubu için dışlama ölçütleri:

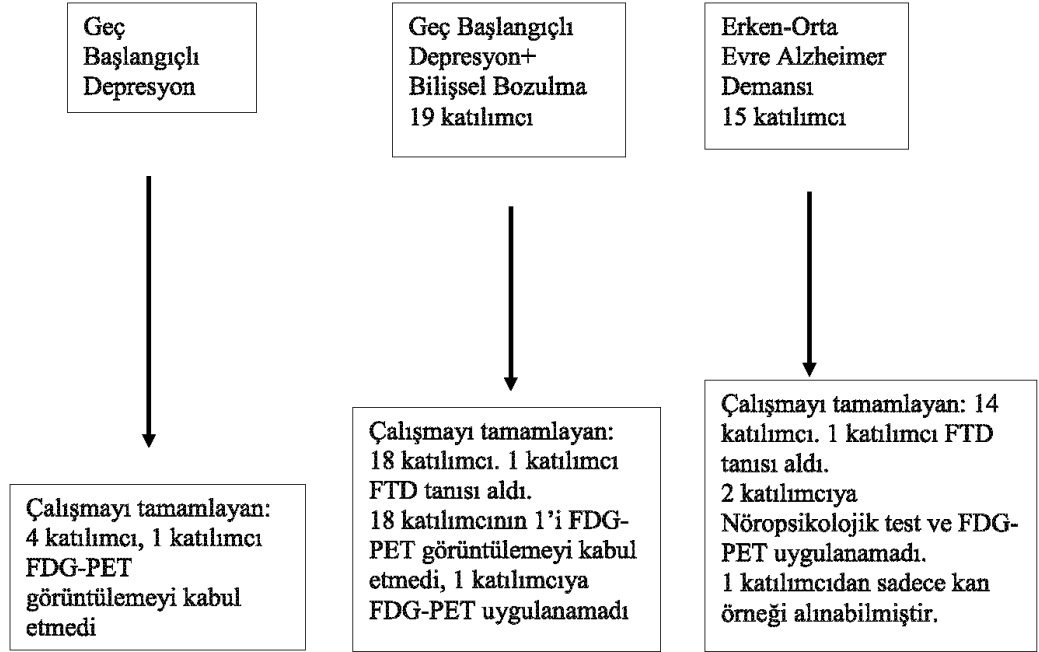
- Alzheimer Hastalığı dışında bir nörodejeneratif hastalık veya santral sinir sistemi hastalığı tanısı olması
- DSM-IV ölçütlerine göre herhangi bir diğer psikiyatrik hastalık tanısı konulması
- Bilişsel bozulmaya yol açan, demans harici herhangi bir nörolojik / dahili hastalığının olması
- Serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olması
- Zekâ geriliği
- MR görüntülemeye engel olacak kalp pili, metal protez varlığı

- Katılımcının veya vasisinin herhangi bir nedenle aydınlatılmış onamı geri çekmesi

Tez çalışmasının evrenini Mart 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, değerlendirme sonucu GBD tanısı alan 22 hasta ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğinde AD tanısı ile takip edilen veya izlemde AD tanısı alan 14 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmaya başlangıçta 38 hasta dahil edilmiş, depresyon ve bilişsel bozulma ile takip edilen bir hastaya yapılan tetkikler sonunda FTD tanısı konmuş, unutkanlık yakınması ile başvuran, AH, frontal varyant ön tanısı ile takip edilen bir diğer hastaya da çalışma sürecinde FTD tanısı konmuştur. Bu nedenle bu iki hasta çalışmadan dışlanmış, sonuç olarak toplam 36 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara beyin MRG uygulanmış, 1 katılımcı hariç tüm katılımcılardan plazma ve tükürük örneği alınmış, bir katılımcıdan ise sadece plazma örneği alınabilmiştir. GBD tanısı ile çalışmaya dahil edilen 22 katılımcının hepsine Nöropsikolojik test (NPT) uygulanmış, 19'una FDG-PET görüntüleme yapılabilmektedir. AD tanısı olan 14 katılımcının 12'sine NPT uygulanmış, 12'sine FDG-PET görüntüleme yapılabilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmadaki gruplar

### 3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların sosyodemografik bilgileri oluşturulan forma kaydedilmiş ve tüm katılımcılara SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders- DSM- IV Eksen- I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu) kullanılarak ruhsal bozuklukların değerlendirilmesi için yapılandırılmış görüşme yapılmıştır. Katılımcıların bellek ile ilgili öznel yakınmaları “Öznel Bellek Yakınmaları Anketi” ile, işlevsellik düzeyleri “Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL)”, “Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)” ve “İşlevsel Faaliyetler Anketi” ile, depresif yakınmaları “Beck Depresyon Ölçeği” ve “Geriatrik Depresyon Ölçeği” ile, bilişsel yakınmaları “Standardize Mini Mental Test”, “Saat Çizme Testi” ve “Sözel Akıcılık Testleri”, “Sözel Bellek Süreçleri Testi”, “Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi”, “İz Sürme Testi A ve B”, “Sayı Dizisi Testi”, “Rey Kompleks Figür Testi” içeren Nöropsikolojik Testler ile, kronik hastalık yükü ise Yaşlıda Kronik Hastalık Yükü Değerlendirme Ölçeği “CIRS-G (Cumulative illness Rating Scale for Geriatrics) ile

değerlendirilmiştir. Demans tanısı olan katılımcılara ek olarak Klinik Demans Derecelendirme Skalası ve Cornell Demansta Depresyon Ölçeği verilmiştir.

### **3.3.1. Klinik görüşme**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarla yapılan yüz yüze görüşmeleri ifade etmektedir.

### **3.3.2. Sosyodemografik Veri Formu**

Araştırmacılar tarafından oluşturulmuş; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek gibi sosyodemografik bilgileri, hastalık tanısı, ek dahili hastalıklar, kullanılan tedaviler gibi hastalıkla ilgili kapsamlı bilgileri içeren bir sosyodemografik bilgi formu kullanılmıştır. Kullanılan sosyodemografik form Ek-2’de sunulmuştur.

### **3.3.3. Beck Depresyon Ölçeği**

Beck ve arkadaşları tarafından 1961 yılında depresyon belirti düzeyini ölçmek için geliştirilmiş 21 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Her bir madde 0 ile 3 aralığında puanlanmaktadır ve toplam puan 0 ve 63 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar depresyon belirti şiddetinin arttığını ifade eder. Türkçe uyarlama çalışması 1989 yılında Hisli tarafından yapılmıştır [131]. Beck Depresyon Ölçeği Ek-3 olarak sunulmuştur.

### **3.3.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)**

Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), 1982 yılında Yesavage ve arkadaşları tarafından geriatrik popülasyondaki depresyon hastalarında depresyon varlığını araştırmak amacıyla geliştirilen bir testtir [132]. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1997 yılında Ertan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [133]. Ölçekten alınabilecek puanlar 0–30 arasında olup, 0-10 puan ‘depresif belirti yok’, 11-13 puan ‘olası depresif belirti’, 14 puan ve üzeri ‘kesin depresif belirti’ olarak değerlendirilmektedir. GDÖ, yaşlı hastalar için geçerli bir tarama testi olması, skorlaması ve uygulanmasının kolay olması amacıyla tasarlanmıştır. Bu ölçekte depresyonu olmayan yaşlılarda da sık görülen somatik yakınmalar yer almamakta, depresyonun bilişsel ve psikolojik belirtilerine yer verilmektedir. GDÖ Ek-4 olarak sunulmuştur.

### **3.3.5. Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA)**

ÖBYA ilk kez Youn ve arkadaşları tarafından hazırlanmış ve 2009 yılında yayınlanmıştır [134]. Bireylerde bellek ile ilgili yakınmaların standardize bir yöntem ile değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Türkçe formunun psikometrik özellikleri Özel-Kızıl ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır [135]. Genel ve günlük bellek ile ilgili sorular içeren, toplam 14 puan üzerinden değerlendirilen bir testtir. Araştırmada kullanılan ÖBYA Ek-5 olarak sunulmuştur.

### **3.3.6. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL)**

Katz ve arkadaşları tarafından 1963 yılında geliştirilen, Pehlivanoğlu ve arkadaşları tarafından 2018 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan ADL, kronik hastalık ve yaşlı popülasyonda öz bakım fonksiyonlarını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır [136]. Demansa spesifik değildir. Banyo yapma, giyinme, tuvalet ihtiyacını giderme, hareket etme, beslenme ve kontinans şeklinde 6 alanı değerlendirir [137]. Her bir madde bağımlı veya bağımsız olmasına göre 0 veya 1 olarak puanlanmaktadır ve toplam puan 0 ve 6 arasında değişmektedir. Altı tam puan alan hastalar tam bağımsız olarak değerlendirilirken, 4 puan alan hastalar orta bağımlı, 2 ve altı puan alan hastalar şiddetli bağımlı olarak değerlendirilmektedir [137]. ADL Ek-6 olarak sunulmuştur.

### **3.3.7. Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)**

Güzel ve arkadaşları tarafından 2019 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan EGYA ölçeği toplumda bağımsız yaşayan yaşlı insanların her gün kullandıkları araçlarla ilgili performansı değerlendirmeyi tasarlayan bir ölçektir [138, 139]. Telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama, ev işleri, temizlik, yolculuk yapabilme, ilaçlarını kullanabilme, parayı idare edebilme şeklinde 8 madde içerir. Her bir soru hasta yakınından alınan bilgiler doğrultusunda bağımlılık düzeyine göre skorlanır, düşük puanlar daha fazla bağımlılık anlamına gelmektedir. Kullanılan EGYA ölçeği Ek-7 olarak sunulmuştur.

### 3.3.8. İşlevsel Faaliyetler Anketi (İFA)

Kişilerin gündelik işlevselliklerini değerlendirmek üzere geliştirilen, 10 adet karmaşık günlük etkinliği değerlendiren bir ankettir. Cangöz ve arkadaşları tarafından 2004 yılında geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [140]. Her bir soru hasta yakınından alınan bilgiler doğrultusunda 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır ve toplam puan 0 ve 30 arasında değişmektedir. İFA'da yer alan 10 adet faaliyetin üç ya da daha fazlasından, 9 ya da daha fazla puan almak bağımlılığın göstergesi olarak kabul edilmektedir [140]. İFA Ek-8 olarak sunulmuştur.

### 3.3.9. Yaşlıda Kronik Hastalık Yükü Derecelendirme Ölçeği (CIRS-G)

Kronik hastalık yükünün saptanması amacıyla kullanılan, farklı sistemleri kapsayan 14 alt ölçekten oluşan bir ölçektir. Kardiyak sistem, vasküler sistem, hematopoetik sistem, respiratuar sistem, gözler-kulak-burun-larinks sistemi, üst gastrointestinal sistem, alt gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi, nörolojik sistem, endokrin-metabolik-göğüs sistemi ve psikiyatrik hastalık bölümlerinden oluşmaktadır. Her bir sistem için hastalık şiddeti değerlendirilir ve her bir sistemden alınan puanlar toplamına göre hastalık yükü hesaplanır. CIRS-G Ek-9 olarak sunulmuştur.

### 3.3.10. Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)

1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [141]. Hasta ve hasta yakınıyla ayrı ayrı yapılan klinik görüşme sonrası klinisyen tarafından doldurulur ve puanlanır. Bellek, oryantasyon, muhakeme ve problem çözme, sosyal hayat, ev- hobiler ve kişisel bakımdan oluşan altı kategori değerlendirilmektedir ve her kategori 0-3 arası 5 puan üzerinden (0, 0,5, 1, 2, 3) puanlanmaktadır. Hastalar kognitif durumlarına göre beş evreye ayrılır; bunlar kognitif yeterlilik, hafif kognitif bozukluk, hafif demans, orta şiddette demans, şiddetli demanstır. CDR Ek-10 olarak sunulmuştur.

### 3.3.11. Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDÖ)

Alexopoulos ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen ve Amuk ve arkadaşları tarafından 2003 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan CDDÖ



demanslı hastalardaki depresif belirtileri, hasta ve bakım verenden alınan bilgiler doğrultusunda daha iyi tanımayı sağlayan bir ölçektir [142]. Demansı olan hastalarda ölçekte duygulanımla ilişkili bulgular, davranış değişiklikleri, fiziksel bulgular, döngüsel fonksiyonlar ve düşünsel değişiklikler değerlendirilir. Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte her madde 0 ile 2 arasında puanlanmaktadır, toplam puan 0 ve 38 arasında değişmektedir [142]. 10'un üstündeki puanlar muhtemel bir majör depresyonu düşündürürken, 18'in üstündeki puanlar kesin bir majör depresyona karşılık gelmektedir. Araştırmada kullanılan CDDÖ Ek-11 olarak sunulmuştur.

### **3.3.12. Nöropsikolojik Testler**

#### **Standardize Mini Mental Test (SMMT)**

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilen, Güngen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Türkçe geçerlilik güvenilirliğinin yapıldığı, hastalarda bilişsel yetileri en kısa süre ve en güvenilir biçimde değerlendirmek üzere hazırlanmış, toplam puanın 0 ve 30 arasında değiştiği bir tarama testidir [143]. Klinik sendromların birbirinden ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmasına rağmen, genel olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılacak kısa, kullanışlı, standardize bir metottur [143]. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ayrı alan değerlendirilmektedir. Güngen ve arkadaşlarının yapmış olduğu Türkçe uyarlama çalışmasının sonucunda SMMT'in 23/24 eşik değerinin erken evre demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir [143] (Bkz. Ek-12)

#### **Modifiye Mini Mental Test (3MS)**

Modifiye-Mini-Mental-Test, 1987 yılında Teng ve Chui tarafından geliştirilmiş ve 1996 yılında revizyonu yapılmış bilişsel tarama testidir [144]. 3MS'in maddelerinin yanı sıra frontal lob işlevlerinin değerlendirilmesi için benzerlikler, semantik akıcılık testi, ve retrograd bellek değerlendirmesi için otobiyografik bilgilerin sorulması gibi ek bilişsel işlevleri değerlendiren maddeler de içermektedir [145]. Türkçe çevirisi, standardizasyonu ve psikometrik özelliklerinin tespit edilmesi çalışmaları Ayhan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [145]. Testin toplam puanı 100

olup, testin Türkiye'ye uyarlanması ve norm değerlerinin belirlenmesi çalışmaları Karadağ Caman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [146]. 3MS'in eğitilmiş ve eğitimsiz iki versiyonu olup, yapılan araştırmada eğitilmiş versiyonu kullanılmıştır. Eğitimli için hazırlanan 3MS formu Ek-13'de gösterilmiştir.

### **Saat Çizme Testi (SÇT)**

Saat çizme testi ilk kez 1983 yılında Boston afazi bataryasının bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılan SÇT, entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırt etmek için yaygın olarak kullanılan bir bilişsel tarama testidir [147]. Görsel-motor işlevler ile planlama, sıralama ve soyut düşünme becerilerini değerlendirmede kullanılmaktadır [148]. Hastadan rakamlarını, akrep ve yelkovanını yerleştirerek yuvarlak şekilli bir saat çizmesi ve söylenen zamanı şekil üzerinde çizmesi istenir. Uygulamadaki her bir basamak ayrı bir bilişsel işlev ile ilişkilidir [148]. Testin pek çok farklı puanlama yöntemi bulunmaktadır. Türkiye'de Cangöz ve arkadaşları tarafından 50 yaş ve üzeri popülasyonda geçerlilik ve güvenilirliği yapılan SÇT 4 puan üzerinden puanlanmaktadır [147]. Çalışmamızda da Türkçe uygunluğu yapılmış bu versiyonu kullanılmıştır.

### **Sözel ve Semantik Akıcılık Testleri**

Sözel akıcılık kişinin kelime dağarcığından kelime arama ve çağırma stratejilerini belirleyebilme becerisidir. Karmaşık dikkat işlevlerinin yanı sıra dil becerisi, semantik bellek ve yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Test sırasında katılımcılara belli bir süre (1 dakika) verilir ve belli kurallar dahilinde üretebildiği kadar fazla kelime üretmesi beklenir. Sözel akıcılık testinde belirli harflerle başlayan kelimelerin kendiliğinden üretimi (fonemik akıcılık), semantik akıcılık testinde ise hastaların belli bir kategoride üretim yapmaları (semantik akıcılık) değerlendirilir. Aki ve arkadaşları (2013) tarafından Türkiye popülasyonunda norm çalışması yapılmış olup yayım aşamasındadır [149]. (Bkz. Ek-14)

### **Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)**

Rey tarafından 1964 yılında geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir. Öktem tarafından 1992 yılında Türkçe'ye uyarlanmış ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [150]. SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilen bir testtir. Kişinin anlık belleği, öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreçleri, hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleri hakkında bilgi vermektedir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Test birbiri ile ilişkisiz on beş kelimededen oluşmaktadır. On beş kelimededen oluşan bu kelime listesi birer saniye aralıklarla katılımcıya okunur ve daha sonra katılımcıdan aklında kalan kelimeleri ipucu olmaksızın söylemesi istenir. Bu yöntem ile katılımcının anlık belleği ve dikkati hakkında bilgi edinilir. Doğru söylenen kelime sayısı ile "Anlık Bellek Skoru" hesaplanır. Kelime listesi katılımcıya toplam onar kez okunur, her defasında katılımcıdan aklında kalan kelimelerin tümünü sayması istenir. Doğru yanıtların toplamı ile toplam öğrenme puanı elde edilir. Bu aşamadan kırk dakika sonra katılımcıdan listede bulunan kelimeleri hatırlaması istenir. Bu yöntem ile de katılımcının uzun süreli bellek (USB) puanları hesaplanır; kendiliğinden hatırlama boyutu, tanıma boyutu, toplam hatırlama boyutu, hatırlama yanlış boyutu ve yanlış tanıma boyutu şeklinde alt-puanlar hesaplanır (Bkz. Ek-15).

### **Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi (AİH)**

Grober ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiştir [151]. AİH testinde, kişiye sunulan maddelerin öğrenilmesi ve hatırlatılması için semantik ipuçları kullanılır. Böylelikle bellek sorununun kayıt (depolama) sorunundan mı yoksa geri çağırma sorunundan mı kaynaklandığını ayırt etmeye imkân sağlar. Katılımcıya her sayfada siyah- beyaz çizimlerden oluşan 4 resmin olduğu A4 sayfası büyüklüğünde kartlar gösterilir, resimlere dair ipuçları verilerek katılımcının resimleri öğrenmesi beklenir. Katılımcıya toplamda on altı adet olan resim öğretildikten sonra bellek ile ilgili olmayan başka bir test uygulanır. Daha sonra katılımcıdan belli zaman aralıklarıyla toplamda üç defa, ipucu yardımıyla daha önce gösterilen on altı resmi geri çağırması istenir. Maximum test puanı 48, eşik puanı 41'dir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Saka ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılmıştır [152].

### **İz Sürme Testi A ve B (İST)**

İlk olarak Amerika Birleşik Devletler ordusu bünyesinde görevli psikologlar tarafından 1944 yılında ‘‘Army Individual Test Battery’’nin bir parçası olarak geliştirilmiş, daha sonra Reitan tarafından klinik kullanıma sunulmuş tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. [153, 154]. Frontal işlevler yani; karmaşık dikkat, çalışma belleği, planlama, problem çözme, set değiştirme, konsantrasyon, görsel-motor izleme, motor hız, tepki ketleme, gibi bilişsel işlevler hakkında bilgi veren bir testtir [155]. A ve B şeklinde iki ayrı bölümden oluşmaktadır. İST A bölümünde katılımcının boş bir sayfada dağınık bir şekilde yerleşmiş ve numaralandırılmış 25 daireyi numara sırasına göre çizgiler çizerek birleştirmesi istenir (Bkz. Ek-16). İST B bölümünde ise dairelerin içinde harfler ve sayılar bulunur. Katılımcının dönüşümlü olarak bir harf bir rakam sırasıyla daireleri birleştirmesi istenir. Katılımcının formu tamamlama süreleri ve hata sayıları kaydedilir. Cangöz ve arkadaşları tarafından 2007 yılında Türkçe’ye uyarlanmış ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [155] (Bkz. Ek-17)

### **Wechsler Zeka Testi- Sayı Dizisi Alt Ölçeği**

Wechsler Ölçekleri ilk olarak 1939 yılında geliştirilmiş olup 1949 yılında Wechsler-Bellevue-II ismiyle yayınlanmıştır [156]. 1955 yılında orjinal Wechsler-Bellevue Yetişkinler Zeka Ölçeği’nin revizyondan geçirilmesi ile WAIS testi elde edilmiştir [156]. Ölçek daha sonra 1981’de WAIS-R, 1992’de WAIS-III ve 2008 yılında WAIS IV olarak yeniden düzenlenmiştir [157]. Sayı dizisi testi Wechsler bellek testinin bir alt testidir. Sayı dizisi, ileriye ve geriye doğru olmak üzere iki bölümden oluşur. ‘İleriye’ bölümü dikkati değerlendirir. ‘Geriye’ bölümü çalışma belleğini değerlendirir. Her bir bölüm için alınabilecek en yüksek puan 7, tüm test için toplam 14 puandır. Araştırmada WAIS-R testinin sayı dizisi alt ölçeği katılımcıların basit ve kompleks dikkat performanslarını değerlendirmek için kullanılmıştır (Bkz. Ek-18)

### **Ayları ileri-geri sayma testi**

Dikkati ölçmeye yarayan bir bilişsel testtir. Katılımcıdan ayları sırayla ileri ve daha sonra geriye doğru sayması istenirken süre tutulur, tamamlama süresi kaydedilir. Kabaca 30 saniyenin üzerinde olması bozulmuş dikkati gösterir.

### **Rey karmaşık figür testi**

1941 yılında Andre Rey tarafından geliştirilmiştir [158]. Günümüzde de görsel uzaysal yapılandırma becerisini ve görsel belleği değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [158]. Katılımcıya üzerinde daha önceden çizilmiş bir şeklin bulunduğu bir A4 kâğıt verilir, verilen kâğıttaki şekle bakarak şekli başka bir kâğıda kopyalaması istenir (kopyalama). Katılımcı kopyalamayı bitirdikten sonra verilen A4 kâğıdı kaldırılıp, aklında kalanları çizmesi istenir (anlık hatırlama). Bu aşamadan sonra katılımcıya görsel olmayan başka bir test uygulanır, 20 dakika sonra tekrar aklında kalanları çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama). Üçüncü çizim de bittikten sonra katılımcıya 24 tane şekil gösterilir, bu şekillerin on iki tanesi daha önce çizmiş olduğu büyük şeklin bir parçasıdır ve katılımcıdan gösterilen bu şekiller arasından var olanları söylemesi beklenir (çoktan seçmeli tanıma). Bu aşamada tanıma doğru ve tanıma yanlış puanları kaydedilir. Rey karmaşık figür testinde kullanılan şekil Ek-19 olarak sunulmuştur.

## **3.4. Uygulama**

Araştırmanın veri toplama süreci beş aşamada gerçekleşmiştir:

1. Yüz-yüze klinik değerlendirme ve ölçeklerin verilmesi
2. Nöropsikolojik testlerin uygulanması
3. Plazma ve tükürük örneklerinin alınması ve laboratuvar incelemesi
4. Beyin MRG yapılması ve elde edilen görüntülerin değerlendirilmesi
5. Beyin FDG-PET yapılması ve elde edilen görüntülerin incelenmesi

### **3.4.1. Yüz-Yüze Klinik Değerlendirme ve Ölçeklerin Verilmesi**

Araştırmaya Kabul edilme kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam veren veya yakını/vasisi tarafından onam verilmiş kişiler Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğinde iki hekim tarafından muayene

edilmiş, depresif ve bilişsel yakınmalar hakkında ayrıntılı öykü alınmış, katılımcıların özgeçmiş, halen kullanılan ilaçlar, soygeçmiş bilgilerini içerecek şekilde klinik değerlendirme yapılmış, katılımcı yakınlarından bilgiler teyit edilmiştir. Ayrıca katılımcılara mevcut yakınmaların objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi için ölçekler verilmiş (Geriatrik Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Öznel Bellek Yakınmaları Anketi, Cornell Demansta Depresyon Ölçeği) ve yakınlarının verdiği bilgiler doğrultusunda Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, İşlevsel Faaliyetler Anketi, Yaşlıda Toplu Hastalık Yüğü Derecelendirme Ölçeği, Klinik Demans Derecelendirme Skalası Ölçeği uygulanmıştır.

### **3.4.2. Nöropsikolojik Testlerin Uygulanması**

Katılımcıların görsel- uzaysal becerilerini değerlendirmek için ‘‘Saat Çizme Testi’’, ‘‘Rey Karmaşık Figür Testi’’, bellek alanını değerlendirmek için ‘‘Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam hatırlama’’, ‘‘Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi’’, ‘‘dil becerileri için ‘‘Sözel- Semantik Akıcılık Testleri’’, Yürütücü İşlevler için ‘‘İz Sürme Testi B bölümü’’, ‘‘Stroop Testi’’, dikkat için ‘‘Wechsler Zeka Testi- Sayı Dizisi Alt Ölçeği’’, ‘‘Ayları ileri geri sayma testi’’, işleme hızı için ‘‘İz Sürme Testi A bölümü’’ kullanılmış, tarama testi olarak da ‘‘Standardize Mini Mental Test’’, ‘‘Modifiye Mini Mental Test’’ uygulanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen tüm katılımcılarda en az 5 yıllık eğitim almış olma koşulu arandığından yukarıda detaylı olarak bahsedilen tüm testler katılımcılara uygulanmıştır.

### **3.4.3. Plazma ve Tükürük Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar İncelemesi**

AD ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin ( $A\beta$ 1-40,  $A\beta$ 1-42, p-tau ve t-tau) düzeylerinin ölçülebilmesi ve gruplar arası karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla tüm katılımcılardan plazma örneği alınmış, bir katılımcı hariç kalan otuz beş kişiden de tükürük örneği alınmıştır. Katılımcılardan alınan plazma ve tükürük örneklerinde kantitatif olarak ELISA yöntemi ile  $A\beta$ (1-42),  $A\beta$ (1-40), t-tau, ve p-tau proteinlerinin düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen tüm gruptaki katılımcılardan EDTA-K2 içeren tüplere kan örneği alındıktan sonra kan örnekleri yarım saat bekletilerek pıhtılaşması sağlanmış, bu süre sonunda 2000 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmıştır. Örnekler çalışılacak zaman kadar saklanmak üzere iki kısma ayrılarak -80°C'ta saklanmıştır.

Tükürük toplanması işlemi de aynı sırada gerçekleşmiştir. Total tükürük örnekleri için katılımcılardan musluk suyu ile ağızlarını çalkalamaları istenmiş, daha sonra dik konumda otururken tükürüğü steril tüplere tükürerek toplamaları istenmiştir. Tükürük örnekleri ise 1020 x g'de 20 dk boyunca +4°C'ta santrifüj edildikten sonra süpernatant ayrılmıştır. Örnekler iki kısma ayrılarak çalışılacak zaman kadar -80°C'ta saklanmıştır. Santrifügasyon işlemlerinde soğutmalı Eppendorf 5417R mikrosantrifüj cihazı kullanılmıştır.

### **ELISA yöntemi ile yapılan tayinler**

Örneklerden ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile hedeflenen parametrelerin değerleri sayısal olarak belirlenmiştir. Antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm teknik ve tahlil yöntemlerine genel olarak enzim immünotest adı verilmektedir. ELISA yöntemi araştırılacak moleküle özgül olan antijen ve antikor arasındaki oluşan ve enzim kullanılarak saptanan reaksiyonun ortaya çıkarılmasıdır. ELISA yönteminde araştırılacak antikor-antijen enzim ile işaretlenir. Test reaksiyonunda kullanılacak enzimler test reaktifleri arasında yer alan substratları renklendirir. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan renklenme ise spektrofotometre cihazı ile ölçülür ve test yorumlanır. Sayısal değerlerin belirlenmesi için saptanacak parametreye ait standartlar bir seri dilüsyon oluşturularak aynı işlemlere tabi edilir. Bu standartların verileri ile oluşturulan standart grafik ile örneklere ait sayısal değerler hesaplanır.

Bu çalışmada saptanacak parametrelerin kantitatif tayininde ELISA testleri Bioassay Technology Laboratory firmasının kitleri kullanılmıştır. Kitlerin tümü insan örnekleri için özgüldür.

Parametre	Sensitivite	Örnek miktarı, $\mu$ L
Total Tau	12.31 ng/L	40
Fosfo Tau	0.58 ng/L	40
Amyloid beta peptidi 1-40	2.25 ng/L	40
Amyloid beta peptit 1-42	1.08 ng/L	40

Kit içinde bulunan 96 kuyulu plaka, çalışılacak parametreye ait insan antikoru ile önceden kaplanmıştır (t-tau, p-tau, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42). Numune plakalara eklendiğinde içinde bulunan analit protein de oyuklar üzerine kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan antikoru eklenir. Bu antikorunda örnekteki analit parametreye bağlanması hedeflenir. Ardından eklenen ikinci antikor olan Streptavidin-HRP ise Biotinlenmiş insan antikoru bağlanır. Tüm bu antikorların bağlanmasını sağlamak amacı ile plaka 37 ° tam 60 dakika boyunca inkübe edilir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, plakanın 5 x 1 dk kez yıkama adımı sırasında uzaklaştırılır. Bu aşamadan sonra HRP substrat solüsyonu daha sonra eklenerek plaka karanlıkta ortamda 37 ° C sıcaklıkta 10 dakika inkübe edilir. Bu süre içinde miktara orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon, asidik durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve absorbans, 450 nm'de ölçülür. Ölçümler Molecular Devices firmasının Spectramax imax3 Multi-Mod Mikroplaka Okuyucusu ve Softmax Pro7 Software kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Plazma ve tükürük örneklerinin toplanması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında gerçekleştirilmiş, planlanan ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ebru Bodur gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

#### **3.4.4. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılması ve Elde Edilen Görüntülerin Değerlendirilmesi**

Katılımcıların yapısal beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Radyoloji Bölümünde yapılmıştır. Beyin MRG görüntüleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Rahşan Göçmen'in denetiminde, 1,5 Tesla MRG tarayıcı



cihazında (Symphony; Siemens Medical Systems, Almanya) elde edilmiştir. Araştırmada katılımcılara rutin beyin MRG incelemesi, transvers difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ilave olarak kanamaya duyarlı bir sekans olan manyetik duyarlılığa dayalı görüntüleme (susceptibility weighted imaging -SWI) yapılmıştır. Rutin MRG tetkiki farklı ortogonal düzlemlerden oluşturulmuş T1-ağırlıklı, T2-ağırlıklı, FLAIR ve difüzyon sekanslarını kapsamaktadır. X-ışını içermeyen dolayısıyla zararlı radyasyon içermeyen bir tetkik olan bu beyin MRG tetkiki yaklaşık 25-30 dakika civarında tamamlanmıştır. Bu tetkik sırasında hastalara herhangi bir kontrast madde verilmemiştir. Ancak rastlantısal olarak bir yer kaplayan oluşum, enfeksiyon ve benzeri bir patoloji saptanması durumunda lüzum görülürse kontrast madde verileceği ve katılımcının çalışma dışı bırakılacağı katılımcıya daha önce açıklanmıştır. Elde edilen MRG'ler ilave bir ücretli yazılım gerektirmeyen yöntemle, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Merkez Radyoloji Bölümünde hali hazırda mevcut iş istasyonlarında, aynı bölümden Doç. Dr. Raşan Göçmen tarafından kör olarak değerlendirilmiştir. Sağ ve sol serebral hemisferler ayrı ayrı ve görsel olarak değerlendirilmiştir ve yapılan değerlendirmede MRG'de parietal, temporal, frontal bölgelerde ve hipokampusta ve amigdalada atrofi olup olmadığı, ayrıca beyaz madde lezyonları (BML) veya küçük damar hastalığını düşündürecek bir mikrokanaama olup olmadığı not edilmiştir.

#### **3.4.5. Beyin FDG-PET çekim protokolü ve görüntü değerlendirme**

Katılımcıların Beyin FDG-PET görüntüleme tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp Bölümünde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı ve Prof. Dr. Eser Lay Ergün denetiminde uygulanmıştır. Çekim öncesi katılımcılar ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmiş, katılımcılardan çekimden önce en az 4-6 saat aç kalmaları istenmiştir. Katılımcıların su ile oral hidrasyonu sağlanmıştır. Randevu saatinde kliniğe başvuran katılımcılara i.v. damar yolu açılmış, F-18 FDG 150-250 MBq dozunda i.v enjeksiyonu sonrasında katılımcılar 60 dakika boyunca sessiz-loş ve PET çalışmaları için özel yapılandırılmış bekleme odasında bekletilmiştir.

Çekimler 3D moda tek yatak pozunda 8 dak emisyon görüntüleri cihazında (GE Discovery ST, GE Medical Systems, Milwaukee) PET-BT kamerasında

kaydedilmiş, atenüasyon düzeltilmesi için kullanılmak üzere düşük doz BT çekimi 10 mA, 120 Kv ve maksimum 300 mA (doz modülasyonu uygulanarak) protokolü ile BT çekimi yapılmıştır.

FDG PET beyin görüntüleri 2 Nükleer Tıp uzmanı tarafından “Advanced Work Station 4.7 (Advantage Workstation; GE Healthcare, Chicago, IL, USA)” iş istasyonunda hem görsel hem de kantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Görsel değerlendirmede beyin bölgelerinin FDG tutulumu 0 ile 3 arasında derecelendirilmiştir:

- 0: Normal FDG tutulumu
- 1: Hafif azalmış FDG tutulumu
- 2: Orta derecede azalmış FDG tutulumu
- 3: Belirgin azalmış FDG tutulumu

Kantitatif değerlendirme için “Cortex ID-SPM (GE Healthcare)” yazılım programında çalışılmıştır. Her hasta için aynı olmak üzere, beyin korteksi ve subkortikal yapılar içinde olacak şekilde beyin bölgeleri volumetrik olarak toplam 26 bölgeye ayrılmış, her bölge içindeki FDG tutulumu-sayımı tespit edilmiş ve bu değerler tüm beyin korteksine ve serebelluma göre oranlanarak bölgesel tutulum oranı (BTO) bulunmuştur. BTO değerlerinin yaşa göre normal popülasyon değerinden değişimi z skoru olarak elde edilmiştir.

### 3.5. İstatistik Analizleri

Veriler anonim hale getirilmiş ve oluşturulan veri tabanında saklanmıştır. Çalışmadaki verilerin analizinde Windows için SPSS v.22 ve mac OS için SPSS v.20 programı kullanılmıştır.

Sosyodemografik özellikler, eşlik eden hastalıklar ve diğer klinik özellikler tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile analiz edilmiştir. Yaş, ölçek puanları gibi sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma puanları hesaplanarak bildirilmiştir.

Alzheimer demansı (AD) ve geç başlangıçlı depresyon (GBD) gruplarında yaş, eğitim düzeyi, depresyon ölçekleri, günlük yaşam aktivitesi ve işlevsellik ölçekleri ile nöropsikolojik testlerden alınan puanlar ve sıvı biyobelirteç düzeyleri arasındaki farklılıklar grup sayısına göre, t testi veya tek yönlü ANOVA ile incelenmiştir. İkili veya üçlü gruplarda gruplar arası oran karşılaştırmaları için ki-kare analizi

kullanılmıştır. Çeşitli değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelenmiştir.

İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.6. Araştırma bütçesi**

Plazma ve tükürük örneklerinde Alzheimer ile ilişkili olabilecek proteinlerinin çalışılması, nöropsikolojik test bataryasının uygulanması ve beyin MR tetkiklerinin ücretleri Hacettepe Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne başvurularak karşılanmıştır.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya başlangıçta her grupta yirmi kişi olacak şekilde 3 grup hasta dahil edilmesi planlanmıştır. Bu gruplardan birincisi bilişsel bozulmanın eşlik ettiği GBD hastalarından, diğeri bilişsel bozulmanın olmadığı GBD hastalarından, 3. grup da erken-orta evre AD hastalarından oluşacak şekilde planlama yapılmıştır. Bilişsel bozulmanın olmadığı GBD grubuna dört, bilişsel bozulmanın eşlik ettiği GBD grubuna on dokuz, erken-orta evre AD grubuna 14 kişi dahil edilmiştir. Bilişsel bozulmanın olmadığı GBD grubunun az sayıda katılımcıdan oluşması sebebiyle GBD tanısı alan iki grup birleştirilmiş, analizler GBD ve AD olmak üzere iki grup üzerinden yapılmıştır. GBD grubuna dahil edilen bir katılımcının çalışma süresince tanısı FTD olarak değişmiş, FDG-PET sonucunun da klinik tanı ile uyumlu bulunması üzerine bu katılımcı araştırmadan çıkartılmıştır. Çalışmanın örneklemi 14 AD (kontrol) ve 22 GBD olmak üzere 36 katılımcıdan oluşmaktadır.

### 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından (sırasıyla  $t = -.458$ ,  $p = 0.65$ ;  $\chi^2 = .334$ ,  $p = .73$ ;  $t = 1.701$ ,  $p = 0.10$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (N=36)

	GBD Grubu (n=22)	AD Grubu (n=14)	p değeri
Yaş (yıl): Ort $\pm$ SS	73,6 $\pm$ 8	74,9 $\pm$ 7,4	,64
Cinsiyet: n (%)			
Kadın	10 (45,5)	5 (35,7)	,73
Erkek	12 (55,5)	9 (64,3)	
Eğitim (yıl): Ort $\pm$ SS	10 $\pm$ 3,67	7,86 $\pm$ 3,72	,10
Medeni Durum: n (%)			
Evli	15 (68,2)	9 (64,3)	
Boşanmış	3 (13,6)	0 (0)	
Dul	4 (18,2)	5 (35,7)	

Tablo 4.1. Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

#### 4.2. Katılımcıların Sistemik Risk Faktörleri

Araştırmaya dahil edilen 36 katılımcının hiçbirinde kafa travması olmadığı, GBD grubundaki katılımcıların dördünde (%18,2), AD olan katılımcıların birinde (%7,1) öyküde hipotiroidi tanısı olduğu saptanmıştır. Katılımcıların kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur. Gruplar arasında kardiyovasküler risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 4.2.** Katılımcılarda Kardiyovasküler Risk faktörlerinin Dağılımı ve CIRS-G ölçeğinden alınan puanlar (N=36)

	GBD Grubu (n=22)	AD Grubu (n=14)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Hipertansiyon	14 (63,6)	8 (57,1)	,738
Hiperlipidemi	9 (40,9)	3 (21,4)	,292
Koroner Arter Hastalığı	12 (54,5)	7 (50)	1,00
Diabetes Mellitus Tip 2	5 (22,7)	4 (28,6)	,712
CIRS-G puanı: Ort $\pm$ SS			
CIRS-G Toplam	6,68 $\pm$ 2,885	6,71 $\pm$ 2,554	,972
CIRS-G Vasküler	1,23 $\pm$ 1,06	0,78 $\pm$ 0,974	,211

CIRS-G: Yaşlıda Kronik Hastalık Yükü Derecelendirme Ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

### 4.3. Geç Başlangıçlı Depresyon Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri

GBD grubundaki katılımcıların klinik özellikleri ve depresyon ölçeklerinden alınan puanlar Tablo 4.3’de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** Geç Başlangıçlı Depresyon Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri ve Depresyon Ölçeklerinden Alınan Puanlar

	GBD Grubu (n=22)
Depresyon başlama yaşı: Ort ± SS	69,90 ± 8,09
Epizod sayısı: n (%)	
İlk	12 (54,5)
Rekürren	10 (45,5)
Tedavi durumu: n (%)	
Henüz başlanmamış	3 (13,7)
Tedavi görüyor	19 (86,3)
Son altı ay içinde EKT uygulaması n (%)	
Uygulanmış	0 (0)
Uygulanmamış	22 (100)
Altı aydan önceki dönemde EKT uygulaması n (%)	
Uygulanmış	0 (0)
Uygulanmamış	22 (100)
Ailede depresyon öyküsü: n (%)	
Yok	22 (100)
1.derece akraba	0 (0)
2. derece akraba	0 (0)
Ailede demans öyküsü: n (%)	
Yok	21 (95,5)
1.derece akraba	1 (4,5)
2. derece akraba	0 (0)
BDÖ toplam (ort. ± SS)	15,14 ± 10,61
GDÖ toplam (ort. ± SS)	12 ± 5,09

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

### 4.4. Alzheimer Demansı Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri

Erken- orta evre AD grubundaki katılımcıların klinik özellikleri ve demans ölçeklerinden alınan puanlar Tablo 4.4’de sunulmuştur. On iki katılımcının Klinik Demans Derecelendirme Skalası bir, iki katılımcının Klinik Demans Derecelendirme Skalası ise iki olarak puanlanmıştır, bu puanlamalar katılımcıların ikisinin orta evre AD, on iki katılımcının hafif evre AD olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4.4.** Demans Grubundaki Katılımcıların Klinik Özellikleri ve Demans Ölçeklerinden Alınan Puanlar

	AD Grubu (n=14)
Demansa eşlik eden psikiyatrik sorunlar: n (%)	0 (0)
Yok	0 (0)
Psikotik belirtiler	6 (42,8)
Anksiyete	2 (14,3)
Ajitasyon	3 (21,4)
Agresyon	3 (21,4)
Uyku bozuklukları	2 (14,3)
Aktivite bozuklukları	3 (21,4)
Yeme sorunları	3 (21,4)
Negativizm	
Ailede demans öyküsü: n (%)	
Yok	9 (64,3)
1.derece akraba	5 (35,7)
2. derece akraba	0 (0)
Ailede depresyon öyküsü: n (%)	
Yok	22 (100)
1.derece akraba	0 (0)
2. derece akraba	0 (0)
CDDÖ toplam: Ort ± SS (n=13)	11,54±7,579

CDDÖ: Cornell Demansta Depresyon Ölçeği

#### 4.5. GBD ve AD Gruplarının Bilişsel Yakınmalarının ve İşlevsellik Düzeylerinin Karşılaştırılması

Katılımcıların bellek ile ilgili yakınmalarını standart bir şekilde değerlendirebilmek için tüm katılımcılara Özel Bellek Yakınmaları Anketi verilmiştir. Ayrıca gündelik işlevselliklerini değerlendirebilmek için Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL), Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, İşlevsel Faaliyetler Anketi (İFA) verilmiştir. Katılımcıların bu ölçeklerden aldıkları ortalama puanlar Tablo 4.5’de sunulmuştur. GBD ve AD grubu arasında bellek yakınmalarını değerlendiren ÖBYA ve günlük işlevselliği yansıtan EGYA ve İFA puanları arasında fark bulunmuştur.

**Tablo 4.5.** Katılımcıların Bellek İle İlgili Yakınmalarını ve Günlük İşlevselliklerini Değerlendiren Testlerden Aldıkları Puanlar (N=36)

	GBD Grubu (n=22)	AD grubu (n=14)	p değeri
ÖBYA toplam: Ort ± SS	6,77 ± 3,308	9,93 ± 3,731	<b>,016</b>
ADL toplam: Ort ± SS	5,95 ± ,213	5,43 ± 1,284	,152
EGYA toplam: Ort ± SS	6,91 ± 1,571	4,5 ± 2,473	<b>,004</b>
İFA toplam: Ort ± SS	4,18 ± 3,972	13,07 ± 6,9	<b>,001</b>

ÖBYA: Öznel Bellek Yakınmaları Anketi, ADL: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, EGYA: Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, İFA: İşlevsel Faaliyetler Anketi

#### 4.6. Katılımcılarda Nöropsikolojik Değerlendirme Bulguları ve Gruplar Arası

##### Farklar

AD grubuna dahil edilen katılımcılardan iki kişiye nöropsikolojik test uygulanmamıştır. Bu nedenle tabloda 34 katılımcının verileri gösterilmiştir.

AD grubunda değerlendirmeye alınan on iki katılımcının biri İz Sürme A testini, sekizi İz Sürme B testini tamamlayamamış, bu nedenle ‘İz Sürme Testi B+A skoru’, ‘İz Sürme Testi B-A skoru’ hesaplanamamış, analizlere dört katılımcının puanları dahil edilmiştir. Bir katılımcı ayları ileri sayma testini tamamlayamamış, altı katılımcı ayları geri sayma testini tamamlayamamıştır. Bu nedenle ayları ileri sayma test analizlerine on bir, ayları geri sayma analizlerine altı katılımcının puanları dahil edilmiştir.

GBD grubundaki katılımcıların üçüne Artırılmış İpuçlu Hatırlama testi, ikisine Rey Karmaşık Figür testi, birine Saat Çizme testi uygulanmamıştır. GBD grubundaki katılımcıların biri İz sürme A testini altısı İz Sürme B testini tamamlayamamış, bu nedenle altı katılımcının ‘İz Sürme Testi B skoru’, ‘İz Sürme Testi B+A skoru’, ‘İz Sürme Testi B-A skoru’ hesaplanamamıştır, on altı katılımcının puanları değerlendirilmeye alınmıştır. GBD grubundaki katılımcıların ikisi ayları geri sayma testini tamamlayamamıştır, bu nedenle analizlere 20 katılımcının puanları dahil edilmiştir.

Katılımcıların nöropsikolojik değerlendirme puanları Tablo 4.6’da sunulmuştur.



**Tablo 4.6.** Katılımcılarda Nöropsikolojik Test Puanları

	GBD Grubu (n=22)	AD Grubu (n=12)	P değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş (yıl)	73,64 ± 8,03	74,86 ± 7,39	,644
Eğitim (yıl)	10 ± 3,66	7,86 ± 3,718	,101
SMMT	24,09 ± 2,52	19,75 ± 5,38	<b>,020</b>
3MS	76,54 ± 11,69	60,83 ± 19,33	<b>,021</b>
AİH	38,47±11,01 (n=19)	22,25±14,99 (n=12)	<b>,004</b>
Wechsler Zeka Testi-SDT			
İleri	4,90 ± 0,70	4,0 ± 0,95	<b>,010</b>
Geri	3,05 ± 1,02	2,0 ± 1,35	<b>,031</b>
SBST	5,91 ± 4,15	0,92 ± 1,68	<b>,0001</b>
Kendiliğinden geciktirilmiş hatırlama boyutu	7,32 ± 3,15	9,08 ± 3,09	,127
Tanıma boyutu	13,23 ± 2,88	10,0 ± 3,39	<b>,011</b>
Toplam geciktirilmiş hatırlama boyutu	1,05 ± 1,53	0,47 ± 1,44	,246
Geciktirilmiş hatırlama yanlış boyutu	1,77 ± 3,22	6,75 ± 7,59	<b>,049</b>
Yanlış tanıma puanı	3,32 ± 1,98	1,5 ± 1,51	<b>,006</b>
A listesi anlık bellek boyutu	68,73 ± 20,48	38 ± 14,41	<b>,0001</b>
RKFT (n=20)			
Kopyalama	31,3 ± 5,27	18,12 ± 12,68	<b>,004</b>
Anlık hatırlama	11,1 ± 6,64	2,33 ± 2,48	<b>,0001</b>
Gecikmeli hatırlama	10,75 ± 6,80	1,46 ± 1,68	<b>,0001</b>
Tanıma doğru pozitif	9 ± 2,92	7,5 ± 3,29	,207
Tanıma yanlış pozitif	2,7 ± 1,38	4,17 ± 2,82	,114
İz Sürme Testi			
İz Sürme Testi A skoru (sn)	86,0±42,15 (n=21)	188,09±138,30 (n=11)	,036
İz Sürme Testi B skoru (sn)	260,13±147,20 (n=16)	468,5±87,59 (n=4)	,007
İz Sürme Testi B+A skoru	337,69±178,52 (n=16)	551,5±123,56 (n=4)	,028
İz Sürme Testi B-A skoru	182,56±122,33 (n=16)	385,5±84,05 (n=4)	,006
Semantik Akıcılık Testleri			
Hayvan için	13 ± 3,70	8,25 ± 3,86	<b>,002</b>
İnsan için	15,59 ± 4,5	10,92 ± 3,80	<b>,004</b>
İnsan-Hayvan için	12 ± 4,059	7 ± 3,411	<b>,001</b>
Saat Çizme Testi	3,52±0,75 (n=21)	2,5 ± 0,90	<b>,003</b>
Ayları ileri- geri sayma			
İleri puan	6,91 ± 4,09	8,91 ± 4,28 (n=11)	,214
Geri puan	27,75±36,81(n=20)	59 ± 36,68 (n=6)	,104

SSMT: Standardize Mini Mental Test, 3MS: Modifiye- Mini Mental Test, AİH: Artırılmış İpuçlu Hatırlama, RKFT: Rey Karmaşık Figür Testi, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

#### 4.7. Grupların Plazma ve Tükürük Biyobelirteçleri Değerlerinin Karşılaştırılması

AD ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-tau ve t-tau) düzeylerinin ölçülebilmesi ve gruplar arası karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla tüm katılımcılardan plazma örneği alınmış, bir katılımcı hariç kalan otuz beş kişiden de tükürük örneği alınmıştır. ELISA yöntemi ile kantitatif olarak A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, total tau, ve p-tau proteinlerinin düzeyleri ölçülmüştür.

GBD grubundaki üç katılımcının, AD grubundaki bir katılımcının biyobelirteç değerlerinin uç değerler olduğu görülmüş, bu değerler analize dahil edilmemiş, toplam 32 katılımcının biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Hem plazma hem de tükürükte ölçülen A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, total tau ve p tau düzeyleri yönünden GBD ve AD grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Katılımcıların plazma ve tükürük biyobelirteç değerleri tablo 4.7.de sunulmuştur.

**Tablo 4.7.** Grupların Plazma ve Tükürük Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

	GBD Grubu (n=19)	AD Grubu (n=13)	p değeri
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Plazma			
p-tau	125,94 $\pm$ 85,38	200,20 $\pm$ 216,22	,258
t-tau	231,99 $\pm$ ,135,77	284,84 $\pm$ 189,85	,398
A $\beta$ 1-40	123,15 $\pm$ 60,43	189,92 $\pm$ 191,79	,245
A $\beta$ 1-42	66,57 $\pm$ 32,63	77,31 $\pm$ 111,72	,741
Tükürük			
p-tau	186,12 $\pm$ 50,24	190,19 $\pm$ 45,07 (n=12)	,816
t-tau	233,74 $\pm$ 53,41	230,30 $\pm$ 42,84 (n=12)	,845
A $\beta$ 1-40	232,01 $\pm$ 56,97 (n=18)	237,09 $\pm$ 48,31 (n=12)	,795
A $\beta$ 1-42	80,60 $\pm$ 19,4 (n=18)	9,09 $\pm$ 26,60 (n=12)	,354

#### 4.8. GBD ve AD Gruplarının Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları Açısından Karşılaştırılması

Tüm katılımcılara beyin MRG yapılmış, çekilen MR görüntülemeleri atrofi, beyaz cevher lezyonu, kanama varlığı açısından değerlendirilmiştir. İki katılımcıda frontal bölgede mikrokanama, iki katılımcıda oksipital bölgede kronik kanama odağı, altı katılımcıda bazal ganglionlarda demir birikimi tespit edilmiş, tüm katılımcıların Fazekas puanının 0 ile 2 arasında değiştiği görülmüştür. Grupların beyin MRG'deki atrofi varlığıyla ilgili bulguları Tablo 4.8.de sunulmuştur.

**Tablo 4.8.** Gruplarda Beyin MRG değerlendirmeleri

	GBD Grubu (n=22)	AD Grubu (n=14)	P değeri
Atrofi varlığı: n (%)			
Sağ Temporal Bölge yok var	16 (72,7) 6 (27,3)	7 (50) 7 (50)	,286
Sol Temporal Bölge yok var	16 (72,7) 6 (27,3)	7 (50) 7 (50)	,286
Sağ Parietal Bölge yok var	10 (45,5) 12 (54,5)	3 (21,4) 11 (78,6)	,175
Sağ Parietal Bölge yok var	10 (45,5) 12 (54,5)	3 (21,4) 11 (78,6)	,175
Sağ Hipokampal Bölge yok var	19 (86,4) 3 (13,6)	8 (57,1) 6 (42,9)	,111
Sağ Hipokampal Bölge yok var	19 (86,4) 3 (13,6)	8 (57,1) 6 (42,9)	,111
Sağ Amygdala yok var	16 (72,7) 6 (27,3)	9 (64,3) 5 (35,7)	,716
Sol Amygdala yok var	16 (72,7) 6 (27,3)	9 (64,3) 5 (35,7)	,716

#### **4.9. Katılımcıların FDG-PET Görüntüleme Bulguları ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyonları**

GBD grubundaki katılımcıların üçüne, AD grubundaki katılımcıların ikisine FDG-PET çekilememiş, toplam 31 katılımcının FDG-PET görüntülemeleri analize dahil edilmiştir.

GBD ve AD grupları birlikte değerlendirmeye alınarak, FDG-PET ile saptanan hipometabolizma düzeyleri (ilgili bölgelerdeki hipometabolizma değerlerinin z skorları) ile katılımcıların nöropsikolojik test performansları arasındaki ilişki araştırılmış, çalışmada kullanılan bellek testlerinden alınan puanlar ile AD'de hipometabolizma olması beklenen beyin bölgelerinin bir kısmı (temporal ve pariyetal bölgeler, posterior ve anterior singulat, prekuneus) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Ayrıca yürütücü işlevlerle ilgili testler (İz sürme testi) ile belli bölgelerdeki hipometabolizma düzeyleri arasında da korelasyonlar bulunmuştur.

Tüm grupların FDG-PET hipometabolizma değerleri ile nöropsikolojik test puanlarının korelasyonları Tablo 4.9'da sunulmuştur.

**Tablo 4.9.** Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon Tablosu-

## Tarama Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
SMMT														
r	-,243	,190	,073	,331	,130	<b>,397*</b>	-,193	,344	,049	,135	<b>,362*</b>	<b>,407*</b>	,261	<b>,533**</b>
p	,188	,307	,697	,069	,487	<b>,027</b>	,299	,058	,792	,470	<b>,045</b>	<b>,023</b>	,156	<b>,002</b>
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
3MS														
r	-,150	,199	,153	<b>,361*</b>	,047	<b>,390*</b>	-,171	,317	,075	,142	<b>,374*</b>	,416	,268	<b>,433*</b>
p	,420	,282	,410	<b>,046</b>	,800	<b>,030</b>	,358	,083	,689	,445	<b>,038</b>	,020	,145	<b>,015</b>
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
SÇT														
r	,165	,253	,290	<b>,400*</b>	,184	,364	-,025	,288	,177	,309	<b>,370*</b>	<b>,449*</b>	,040	,344
p	,394	,186	,127	<b>,032</b>	,340	,052	,897	,130	,357	,103	<b>,048</b>	<b>,014</b>	,837	,067
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
AİGS-ileri														
r	,032	,044	-,036	-0,36	-,127	<b>-,413*</b>	-0,97	-,107	-,075	-,075	-,056	-,148	-,243	-,250
p	,867	,817	,850	,852	,503	<b>,023</b>	,611	,573	,694	,695	,767	,437	,196	,183
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
AİGS-geri														
r	-,029	-,257	,095	-,0,63	,138	-,268	-,015	-,240	-,128	-,156	-,163	-,269	-,054	-,133
p	,898	,249	,674	,779	,541	,228	,948	,281	,571	,488	,469	,226	,813	,555
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22

SMMT: Standardize Mini Mental Test, 3MS: Modifiye- Mini Mental Test, SÇT: Saat Çizme Testi, AİGS: Ayları İleri Geri Sayma Testi

**Tablo 4.9.(Devam)** Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon

## Tablosu- Bellek Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnfierior-R	Parietal İnfierior-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precunus R	Precunus L
<b>SBST</b>														
SBSTkh														
r	,330	<b>,413*</b>	<b>,358*</b>	<b>,478**</b>	,031	,121	,127	,322	,340	<b>,432*</b>	<b>,545**</b>	<b>,596**</b>	,121	,209
p	,070	<b>,021</b>	<b>,048</b>	<b>,007</b>	,868	,517	,495	,077	,061	<b>,015</b>	<b>,002</b>	<b>,000</b>	,516	,258
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
SBSTt														
r	-,209	-,247	,029	-,065	,164	,164	-,112	-,042	,027	-,087	-,177	-,175	-,093	,076
p	,268	,188	,881	,733	,388	,387	,556	,824	,889	,649	,350	,354	,626	,690
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
SBSTth														
r	,258	,266	<b>,461**</b>	<b>,509**</b>	,192	,278	,050	,336	<b>,430*</b>	<b>,430*</b>	<b>,493**</b>	<b>,549**</b>	,051	,302
p	,161	,148	<b>,009</b>	<b>,003</b>	,300	,130	,788	,065	<b>,016</b>	<b>,016</b>	<b>,016</b>	<b>,001</b>	,785	,099
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
SBSThy														
r	-,349	,065	,180	,293	-,043	,223	-,197	,093	,205	,291	,159	,240	-,142	,061
p	,054	,726	,333	,110	,817	,229	,287	,619	,269	,113	,393	,193	,446	,744
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
SBSTyt														
r	<b>-,673**</b>	<b>-,426*</b>	<b>-,389*</b>	-,282	-,217	-,019	-,332	-,276	<b>-,436*</b>	<b>-,418*</b>	-,198	-,235	,138	,052
p	<b>,000</b>	<b>,017</b>	<b>,030</b>	,124	,241	,921	,068	,132	<b>,014</b>	<b>,019</b>	,285	,202	,459	,782
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
SBSTalab														
r	-,202	,100	,031	,167	-,014	,178	-,011	,270	-,049	,022	,306	,341	,294	<b>,367*</b>
p	,284	,599	,869	,376	,943	,347	,954	,148	,796	,906	,101	,066	,115	<b>,046</b>
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
SBSTalto														
r	-,040	<b>,364*</b>	,134	,314	,065	,303	-,068	<b>,518**</b>	,227	,304	,340	<b>,396*</b>	,009	<b>,437*</b>
p	,830	<b>,044</b>	,471	,085	,726	,098	,715	<b>,003</b>	,219	,096	,062	<b>,027</b>	,963	<b>,014</b>
n	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, SBSTkh: kendiliğinden geciktirilmiş hatırlama boyutu, SBSTt: tanıma boyutu, SBSTth: toplam geciktirilmiş hatırlama boyutu, SBSThy: geciktirilmiş hatırlama yanlış boyutu, SBSTyt: yanlış tanıma puanı, SBSTalab: A listesi anlık bellek boyutu, SBSTalto: A listesi toplam öğrenme boyutu

**Tablo 4.9.(Devam)** Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon Tablosu- Bellek Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
AİH r p n	,194 ,322 28	<b>,578**</b> <b>,001</b> 28	,366 ,055 28	<b>,577**</b> <b>,001</b> 28	,247 ,205 28	<b>,474*</b> <b>,011</b> 28	-,054 ,786 28	<b>,498**</b> <b>,007</b> 28	,351 ,067 28	<b>,399*</b> <b>,035</b> 28	<b>,535**</b> <b>,003</b> 28	<b>,609**</b> <b>,001</b> <b>28</b>	,163 ,406 28	,363 ,058 28
RKFT RKFT- k r p n	-,063 ,744 31	,291 ,126 29	-,093 ,633 29	,141 ,465 29	-,049 ,802 29	,188 ,329 29	-,048 ,804 29	<b>,423*</b> <b>,022</b> <b>29</b>	-,108 ,577 29	,024 ,902 29	,271 ,155 29	,314 ,098 29	,144 ,456 29	,340 ,071 29
RKFT- ah r p n	,106 ,584 29	,201 ,296 29	,230 ,229 29	,356 ,058 29	,237 ,216 29	<b>,387*</b> <b>,038</b> 29	,180 ,349 29	<b>,370*</b> <b>,048</b> <b>29</b>	,096 ,619 29	,223 ,245 29	<b>,534**</b> <b>,003</b> <b>29</b>	<b>,574**</b> <b>,001</b> <b>29</b>	,252 ,187 29	<b>,394*</b> <b>,034</b> <b>29</b>
RKFT- gh r p n	,142 ,464 29	,210 ,275 29	,189 ,327 29	,294 ,122 29	,196 ,308 29	,288 ,129 29	,194 ,314 29	,363 ,053 29	,101 ,601 29	,196 ,307 29	<b>,539**</b> <b>,003</b> <b>29</b>	<b>,558**</b> <b>,002</b> <b>29</b>	,249 ,193 29	<b>,377*</b> <b>,044</b> <b>29</b>
RKFT- tdp r p n	-,156 ,418 29	,065 ,738 29	,034 ,859 29	,168 ,385 29	,214 ,266 29	,320 ,090 29	-,076 ,695 29	,345 ,067 29	-,045 ,817 29	,043 ,823 29	<b>,404*</b> <b>,030</b> <b>29</b>	<b>,436*</b> <b>,018</b> <b>29</b>	,201 ,296 29	<b>,418*</b> <b>,024</b> <b>29</b>
RKFT- typ r p n	<b>-,486**</b> <b>,008</b> 29	<b>-,374*</b> <b>,046</b> 29	-,215 ,262 29	-,212 ,269 29	-,199 ,301 29	-,153 ,429 29	-,288 ,130 29	-,183 ,342 29	-,320 ,091 29	-,276 ,147 29	,005 ,978 29	-,066 ,736 29	-,087 ,654 29	-,099 ,608 29

AİH: Artırılmış İpuçlu Hatırlama, RKFT: Rey karmaşık figür testi, RKFT-k: Rey karmaşık figür testi- kopyalama, RKFT-ah: Rey karmaşık figür testi- anlık hatırlama, RKFT-gh: Rey karmaşık figür testi- gecikmeli hatırlama, RKFT- tdp: Rey karmaşık figür testi- tanıma doğru pozitif, RKFT- typ: Rey karmaşık figür testi- tanıma yanlış pozitif

**Tablo 4.9.(Devam)** Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon Tablosu- Yürütücü İşlev Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnfierior-R	Parietal İnfierior-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
İST A r p n	-,183 ,343 29	-,080 ,680 29	,113 ,561 29	,058 ,763 29	,008 ,969 29	-,227 ,236 29	-,192 ,317 29	-,257 ,178 29	,143 ,458 29	,076 ,695 29	-,289 ,128 29	-,358 ,056 29	<b>-,426*</b> <b>,021</b> 29	<b>-,436*</b> <b>,018</b> 29
İST B r p n	-,240 ,353 17	-,007 ,979 17	-,384 ,128 17	,409 ,103 17	-,008 ,976 17	-,162 ,536 17	-,265 ,305 17	-,265 ,305 17	-,289 ,260 17	-,372 ,142 17	-,481 ,051 17	<b>-,614**</b> <b>,009</b> 17	-,139 ,596 17	-,250 ,332 17
İST B+A r p n	-,202 ,436 17	,026 ,921 17	-,319 ,212 17	-,357 ,160 17	-,063 ,810 17	-,212 ,413 17	-,279 ,278 17	-,246 ,342 17	-,214 ,409 17	-,324 ,204 17	<b>-,503*</b> <b>,040</b> 17	<b>-,630**</b> <b>,007</b> 17	-,219 ,398 17	-,346 ,174 17
İST B-A r p n	-,274 ,288 17	-,051 ,846 17	-,444 ,074 17	-,448 ,071 17	,068 ,796 17	-,081 ,758 17	-,225 ,386 17	-,270 ,295 17	-,370 ,144 17	-,408 ,104 17	-,415 ,098 17	<b>-,545*</b> <b>,024</b> 17	-,019 ,942 17	-,102 ,696 17

İST: İz sürme testi



**Tablo 4.9.(Devam)** Tüm Gruplarda FDG-PET Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Test Performanslarının Korelasyon Tablosu- Yürütücü İşlev Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Tempora l Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
SAT S r p n	-,109 ,559 31	-,095 ,613 31	-,112 ,548 31	-,016 ,933 31	-,231 ,212 31	,079 ,672 31	-,026 ,888 31	,247 ,180 31	-,103 ,582 31	-,066 ,724 31	,239 ,196 31	,266 ,148 31	,096 ,608 31	,311 ,089 31
SAT A r p n	-,186 ,316 31	-,048 ,797 31	-,045 ,809 31	,121 ,515 31	-,352 ,052 31	,067 ,721 31	-,220 ,234 31	,174 ,348 31	-,183 ,323 31	-,107 ,567 31	,132 ,478 31	,216 ,242 31	-,023 ,921 31	,169 ,364 31
SAT Z r p n	-,190 ,306 31	,023 ,902 31	-,091 ,627 31	,070 ,710 31	-,341 ,061 31	,084 ,651 31	-,280 ,127 31	,169 ,390 31	-,204 ,270 31	-,204 ,272 31	,200 ,281 31	,270 ,141 31	,026 ,889 31	,287 ,118 31
SAT insan r p n	-,074 ,691 31	,225 ,223 31	,041 ,825 31	,202 ,276 31	,114 ,540 31	<b>,497**</b> <b>,004</b> <b>31</b>	-,083 ,659 31	<b>,500**</b> <b>,004</b> <b>31</b>	-0,53 ,776 31	-,023 ,901 31	,300 ,101 31	<b>,422*</b> <b>,018</b> <b>31</b>	,185 ,320 31	<b>,552**</b> <b>,001</b> <b>31</b>
SAT hayvan r p n	-,095 ,612 31	-,029 ,876 31	,070 ,717 31	,161 ,386 31	,081 ,666 31	,249 ,178 31	,125 ,503 31	<b>,419*</b> <b>,019</b> <b>31</b>	-,157 ,398 31	-,071 ,703 31	<b>,441*</b> <b>,013</b> <b>31</b>	<b>,470**</b> <b>,008</b> <b>31</b>	<b>,409*</b> <b>,022</b> <b>31</b>	<b>,530**</b> <b>,002</b> <b>31</b>
SAT insan- hayvan r p n	,034 ,856 31	,073 ,694 31	,038 ,839 31	,108 ,563 31	,234 ,205 31	<b>,388*</b> <b>,031</b> <b>31</b>	,196 ,290 31	<b>,450*</b> <b>,011</b> <b>31</b>	-,097 ,603 31	-,061 ,746 31	<b>,476**</b> <b>,007</b> <b>31</b>	<b>,529**</b> <b>,002</b> <b>31</b>	<b>,452*</b> <b>,011</b> <b>31</b>	<b>,599**</b> <b>,000</b> <b>31</b>

SAT: Fonemik ve Semantik Akıcılık

#### 4.10. Katılımcıların FDG-PET Görüntülemesinde Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri ile Biyobelirteç Düzeylerinin Korelasyonları

Tüm grupların FDG-PET görüntüleme bulguları ile plazma ve tükürük biyobelirteç profilleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Plazma biyobelirteçlerinden sadece A $\beta$ 1-42 düzeylerinin, sağ parietal süperior, sol parietal inferior ve sol anterior singulat bölgelerinin hipometabolizması ile negatif korelasyon gösterdiği (sırayla  $r = - ,466$ ,  $p = ,014$ ;  $r = - ,507$ ,  $p = ,007$ ;  $r = - ,432$ ,  $p = ,038$ ), A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranının ise sağ parietal süperior ve sol parietal süperior ile pozitif korelasyon gösterdiği (sırayla  $r = ,457$ ,  $p = ,010$ ;  $r = ,390$ ,  $p = ,030$ ) bulunmuştur.

Tükürük biyobelirteçlerinden ise p-tau ve t-tau düzeylerinin sağ inferior parietal hipometabolizması ile negatif korelasyon (sırasıyla  $r = - ,433$ ,  $p = ,024$ ;  $r = - ,381$ ,  $p = ,050$ )), A $\beta$ 1-42 düzeyinin sol prekuneus hipometabolizması ile negatif korelasyon ( $r = - ,436$ ,  $p = ,039$ ) gösterdiği, A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranının ise sol parietal inferior ile pozitif korelasyon gösterdiği ( $r = ,395$ ,  $p = ,031$ ) bulunmuştur.

Yapılan analizler sonucunda her ne kadar korelasyon var gibi görünse de her iki değişkenin grafiği çizildiğinde anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir.

Tüm gruplarda FDG-PET görüntülemesinde saptanan hipometabolizma düzeyleri ile biyobelirteç düzeylerinin korelasyonları Tablo 4.10'da sunulmuştur.





#### **4.11. GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri ile Nöropsikolojik Testlerden Aldıkları Puanların Korelasyonları**

GBD grubundaki FDG-PET çekilen on dokuz katılımcının sekizinde hipometabolizma gözlenmiş, bu katılımcıların ikisinde AD hipometabolizma profiline bire bir uyan bölgelerde hipometabolizma tespit edilmiştir. Bu katılımcıların birinde bilateral prekuneus, bilateral posterior singulat, sağ inferior parietal, sağ mesial ve lateral prefrontal bölgede hipometabolizma saptanmış, diğer katılımcıda bilateral mesial ve lateral temporal bölgede, bilateral prekuneusta hipometabolizma saptanmıştır. Diğer altı katılımcıda ise beynin çeşitli bölgelerinde hipometabolizma (örn; parietal inferior, bilateral yaygın atrofi veya hipometabolizma, bilateral mesial temporal hipometabolizma, lateral mesial prefrontal hipometabolizma) saptanmıştır.

GBD grubunda FDG-PET ile saptanan hipometabolizma düzeyi ölçümleri ile katılımcıların nöropsikolojik testlerden aldıkları puanlar arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelenmiş, bulgular Tablo 4.11’de sunulmuştur.

**Tablo 4.11.** GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntüleme Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları- Tarama Testleri

	Tempora l Lateral- R	Tempora l Lateral- L	Tempora l Mesial- R	Tempora l Mesial- L	Parietal Süperior- R	Parietal Süperior- L	Parietal İnferior- R	Parietal İnferior- L	Anterior Singulat- R	Anterior Singulat -L	Posterior Singuat- R	Posterior Singulat- L	Precuneus R	Precunus L
SMMT														
r	,041	-,247	<b>,538*</b>	<b>,561*</b>	-,006	,064	-,332	-,588**	,336	,334	,180	,265	,054	,024
p	,866	,307	<b>,018</b>	<b>,012</b>	,981	,796	,165	,008	,159	,162	,461	,273	,827	,924
n	19	19	<b>19</b>	<b>19</b>	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
3MS														
r	,075	-,095	<b>,676**</b>	<b>,669**</b>	,101	,262	-,227	-,339	<b>,469*</b>	<b>,559*</b>	,235	,333	,092	-,032
p	,760	,700	<b>,001</b>	<b>,002</b>	,680	,278	,350	,156	<b>,043</b>	<b>,013</b>	,333	,163	,709	,892
n	19	19	<b>19</b>	<b>19</b>	19	19	19	19	<b>19</b>	<b>19</b>	19	19	19	19
SÇT														
r	,158	-,230	,229	,291	,009	,082	-,112	-,339	-,180	,062	,039	,059	-,153	,043
p	,546	,375	,376	,258	,972	,754	,669	,184	,490	,812	,881	,822	,559	870
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
AİGS- ileri														
r	,280	,160	-,107	-,199	,204	-,316	,314	,164	-,152	-,116	,145	-,026	,103	,057
p	,246	,514	,663	,413	,402	,187	,191	,504	,533	,636	,554	,916	,664	,817
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
AİGS- geri														
r	,121	,092	,325	,268	,323	-,113	,088	-,081	-,017	,091	,422	,305	,323	,204
p	,655	,736	,220	,315	,223	,427	,745	,766	,952	,738	,104	,251	,222	,449
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

SMMT: Standardize Mini Mental Test, 3MS: Modifiye- Mini Mental Test, SÇT: Saat Çizme Testi, AİGS: Ayları İleri Geri Sayma Testi

**Tablo 4.11.(Devam)** GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları- Bellek Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singulat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
AİH r p n	<b>,575*</b> <b>,020</b> <b>16</b>	<b>,654**</b> <b>,006</b> <b>16</b>	<b>,604*</b> <b>,013</b> <b>16</b>	<b>,510*</b> <b>,043</b> <b>16</b>	,399 ,126 16	,115 ,671 16	,106 ,695 16	,134 ,620 16	,400 ,124 16	,362 ,168 16	<b>,564*</b> <b>,023</b> <b>16</b>	<b>,524*</b> <b>,037</b> <b>16</b>	,272 ,307 16	-,062 ,820 16
<b>RKFT</b> RKFT- k r p n	<b>,554*</b> <b>,021</b> <b>17</b>	,196 ,450 17	<b>,558*</b> <b>,020</b> <b>17</b>	<b>,504*</b> <b>,039</b> <b>17</b>	-,252 ,329 17	-,469 ,057 17	-,031 ,905 17	-,187 ,473 17	,106 ,687 17	,189 ,468 17	<b>,501*</b> <b>,041</b> <b>17</b>	,376 ,137 17	-,364 ,151 17	<b>-,561*</b> <b>,019</b> <b>17</b>
RKFT- ah r p n	,185 ,478 17	-,127 ,628 17	<b>,593*</b> <b>,012</b> <b>17</b>	<b>,543*</b> <b>,024</b> <b>17</b>	,316 ,216 17	,186 ,476 17	,092 ,726 17	-,291 ,256 17	,344 ,176 17	<b>,492*</b> <b>,045</b> <b>17</b>	<b>,486*</b> <b>,048</b> <b>17</b>	,466 ,059 17	,031 ,905 17	-,196 ,450 17
RKFT- gh r p n	,174 ,503 17	-,071 ,786 17	<b>,499*</b> <b>,042</b> <b>17</b>	,447 ,071 17	,311 ,211 17	,143 ,584 17	,024 ,928 17	-,234 ,365 17	,363 ,152 17	,439 ,080 17	,464 ,061 17	,413 ,099 17	-,016 ,951 17	-,136 ,603 17
RKFT- Tdp r p n	,423 ,091 17	,103 ,694 17	,254 ,325 17	,160 ,540 17	,241 ,351 17	-,110 ,673 17	,168 ,519 17	-,072 ,782 17	,068 ,796 17	,054 ,837 17	,323 ,206 17	,329 ,198 17	,081 ,757 17	-,161 ,537 17
RKFT- Typ r p n	-,102 ,696 17	-,383 ,130 17	-,337 ,192 17	-,361 ,155 17	-,477 ,053 17	-,469 ,057 17	,000 ,999 17	-,357 ,547 17	-,309 ,228 17	-,317 ,215 17	-,311 ,224 17	-,371 ,143 17	-,330 ,195 17	-,926 ,088 17

AİH: Artırılmış İpuçlu Hatırlama, RKFT: Rey karmaşık figür testi, RKFT-k: Rey karmaşık figür testi- kopyalama, RKFT-ah: Rey karmaşık figür testi- anlık hatırlama, RKFT-gh: Rey karmaşık figür testi- gecikmeli hatırlama, RKFT- tdp: Rey karmaşık figür testi- tanıma doğru pozitif, RKFT- typ: Rey karmaşık figür testi- tanıma yanlış pozitif

**Tablo 4.11.(Devam)** GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları- Bellek Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singuat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
<b>SBST</b>														
SBSTkh														
r	,417	,307	<b>,556*</b>	<b>,539*</b>	,060	-,150	,121	-,034	<b>,467*</b>	<b>,492*</b>	<b>,571*</b>	<b>,518*</b>	,126	-,101
p	,075	,201	<b>,013</b>	<b>,017</b>	,808	,539	,620	,890	<b>,044</b>	<b>,032</b>	<b>,011</b>	<b>,023</b>	,607	,682
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SBSTt														
r	-,437	-,140	-,241	-,194	,018	,290	-,260	,069	-,162	-,231	-,234	-,096	,070	,324
p	,070	,579	,336	,441	,444	,243	,298	,784	,520	,357	,349	,704	,783	,189
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
SBSTth														
r	,312	,298	<b>,527*</b>	<b>,535*</b>	,106	,087	-,105	,030	<b>,467*</b>	,424	<b>566*</b>	<b>,625**</b>	,243	,186
p	,194	,215	<b>,020</b>	<b>0,18</b>	,666	,722	,669	,903	<b>,044</b>	,070	<b>,012</b>	<b>,004</b>	,317	,445
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SBSThy														
r	-,543*	-,394	,221	,270	-,225	,050	-,402	-,382	,265	,302	-,065	-,037	,033	-,064
p	,016	,095	,363	,263	,355	,840	,088	,106	,273	,209	,793	,880	,893	,795
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SBSTyt														
r	<b>-,856**</b>	<b>-,636**</b>	,397	-,236	-,212	,211	-,233	-,122	-,195	-,176	-,441	-,375	,098	,328
p	<b>,000</b>	<b>,003</b>	,092	,332	,384	,285	,337	,619	,424	,472	,059	,114	,691	,171
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SBSTalab														
r	-,317	-,301	<b>,535*</b>	<b>,490*</b>	-,010	,136	-,259	-,156	<b>-485*</b>	,439	,297	,397	,104	,021
p	,200	,225	<b>,022</b>	<b>,039</b>	,968	,590	,299	,537	<b>,041</b>	,068	,232	,103	,681	,934
n	18	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
SBSTalto														
r	-,060	-,050	,305	,235	-,126	-,167	-,292	-,009	,440	,426	,185	,132	-,200	-,009
p	,807	,839	,204	,332	,606	,995	,225	,972	,059	,069	,448	,590	,412	,972
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, SBSTkh: kendiliğinden geciktirilmiş hatırlama boyutu, SBSTt: tanıma boyutu, SBSTth: toplam geciktirilmiş hatırlama boyutu, SBSThy: geciktirilmiş hatırlama yanlış boyutu, SBSTyt: yanlış tanıma puanı, SBSTalab: A listesi anlık bellek boyutu, SBSTalto: A listesi toplam öğrenme boyutu



**Tablo 4.11.(Devam)** GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları- Yürütücü İşlev Testleri

	Temporal Lateral-R	Temporal Lateral-L	Temporal Mesial-R	Temporal Mesial-L	Parietal Süperior-R	Parietal Süperior-L	Parietal İnférieur-R	Parietal İnférieur-L	Anterior Singulat-R	Anterior Singulat-L	Posterior Singulat-R	Posterior Singulat-L	Precuneus R	Precuneus L
İST A r p n	-,277 ,266 18	,020 ,937 18	-,205 ,414	-,235 ,348	,121 634	-,117 ,645	,051 ,841	-,025 ,922	,034 ,893	-,006 ,981	-,191 ,447	-,326 ,187	,068 ,789	-,173 ,492
İST B r p n	,157 ,609 13	,507 ,077	-,395 ,181	-,432 ,141	-,032 ,918	-,211 ,489	-,026 ,932	,042 ,891	-,178 ,560	-,288 ,340	-,396 ,181	-,506 ,078	-,331 ,285	-,354 ,236 13
İST B+A r p n	,103 ,737 13	,458 ,116	-,383 ,196	-,428 ,145	-,037 ,904	-,212 ,487	-,005 ,988	,051 ,870	-,127 ,678	-,239 ,432	-,390 ,187	-,507 ,077	-,307 ,307	-,409 ,165
İST B- A r p n	,227 ,457 13	,549 ,052	-,389 ,189	-,410 ,164	-,021 ,945	-,197 ,519	-,057 ,854	,027 ,931	-,243 ,424	-,343 ,251	-,379 ,202	-,472 ,103	-,321 ,282	-,248 ,414 13

İST: İz Sürme Testi

**Tablo 4.11.(Devam)** GBD Grubundaki Katılımcıların FDG-PET Görüntülemeye Saptanan Hipometabolizma Düzeyleri İle Nöropsikolojik Testlerden Alınan Puanların Korelasyonları

	Tempora l Lateral- R	Tempora l Lateral- L	Tempora l Mesial- R	Tempora l Mesial- L	Parietal Süperior- R	Parietal Süperior- L	Parietal İnferior- R	Parietal İnferior- L	Anterior Singulat- R	Anterior Singulat -L	Posterior Singuat- R	Posterior Singulat- L	Precuneus R	Precunus L
SAT S r p n	,050 ,838 19	,043 ,861 19	,043 ,860 19	,115 ,639 19	<b>-,555*</b> <b>,014</b> <b>19</b>	-,057 ,815 19	-,148 ,546 19	,102 ,677 19	,115 ,639 19	,191 ,433 19	,137 ,576 19	,271 ,262 19	-,187 ,444 19	,041 ,869 19
SAT A r p n	-,020 ,937 19	-,309 ,197 19	,203 ,404 19	,252 ,297 19	<b>-,569*</b> <b>,011</b> <b>19</b>	-,113 ,646 19	-,347 ,145 19	-,195 ,423 19	-,089 ,717 19	-,032 ,897 19	-,082 ,737 19	,044 ,858 19	-,309 ,198 19	-,271 ,261 19
SAT Z r p n	-,034 ,891 19	-,250 ,302 19	,069 ,779 19	,096 ,696 19	<b>-,561*</b> <b>,012</b> <b>19</b>	-,226 ,353 19	-,392 ,097 19	-,302 ,210 19	-,054 ,826 19	-,123 ,615 19	-,041 ,867 19	,101 ,681 19	-,183 ,452 19	-,004 ,984 19
SAT insan r p n	-,032 ,895 19	,112 ,649 19	,259 ,284 19	,253, ,297 19	-,001 ,998 19	,314 ,190 19	-,352 ,139 19	,061 ,805 19	,029 ,907 19	-,052 ,833 19	,017 ,946 19	,199 ,427 19	,120 ,623 19	,231 ,341 19
SAT hayvan r p n	,047 ,849 19	-,311 ,195 19	,366 ,123 19	,328 ,170 19	-,125 ,611 19	-,057 ,816 19	,096 ,697 19	,105 ,668 19	-,073 ,776 19	-,006 ,981 19	,306 ,203 19	,429 ,067 19	,279 ,248 19	,189 ,437 19
SAT insan- hayvan r p n	,023 ,924 19	,043 ,861 19	,293 ,224 19	,291 ,227 19	-,024 ,923 19	,106 ,666 19	-,198 ,416 19	-,024 ,921 19	,029 ,905 19	-,048 ,846 19	,121 ,623 19	,274 ,255 19	,164 ,501 19	,169 ,489 19

SAT: Fonemik ve Semantik Akıcılık

#### **4.12. FDG-PET Bulgularına Göre Üç gruba Ayrılan Katılımcıların Klinik Ölçekler, Nöropsikolojik Testler ve Biyobelirteç Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması**

Katılımcılar daha sonra normal (AD ile ilişkili beyin bölgelerinde hipometabolizma saptanmayan) FDG-PET bulguları olan GBD (n-GBD, n=11), AD ile ilişkili beyin bölgelerinde hipometabolizma bulguları olan GBD (h-GBD, n=8) ve AD ile uyumlu hipometabolizma bulguları gösteren (n=12) (kontrol AD grubu) şeklinde üç gruba ayrılmıştır.

Yukarıda açıklanan 3 grup arasında klinik ölçekler ve nöropsikolojik testler açısından farklılık olup olmadığı ANOVA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Bu üç grup arasında da AH ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-tau ve t-tau) düzeyleri ANOVA yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. N-GBD (n=11) grubundaki katılımcılardan ikisinin, h-GBD (n=8) grubundaki katılımcılardan birinin ve AD grubundaki (n=12) katılımcılardan birinin biyobelirteç düzeyleri uç değerlerde çıktığından bu kişiler analize dahil edilmemiştir. AD grubundaki katılımcılardan birinin tükürük örneği olmadığından tükürükte biyobelirteç düzeylerine bakılamamış, n-GBD grubundaki katılımcılardan birinin tükürük örneği yetersiz olduğundan tükürükte A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-42 düzeylerine bakılamamıştır. Gruplar arasında biyobelirteç düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

FDG-PET Hipometabolizma bulgularına göre gruplanmış katılımcıların klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.12’de, NPT profillerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.13’de biyobelirteç profillerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.14’de sunulmuştur.

**Tablo 4.12.** Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların Klinik Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	<b>N-GBD</b> (N=9)	<b>H-GBD</b> (N= 7)	<b>AD</b> (N=11)	<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
<b>BDÖ</b>	15,93 ±11,57	13,75 ± 9,25	13,67 ± 11,57	,178	,838
<b>GDÖ</b>	12,64 ± 5,37	10,88 ± 4,67	14,58 ± 7,5	,915	,411
<b>ÖBYA</b>	6,36 ± 3,5 <sup>a</sup>	7,5 ± 3,04 <sup>ab</sup>	9,93 ±3,73 <sup>b</sup>	3,750	<b>,034</b>
<b>ADL</b>	6 ± 0	5,88 ± 0,354	5,43 ± 1,28	1,810	,180
<b>EGYA</b>	7,36 ± 1,08 <sup>a</sup>	6,13 ±2,03 <sup>ab</sup>	4,5 ± 2,47 <sup>b</sup>	7,661	<b>,002</b>
<b>İFA</b>	2,43 ±2,87 <sup>a</sup>	7,25±3,89 <sup>ab</sup>	13,07±6,9 <sup>b</sup>	15,758	<b>,0001</b>

N-GBD: FDG-PET görüntülemeye hipometabolizma paterni saptanmayan geç başlangıçlı depresyon grubu

H-GBD: FDG-PET görüntülemeye AD benzeri hipometabolizma paterni saptanan geç başlangıçlı depresyon grubu

a, b: arasında fark saptanan grupları ifade eder

**Tablo 4.13.** Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların  
Nöropsikolojik Test Profillerinin Karşılaştırılması

	<b>N-GBD (N= 9)</b>	<b>H-GBD (N= 7)</b>	<b>AD (N= 11)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
<b>Tarama Testleri</b>					
SMMT	24,5 ± 2,44 <sup>a</sup>	23,37 ± 2,67 <sup>ab</sup>	19,75±5,38 <sup>b</sup>	5,313	<b>,010</b>
3MS	78,07 ± 9,12 <sup>a</sup>	73,87 ± 15,57 <sup>ab</sup>	60,83±19,33 <sup>b</sup>	4,514	<b>,019</b>
SÇT	3,42 ± 0,85 <sup>a</sup>	3,83 ± 0,41 <sup>a</sup>	2,5±0,90 <sup>b</sup>	6,743	<b>,004</b>
AİGS- ileri	7,36 ± 4,78	6,12 ± 2,58	8,91±4,27	1,055	,361
AİGS- geri	33,46 ± 44,70	16,83 ± 10,57	59±36,7	1,921	,170
<b>Bellek Testleri</b>					
AİH	41,18 ± 7,25 <sup>a</sup>	34,75 ± 14,46 <sup>ab</sup>	22,25 ± 14,99 <sup>b</sup>	6,673	<b>,004</b>
SBST- kh	7,07 ± 3,81 <sup>a</sup>	3,88 ± 4,15 <sup>ab</sup>	0,92 ± 1,67 <sup>b</sup>	11,170	<b>,0001</b>
SBST- t	6,29 ± 2,36 <sup>a</sup>	9,43 ± 3,86 <sup>ab</sup>	9,08 ± 3,08 <sup>b</sup>	3,896	<b>,031</b>
SBST- th	13,36 ± 3,03 <sup>a</sup>	13 ± 2,78 <sup>ab</sup>	10 ± 3,39 <sup>b</sup>	4,223	<b>,024</b>
SBST- hy	1,14 ± 1,61	0,87 ± 1,46	0,41 ± 1,44	,745	,483
SBST- yt	1,07 ± 1,86 <sup>a</sup>	3 ± 4,70 <sup>ab</sup>	6,75 ± 7,60 <sup>b</sup>	3,931	<b>,030</b>
SBST- alab	3,36 ± 2,02 <sup>a</sup>	3 ± 2,08 <sup>ab</sup>	1,5 ± 1,51 <sup>b</sup>	3,406	<b>,046</b>
SBST- alto	68,07 ± 23,64 <sup>a</sup>	69,87 ± 14,75 <sup>a</sup>	38 ± 14,40 <sup>b</sup>	10,279	<b>,0001</b>
<b>Yürütücü İşlev Testleri</b>					
İST- A	90 ± 46,05 <sup>a</sup>	78±34,85 <sup>a</sup>	188,09±138 <sup>b</sup>	4,868	<b>,015</b>
İST- B	283,8 ± 161,39 <sup>ab</sup>	208,0±105,81 <sup>a</sup>	468,5±87,58 <sup>b</sup>	4,109	<b>,035</b>
İST B+A	367,18 ± 199,8	272,8±109,87	551,5±123,56	3,049	,074
İST B-A	200,45±129,63 <sup>a</sup>	143,2±106,23 <sup>a</sup>	385,5±84,05 <sup>b</sup>	5,188	<b>,017</b>
<b>Diğer</b>					
SAT- S	7,14±3,65	7,63±3,66	5,67±3,05	,936	,403
SAT- A	5,71±3,79 <sup>ab</sup>	9,25±4,52 <sup>a</sup>	4,67±3,47 <sup>b</sup>	3,546	<b>,041</b>
SAT- Z	4,57±2,37	4,38±3,06	3,33±2,60	,780	,467
SAT- hayvan	12,79±3,57 <sup>a</sup>	13,38±4,14 <sup>a</sup>	8,25±3,86 <sup>b</sup>	6,089	<b>,006</b>
SAT- insan	15,5±5,06 <sup>a</sup>	15,75±3,62 <sup>ab</sup>	10,92±3,80 <sup>b</sup>	4,512	<b>,019</b>
SAT- ih	12,14±4,20 <sup>a</sup>	11,75±4,06 <sup>a</sup>	7±3,41 <sup>b</sup>	6,384	<b>,005</b>

N-GBD: FDG-PET görüntüleme hipometabolizma paterni saptanmayan geç başlangıçlı depresyon grubu

H-GBD: FDG-PET görüntüleme AD benzeri hipometabolizma paterni saptanan geç başlangıçlı depresyon grubu

a, b: arasında fark saptanan grupları ifade eder

**Tablo 4.14.** Hipometabolizma Bulgularına Göre Gruplanmış Katılımcıların  
Biyobelirteç Profillerinin Karşılaştırılması

	<b>N- GBD (N=9)</b>	<b>H- GBD (N= 7)</b>	<b>AD (N=11)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Ort ± SS</b>		
<b>Tükürük</b>					
p-tau	139,88±114,11	128,07±54,50	188,72±232,25	,355	,705
t-tau	268,77±183,30	210,12±77	282,46±202,88	,396	,677
Aβ1-40	141,57±83,02	108,38±23,72	193,01±207,59	,802	,460
Aβ1-42	61,01±35,06	78,96±35,37	84,06±120,98	,203	,817
<b>Plazma</b>					
p-tau	169,10±37,90	189,34±59,44	183,49±40,51	,443	,647
t-tau	229,32±51,05	232,94±67,28	226,04±42,17	,037	,963
Aβ1-40	224,86±58,92	232,94±67,28	233,43±48,91	,059	,942
Aβ1-42	80,76±16,91 (N= 8)	79,76±25,5	89,31±27,89	,437	,651

N-GBD: FDG-PET görüntülemeye hipometabolizma paterni saptanmayan geç başlangıçlı depresyon grubu

H-GBD: FDG-PET görüntülemeye AD benzeri hipometabolizma paterni saptanan geç başlangıçlı depresyon grubu

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırma ile Geç Başlangıçlı Depresyonun bir Alzheimer Hastalığı öncülü olma ihtimalini klinik bulgular, nöropsikolojik değerlendirme, plazma A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42/A $\beta$ -40 oranları, p-tau ve t-tau düzeyleri olmak üzere plazma biyobelirteçleri, tükürükte aynı biyobelirteçlerin ölçümü, yapısal görüntüleme biyobelirteci (MRG) ve moleküler görüntüleme biyobelirteci (FDG-PET) yardımı ile test etmek amaçlanmıştır.

Bu çalışmada; depresif yakınmaları (bellek yakınmaları olan ve/veya olmayan) nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve ilk depresyon dönemi elli beş yaşın üzerinde başlayan altmış yaş ve üzeri 22 katılımcı ve AD ile izlenen ya da klinikte AD tanısı alan 14 katılımcı değerlendirilmiş, GBD grubuna dahil edilen katılımcıların klinik özellikleri, nöropsikolojik test profilleri ile yapısal ve moleküler görüntüleme biyobelirteçlerinin ve plazma/ tükürük biyobelirteçlerinin AD ile ne düzeyde uyumlu olduğunun belirlenebilmesi için tüm katılımcılar (n=36) kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Günümüzde depresyonun demans için bir risk faktörü mü olduğu, demansın öncülü mü olduğu ya da demans hastalarında bağımsız bir süreç mi olduğu netleşmemiştir. Araştırmanın temel sorusu GBD klinik tablosuna sahip kişilerde veya bu kişilerin bir kısmında AD ile ilişkili klinik belirtiler, NPT'lerde bozulma ve çeşitli Alzheimer biyobelirteçlerinde benzer bir örüntü saptanması ihtimalidir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen GBD ve AD gruplarının klinik özellikleri, NPT profilleri, MR ve FDG-PET görüntüleme bulguları ve plazma, tükürük biyobelirteçleri karşılaştırılmış, GBD ve AD gruplarının ne açılardan benzer veya farklı olduğu tespit edilmeye çalışılmış; FDG-PET görüntülemedeki hipometabolizma görünümü referans alınarak GBD grubu kendi arasında normal metabolizma gösteren ve AD ile ilişkili alanlarda hipometabolizma gösteren grup olarak ikiye ayrılmış, 3 grup arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu bölümde yaş, cinsiyet ve eğitim durumu gibi etkenlerle ilişkili bulguların ardından araştırma sorusu ile ilişkili elde edilen bulgular sırasıyla tartışılacaktır.

Araştırmamıza dahil edilen her iki grubun sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından anlamlı bir

fark olmadığı görülmektedir. GBD grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 73,6 ( $\pm$  8), AD grubundaki katılımcıların yaş ortalamasının ise 74,9 ( $\pm$  7,4) olduğu saptanmıştır. AH'deki en önemli risk faktörünün yaş olduğu, AH sıklığının ömrün uzaması ve yaşlı popülasyonun artması ile orantılı bir şekilde arttığı bilinmektedir [55]. Ayrıca çalışmada uygulanan NPT profillerinin eğitimden etkilenebileceği düşünüldüğünden tüm katılımcıların en az beş yıl eğitim almış kişilerden seçilmesi hedeflenmiştir. GBD grubundaki katılımcıların eğitim yılı ortalaması 10 ( $\pm$  3,67) yıl, AD grubundaki katılımcıların eğitim yılı ortalaması ise 7,9 ( $\pm$  3,72) yıldır. Bu sonuçlar grupların sosyodemografik özellikler açısından benzer olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin vasküler beyin hasarına yol açarak bilişsel bozulmaya yol açabildiği bilinmektedir. VaD tanısında daha çok altta yatan patolojiye odaklanılmaktadır [20]. Klinik olarak VaD bulguları görülen kişilerin beyin MRG'lerinde sıklıkla kortikal ve subkortikal enfarktların, daha az sıklıkla laküner enfarktlar ve mikro enfarktların ve serebral amiloid anjiopatilerin görüldüğü ve bu patolojik değişikliklerin ilk olarak frontal loblarda başladığı, daha sonra temporal loblar ve bazal ganglionlara ilerlediği gösterilmiştir [21]. MRG'deki bu özellikler Alzheimer hastalarında gözlenen yapısal beyin değişikliklerinden farklılık göstermektedir. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerinin beyinde yol açtığı bu vasküler hasarın depresyon tablosu ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda GBD tanısı konmuş kişilerin beyin görüntülemelerinde çeşitli vasküler anormallikler gösterilmiştir, bu vasküler anormalliklerin, ileride VaD gelişme riskini artırdığı bilinmektedir [28, 29]. Bu nedenle çalışmamızda her iki gruptaki katılımcıların kardiyovasküler risk faktörleri kaydedilmiş, gruplar arasında kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara yapısal beyin değişikliklerinin tespit edilebilmesi için beyin MRG uygulanmış, beyaz madde lezyonu olup olmadığı kaydedilmiştir, tüm katılımcıların Fazekas puanının 0 ile 2 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında gruplar arasında çalışmanın hipotezini olumsuz etkileyebilecek bağımsız risk faktörü olmadığı söylenebilir.

Yapılan çalışmalar bazı demans nedenlerinin geri dönüşümlü olduğunu yani tedavi edilebilir olduğunu göstermektedir, bu nedenlerden biri de depresyondur [2].



Yaşlılarda görülen depresyonun, demansta görülen bellek bozukluklarını taklit etmesi ancak tedavi ile bellek sorunlarının düzelmesi ‘psödodemans’ kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur [159]. Çalışmaya dahil edilen GBD grubundaki katılımcıların 19’unun (%86,3) tedavi görüyor olması bellek yakınmalarının ve nöropsikolojik test profillerindeki bozulmanın depresif yakınmalar ile ilişkili olmadığını düşündürülebilir. Ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan EKT’nin de bilişsel performansı geri dönüşümlü bir şekilde etkilediği bilinmektedir [160]. GBD grubundaki katılımcıların hiçbirine EKT uygulanmamış olması önemli bir bulgudur.

Katılımcıların bellek ile ilgili yakınmalarını standart bir şekilde değerlendirebilmek için tüm katılımcılara ÖBYA verilmiş, ayrıca gündelik işlevselliklerini değerlendirebilmek için hasta yakınlarından alınan bilgiler doğrultusunda tüm katılımcılara ADL, EGYA ve İFA verilmiştir. Her iki grup arasında ÖBYA, EGYA ve İFA açısından anlamlı bir fark bulunmuş ama ADL açısından fark saptanmamıştır. ADL demansa spesifik olmayan, temel ve görece basit günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren bir testtir. Araştırmamıza erken- orta evre AD tanılı katılımcılar dahil edildiğinden ve ADL’de değerlendirilen işlevlerin AD’nin ileri evresinde bozulması beklendiğinden gruplar arasında anlamlı fark çıkmamış olabilir.

Araştırmamıza dahil edilen tüm katılımcılara bilişsel performanslarını değerlendirebilmek için farklı bilişsel alanları değerlendiren NPT’ler uygulanmıştır. Yaş ve eğitim yılı açısından anlamlı farklılık bulunmayan iki grup arasında tarama testleri (SMMT, 3MS, SÇT), sözel bellek testleri (SBST), görsel bellek testleri (AİH, RKFT) açısından ayrıca İST, Wechsler zekâ testi- sayı dizisi alt ölçeği ve semantik akıcılık testleri gibi karmaşık dikkat ve dil işlevlerini ölçen testler açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu NPT bataryasında kullanılan testlerin bir kısmının eğitimsiz bireyler için yeterli norm verisi bulunmadığından çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda en az beş yıl eğitim görmüş olma koşulu aranmış ancak yine de farklı eğitim düzeylerinde farklı performanslar görülebileceğinden her bilişsel alanı değerlendiren birden fazla test uygulanmaya çalışılmıştır.

Araştırmamızdaki sorulardan biri, GBD hastalarındaki AH ile ilişkili olabilecek proteinlerin birikiminin Alzheimer hastalarınınkine ne kadar benzer olacağı idi. AH’nin daha erken aşamalarda tanınmasına yönelik yapılan araştırmalarda BOS Aβ1-42 düzeyi, duyarlılığı yüksek ve amiloid görüntüleme yöntemleri ile ilişkili bir

biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda araştırma amacıyla sık kullanılmasına rağmen maliyetinin yüksek olması ve invazif bir yöntem olması nedeni ile klinikte ilk tercih olarak kullanılamamaktadır [86-88]. Bu nedenle invaziv olmayan ya da minimal invaziv biyobelirteçler üzerinde yapılan araştırmalara odaklanılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda katılımcılardan plazma ve tükürük örneği alınması planlanmış, alınan örneklerde ELISA yöntemi ile kantitatif olarak A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40, t-tau ve p-tau proteinlerinin düzeyleri ölçülmüş, GBD'nin, AD'nin öncül bir klinik belirtisi olduğu hipotezini test etmek amacıyla gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Hem plazma hem de tükürükte ölçülen A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, t-tau ve p-düzeyleri yönünden GBD ve AD grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

AH ile ilişkili plazma biyobelirteçlerini araştıran daha önceki çalışmalarda en çok p-tau, t-tau ve A $\beta$ 1-42 çalışılmış, yapılan bu çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar daha düşük A $\beta$ 1-42 konsantrasyonlarının veya A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 oranlarının, AH riskinde önemli bir artışla ilişkili olduğunu, bazı çalışmalar ters ilişki bulunduğunu veya herhangi bir ilişki olmadığını göstermektedir [87, 89-91]. Yapılan bir çalışmada plazma A $\beta$ 42 düzeyinin azalması, pre-klinik evreden AH'ye ilerlemeyle ilişkili bulunmuştur [87]. Başka bir çalışmada plazma A $\beta$ 1-42 ve A $\beta$ 1-40 düzeyleri AH'de HBB'den daha düşük bulunmuştur [92]. En yeni çalışmalardan birinde plazma A $\beta$ 1-42 düzeyleri, beyin A $\beta$  yükü ve BOS A $\beta$ 1-42 biyobelirteçleri ile ilişkili ve AH gelişimini yordamada faydalı bulunmuştur; bu çalışmada ELISA yöntemi ile plazma amiloid-B ölçümünde başarılı sonuçlar alınmadığı, plazma ölçümleri için immunopresipitasyon-mass spektrometri yöntemi kullanılmasının uygun olduğu bildirilmektedir [93].

GBD ile AD ilişkisini araştıran çalışmalar da çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Ganesh M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BOS ve PET biyobelirteçleri ile duygudurum bozukluğu arasında ilişki olmadığı bulunmuştur [127]. Bilişsel yakınması olan altmış katılımcı içeren başka bir çalışmada depresif belirtilerin varlığının AH riskini artırıp artırmadığı araştırılmış, hastalar arasında AH biyobelirteçleri açısından fark olmadığı bulunmuştur [128]. Olumlu sonuç bulan çalışmalar da vardır: Bir izlem çalışmasında PİB-PET ile ölçülen yüksek beyin amiloid beta düzeyleri, depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuş, bu bulgular ileri yaştaki

depresyon ve anksiyete belirtilerinin gelişmekte olan bir demansın erken belirtileri olduğu hipotezini desteklemiştir [129]. Toplam 12 çalışmanın yer aldığı bir meta analiz sonuçlarına göre GBD olan katılımcılarda GBD olmayan katılımcılara göre daha yüksek bir plazma A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranı ve BOS A $\beta$ 1-42 düzeylerinde anlamlı bir azalma bulunmuştur, bu meta-analiz de benzer bir hipotezi desteklemektedir [130].

Araştırmamızda AD grubundaki katılımcıların plazma A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40 t-tau ve p-tau proteinlerinin düzeylerinin istatistik olarak anlamlı bulunmasa da GBD grubundan yüksek olduğu gözlenmiştir. T-tau ve p-tau proteinlerinin yüksekliği altta yatan nörodejenerasyonu göstermektedir, bu da GBD grubuna göre AD grubundaki yüksekliği açıklayabilir. Ancak A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40 ve A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranı düzeylerinde beklediğimiz gibi bir sonucun çıkmaması çeşitli şekillerde açıklanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda plazma örneği alınması aşamasında belli bir standart oluşturulması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda açlık, tokluk, sirkadiyan ritm gözetmeksizin örnekler toplanmıştır. Gruplar arasındaki sıvı biyobelirteçlerin düzeylerinde fark gözlenmemesi bu durumdan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda plazma A $\beta$  proteinlerinin ölçümünde farklı teknolojilerin (ELISA, Luminex, MSD veya SİMOA (single molecule array)) kullanıldığı görülmektedir, bu yöntemlerin duyarlılıkları birbirinden farklıdır bu da çalışmalardaki tutarsız sonuçları açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda ayrıca tükürük örneklerinde p-tau, total-tau, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42 proteinlerinin düzeylerine bakılmıştır. AH'yi prelinik evrelerde tanımayı amaçlayan araştırmacılar plazma biyobelirteçlerinin yanı sıra tükürük biyobelirteçlerine de odaklanmıştır. Yapılan çalışmalar plazmada saptanan biyobelirteçlerin çoğunun tükürükte de bulunabileceğini, plazmadaki proteinlerin pasif difüzyon, aktif taşıma veya mikrofiltrasyon yoluyla tükürüğe geçebileceğini bildirmiştir [161-163]. Ancak bu yapılan çalışmalarda da tükürük örneğinin alınması aşamasında standart bir yaklaşım yoktur. Bazı çalışmalarda katılımcıların aç olması gerektiği [164, 165], bazı çalışmalarda tükürük örneği toplamadan önce ağzın çalkalanması gerektiği önerilmiş [165-168], genel olarak tüm çalışmalarda ise tükürük toplama işleminin doğrudan bir tüpe tükürme veya salya akıtılarak (uyarılmamış olarak) alınması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi ELISA yöntemi ile biyobelirteç düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda AD'li hastalarda artmış A $\beta$ 1-42

düzeyleri tespit edilmiştir [169-171]. ELISA yöntemi kullanılan bir diğer çalışmada total-tau, p-tau seviyelerinin ve p-tau/t-tau oranının kontrollere göre AD’nda yüksek olduğu olduğu, A $\beta$ 1-42 düzeylerinin ise tespit edilemediği bulunmuştur [172]. Bizim çalışmamızda AD grubunda GBD grubuna göre artmış p-tau ve A $\beta$ 1-40 seviyeleri tespit edilmiş, t-tau ve A $\beta$ 1-42 seviyeleri ise GBD grubundan daha düşük bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlar, klinik öncesi bir biyobelirteç olarak kullanılması planlanan plazma ve tükürük biyobelirteçlerinin büyük örneklemelerde daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Araştırmadaki tüm katılımcılara yapısal beyin değişikliklerinin tespit edilebilmesi amacıyla beyin MRG uygulanmıştır. Sağ ve sol serebral hemisferler ayrı ayrı ve görsel olarak değerlendirilmiş, yapılan değerlendirmede MRG’de parietal, temporal, frontal bölgelerde, hipokampusta ve amigdalada atrofi varlığı, ayrıca beyaz madde lezyonları (BML) veya küçük damar hastalığını düşündürecek bir mikrokanaama olup olmadığı not edilmiştir. Yapısal MRG’de hipokampus atrofisi, medial temporal yapıların atrofisi ya da global atrofi varlığının AH’de sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu yapısal görüntüleme bulgularının sadece AH’de görülmediği, AH’ye özgü olmadığı, yaşlılıkta, diğer demans türlerinde ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda da görüldüğü bilinmektedir (64). Gruplar arasında yapısal görüntüleme biyobelirteçleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, bu durum beyin MRG’lerin volümetrik olarak değerlendirilmemesi, kaba bir şekilde konvansiyonel olarak değerlendirilmesi ile ilişkili olabilir.

FDG-PET, AH’de en sık kullanılan moleküler görüntüleme biyobelirteçlerindedir. AD’de erken tanı konmasında ve diğer demans tipleri ile ayırıcı tanısının yapılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. FDG-PET görüntülemenin nörodejenerasyona bağlı hipometabolizmayı gösterdiği ve nörodejenerasyon şiddeti ile doğru orantılı olduğu, hipometabolizma yaygınlığının hastaların klinik bulguları ile korele olduğu bilinmektedir. Bu nedenle araştırmamıza dahil edilen katılımcılara FDG-PET görüntüleme uygulanmış, FDG-PET ile saptanan hipometabolizma düzeyleri (ilgili bölgelerdeki hipometabolizma değerlerinin z skorları) ile katılımcıların NPT performansları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmada kullanılan bellek testleri ile AD’de hipometabolizma olması beklenen beyin bölgeleri

(temporal ve pariyetal bölgeler, posterior ve anterior singulat, prekuneus) arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca hipometabolizma alanları ve yürütücü işlevlerle ilgili testler (İz sürme testi) arasında da korelasyon bulunmuştur.

AD'nin daha erken aşamalarda tanınmasına yönelik plazma ve tükürük biyobelirteçlerinin ne ölçüde duyarlı ve özgül olduğu araştırıldığından FDG-PET görüntüleme bulguları ile plazma ve tükürük biyobelirteç profilleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Plazma biyobelirteçlerinden sadece A $\beta$ 1-42 düzeylerinin, sağ parietal süperior, sol parietal inferior ve sol anterior singulat bölgelerinin hipometabolizması ile negatif korelasyon gösterdiği, A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranının ise sağ parietal süperior ve sol parietal süperior ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Tükürük biyobelirteçlerinden ise p-tau ve t-tau düzeylerinin sağ inferior parietal hipometabolizması ile negatif korelasyon, A $\beta$ 1-42 düzeyinin sol prekuneus hipometabolizması ile negatif korelasyon gösterdiği, A $\beta$ 1-40/ A $\beta$ 1-42 oranının ise sol parietal inferior ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ancak yapılan analizler sonucunda her ne kadar korelasyon var gibi görünse de her iki değişkenin grafiği çizildiğinde anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir.

GBD grubundaki FDG-PET çekilen on dokuz katılımcının sekizinde hipometabolizma gözlenmiş, bu katılımcıların ikisinde AD hipometabolizma profiline bire bir uyan bölgelerde hipometabolizma tespit edilmiştir. Bu katılımcıların birinde bilateral prekuneus, bilateral posterior singulat, sağ inferior parietal, sağ mesial ve lateral prefrontal bölgede hipometabolizma saptanmış, diğer katılımcıda bilateral mesial ve lateral temporal bölgede, bilateral prekuneusta hipometabolizma saptanmıştır. Diğer altı katılımcıda ise beynin çeşitli bölgelerinde hipometabolizma (örn; parietal inferior, bilateral yaygın atrofi veya hipometabolizma, bilateral mesial temporal hipometabolizma, lateral mesial prefrontal hipometabolizma) saptanmıştır. AD'nin erken döneminde FDG-PET görüntülemeye posterior singulat girusta ve prekuneusta hipometabolizma gösterilmesi klinik ön tanının erken evrede doğrulanmasına yardımcı olmaktadır [105]. GBD grubunda hipometabolizma bulguları gösteren sekiz katılımcıdan ikisinde erken evrede AD tanısını düşündüren bulgular elde edilmesi araştırmanın olumlu yönlerinden biridir ve hipotezi desteklemektedir.

GBD grubundaki katılımcıların FDG-PET ile saptanan hipometabolizma düzeyi ölçümleri ile nöropsikolojik testlerden aldıkları puanlar arasındaki ilişki incelenmiş, araştırmada kullanılan bellek testlerinden alınan puanlar ile AD'de hipometabolizma olması beklenen beyin bölgelerinin bir kısmı (temporal ve pariyetal bölgeler, posterior ve anterior singulat, prekuneus) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Yapılan araştırmada hem tüm gruplarda hem de GBD grubunda FDG-PET görüntüleme ile bellek testleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bu bulgular; kliniğe unutkanlık ve/veya depresyon yakınmaları ile başvuran kişilere uygulanan NPT'lerde özellikle bellek testlerinde düşük performans gözlenmesinin AD için uyarıcı bir bulgu olduğunu göstermekte ve bu kişilerin uzun vadede izlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Katılımcılar daha sonra FDG-PET'de hipometabolizma referans bulgu kabul edilerek normal FDG-PET bulguları olan GBD (n=11), hipometabolizma bulguları olan GBD (n=8) ve AD ile uyumlu hipometabolizma bulguları gösteren (n=12) (kontrol AD grubu) şeklinde üç gruba ayrılmış, bu üç grup arasında da AH ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-tau ve t-tau) düzeyleri ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında biyobelirteç düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Ayrıca bu üç grupta NPT'ler ve klinik ölçekler açısından da anlamlılık olup olmadığı ANOVA testi kullanılarak test edilmiştir. Gruplar arasında ÖBYA, EGYA, İFA puanları açısından beklenildiği gibi anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca tarama ve bellek testleri puanları açısından anlamlı fark saptanmıştır. Yürütücü işlev testlerinde tutarsız sonuçlar elde edilmiş, testlerin bir kısmında beklenildiğinin tersine normal FDG-PET bulguları olan GBD grubundaki katılımcılarda, hipometabolizma bulguları olan GBD grubundaki katılımcılara göre daha düşük test performansı gözlenmiştir. Semantik akıcılık- insan/hayvan dönüşümlü testinde üç grup arasında anlamlı farklılık görülmüş, Sözel akıcılık alt testleri ve Semantik akıcılık hayvan, Semantik akıcılık insan testinde İST'deki gibi tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Fonemik akıcılık testlerinde, literatürle uyumlu şekilde AD grubunda düşük performans saptanmıştır, ancak beklendiğinin aksine n-GBD grubu h-GBD grubundan daha düşük performans sergilemiştir. Ancak bu farklar küçük farklardır. Yine de h-GBD grubunda, yürütücü işlevlerin henüz bozulmadığı, hatta

erken evrede bir miktar korunduğu ileri sürülebilir. İzlem açısından demansı tanımda bellek testlerinin daha güvenilir bir ölçüm aracı olduğu düşünülebilir.

Her ne kadar araştırmada moleküler biyobelirteçlerden FDG-PET kullanılmış olsa ve bu biyobelirtecin AD tanısı koymada özgüllüğü %90, duyarlılığı %96 olarak bilirse de çalışmada amiloid görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamış olması önemli bir kısıtlılıktır [106]. Bir kişide AH patolojisinin bulunduğunu söyleyebilmek için amiloidoz kanıtlarının gösterilmiş olması gerekmektedir. Günümüzdeki bilgi birikimine göre, AH'nin temelinde beyinde amiloid birikimi vardır; amiloid birikimi yıllar içerisinde artar ve belli bir noktadan sonra tau birikimini tetikler, ardından sinaptik ve nöronal disfonksiyona neden olarak nöron kaybına yol açar. Bu nedenle amiloid görüntülemenin özellikle demansın erken evrelerinde kullanılmasının daha anlamlı olduğu bildirilmiştir [107]. Amiloid PET, erken evre hatta pre-klinik evredeki AH'nin tanısında kullanılmaktadır. Hem Alzheimer hastalarıyla sağlıklı kontrolleri birbirinden ayırt etmede, hem de sağlıklı kontrollerden ve HBB'den AD'ye dönüşümü yordamada yüksek duyarlılıkla kullanılabilmesi için daha umut vaat edicidir [108-110]. Ancak bu görüntüleme yönteminin ülkemizde daha çok araştırma amaçlı kullanılıyor olması, klinikte kullanım alanının kısıtlı olması ve yüksek maliyeti araştırmamızda kullanılamamasına yol açmıştır.

Araştırma ile GBD tanısı alan kişiler çeşitli AH biyobelirteçleri yardımıyla değerlendirilmiş; bir kısmında AD ile uyumlu hipometabolizma ve NPT performanslarında bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda GBD tanılı kişilerin en azından bir kısmının AD'nin erken evrelerini yansıttığı söylenebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda ömrün uzaması ve yaşlı popülasyonun artması ile birlikte demans önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Tüm dünyada ömrün uzaması ile birlikte demans görülme sıklığı artmakta, bu kişilerin hem kendilerine hem topluma maliyeti de katlanarak artmaktadır. Bu maliyeti azaltmak ve toplum refahını artırmak amacıyla, artık bir halk sağlığı sorunu haline gelen demansın tanınması ve hastalık seyrini durduran tedavilerin geliştirilmesi için yoğun bir çaba gösterilmektedir. AH'nin patolojik değişimlerinin en erken aşamasında, henüz klinik bir belirti vermeden saptanmasına yönelik çalışmalar başlamış ve bu amaçla çeşitli biyobelirteçler geliştirilmiştir.

AD tanısı almış kişilerin geçmiş klinik belirtileri incelendiğinde bir kısmında anksiyete, depresyon, apati gibi nöropsikiyatrik belirtiler görüldüğü anlaşılmıştır. Bu nedenle araştırmamızda ileri yaşta başlayan depresyon belirtilerine odaklanılmış, GBD tanısı alan katılımcılarda klinik ölçekler, bilişsel işlev değerlendirmeleri, sıvı, yapısal ve moleküler görüntüleme biyobelirteçleri kullanılarak GBD ile AH arasındaki ilişki incelenmiş, temel olarak GBD hastaları ile AH arasındaki biyobelirteç profilinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. GBD tanısı alan katılımcıların bir kısmının FDG-PET görüntülemelerinde, AD ile uyumlu hipometabolizma ve NPT performanslarında bozukluk olduğu gösterilmiştir, bu bulgular doğrultusunda GBD tanılı kişilerin en azından bir kısmının AD'nin erken evrelerini yansıttığı söylenebilir. Ancak bu kişilerin klinik özelliklerinin ayrıntılı incelenmesi gerekmekte, bu kanıya varmadan önce izlem çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Araştırmamızdaki sorulardan biri de GBD hastalarındaki Alzheimer ile ilişkili olabilecek proteinlerin birikiminin Alzheimer hastalarinkine ne kadar benzer olacağı idi. Bu nedenle plazma ve tükürük biyobelirteçleri kullanılarak GBD ile AH arasındaki ilişki incelenmiş ancak iki grup arasında herhangi anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu alanda yapılan çalışmalarda örneklerin standart bir yöntemle alınmamış olması, biyobelirteçler çalışılırken farklı yöntemlerin kullanılmış olması, bu biyobelirteçlerle ilgili herhangi bir eşik değerinin belirlenmemiş olması dikkat çekicidir ve AD ile ilişkili bu hassas biyobelirteçlerle ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.



Araştırmanın temel kısıtlılıkları yukarıda bulgularla birlikte tartışılmıştır. Özetle, araştırma örnekleminin az sayıda katılımcıdan oluşması, MRG bulgularının konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilmesi ve ayrıntılı volümetrik analizlerin yapılmamış olması, amiloid görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamış olması, AD ile ilişkili sıvı biyobelirteçlere invaziv girişim ve olası yan etkiler nedeni ile BOS'da bakılmamış olması, araştırmaya dahil edilen plazma ve tükürük biyobelirteçleri ile ilgili örnek alırken günün belli saatlerinin ve açlık-tokluk durumunun gözetilmemiş oluşu, literatürde plazma biyobelirteçlerinin ölçümünde güvenilir sonuçlar vermeyebildiği belirtilen ve eleştirilen ELISA yönteminin kullanılması, en önemli kısıtlılıklardır. Araştırmanın kesitsel bir çalışma olması da sonuçların yorumlanmasını kısıtlamıştır, ilerideki çalışmalarda GBD grubundaki hastaların uzunlamasına izlemlerinin yapılması, daha sağlıklı sonuçlara varılması için önemlidir.

Araştırmanın güçlü yönleri arasında, araştırmaya yaş, cinsiyet, eğitim yılı açısından benzer grupların dahil edilmiş olması, katılımcılara NPT uygulanırken her bilişsel alanın en az iki test ile değerlendirilmiş olması, GBD grubundaki katılımcıların büyük oranda tedavi kullanan ve remisyonda olan katılımcılardan oluşması, AD için yeni bir araştırma alanı olan plazma ve tükürük biyobelirteçlerinin çalışılmış olması ve hem yapısal hem moleküler görüntüleme biyobelirteçlerinin kullanılmış olması bulunmaktadır.

Yapılan araştırmada GBD ve AD arasındaki ilişki çeşitli biyobelirteçler yardımıyla incelenmiş, GBD grubundaki katılımcıların moleküler görüntüleme bulguları ve NPT profillerinde korelasyon olduğu görülmüştür, bu katılımcıların AD'ye ilerleyip ilerlemeyeceğini söyleyebilmek ve GBD'nin AD öncülü bir klinik belirti olduğunu söyleyebilmek için daha büyük örneklerde izlem çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü. (2019) Risk reduction of cognitive decline and dementia. 20 Ağustos 2019 tarihinde [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/Dementia\\_Guidelines\\_Evidence\\_Profiles.pdf?ua=1](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/Dementia_Guidelines_Evidence_Profiles.pdf?ua=1) adresinden indirilmiştir.
2. Özel Kızıl, T.E. Nörobilişsel Bozukluklar. Bozkurt, A, editör. Kaplan&Sadock, Kaplan&Sadock Psikiyatri. 11. Baskı, Ankara; 2016.
3. Jack, C.R., Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J. ve ark., Hypothetical model of dynamic biomarkers of the alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 2010. 9(1): p. 119-28.
4. Ananya, M., Sharma, P., Kumar Khandelwal, S., Late onset depression: A recent update. *Journal of Mental Health and Human Behaviour*, 2015. 20(1): p. 4-11.
5. Koenig, A.M., Bhalla, R.K. veButters, M.A., Cognitive functioning and late-life depression. *Journal of International Neuropsychological Society*, 2014. 20(5): p. 461-7.
6. Ismail, Z., Smith, E.E., Geda, Y. ve ark., Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*, 2016. 12(2): p. 195-202.
7. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V. ve ark., Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 2017. 390(10113): p. 2673-2734.
8. Carone, M., Asgharian, M. veJewell, N.P., Estimating the lifetime risk of dementia in the canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *Journal of the American Statistical Association*, 2014. 109(505): p. 24-35.
9. Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F. ve ark., Prevalence and incidence of alzheimer's disease in europe: A meta-analysis. *Neurologia*, 2017. 32(8): p. 523-532.
10. United Nations. (2019) World population prospects: The 2019 revision. 12 Eylül 2020 tarihinde <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html> adresinden indirilmiştir.

11. United Nations. (2019) World population prospects 2019: Department of Economic and Social Affairs, Population Division. \*excluding Australia and Newzealand. 12 Eylül 2020 tarihinde [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf) adresinden indirilmiştir.
12. Alzheimer's disease international. (2013) The Global İmpact of Dementia 2013–2050: Policy brief for heads of government. London. 12 Eylül 2020 tarihinde <https://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf> adresinden indirilmiştir.
13. Prince M, W.A., Guerchet M, Ali Gc, Wu Yt, Prina M, World Alzheimer Report. (2015) The Global İmpact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London. 12 Eylül tarihinde <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> adresinden indirilmiştir.
14. Patterson, C., The World Alzheimer Report. (2018) The State of The Art of Dementia Research: New frontiers. London.13 Eylül tarihinde <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf> adresinden indirilmiştir.
15. 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): p. 67-76.
16. Altıntaş H, A.Z.M., Yılmaz S, Özbek E, Esen Fb Ankara'da bir huzurevinde kalan yaşlılar ile bir sağlık ocağına gelen yaşlıların mini mental test ile değerlendirilmesi. Akademik Geriatri Dergisi 2011. 3: p. 138-149.
17. Keskinoglu, P., Yaka, E., Ucku, R. ve ark., Prevalence and risk factors of dementia among community welling elderly people in izmir, turkey. Turkish Journal of Geriatrics, 2013. 16(2).
18. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. Lancet Neurology. 2017. 16(11): p. 877-897.

19. Wortmann, M., Dementia: A global health priority - highlights from an adi and world health organization report. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2012. 4(5): p. 40.
20. O'brien, J.T. veThomas, A., Vascular dementia. *Lancet*, 2015. 386(10004): p. 1698-706.
21. Kalaria, R.N., The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*, 2018. 134(Pt B): p. 226-239.
22. Tariq, S. veBarber, P.A., Dementia risk and prevention by targeting modifiable vascular risk factors. *J Neurochem*, 2018. 144(5): p. 565-581.
23. O'brien, J.T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B. ve ark., Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2003. 2(2): p. 89-98.
24. Stebbins, G.T., Nyenhuis, D.L., Wang, C. ve ark., Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment. *Stroke*, 2008. 39(3): p. 785-93.
25. Lees, R., Selvarajah, J., Fenton, C. ve ark., Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke*, 2014. 45(10): p. 3008-18.
26. Ylikoski, R., Jokinen, H., Andersen, P. ve ark., Comparison of the alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale and the vascular dementia assessment scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The ladis study. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, 2007. 24(2): p. 73-81.
27. Diniz, B.S., Butters, M.A., Albert, S.M. ve ark., Late-life depression and risk of vascular dementia and alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, 2013. 202(5): p. 329-35.
28. Teodorczuk, A., O'brien, J.T., Firbank, M.J. ve ark., White matter changes and late-life depressive symptoms: Longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*, 2007. 191: p. 212-7.
29. Firbank, M.J., Teodorczuk, A., Van Der Flier, W.M. ve ark., Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-

- year results from the ladis study. *British Journal of Psychiatry*, 2012. 201(1): p. 40-5.
30. Sonmez, Y.E., Erden Aki, S.O. , Vascular depression. *Archives of Neuropsychiatry*, 2013(50): p. 1-8.
  31. Fierini, F., Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifice? *Journal of the Neurological Sciences*, 2020. 410: p. 116662.
  32. Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Bang, W. ve ark., Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 2007. 69(24): p. 2197-204.
  33. Bang, J., Spina, S. veMiller, B.L., Frontotemporal dementia. *Lancet*, 2015. 386(10004): p. 1672-82.
  34. Vieira, R.T., Caixeta, L., Machado, S. ve ark., Epidemiology of early-onset dementia: A review of the literature. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2013. 9: p. 88-95.
  35. Tsai, R.M. veBoxer, A.L., Treatment of frontotemporal dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, 2014. 16(11): p. 319.
  36. Kalia, L.V. veLang, A.E., Parkinson's disease. *Lancet*, 2015. 386(9996): p. 896-912.
  37. Hanagasi, H.A., Tufekcioglu, Z. veEmre, M., Dementia in parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017. 374: p. 26-31.
  38. Buter, T.C., Van Den Hout, A., Matthews, F.E. ve ark., Dementia and survival in parkinson disease: A 12-year population study. *Neurology*, 2008. 70(13): p. 1017-22.
  39. Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A. ve ark., The sydney multicenter study of parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 2008. 23(6): p. 837-44.
  40. Poewe, W., Gauthier, S., Aarsland, D. ve ark., Diagnosis and management of parkinson's disease dementia. *International Journal of Clinical Practice*, 2008. 62(10): p. 1581-7.
  41. Szeto, J.Y. veLewis, S.J., Current treatment options for alzheimer's disease and parkinson's disease dementia. *Current Neuropharmacology*, 2016. 14(4): p. 326-38.

42. Zaccai, J., Mccracken, C. veBrayne, C., A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with lewy bodies. *Age Ageing*, 2005. 34(6): p. 561-6.
43. Mckeith, I.G., Boeve, B.F., Dickson, D.W. ve ark., Diagnosis and management of dementia with lewy bodies: Fourth consensus report of the dlb consortium. *Neurology*, 2017. 89(1): p. 88-100.
44. Mueller, C., Ballard, C., Corbett, A. ve ark., The prognosis of dementia with lewy bodies. *Lancet Neurology*, 2017. 16(5): p. 390-398.
45. Alzheimer, A., Über eine eigenartige erkankung der hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie unter Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 1907. 64: p. 146-148.
46. Alzheimer, A., Stelzmann, R.A., Schnitzlein, H.N. ve ark., An english translation of alzheimer's 1907 paper, "uber eine eigenartige erkankung der hirnrinde". *Clinical Anatomy*, 1995. 8(6): p. 429-31.
47. Maurer, K., Volk, S. veGerbaldo, H., Auguste d and alzheimer's disease. *Lancet*, 1997. 349(9064): p. 1546-9.
48. Bondi, M.W., Edmonds, E.C. veSalmon, D.P., Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2017. 23(9-10): p. 818-831.
49. Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L. ve ark., Alzheimer and his disease: A brief history. *Neurological Sciences*, 2011. 32(2): p. 275-9.
50. E, K., In: Kraepelin e (ed) *psychiatrie. Ein lehrbuch fur studierende und arzte. Das senile und prasenile irresein.* 1910, Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig. 593-632.
51. Blesa, A.L.a.R., Clinical course of alzheimer's disease, in *Oxford neurology library alzheimer's disease.* Waldemar, G, editör. United States of America by Oxford University Press 198 Madison Avenue; 2017.
52. Satizabal, C.L., Beiser, A.S., Chouraki, V. ve ark., Incidence of dementia over three decades in the framingham heart study. *The New England Journal of Medicine*, 2016. 374(6): p. 523-32.

53. Fiest, K.M., Roberts, J.I., Maxwell, C.J. ve ark., The prevalence and incidence of dementia due to alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016. 43 Suppl 1: p. S51-82.
54. Arslantas, D., Ozbabalik, D., Metintas, S. ve ark., Prevalence of dementia and associated risk factors in middle anatolia, turkey. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2009. 16(11): p. 1455-9.
55. Herrup, K., Reimagining alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *Journal of Neuroscience*, 2010. 30(50): p. 16755-62.
56. Doruk, H., Naharci, M.I., Bozoglu, E. ve ark., The relationship between body mass index and incidental mild cognitive impairment, alzheimer's disease and vascular dementia in elderly. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2010. 14(10): p. 834-8.
57. Knopman, D.S., An overview of common non-alzheimer dementias. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2001. 17(2): p. 281-301.
58. Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C. ve ark., Global prevalence of dementia: A delphi consensus study. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2112-7.
59. Prince, M., Ali, G.C., Guerchet, M. ve ark., Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2016. 8(1): p. 23.
60. Lane, C.A., Hardy, J. veSchott, J.M., Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2018. 25(1): p. 59-70.
61. Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E. ve ark., Neuropathological alterations in alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2011. 1(1): p. a006189.
62. Chen, J.X. veYan, S.S., Role of mitochondrial amyloid-beta in alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 2010. 20 Suppl 2: p. S569-78.
63. Crews, L. veMasliah, E., Molecular mechanisms of neurodegeneration in alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 2010. 19(R1): p. R12-20.
64. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A. ve ark., Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 2019. 14: p. 5541-5554.

65. Matthews, B.R.V.M., B.L, Alzheimer'd disease, in *The behavioral neurology of dementia*, Miller, B.L.V.B., B.F., editor. New York, NY: Cambridge University; 2009. p. 155-172.
66. Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K.L. ve ark., Early abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in ad brain. *Neurology*, 2004. 62(6): p. 925-31.
67. Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M. ve ark., Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 1984. 34(7): p. 939-44.
68. Erden Aki, Ö., Alzheimer demansı için yeni tanı ölçütleri ve biyobelirteçler, in *Demans: Psikiyatrlar için yaklaşım ve tedavi* Vahip, S., Editor. 2013, Türkiye Psikiyatri Derneği: Ankara.
69. Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T. ve ark., Focal cortical presentations of alzheimer's disease. *Brain*, 2007. 130(Pt 10): p. 2636-45.
70. Tang-Wai, D.F., Graff-Radford, N.R., Boeve, B.F. ve ark., Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 2004. 63(7): p. 1168-74.
71. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C. ve ark., Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Revising the nincds-adrda criteria. *The Lancet Neurology*, 2007. 6(8): p. 734-46.
72. Mckhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H. ve ark., The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 263-9.
73. Albert, M.S., Dekosky, S.T., Dickson, D. ve ark., The diagnosis of mild cognitive impairment due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 270-9.
74. Jack, C.R., Jr., Albert, M.S., Knopman, D.S. ve ark., Introduction to the recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association



- workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 257-62.
75. Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A. ve ark., Toward defining the preclinical stages of alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011. 7(3): p. 280-92.
  76. Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L. ve ark., Clinical and biomarker changes in dominantly inherited alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 2012. 367(9): p. 795-804.
  77. Fagan, A.M., Xiong, C., Jasielec, M.S. ve ark., Longitudinal change in csf biomarkers in autosomal-dominant alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 2014. 6(226): p. 226ra30.
  78. Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P. ve ark., Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic alzheimer's disease: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 2013. 12(4): p. 357-67.
  79. Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H. ve ark., Preclinical alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, 2016. 12(3): p. 292-323.
  80. Jack, C.R., Jr., Bennett, D.A., Blennow, K. ve ark., NIA-AA research framework: Toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018. 14(4): p. 535-562.
  81. Wirth, M., Madison, C.M., Rabinovici, G.D. ve ark., Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not beta-amyloid in cognitively normal older individuals. *Journal of Neuroscience*, 2013. 33(13): p. 5553-63.
  82. Blennow, K., Mattsson, N., Scholl, M. ve ark., Amyloid biomarkers in alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2015. 36(5): p. 297-309.
  83. Jack, C.R., Jr., Bennett, D.A., Blennow, K. ve ark., A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 2016. 87(5): p. 539-47.

84. Hampel, H., Wilcock, G., Andrieu, S. ve ark., Biomarkers for alzheimer's disease therapeutic trials. *Progress in Neurobiology*, 2011. 95(4): p. 579-93.
85. Fagan, A.M., Head, D., Shah, A.R. ve ark., Decreased cerebrospinal fluid abeta(42) correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Annals of Neurology*, 2009. 65(2): p. 176-83.
86. Choo, I.H., Ni, R., Scholl, M. ve ark., Combination of 18f-fdg pet and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013. 33(4): p. 929-39.
87. Song, F., Poljak, A., Valenzuela, M. ve ark., Meta-analysis of plasma amyloid-beta levels in alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011. 26(2): p. 365-75.
88. Dage, J.L., Wennberg, A.M.V., Airey, D.C. ve ark., Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimers Dement*, 2016. 12(12): p. 1226-1234.
89. Koyama, A., Okereke, O.I., Yang, T. ve ark., Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Neurology*, 2012. 69(7): p. 824-31.
90. Hansson, O., Stomrud, E., Vanmechelen, E. ve ark., Evaluation of plasma abeta as predictor of alzheimer's disease in older individuals without dementia: A population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. 28(1): p. 231-8.
91. Chouraki, V., Beiser, A., Yountkin, L. ve ark., Plasma amyloid-beta and risk of alzheimer's disease in the framingham heart study. *Alzheimers Dement*, 2015. 11(3): p. 249-57 e1.
92. Hanon, O., Vidal, J.S., Lehmann, S. ve ark., Plasma amyloid levels within the alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement*, 2018. 14(7): p. 858-868.
93. Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V.L. ve ark., High performance plasma amyloid-beta biomarkers for alzheimer's disease. *Nature*, 2018. 554(7691): p. 249-254.

94. Randall, J., Mortberg, E., Provuncher, G.K. ve ark., Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation*, 2013. 84(3): p. 351-6.
95. Shahim, P., Tegner, Y., Wilson, D.H. ve ark., Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurology*, 2014. 71(6): p. 684-92.
96. Mielke, M.M., Hagen, C.E., Xu, J. ve ark., Plasma phospho-tau181 increases with alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimers Dement*, 2018. 14(8): p. 989-997.
97. Zhang, C.Z., Cheng, X.Q., Li, J.Y. ve ark., Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*, 2016. 8(3): p. 133-7.
98. Liang, D. ve Lu, H., Salivary biological biomarkers for alzheimer's disease. *Archives of Oral Biology*, 2019. 105: p. 5-12.
99. Ship, J.A. ve Puckett, S.A., Longitudinal study on oral health in subjects with alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1994. 42(1): p. 57-63.
100. Ship, J.A., Decarli, C., Friedland, R.P. ve ark., Diminished submandibular salivary flow in dementia of the alzheimer type. *The Journals of Gerontology*, 1990. 45(2): p. M61-6.
101. Oh, Y.S. ve Turner, R.J., Effect of gamma-secretase inhibitors on muscarinic receptor-mediated calcium signaling in human salivary epithelial cells. *American Journal of Physiology- Cell Physiology*, 2006. 291(1): p. C76-82.
102. Reuster, T., Rilke, O. ve Oehler, J., High correlation between salivary mHPG and CSF mHPG. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002. 162(4): p. 415-8.
103. Tartaglia, M.C., Rosen, H.J. ve Miller, B.L., Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics*, 2011. 8(1): p. 82-92.
104. Roman, G. ve Pascual, B., Contribution of neuroimaging to the diagnosis of alzheimer's disease and vascular dementia. *Archives of Medical Research*, 2012. 43(8): p. 671-6.

105. Minoshima, S., Frey, K.A., Koeppe, R.A. ve ark., A diagnostic approach in alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-fdg pet. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995. 36(7): p. 1238-48.
106. Bohnen, N.I., Djang, D.S., Herholz, K. ve ark., Effectiveness and safety of 18f-fdg pet in the evaluation of dementia: A review of the recent literature. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012. 53(1): p. 59-71.
107. Del Sole, A., Clerici, F., Chiti, A. ve ark., Individual cerebral metabolic deficits in alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: An fdg pet study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2008. 35(7): p. 1357-66.
108. Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O. ve ark., Pet imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 2008. 29(10): p. 1456-65.
109. Forsberg, A., Almkvist, O., Engler, H. ve ark., High pib retention in alzheimer's disease is an early event with complex relationship with csf biomarkers and functional parameters. *Current Alzheimer Research*, 2010. 7(1): p. 56-66.
110. Morris, J.C., Roe, C.M., Grant, E.A. ve ark., Pittsburgh compound b imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 2009. 66(12): p. 1469-75.
111. Risacher, S.L. ve Saykin, A.J., Neuroimaging and other biomarkers for alzheimer's disease: The changing landscape of early detection. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2013. 9: p. 621-48.
112. Knopman, D.S., Parisi, J.E., Salviati, A. ve ark., Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2003. 62(11): p. 1087-95.
113. Price, J.L. ve Morris, J.C., Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1999. 45(3): p. 358-68.
114. Savva, G.M., Wharton, S.B., Ince, P.G. ve ark., Age, neuropathology, and dementia. *The New England Journal of Medicine*, 2009. 360(22): p. 2302-9.
115. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A. ve ark., Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011. 377(9770): p. 1019-31.

116. Sunderland, T., Wolozin, B., Galasko, D. ve ark., Longitudinal stability of csf tau levels in alzheimer patients. *Biological Psychiatry*, 1999. 46(6): p. 750-5.
117. Salami, O., Lyketsos, C.G., Clinical features of alzheimer's disease: Cognitive and non-cognitive. , in *Principles and practice of geriatric psychiatry'de*, 3.Baskı, Abou-Saleh Mt, K.C., Kumar A, Editor. 2010, John Wiley&Sons.
118. Notzon, S., Alferink, J. veArolt, V.,Late-onset depression : Pathophysiology, diagnostics and treatment]. *Nervenarzt*, 2016. 87(9): p. 1017-29.
119. Diniz, B.S., Sibille, E., Ding, Y. ve ark., Plasma biosignature and brain pathology related to persistent cognitive impairment in late-life depression. *Molecular Psychiatry*, 2015. 20(5): p. 594-601.
120. Alexopoulos, G.S., Bruce, M.L., Silbersweig, D. ve ark., Vascular depression: A new view of late-onset depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 1999. 1(2): p. 68-80.
121. Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C. ve ark., 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 1997. 54(10): p. 915-22.
122. Thomas, A.J., Perry, R., Kalaria, R.N. ve ark., Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2003. 18(1): p. 7-13.
123. Greenstein, A.S., Paranthaman, R., Burns, A. ve ark., Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*, 2010. 56(4): p. 734-40.
124. Santos, M., Gold, G., Kovari, E. ve ark., Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke*, 2009. 40(11): p. 3557-62.
125. Yasuno, F., Kazui, H., Morita, N. ve ark., High amyloid-beta deposition related to depressive symptoms in older individuals with normal cognition: A pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2016. 31(8): p. 920-8.
126. Mahgoub, N. veAlexopoulos, G.S., Amyloid hypothesis: Is there a role for anti-amyloid treatment in late-life depression? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2016. 24(3): p. 239-47.
127. Ganesh M. Babulal, A., B,\* Suzie Chen,K Monique M. Williams,L Jean-Francois Trani,I Parul Bakhshi,G,I Grace L. Chao,J Sarah H. Stout,a,B Anne

- M. Fagan,a,B,C Tammie L.S. Benzinger,a,D,H David M. Holtzman,B,C John C. Morris,a,B,C,D,E,F,G and Catherine M. Roza,B, Depression and alzheimer's disease biomarkers predict driving decline. *Alzheimers Disease*, 2018. 66(3): p. 1213-1221.
128. Auning, E., Selnes, P., Grambaite, R. ve ark., Neurobiological correlates of depressive symptoms in people with subjective and mild cognitive impairment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2015. 131(2): p. 139-47.
129. Donovan, N.J., Locascio, J.J., Marshall, G.A. ve ark., Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *American Journal of Psychiatry (The American Journal of Psychiatry)*, 2018. 175(6): p. 530-537.
130. Nascimento, K.K., Silva, K.P., Malloy-Diniz, L.F. ve ark., Plasma and cerebrospinal fluid amyloid-beta levels in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 2015. 69: p. 35-41.
131. Hisli, N., Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 1989. 6(23): p. 3-13.
132. Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L. ve ark., Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 1982. 17(1): p. 37-49.
133. Ertan, T., Eker E., Şar, V. , Geriatrik depresyon ölçeği'nin türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1997. 34(2): p. 62-71.
134. Youn, J.C., Kim, K.W., Lee, D.Y. ve ark., Development of the subjective memory complaints questionnaire. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2009. 27(4): p. 310-7.
135. Özel-Kızıl, E.T., Duman, B., Altıntaş, Ö., Kırıcı, S., Baştuğ, G., Baran, Z. Ve Altunöz, U., Öznel bellek yakınmaları anketi türkçe formunun psikometrik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Dergisi*, 2013. 16(2): p. 150-154.
136. Katz S, D.T., Cash Hr, Grotz Rc., Progress in the development of the index of adl. *Gerontologist*, 1970. 10(1): p. 20-30.
137. Pehlivanoglu, E.F.Ö., Özkan, M. U., Balcıoğlu, H., Bilge, U., Ve Ünlüoğlu, I., Yaşlılar için yaşlılar için Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirliği. *Ankara Medical Journal*, 2018. 18(2): p. 219-223.

138. Lawton Mp, B.E., Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. . Gerontologist, 1969. 9(3): p. 179-186.
139. Güzel, A., Üner, S., Turan, S., Yamaç, S., Lawton ve brody enstrümental günlük yaşam aktivitele ölçeği türkçe geçerli ve güvenilirli, in 3.International 21.National Public Health Congress, 3.International 21.National Public Health Congress. 2019.
140. Selekler, K., Cangöz, B., Karakoç, E., İşlevse faaliyetler anketi'nin 50 yaş ve üzeri grupta türk kültürü için uyarlama ve norm belirleme çalışması Türk Nöroloji Dergisi, 2004. 10(2): p. 102-107.
141. Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L. ve ark., A new clinical scale for the staging of dementia. The British Journal of Psychiatry, 1982. 140: p. 566-72.
142. Amuk, T., Karadağ, F., Oğuzhanoglu, N., Oğuzhanoglu, A., Cornell demansta depresyon ölçeği'nin türk yaşlı toplumunda geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 2003. 14(4): p. 263-271.
143. Gungen, C., Ertan, T., Eker, E. ve ark., [reliability and validity of the standardized mini mental state examination in the diagnosis of mild dementia in turkish population]. Türk Psikiyatri Derg, 2002. 13(4): p. 273-81.
144. Teng, E.L. veChui, H.C., The modified mini-mental state (3ms) examination. The Journal of Clinical Psychiatry, 1987. 48(8): p. 314-8.
145. Ayhan, Y., Karadağ Caman, O., Karahan, S. ve ark., [a population-based study for the standardization of the turkish version of the modified mini mental state examination (3ms) and assessment of certain environmental risk factors for dementia: Methodology and sample characteristics]. Turk Psikiyatri Dergisi, 2018. 29(4): p. 238-247.
146. Karadağ Caman, O., Karahan, S., Unal, F. ve ark., Adaptation of the modified mini-mental state examination (3ms) and determination of its normative values in turkey. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2019. 47(4-6): p. 315-322.
147. Cangoz B, K.E., Selekler K., The norm determination and validity-reliability studies of clock drawing test on turkish adults and elderlys. Turkish Journal of Geriatrics, 2006. 9: p. 136-142.

148. Emek-Savas, D.D., Yerlikaya, D., Yener, G. G., Saat çizme testinin iki farklı puanlama sisteminin türkiye normları ve geçerlik-güvenirlilik çalışması- validity, reliability and turkish norm values of the clock drawing test for two different scoring systems. *Turkish Journal of Neurology*, 2018. 24: p. 143-152.
149. Erden Aki, O., Alkan, B., Demirsöz, T., Engur, B., Tasdemir, T., Piri Erbas, S., Selvi, K., Ergenc, I., Bariskin, E., Ozdemir, P., Demir, B. , Effect of age, gender and education on phonemic and semantic verbal fluency: An urban turkish sample. , in WPA- 17th World Psychiatric Association International Congress, abstract book. 2013: Viyana, Avusturya. p. 207-208.
150. Öktem, Ö., Sözel bellek süreçleri testi (SBST)- bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1992. 29(4): p. 196-206.
151. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. , Screening dementia by memory testing. *Neurology*, 1988. 38: p. 900-903.
152. Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M.A. ve ark., Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of alzheimer's disease and mild cognitive impairment in turkish people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2006. 21(7): p. 745-51.
153. Reitan, R.M., The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1955. 19(5): p. 393-4.
154. U.S. War Department, A.G.S.O., The new army individual test of general mental ability. *Psychological Bulletin*. 1944. 41: p. 532-538.
155. Cangöz, B., Karakoç, E., Selekler, K. , İ sürme testi'nin 50 yaş üzeri türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 2007. 10(2): p. 73-82.
156. Özgüven, E., Psikolojik testler. Ankara: PDREM Yayınları; 2011
157. Kaplan, R.M.S., D. P., Psychological testing: Principles and applications and issues. (6.Edition). 2009: Belmont, CA: Wadsworth.
158. Varan, E., Tanör, Ö. Ö. Ve Gürvit, H., Rey karmaşık figür testi ve tanıma uygulaması (rkft-t): Bir yetişkin türk örneklemini üzerinde norm belirleme çalışması. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2007. 13: p. 387-394.
159. Saczynski, J.S., Beiser, A., Seshadri, S. ve ark., Depressive symptoms and risk of dementia: The framingham heart study. *Neurology*, 2010. 75(1): p. 35-41.



160. Vasavada, M.M., Leaver, A.M., Njau, S. ve ark., Short- and long-term cognitive outcomes in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 2017. 33(4): p. 278-285.
161. Farah, R., Haraty, H., Salame, Z. ve ark., Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomedical Journal*, 2018. 41(2): p. 63-87.
162. Spielmann, N. ve Wong, D.T., Saliva: Diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Disorders*, 2011. 17(4): p. 345-54.
163. Jasim, H., Carlsson, A., Hedenberg-Magnusson, B. ve ark., Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 3220.
164. Lau, H.C., Lee, I.K., Ko, P.W. ve ark., Non-invasive screening for alzheimer's disease by sensing salivary sugar using drosophila cells expressing gustatory receptor (gr5a) immobilized on an extended gate ion-sensitive field-effect transistor (eg-isfet) biosensor. *PLoS One*, 2015. 10(2): p. e0117810.
165. Huan, T., Tran, T., Zheng, J. ve ark., Metabolomics analyses of saliva detect novel biomarkers of alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018. 65(4): p. 1401-1416.
166. Kim, C.B., Choi, Y.Y., Song, W.K. ve ark., Antibody-based magnetic nanoparticle immunoassay for quantification of alzheimer's disease pathogenic factor. *Journal of Biomedical Optics*, 2014. 19(5): p. 051205.
167. Shin, H.S., Xu, F., Bagchi, A. ve ark., Bacterial lipoprotein tlr2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *Journal of Immunology*, 2011. 186(2): p. 1119-30.
168. Boston, P.F., Gopalkaje, K., Manning, L. ve ark., Developing a simple laboratory test for alzheimer's disease: Measuring acetylcholinesterase in saliva - a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008. 23(4): p. 439-40.
169. Lee, M., Guo, J.P., Kennedy, K. ve ark., A method for diagnosing alzheimer's disease based on salivary amyloid-beta protein 42 levels. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017. 55(3): p. 1175-1182.

170. McGeer, P.L., Guo, J.P., Lee, M. ve ark., Alzheimer's disease can be spared by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018. 62(3): p. 1219-1222.
171. Sabbagh, M.N., Shi, J., Lee, M. ve ark., Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with alzheimer's disease dementia from normal controls: Preliminary findings. *BMC Neurology*, 2018. 18(1): p. 155.
172. Shi, M., Sui, Y.T., Peskind, E.R. ve ark., Salivary tau species are potential biomarkers of alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011. 27(2): p. 299-305.

## 8. EKLER

### Ek-1. KATILIMCI İÇİN ONAM FORMU

#### Hekimin Açıklaması

Depresyon ve Alzheimer hastalığı ilişkisini araştıran yeni bir araştırma yapmaktayız. Çökkünlük, isteksizlik, unutkanlık yakınmaları nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran kişiler ile yapılacak bu araştırmanın ismi ‘‘Geç Başlangıçlı Depresyon Alzheimer Hastalığı Öncülü Olabilir mi? Bir Biyobelirteç Çalışması’’dır.

Bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, ilk kez ileri yaşta ortaya çıkan depresif yakınmaların Alzheimer hastalığı ile ne ölçüde ilişkili olduğunu değerlendirmektir. Bu amaçla kliniğimize başvuran ilk kez ileri yaşta başlayan depresyon tanısı konulmuş kişiler ve muhtemel Alzheimer demansı tanısı ile kliniğimizde izlenmekte olan kişiler araştırmaya davet edilecektir. Siz, bu iki gruptan herhangi birine dahil olabilirsiniz. Bu değerlendirme için psikiyatrik değerlendirme ölçekleri, plazma ve tükürük örnekleme, Manyetik Rezonans ve PET görüntüleme yöntemleri kullanılarak bir araştırma yapılacaktır. Bu araştırma kapsamında tedaviniz ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalının gerçekleştireceği bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya en az 60 gönüllünün katılması beklenmektedir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Esen Ağaoğlu ve Doç. Dr. Özlem Erden Aki tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında hastalığınızla ilgili bazı anketleri ve klinik ölçekleri doldurmanız istenecek, bilişsel durumunuzu değerlendirmek amacıyla kağıt-kalem kullanılarak yapılan nöropsikolojik testler uygulanacaktır. Bu görüşme ve testlerin tamamlanması yaklaşık 90-120 dakika arasında sürecektir.

Yine izniniz doğrultusunda Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Radyoloji ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından görüntüleme işlemlerinizi, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından tükürük ve plazma örnekleme işlemleri tamamlanacaktır. Bu işlemler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek, işlem masrafları araştırma kapsamında karşılanacak ve görüntüleme için gerekli randevular tarafımızdan ayarlanacaktır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi, X-ışını ve dolayısıyla zararlı radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Bugüne dek gösterilmiş, insan sağlığı üzerinde kayda değer olumsuz bir etkisi bulunmayan bir inceleme tekniğidir. Size yapılacak

olan beyin Manyetik rezonans görüntüleme tetkiki yaklaşık 20-25 dakika arasında sürecektir. Bu tetkik sırasında damardan, ağızdan veya başka bir yolla vücudunuza kontrast madde dediğimiz ilave bir kimyasal bileşik verilmeyecektir. Tetkik için herhangi bir hazırlık yapmanıza gerek yoktur. Ancak kalp piliniz varsa veya “kohlear implant” denilen bir işitme cihazı kullanıyorsanız MR cihazına girmeniz sakıncalıdır. Bununla ilgili sorular tetkik odasına girmeden önce size ve yakınınıza bir kez daha sorulacak, onaylatılacaktır.

Plazma örneklenmesi için kolunuzdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi sonrasında bu bölgede ödem, ekimoz, deformite, kanama gibi belirti ve bulgular olabilir. Tıbbi yan etkiler arasında iğne girişine bağlı en önemli yan etki hematomdur (kanın deri altına sızması) ve en sık gelişen komplikasyondur. Hematom, nadiren de olsa o bölgede tromboflebit ya da enfeksiyona neden olabilir.

FDG-PET görüntülemesi sırasında damarınızdan radyoaktif bir madde verilecektir. Bu radyoaktif maddeye karşı çok düşük düzeylerde verildiği için enjeksiyon sırasında ve sonrasında alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı çok çok düşüktür ancak yine de oluşabilir. Olası reaksiyonları engellemek için öncesinde ilgili hekim sizden bilgi alacak ve gerekiyorsa uygun önlemleri alacaktır. Bu görüntüleme radyasyon içermekte olup, bu işlem nedeni ile çok düşük dozda bir radyasyona (3-4 mSv) maruz kalacaksınız. Alacak olduğunuz bu doz normal bir insanın yaklaşık olarak 3-4 yıl boyunca aldığı radyasyon dozuna eşit olacaktır. Alzheimer hastalarında ve bilişsel yakınması olan depresyon hastalarında, bu görüntüleme tanının netleştirilmesi için zaten klinik değerlendirme sırasında da istenebilen rutin bir tetkiktir, bilişsel yakınması olmayan depresyon hastalarında ise uygulanması planlanan bu görüntüleme gönüllülük esasına dayandırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız halinde sizin için hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında bu durum hakkında Dr. Esen Ağaoğlu veya Doç. Dr. Özlem Erden Aki tarafından bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizlenecektir. Bu bilgiler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerince gereği halinde incelenebilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladığınızda siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

### **Hastanın Beyanı**

Sayın Dr. Esen Ağaoğlu tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam gerekli hallerde tıbbi kayıtlarımın inceleneceğini biliyorum ve hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; Dr. Esen Ağaoğlu’na 0 (312) 305 18 73 veya 0 (505) 685 26 08 numaralı telefonlardan ve HÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

#### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

**ONAM FORMU / BAKIMVEREN- KATILIMCININ YAKINI- YASAL VASİ İÇİN****Hekimin Açıklaması**

Depresyon ve Alzheimer hastalığı ilişkisini araştıran yeni bir araştırma yapmaktayız. Çökkünlük, isteksizlik, unutkanlık yakınmaları nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran kişiler ile yapılacak bu araştırmanın ismi ‘‘Geç Başlangıçlı Depresyon Alzheimer Hastalığı Öncülü Olabilir mi? Bir Biyobelirteç Çalışması’’dır.

Bu araştırmaya yakınınızın katılımını öneriyoruz. Ancak bu araştırmaya yakınınızın katılıp katılmamasına karar vermekte serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya yakınınızın dahil edilmesini isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, ilk kez ileri yaşta ortaya çıkan depresif yakınmaların Alzheimer hastalığı ile ne ölçüde ilişkili olduğunu değerlendirmektir. Bu amaçla kliniğimize başvuran ilk kez ileri yaşta başlayan depresyon tanısı konulmuş kişiler ve muhtemel Alzheimer demansı tanısı ile kliniğimizde izlenmekte olan kişiler araştırmaya davet edilecektir. Yakınınız, bu iki gruptan herhangi birine dahil olabilir. Bu değerlendirme için psikiyatrik değerlendirme ölçekleri, plazma ve tükürük örnekleme, Manyetik Rezonans ve PET görüntüleme yöntemleri kullanılarak bir araştırma yapılacaktır. Bu araştırma kapsamında yakınınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalının gerçekleştireceği bu çalışmaya yakınınızın katılımı araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya en az 60 gönüllünün katılımı beklenmektedir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz yakınınız Dr. Esen Ağaoğlu ve Doç. Dr. Özlem Erden Aki tarafından muayene edilecek ve bulguları kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse yakınınız bu çalışmaya alınacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında hastalığıyla ilgili bazı anketleri ve klinik ölçekleri doldurması istenecek, bilişsel durumunu değerlendirmek amacıyla kağıt-kalem kullanılarak yapılan nöropsikolojik testler uygulanacaktır. Bu görüşme ve testlerin tamamlanması yaklaşık 90-120 dakika arasında sürecektir. Yine izniniz doğrultusunda Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Radyoloji ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından görüntüleme işlemleri, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından tükürük ve plazma örnekleme işlemleri tamamlanacaktır. Bu işlemler için yakınınızdan herhangi bir ücret istenmeyecek, işlem masrafları araştırma kapsamında karşılanacak ve görüntüleme için gerekli randevular tarafımızdan ayarlanacaktır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi, X-ışını ve dolayısıyla zararlı radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Bugüne dek gösterilmiş, insan sağlığı üzerinde kayda değer olumsuz bir etkisi bulunmayan bir inceleme tekniğidir. Yakınınıza yapılacak olan beyin Manyetik rezonans görüntüleme tetkiki yaklaşık 20-25 dakika arasında sürecektir. Bu tetkik sırasında damardan, ağızdan veya başka bir yolla yakınınızın vücuduna kontrast madde dediğimiz ilave bir kimyasal bileşik verilmeyecektir. Tetkik için yakınınızın herhangi bir hazırlık yapmasına gerek yoktur. Ancak yakınınızın kalp pili varsa veya “kohlear implant” denilen bir işitme cihazı kullanıyorsa MR cihazına girmesi sakıncalıdır. Bununla ilgili sorular tetkik odasına girmeden önce yakınınıza ve size bir kez daha sorulacak, onaylatılacaktır.

Plazma örneklenmesi için yakınınızın kolundan kan alınacaktır. Kan alma işlemi sonrasında bu bölgede ödem, ekimoz, deformite, kanama gibi belirti ve bulgular olabilir. Tıbbi yan etkiler arasında iğne girişine bağlı en önemli yan etki hematomdur (kanın deri altına sızması) ve en sık gelişen komplikasyondur. Hematom, nadiren de olsa o bölgede tromboflebit ya da enfeksiyona neden olabilir.

FDG-PET görüntülemesi sırasında yakınınızın damarından radyoaktif bir madde verilecektir. Bu radyoaktif maddeye karşı çok düşük düzeylerde verildiği için enjeksiyon sırasında ve sonrasında alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı çok çok düşüktür ancak yine de oluşabilir. Olası reaksiyonları engellemek için öncesinde ilgili hekim yakınınızdan ve sizden bilgi alınacak ve gerekliyse uygun önlemleri alacaktır. Bu görüntüleme radyasyon içermekte olup, yakınınız bu işlem nedeni ile çok düşük dozda bir radyasyona (3-4 mSv) maruz kalacaktır. Yakınınızın alacak olduğu bu doz normal bir insanın yaklaşık olarak 3-4 yıl boyunca aldığı radyasyon dozuna eşit olacaktır. Alzheimer hastalarında ve bilişsel yakınması olan depresyon hastalarında, bu görüntüleme tanının netleştirilmesi için zaten klinik değerlendirme sırasında da istenebilen rutin bir tetkiktir, bilişsel yakınması olmayan depresyon hastalarında ise uygulanması planlanan bu görüntüleme gönüllülük esasına dayandırılacaktır.

FDG-PET görüntülemesi sırasında yakınınızın damarından radyoaktif bir madde verilecektir. Bu madde çok düşük düzeylerde verildiği için enjeksiyon sırasında ve sonrasında alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı çok çok düşüktür. Bu görüntüleme radyasyon içermekte olup, bu işlem nedeni ile yakınınız çok düşük dozda bir radyasyona maruz kalacaktır. Yakınınızın alacak olduğu bu doz toplum için bir yıllık izin verilen doz normal sınırlar içindedir.

Bu çalışmaya yakınınız dahil olduğu takdirde yakınınız için hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında bu durum hakkında Dr. Esen Ağaoğlu veya Doç. Dr. Özlem Erden Aki tarafından bilgilendirileceksiniz.

Bu çalışmaya yakınınızın katılımı için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yakınınız çalışmaya katıldığı için size ve yakınınıza ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Yakınınızla ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliği gizlenecektir. Bu bilgiler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerince gereği halinde incelenebilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır.

Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladığınızda siz, yakınınız veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya yakınınızın katılmasını reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde yakınınıza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir. Yakınınızın araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

### **Hasta Yakınımın/ Bakımverenin/ Yasal vasisinin Beyanı**

Sayın Dr. Esen Ağaoğlu tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra yakınım böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya yakınım dahil edilirse gerekli hallerde tıbbi kayıtlarının inceleneceğini biliyorum ve hekim ile arasında kalması gereken yakınım ile ilgili bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında yakınımın bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden yakınımı araştırmadan çekebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için yakınımı araştırmadan çekeceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim*). Ayrıca yakınımın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından yakınım araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma sırasında yakınım bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; Dr. Esen Ağaoğlu'na 0 (312) 305 18 73 veya 0 (505) 685 26 08 numaralı telefonlardan ve HÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Yakınım bu araştırmaya katılma konusunda zorunlu değil ve katılmayabilir. Yakınımın araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer yakınımın çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya yakınımın gönüllü olarak katıldığını, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda yakınımın söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmasını kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.



**Katılımcı Bakım vereni/ Yasal Vasisi:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Katılımcının Adı Soyadı:
2. Grup: A- depresyon, - bilişsel boz . B- depresyon + bilişsel boz. C- demans grubu
3. Tarih:
4. Dosya Numarası:
5. Doğum tarihi (gün, ay, yıl):
6. Doğum yeri:
7. Cinsiyeti:  Kadın  Erkek
8. Medeni hali:  Bekar  Evli  Boşanmış  Dul  Diğer \_\_\_\_\_
9. Çocuk sayısı:
10. Eğitim Durumu:  Eğitimsiz  Okur-Yazar  İlkokul  İlköğretim  Lise  Yüksek Okul/Üniversite
11. Tamamladığı toplam eğitim yılı: (Lise 11, Ön lisans 13, Lisans 15)
12. Mesleği:  Ev hanımı  İşçi  Memur  Serbest meslek  Emekli  İşsiz
13. Çalıştığı yer:
14. Şu anda birlikte yaşadığı kişiler:
  - Yalnız yaşıyor
  - Çocukları ile birlikte yaşıyor
  - Eş veya partner ile birlikte yaşıyor
  - Akraba veya arkadaş olmayan bir bakıcı ile beraber yaşıyor
  - Akraba, arkadaş veya oda arkadaşı ile birlikte yaşıyor
- Akraba ve bakıcı ile birlikte yaşıyor
15. Şu anda yaşadığı yer:
  - Ev
  - Bakımevi
  - Huzurevi

Bilinmiyor

Diğer

**Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU devamı**

16. Katılımcının dominant eli hangisi?  Sağ  Sol  Her ikisi de   
Bilinmiyor

17. Katılımcının başka sistemik hastalığı var mı?

Evet (Evet ise belirtiniz.....)

Hayır

18. Varsa kullandığı ilaçlar:

19. Katılımcının yakınlarında herhangi bir psikiyatrik hastalık var mı? Var  
Yok

20. Varsa kimlerde/tanı:

21. SCID- I tanısı:

**22. Depresyon grubundaki katılımcılar için:**

a. Depresyon epizodu: ilk- rekürren

b. İlk depresyon epizodu yaşı:

c. Halen tedavi durumu: tedavi görüyor- henüz tedavi başlanmamış

d. Tedavi görüyorsa aldığı antidepresan ilaç:

SSRI SNRI NaSSA TCA MAOI

e. Ek olarak aldığı diğer psikotrop ilaçlar:

Antipsikotik Benzodiazepin Ek antidepresanlar Duygudurum  
düzenleyiciler

Tiroid hormon replasmanı Diğer

f. Son 6 ay içinde EKT yapılmış mı? EVET HAYIR

g. 6 aydan önce hiç EKT yapılmış mı? EVET HAYIR

**23. Demans grubundaki katılımcılar için:**

- a. CDR puanı:
- b. Cornell Demansta Depresyon Ölçeği puanı:
- c. Demansa eşlik eden diğer psikiyatrik sorunlar: VAR YOK

VARSA: Psikotik belirtiler (sanrı ve varsanılar)  
Anksiyete  
Ajitasyon  
Agresyon  
Uyku bozuklukları  
Aktivite bozuklukları  
Yeme sorunları (iştahsızlık, aşırı iştah artışı)  
Negativizm

### Ek-3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

- 1** (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2** (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.
- 3** (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4** (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5** (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6** (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgınım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7** (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Herşeyi yanlış yapıyorum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8** (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9** (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.  
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** (0) Uyku her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalıştığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalıştığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

## Ek-4. GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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 kaçınır mısınız?	<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"/>

**Ek-5. ÖZNEL BELLEK YAKINMALARI ANKETİ**

1. Hafızanız ile ilgili sorun yaşıyor musunuz? (Evet) (Hayır)
2. Sizce hafızanız 10 yıl öncesine göre daha mı kötü? (Evet) (Hayır)
3. Hafızanızın yaşlılarınızdan daha zayıf olduğunu düşünüyor musunuz? (Evet) (Hayır)
4. Unutkanlığınızın günlük yaşamınızı etkilediğini düşünüyor musunuz? (Evet) (Hayır)
5. Yakın zamanda yaşanmış bir olayı hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
6. Birkaç gün önceki bir konuşmayı hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
7. Birkaç gün önceki bir randevuyu hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
8. Tanıdık kişileri hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
9. Eşyaları koyduğunuz yerleri hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
10. Eskisine göre eşyaları daha sık kaybediyor musunuz? (Evet) (Hayır)
11. Evinizin yakınlarında hiç kayboldunuz mu? (Evet) (Hayır)
12. Alışveriş yaparken alacağınız şeylerden en az ikisi ya da üçünü hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)
13. Işıkları ya da ocağı söndürmeyi unutuyor musunuz? (Evet) (Hayır)
14. Çocuklarınızın telefon numaralarını hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz? (Evet) (Hayır)

## Ek-6. KATZ GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ

Etkinlikler	Puan	Bağımsız (1 Puan)	Bağımlı (0 Puan)
<b>Banyo yapma</b>	-----	Kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun küçük bir parçasının yıkanması için yardım alıyor.	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun büyük bir kısmının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
<b>Giyinme</b>	-----	Dolaptan kendi başına kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir (Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir).	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
<b>Tuvalet yapma</b>	-----	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, üzerini tekrar giyme gibi aktiviteleri kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor ya da lazımlık (sürgü) veya lazımlıklı iskemle kullanıyor.
<b>Transfer</b>	-----	Yataktan kanepeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston vb. cihaz ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye geçerken kısmi veya tam olarak bir başkasının yardımına ihtiyaç duyuyor.
<b>Kontinans</b>	-----	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
<b>Beslenme</b>	-----	Yemeği tabaktan ağızına kendisi götürebiliyor (Yemeği başkası hazırlayabilir).	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

Katz, S., Down, T.D., Cash, H.R., & Grotz, R.C. (1970) Progress in the development of the Index of ADL. The Gerontologist, 10(1), 20-30.

**Toplam Puan:** ..... (6 puan: hasta bağımsız / 0 puan: hasta tam bağımlı)



## Ek-7. ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ

Hastaya en çok uyan yanıtı işaretleyin. Formu hastanın kendisinden, yakınlarından ya da hastaya ait yakın tarihli kayıtlardan yararlanarak doldurabilirsiniz.

<b>A</b>	Telefonu kullanabilme;	<b>E</b>	Çamaşır;
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Telefonu rahatlıkla kullanabilir		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Telefona cevap verir, ancak arayamaz		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır
<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Telefonu hiç kullanamaz		<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	
<b>B</b>	Alışveriş;	<b>F</b>	Yolculuk;
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır
	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Küçük alışverişlerini kendisi yapar		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz
	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir
<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Alışveriş yapamaz		<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Yolculuk yapamaz
<b>C</b>	Yemek hazırlama;	<b>G</b>	İlaçlarını kullanabilme sorumluluğu;
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir
	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Kullanılacak malzeme sağlarsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir		<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlarsa düzenli kullanabilir
	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz		<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz
<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır			
<b>D</b>	Ev temizliği;	<b>H</b>	Mali işler;
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelebilir
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir		<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir.
	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz		<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Mali işlerini takip edemez
<input type="checkbox"/> <sub>0</sub> Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir			

Skorlama: Hasta her A-H arasındaki sorulardan; bir harf için 1 puan ile puanlandırılır. Skor aralığı 0-8'dir. Düşük skor daha fazla bağımlılık anlamına gelir.

### Ek-8. İŞLEVSEL FAALİYETLER ANKETİ

Madde No	Günlük Hayat Faaliyetleri	Puan
1	Fatura ödemek, gelir ve giderleri dengelemek, para hesabı yapmak.	
2	Vergi, aidat, elektrik-su-telefon makbuzlarını, KDV fişlerini, işe ait evrakları tasnif etmek.	
3	Giyecek, ev ihtiyaçları veya yiyecek almak için tek başına alışverişe çıkmak.	
4	Beceri gerektiren oyun oynamak, bir hobiyle uğraşmak.	
5	Su kaynatmak, bir bardak hazır kahve ya da çay yapmak, ocağı söndürmek.	
6	Besin dengesi olan bir öğün (yemek) hazırlamak.	
7	Gündelik olayları takip etmek.	
8	Bir TV programını, kitabı veya gazeteyi dikkatle izlemek ya da okumak, anlamak, tartışmak.	
9	Randevuları, ailenin özel günlerini, tatilleri, ilaç tedavilerini (ilaç dozlarını ve ne zaman alınacağını) düzenli olarak sürdürebilmek.	
10	Şehiriçi ulaşım araçları (taksi, dolmuş, belediye otobüsü) ile bulunduğu semtin dışına seyahat etmek, şehirlerarası ulaşım	

	araçlarından (otobüs, tren, uçak) yer ayırtmak ya da otomobil kullanmak.	
<b>TOPLAM PUAN</b>		

**Ölçeğin Puanlaması:**

<b>Puanlar</b>	<b>Hastanın her bir faaliyetteki performansı</b>
<b>3</b>	Performans göstermekte tamamen başarısız
<b>2</b>	Yardım gerekiyor
<b>1</b>	Güçlük çekmesine rağmen görevi yapmayı başarıyor ya da Görevi hiçbir zaman yapmadı ancak hakkında bilgi veren kişi hastanın bu görevi güçlükle de olsa yapabileceğini düşünüyor
<b>0</b>	Normal performans gösteriyor ya da Görevi hiçbir zaman yapmadı ancak hakkında bilgi veren kişi hastanın şu anda bu görevi yapabileceğini düşünüyor.

## Ek-9. KRONİK HASTALIK YÜKÜ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

### Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

#### Scale

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>0. No problem affecting that system</li> <li>1. Current mild problem or past significant problem</li> <li>2. Moderate disability or morbidity and/or requires first-line therapy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>3. Severe problem and/or constant and significant disability and/or hard-to-control chronic problems</li> <li>4. Extremely severe problem and/or immediate treatment required and/or organ failure and/or severe functional impairment</li> </ul> |
|--|--|

#### Ratings

##### Rated 0

- No problems or healed minor injuries
- Past childhood injuries (eg, chickenpox)
- Minor surgery (eg, amygdalectomy)
- Uncomplicated healed fractures
- Other past problems healed without sequel (eg, pneumonia)

##### Rated 1

- Current medical problem with mild discomfort or disability, or occasional exacerbations (eg, occasional heartburn relieved with PRN antacids)
- Minor impact on morbidity
- Past significant medical problems not currently an issue (eg, passage of a kidney stone)
- Major surgery (eg, hysterectomy)

##### Rated 2

- Medical condition that requires daily treatment (first-line therapy; eg, steroids – asthma, H2 blockers – acid reflux)
- Moderate disability or morbidity

##### Rated 3

- Chronic conditions that are not controlled with first-line therapy (eg, asthma needing continuous corticosteroid therapy)
- Constant significant disability
- Severe problem

##### Rated 4

- Extremely severe problem
- Any acute condition that requires immediate treatment (eg, severe bronchospasm, unstable angina)
- Organ failure (eg, end-stage renal disease/dialysis, O<sub>2</sub> for COPD)
- Severe sensory impairment (eg, almost complete blindness or deafness, wheelchair-bound)
- Quality of life severely affected, severe functional impairment

#### Rating Malignancies

##### Rated 1

- Cancer diagnosed in the remote past without evidence of recurrence or sequel in the past 10 years or skin cancer operated in the past without major sequel (other than melanoma)

##### Rated 2

- No evidence of recurrence or sequel in the past 5 years

##### Rated 3

- Required chemotherapy, radiation, or hormonal therapy in the past 5 years

##### Rated 4

- Recurrent malignancy, metastasis, or palliative treatment stage

## System/Description

## Rating/Score

### Cardiac

0 1 2 3 4

- Any cardiac problem? (angina, myocardial infarction, arrhythmia, valve problems)
- Any medications take for above?
- Any heart surgery in the past?

### Vascular

0 1 2 3 4

- Any circulatory problem? (peripheral atherosclerotic disease, aneurysm of the abdominal aorta)
- Any hypertension or cholesterol problem?
- If yes, any medication taken for these problems?
- Any vascular surgery in the past? (bypass graft surgery of lower limbs, carotid endarterectomy)

### Hematological

0 1 2 3 4

- Any blood problem? (anemia, leukemia, hypercoagulability, or any other problem affecting the blood, blood cells, spleen, or lymphatic system)
- If yes, any medication taken for these problems?

### Respiratory

0 1 2 3 4

- Any respiratory problem? (asthma, emphysema, bronchitis, pulmonary embolism)
- If yes, any medication taken for these problems? (eg, pressurized aerosols)
- Any lung surgery?
- Cigarette smoking? How many packs per day? For how long?

*Pack years = number of packs per day x the number of years smoked*

*(example: 1 pack per day for 20 years = 20 pack years)*

*Smoker up to 20 pack years: Rated 1*

*Smoker from 21-40 pack years: Rated 2*

*Smoker over 40 pack years: Rated 3*

### EENT (eye, ear, nose, throat, larynx)

0 1 2 3 4

- Any problem with eyes (glaucoma, cataract, important loss of vision), ears (includes important hearing impairment), nose, throat, or voice?
- Any medication taken for these problems?

*Note: Vertigo and dizziness are included in this section, unless they are of neurological origin.*

### Upper GI

0 1 2 3 4

- Any problem with stomach or digestion? (includes the esophagus, stomach, and duodenum)
- If yes, any medication taken for these problems?
- Any surgery for the stomach or the esophagus?

### Lower GI

0 1 2 3 4

- Any intestinal problem? (includes intestinal hernias, constipation, anal problems, incontinence)
- If yes, any medication taken for these problems?
- Any surgery for the abdomen?

### Hepatic and Pancreatic

0 1 2 3 4

- Any problem in the liver or the pancreas?
- Any medication taken for these problems?
- Any surgery for the liver or the pancreas?

*Note: Cholecystectomy is rated in this section*

### Renal

0 1 2 3 4

- Any problem in the kidneys? (impairment in function, infection)
- If yes, any medication taken for these problems?
- Any surgery for the kidneys?

System/Description	Rating/Score
<b>Genitourinary</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any urinary problem? (lithiasis, incontinence)</li> <li>If yes, any medication taken for these problems?</li> <li>Any surgery for the urinary bladder, for renal lithiasis?</li> </ul>	0 1 2 3 4
<b>Musculoskeletal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any problem in the skin, joints, bones, or muscles? (includes arthrosis, osteoporosis, carpal tunnel, and any other skin or musculoskeletal problem)</li> <li>Any medication, anti-inflammatory drugs? Infiltrations? Creams prescribed by a doctor?</li> </ul> <p><i>Note: Fibromyalgia is rated in this section, but it may also be rated in Psychiatric if necessary.</i></p>	0 1 2 3 4
<b>Neurological</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any neurological problem? (cerebrovascular accident, peripheral neuropathy, headaches)</li> <li>If yes, any medication taken for these problems?</li> <li>Any surgery for these problems?</li> </ul>	0 1 2 3 4
<b>Endocrine-Metabolic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any problem of the thyroid gland, obesity, diabetes, or any other hormonal problem?</li> </ul> <p>For obesity:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Body mass index (BMI) <math>\geq 30</math>: Rated 1</li> <li>BMI <math>\geq 30</math> + medication or moderate disability: Rated 2</li> <li>BMI <math>\geq 45</math>: Rated 3</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any medication? Surgery for any of these problems?</li> <li>Any problem with breasts? (dysplasia, cancer)</li> <li>Surgery for these problems?</li> <li>Menopause? (or andropause in men) Any hormone? (the same for men in andropause)</li> </ul> <p>Menopause or andropause:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Without hormone therapy or symptoms: Rated 0</li> <li>Symptomatic or with hormone therapy: Rated 1</li> </ul>	0 1 2 3 4
<b>Psychiatric/Behavioral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any problem of depression, anxiety, alcohol, drug abuse, or other problems?</li> <li>Any medication taken for these problems?</li> </ul> <p><i>Note: Personality problems are rated in this section, but the patient's chart should be checked.</i></p>	0 1 2 3 4

### Total Score

- (0-56) = sum of score for all scales**
- Only 1 score is given for each system**

Adapted from:  
 Miller MD, Towers A. A manual of guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh; 1991.  
 Hudon C, Fortin M, Soubhi H. Abbreviated guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in family practice. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(2):212.

### Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) Classification

- $< 6$  and CrCL  $> 70$  mL/min (GO: suitable for treatment)
- $> 6$  and CrCL  $< 70$  mL/min (SLOW: suitable for reduced treatment)
- Severe comorbidities and short-life expectancy (NO: suitable for supportive care)

## Ek-10. KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME SKALASI

Bu görüşme, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. Lütfen bütün soruları sorunuz. Hastanın CDR'sini saptamak için gerekli olan ek sorular da sorunuz. Lütfen ek sorular ile ilgili bilgileri not ediniz.

### Bilgi Veren İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunu var mı?  Evet  Hayır
- 1a. Evet ise, bu her gün görülen bir sorun mudur (ara sıra görülenin tersi olarak)?  Evet  Hayır
2. Yakın geçmişteki olayları hatırlayabilir mi?  Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak
3. Nesnelerin kısa bir listesini (alışveriş) hatırlayabilir mi?  Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak
4. Son bir yıl boyunca bellekte biraz düşüş oldu mu?  Evet  Hayır
5. Belleği, bir kaç yıl önceki gündelik yaşam faaliyetlerini (ya da emeklilik öncesi faaliyetlerini) etkileyecek derecede bozuldu mu? (ailenin ve arkadaşların görüşü)  Evet  Hayır
6. Önemli bir olayı (örn. gezi, parti, aile düğünü) olaydan sonraki bir kaç hafta içinde tümüyle unutmuyor mu?  Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak
7. Önemli bir olayla yakından ilişkili ayrıntıları unutmuyor mu?  Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak
8. Uzak geçmişe ait önemli bilgileri (örn., doğum tarihi, evlenme tarihi, çalıştığı yer) tümüyle unutmuyor mu?  Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak
9. Bana onun yaşamında yakın zamanda olmuş, hatırlaması gereken bazı olaylardan söz ediniz. (Daha sonra test etmek için olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, olayın süresi ne kadardı, ne zaman sona erdi ve hasta ile katılımcılar araya nasıl gittiler gibi ayrıntıları alınız.).  
 1 hafta içinde: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 1 ay içinde: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
10. Ne zaman doğdu? \_\_\_\_\_
11. Nerede doğdu? \_\_\_\_\_
12. Son devam ettiği okul hangisiydi? \_\_\_\_\_  
 İsim \_\_\_\_\_  
 Yer \_\_\_\_\_  
 Sınıf \_\_\_\_\_
13. Esas mesleği/işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? \_\_\_\_\_
14. Son önemli işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? \_\_\_\_\_
15. Kendisi (ya da eşi) ne zaman ve niçin emekli oldu? \_\_\_\_\_

**Bilgi Veren İçin Oryantasyon Soruları:**

Aşağıdakileri hangi sıklıkla doğru olarak bilir:

1. Ayın kaçı olduğu?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

2. Ay?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

3. Yıl?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

4. Haftanın günü?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

5. Zamanları ilişkilendirmede güçlük eker mi (birbirine göre gerçekleşen olaylar için)?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

6. Tanıdığı sokaklarda yolunu bulabilir mi?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

7. Dışarıda, komşu çevresinde, bir yerden ötekine giderken hangi sıklıkta yolunu bulur?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

8. Evin içinde yolunu hangi sıklıkla bulur?

Zamanın oğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor



**Bilgi Veren İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:**

1. Genel olarak, onun şimdiki sorun çözme becerilerini derecelendirmeniz gerekse, nasıl değerlendirirsiniz:

- Her zaman olduğu kadar iyi  
 İyi, ama daha önceki kadar iyi değil  
 Fena değil  
 Zayıf  
 Hiç beceri yok

2. Küçük miktarlarla para hesabını başarma (örn., para bozma, küçük bir bahşış bırakma) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok  
 Biraz Kayıp  
 Ciddi Kayıp

3. Evin hesaplarını değru biçimde idare edebilme (örn., çek defterinin dengesini tutturma, faturaları ödeme) becerisini derecelendiriniz:

- Kayıp Yok  
 Biraz Kayıp  
 Ciddi Kayıp

4. Evdeki bir acil durumda baş edebilir mi (örn., su borusu kaçağı, küçük bir yangın)?

- Daha önce olduğu gibi  
 Düşünme güçlüğü nedeniyle öncekinden daha kötü  
 Öncekinden daha kötü, başka nedenle (neden) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

5. Durumları ve açıklamaları anlayabilir mi?

- Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

6. Sosyal ortamlarda ve öteki kişilerle ilişkilerde uygun biçimde [yani, her zaman (hastalık öncesi) olduğu gibi] davranır mı\*?

- Zamanın çoğunda  Bazı zamanlar  Seyrek olarak  Bilmiyor

\*Bu soru davranışı ölçer, görünüşü değil.

**Bilgi Veren İçin Ev Dışı Faaliyet Soruları:****Mesleki**

1. Hasta hâlâ çalışıyor mu?  Evet  Hayır  Uygulanamaz  
Uygulanamaz ise, soru 4'e geçiniz  
Evet ise, soru 3'e geçiniz  
Hayır ise, soru 2'ye geçiniz
2. Bellek ya da düşünce sorunları, emekliye ayrılma kararına katkıda bulundu mu? (Soru 4'e geçiniz)  Evet  Hayır  Bilmiyor
3. Bellek ya da düşünce sorunları nedeniyle hasta işinde önemli zorluklar yaşıyor mu?  
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman  Bazı zamanlar  Zamanın çoğunda  Bilmiyor

**Sosyal**

4. Hiç araba kullanmış mı?  Evet  Hayır  
Şimdi araba kullanıyor mu?  Evet  Hayır  
Hayır ise, bunun nedeni bellek ya da düşünce sorunları mı?  Evet  Hayır
5. Hâlâ araba kullanıyorsa, düşünce zayıflığına bağlı sorunlar ya da riskler var mı?  Evet  Hayır
- \*6. İhtiyaçlar için yardımsız olarak alışveriş yapabilir mi?  
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Herhangi bir alışveriş gezisinde kendisine eşlik edilmesi gerekiyor)  Bazı zamanlar (Sınırlı sayıda nesnelere için alışveriş, nesnelere tekrar alır ya da gerekli nesnelere unuttur)  Zamanın çoğunda  Bilmiyor
7. Evin dışındaki faaliyetleri yardımsız olarak gerçekleştirebilir mi?  
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Genellikle faaliyetleri yardımsız yapamaz)  Bazı zamanlar (Sınırlı ve/veya gündelik öm, camiye ya da toplantılara yüzeysel katılım; güzellik salonuna gidiler)  Zamanın çoğunda (Faaliyetlere anlamlı katılım, örneğin, oy verme)  Bilmiyor
8. Aile evinin dışındaki toplumsal işlevlere alınıyor mu?  Evet  Hayır  
Hayır ise, neden alınmıyor? \_\_\_\_\_
9. Hastanın davranışlarını tesadüfen gözleyen biri, onun hasta olduğunu düşünür mü?  Evet  Hayır
10. Bakımevindeyse, sosyal işlevlere iyi katılıyor mu (düşünme)?  Evet  Hayır

**ÖNEMLİ:**

Hastanın ev dışı faaliyetlerindeki bozulmasını derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?

**Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.**

**Ev Dışı Faaliyetler:** Camiye gitmek, arkadaşları ya da akrabaları ziyaret, siyasi faaliyetler, meslek odası gibi mesleki örgütler, öteki mesleki gruplar, sosyal kulüpler, hizmet örgütleri, eğitim programları gibi.

\*Lütfen, eğer hastanın bu alandaki işlev görme düzeyini netleştirmek için gerekiyorsa, notlar ekleyiniz.

**Bilgi Veren İçin Ev ve Hobiler Soruları:**

- 1a. Ev işlerini başarma becerilerinde ne değişlikler oldu? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 1b. Neleri hâlá iyi yapabiliyor? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 2a. Hobileri başarma becerilerinde ne değişlikler oldu? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 2b. Neleri hâlá iyi yapabiliyor? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. Bakım evindeyse, artık iyi yapmadığı Şeyler nelerdir (Ev ve hobiler)? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Günlük Faaliyetler (Blessed Scale for Dementia):**

- |  |           |     |             |
|--|-----------|-----|-------------|
|  | Kayıp Yok |     | Ciddi Kayıp |
| 4. Ev işi görevlerini başarma becerisi | 0         | 0.5 | 1           |
- Lütfen anlatın: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Ev işlerini hangi düzeyde başarabilir:  
(Birini seçiniz, bilgi verene doğrudan soru sormak gerekmez.)

- Anlamlı işlev yok.  
(Yatak yapma gibi basit faaliyetleri, ancak yakından nezaret edilirse gerçekleştirebilir)
- Yalnızca sınırlı faaliyetlerde işlevler.  
(Biraz nezaret edilerek, bulaşıkları kabul edilebilir temizlikte yıkar; sofra hazırlar)
- Bazı faaliyetlerde bağımsız işlevler.  
(Elektrik süpürgesi gibi araçları çalıştırabilir; basit yemekleri hazırlar)
- Her zamanki faaliyetlerde işlevler var, fakat her zamanki düzeyde değil.
- Her zamanki faaliyetlerde normal işlev.

**ÖNEMLİ:**

Hastanın EV VE HOBİLERDEKİ yetersizliğini derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?  
**Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.**

Ev işi Görevleri: Yemek pişirme, çamaşır yıkama, temizlik, manav alışverişi, çöpü atma, bahçe işi, basit bakımları sürdürme ve temel ev tamirleri gibi.

Hobiler: Dikiş, resim yapma, elişi, okuma, eğlence, fotoğraf, bahçecilik, tiyatroya ya da konsere gitme, ağaçişleri, spor yapma.

**Bilgi Veren İçin Kişisel Bakım Soruları:**

\*Aşağıdaki alanlarda zihinsel becerisi hakkındaki tahminleriniz nedir:

	Yardımsız	Arasıra düğmeleri yanlış ilikler, vb.	Yanlış sıralama, sıklıkla nesneleri unuttur	Giyinemez
A. Elbise giyme (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3
		Desteğe ihtiyaç duyar	Bazen yardıma ihtiyaç duyar	Daima ya da hemen hemen daima yardıma ihtiyaç duyar
B. Yıkama, giyim kuşam	0	1	2	3
	Temiz; uygun araçlar	Dağınık; kaşıkla	Yalnızca katılar	Bütünüyle beslenmesi gerek
C. Yeme alışkanlıkları	0	1	2	3
	Normal tam kontrol	Ara sıra yatağını ıslatır	Sıklıkla yatağını ıslatır	İdrar ve gaita tutamama
D. Sfinkter kontrolü (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3

\* Teşvik edilmese bile, hastanın kişisel bakımı daha önceki düzeye göre yetersizleşmiş ise 1 numaralı kutunun işaretlenmesi düşünülebilir.

**Hasta İçin Bellek Soruları:**

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunuz var mı?  Evet  Hayır
2. Biraz önce (eşiniz, vb) bana son zamanlarda yaşadığınız bazı olaylardan söz etti. Bana bunlarla ilgili bir şeyler anlatır mısınız? (Gerekirse olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, ne kadar sürdüğü, ne zaman sona erdiği ve hasta ile öteki katılımcıların oraya nasıl gittiği gibi ayrıntıları hatırlatınız.)

1 hafta içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru \_\_\_\_\_

0.5 \_\_\_\_\_

0.0 – Büyük ölçüde yanlış \_\_\_\_\_

1 ay içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru \_\_\_\_\_

0.5 \_\_\_\_\_

0.0 – Büyük ölçüde yanlış \_\_\_\_\_

3. Size, bir kaç dakika süreyle hatırdı tutmanız için bir isim ve adres vereceğim. Bu isim ve adresi benden sonra tekrarlayın: (Doğru biçimde tekrar edene kadar veya en fazla üç deneme boyunca ifadeyi tekrarlayın).

Öğeler	1	2	3	4	5
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Her denemede, doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

4. Ne zaman doğdunuz? \_\_\_\_\_
5. Nerede doğdunuz? \_\_\_\_\_
6. Son devam ettiğiniz okul hangisiydi?  
İsim \_\_\_\_\_  
Yer \_\_\_\_\_ Sınıf \_\_\_\_\_
7. Esas mesleğiniz/işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? \_\_\_\_\_
8. Son önemli işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? \_\_\_\_\_
9. Ne zaman ve niçin emekli oldunuz (ya da eşiniz ne zaman ve niçin emekli oldu)? \_\_\_\_\_

10. Sizden hatırlamanızı istediğim isim ve adresi tekrarlayın:

Öğeler	1	2	3	4	5
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

**Hasta İçin Oryantasyon Soruları:**

Her bir soru için hastanın cevaplarını sözcük sözcük kaydediniz

1. Bugünün tarihi nedir?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

2. Bugün haftanın hangi günü?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

3. Hangi aydayız?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

4. Hangi yıldayız?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

5. Bu yerin adı ne?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

6. Hangi Şehir ya da kasabadayız?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

7. Saat kaç?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

8. Hasta, bilgi verenin kim olduğunu biliyor mu (sizin yargınıza göre)?

Doğru  Doğru değil

\_\_\_\_\_

**Hasta İçin Yargılama ve Sorun özme Soruları:**

Talimat: Eğer hastanın başlangıçtaki cevabına 0 derece verilemiyorsa, hastanın sorunu en iyi nasıl anladığını belirlemek üzere konu üzerinde ısrar edin. En yakın cevabı daire içine alın.

**Benzerlikler:**

Örnek: "Bir kurşun kalemle tükenmez kalem arasındaki benzerlik nedir?" (yazı aletleri)

"Şu nesnelere arasındaki benzerlik nedir?" Hasta'nın Cevabı

1. şalgam.....karnabahar \_\_\_\_\_  
(0 = sebzeler)  
(1 = yenilebilir besinler, canlılar, pişirilebilir, vb)  
(2 = ilişkisiz, farklılıklar; satın alınır)
2. çalışma masası.....kitaplık \_\_\_\_\_  
(0 = mobilya, büro mobilyası; ikisinde de kitap olur)  
(1 = tahtadan, ayaklar)  
(2 = ilişkili değil, farklılıklar)

**Farklılıklar:**

Örnek: "Şeker ile sirke arasında ne fark vardır?" (tatlıya karşı ekşi)

"Şu nesnelere arasında ne fark vardır?"

3. yalan.....hata \_\_\_\_\_  
(0 = biri istemli, biri istemsiz)  
(1 = biri kötü, öteki iyi – ya da yalnızca birini açıkladıysa)  
(2 = başka herhangi bir şey, benzerlikler)
4. nehir.....kanal \_\_\_\_\_  
(0 = doğal-yapay)  
(2 = başka herhangi bir şey)

**Hesaplamalar:**

5. Bir lirada kaç kuruş var?  Doğru  Doğru değil
6. 6.75 TL içinde kaç tane 25 kuruş var?  Doğru  Doğru değil
7. 20'den 3'ü çıkar, her yeni sayıdan üç çıkararak bitene kadar devam et.  Doğru  Doğru değil

**Yargılama:**

8. Yabancı bir şehre gittiğinizde, görmek istediğiniz bir arkadaşınızın yerini nasıl bulursunuz?  
(0 = telefon rehberine bakma, rehber bulmak için postaneye gitme; ortak bir arkadaşını arama)  
(1 = polise sorma, santrali arama (Genellikle adres vermez))  
(2 = açık yanıt yok)
9. Yetersizlik, yaşamdaki durumu ve neden muayene edilmekte olduğunu anlaması konusunda hastanın değerlendirmesi (kapsanmış olabilir, fakat burada derecelendirin):  
 İgörüsü iyi  İgörüsü kısmi  İgörüsü zayıf

KLINİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
---	---	-----	---	---	---

Bozukluk					
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönemin olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalır; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Güncel sorunları çözüyor ve işe ve pazaya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansıyla ilişkili yargılamaları iyi	Sonunları çözmede, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele alırken, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Sonunları ele alırken, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzeysel bir bakışla normal görünüyor	Ev dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş	Alle evinin dışındaki faaliyetlere götürülebilecek kadar hasa görünüyor
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozukluk; güç; ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterlik		Gayriyetle getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyalarının bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçırıyor

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alışıldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.



## Ek-11. CORNELL DEMANSTA DEPRESYON ÖLÇEĞİ

### A. Duygudurum ile ilişkili bulgular

- |   |       |
|---|-------|
| 1. Anksiyete (Huzursuz görünüm, derin düşünceli görünüm, kaygılı hal) | 0 1 2 |
| 2. Üzüntü (Üzgün yüz görünümü, üzgün ses tonu, ağlamaklı hal)         | 0 1 2 |
| 3. Sevinçli olaylara tepki vermeme                                    | 0 1 2 |
| 4. İrritabilite (Kolayca öfkelenme, kısa süreli gevşeme)              | 0 1 2 |

### B. Davranış değişiklikleri

- |  |       |
|--|-------|
| 5. Ajitasyon (Huzursuz beden dili, ellerini sıkma, saçını çekme)                 | 0 1 2 |
| 6. Retardasyon (Hareketlerde yavaşlama, yavaş konuşma, yavaşlamış reaksiyon)     | 0 1 2 |
| 7. Çok sayıda fiziksel yakınma (Yalnız gastrointestinal yakınmalar varsa 0 puan) | 0 1 2 |
| 8. İlgı kaybı (Her zamanki aktivitelere ilgide azalma)                           | 0 1 2 |
- (Değişiklik akut olarak örneğin 1 aydan kısa süredir var ise puan verilir)

### C. Fiziksel bulgular

- |   |       |
|---|-------|
| 9. İştah kaybı (Her zamankinden az yemek yeme)              | 0 1 2 |
| 10. Kilo kaybı (1 ayda 2.5 kg'dan fazla kayıp varsa 2 puan) | 0 1 2 |
| 11. Enerji kaybı (Kolay yorulma, aktiviteyi sürdürmemeye)   | 0 1 2 |
- (Değişiklik akut olarak örneğin 1 aydan kısa süredir var ise puan verilir)

### D. Döngüsel fonksiyonlar

- |   |       |
|---|-------|
| 12. Duygudurumda diurnal değişiklik (Semptomlar sabahları daha kötüdür) | 0 1 2 |
| 13. Uykuya dalmakta güçlük (Her zamankinden geç uykuya dalma)           | 0 1 2 |
| 14. Uykudan sık uyanma  | 0 1 2 |
| 15. Sabah erken uyanma (Her zamankinden erken uyanma)                   | 0 1 2 |

### E. Düşünsel değişiklikler

- |   |       |
|---|-------|
| 16. Özkıyım (Hayatı yaşamaya değer bulmama, intihar düşüncesi ya da girişimi) | 0 1 2 |
| 17. Zayıf özgüven   | 0 1 2 |
- (Kendini suçlama, değersiz bulma, başarısızlık/beceriksizlik duygusu)
- |   |       |
|---|-------|
| 18. Kötümserlik (Kötülük beklentisi)                                      | 0 1 2 |
| 19. Duygudurum ile uyumlu sanrılar (Yoksulluk, hastalık, kayıp sanrıları) | 0 1 2 |

### Değerlendirme

Bu testteki toplam 19 madde 0, 1, 2 olarak puanlanır.

0= Yok      1= Hafif yada orta derecede      2= Şiddetli

## Ek-12. Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Ad Soyad :  
Eğitim (yıl) :  
T. Puan:

Tarih:  
Meslek:

Yaş:  
Aktif El:

### YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz   
Hangi mevsimdeyiz   
Hangi aydayız   
Bugün 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 kaçınıcı kattasınız

### KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan

### DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

### HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

(Masa, Bayrak, Elbise)

### LİSAN (Toplam puan 9)

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

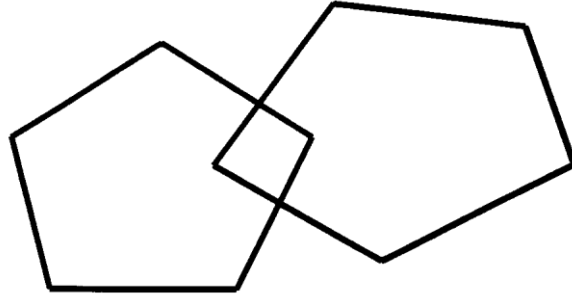
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan

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-13. MODİFİYE MİNİ MENTAL TEST EĞİTİMLİLER İÇİN HAZIRLANMIŞ FORM

ID # \_\_\_\_\_ Değerlendiren \_\_\_\_\_  
İsim \_\_\_\_\_ YAŞ \_\_\_\_\_ EĞ \_\_\_\_\_ E K Eğitlimler için hazırlanmış form-v2-020916  
Tarih \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (Başlama: \_\_\_:\_\_\_) Test Süresi: \_\_\_ 3MS \_\_\_\_\_ MMSE \_\_\_\_\_  
gü ay y s d d 100 30

3MS MMSE

**DOĞUM TARİHİ VE YERİ:**  
5 Doğum tarihiniz nedir? Yıl \_\_\_\_\_ ay \_\_\_\_\_ gün \_\_\_\_\_  
Nerede doğdunuz? Şehir \_\_\_\_\_ Baba adı \_\_\_\_\_

**KAYIT #** \_\_\_: (Kaç kere sunuldu? \_\_\_)  
3 3

Size hatırlamanız için üç kelime söyleyeceğim. Ben bitirdikten sonra tekrar edin.

#1: Elbise \_\_\_\_\_ Beyaz \_\_\_\_\_ Dürüstlük \_\_\_\_\_  
#2: Etek \_\_\_\_\_ Bej \_\_\_\_\_ Cömertlik \_\_\_\_\_  
#3: Eldiven \_\_\_\_\_ Bordo \_\_\_\_\_ Yiğitlik \_\_\_\_\_

**MENTAL GERİ ÇEVİRME** (İleri doğru gerekirse yardım et)  
7 5

1'den 5'e kadar sayın. Şimdi 5'ten 1'e doğru sayın.

Yaptı \_\_\_\_\_ Yapamadı \_\_\_\_\_ 1'den 5'e saydı  
Doğru 2 1 veya 2 hata/atlama 0 1

'Dünya' kelimesinin harflerini söyleyin. Şimdi 'Dünya' kelimesinin harflerini sondan başa doğru söyleyin.

Yaptı \_\_\_\_\_ Yapamadı \_\_\_\_\_ İleri doğru yaptı.  
A Y N Ü D 0 1 2 3 4 5

MMSE: Dünya=5

**ÜÇ KELİMEYİ İLK HATIRLAMA**  
9 3

Size daha önce söylediğim üç kelimeyi hatırlıyor musunuz?

Kendiliğinden hatırlama 3  
"Giyecek bir şey" dedikten sonra (d.s) 2  
"ELBİSE, ETEK, ELDIVEN" d.s 1  
Yine de yanlış ise 0

Kendiliğinden hatırlama 3  
"Bir renk" d.s 2  
"BEYAZ, BEJ, BORDO" d.s 1  
Yine de yanlış ise 0

Kendiliğinden hatırlama 3  
"İyi bir kişilik özelliği" d.s 2  
"DÜRÜSTLÜK, CÖMERTLİK, YİĞİTLİK" d.s 1  
Yine de yanlış ise 0

**ZAMAN YÖNELİMİ**  
15 5

Hangi yıldayız? Doğru 8  
1 sene sapma 4  
2-5 sene sapma 2  
>5 sene sapma 0

Hangi mevsimdeyiz? Doğru veya 1 ay içinde 1  
> 1 ay sapma 0

Hangi aydayız? Doğru veya 5 gün içinde 2  
6 gün-1 ay sapma 1  
>1 ay sapma 0

Bugün ayın kaç? Doğru 3  
1 veya 2 gün sapma 2  
3-5 gün sapma 0 1  
Bugün günlerden ne? Doğru 0 1

**YER YÖNELİMİ**

5 5 Hangi ülkedeyiz? 0 2  
Hangi şehirdeyiz? 0 1  
Mahalle/köy/semt/ ilçe? 0 1  
Hastanede miyiz/ ASMde miyiz/ evde miyiz? 0 1  
Hangi kattayız? 0 1

3MS: Ülke +Şehir+Mahalle+Muayene yeri  
MMSE: 5 soru 1'er puan

**ADLANDIRMA: Bu nedir?**

5 2 MMSE: Kalem \_\_\_\_\_ Saat \_\_\_\_\_  
3MS: Omuz \_\_\_\_\_ Alın \_\_\_\_\_  
Çene \_\_\_\_\_ Dirsek \_\_\_\_\_ Serçe/ Küçük parmak \_\_\_\_\_

**AKICILIK**

10 Hangi hayvanlar dört ayaklıdır? (30s)

**BENZERLİKLER**

6 (Elma-Muz örneği ile başla)  
\_\_\_ ve \_\_\_ ne yönden birbirine benzer?

KOL-BACAK (Puan <2 ise öğret)  
Vücut parçası, aza, uzuv. 2 Diğer doğru 0 1  
GÜLME-AĞLAMA  
His/duygu ifadeleri 2 Diğer doğru 0 1  
YEME-UYUMA  
Gerekli vücut işlevleri. 2 Diğer doğru 0 1

**TEKRARLAMA: Ne diyorsam aynen tekrarlayın.**

5 1 "Eve gitmek/Dışarı çıkmak istiyorum" 2  
1 veya 2 hatalı kelime/atlama 0 1  
"Eğer, fakat, hayır" kelimelerini istemiyorum."  
Herbir grup için 1 puan. 0 1 2 3

Eğer \_\_\_\_\_ ve, fakat \_\_\_\_\_ istemiyorum \_\_\_\_\_  
Ne sihirdir \_\_\_\_\_ ne keramet \_\_\_\_\_ el çabukluğu marifet \_\_\_\_\_  
Pabuç emanet \_\_\_\_\_ sokak beylik \_\_\_\_\_ gez gülüm gez \_\_\_\_\_

MMSE: Eğer, fakat, hayır kelimelerini istemiyorum.(1)

**OKUMA: OKUYUN VE NE YAZIYORSA YAPIN.**

3 1 Yönlendirmeden gözlerini kapatır 3  
Yönlendirdikten sonra gözlerini kapatır 2  
Komutu kendiliğinden veya yönlendirme sonrası sesli okur,  
ama gözlerini kapatmaz 0 1

\_\_\_ **YAZMA** (1d)

5 1 NASIL YAZDIĞINIZI GÖRMEK İSTİYORUM.  
 'BURADAN ÇIKIP EVE/DIŞARI GİTMEK İSTİYORUM.' yazın  
 MMSE: Bu kağıda anlamlı bir cümle yazın(1)

Kesişim: 4 köşeli kapalı şekil 2  
 4 köşeli olmayan kapalı şekil 0 1

\_\_\_ **GÖRSEL/ UZAYSAL** Bu şeklin aynısını bakarak çizin

10 1 KESİŞEN BEŞGENLER (1d)  
 Beşgenler: 5 eşit kenar 4 4  
 5 eşit olmayan (>2:1) kenar 3 3  
 Diğer kapalı şekil 2 2  
 İki yada daha çok çizgi 0 1 0 1

\_\_\_ **ÜÇ BASAMAKLI KOMUT** (Önce komutu bitir)

3 3  
 \_\_\_ (Bu) kağıdı sağ/sol elinizle alın  
 \_\_\_ İkiye katlayın ve  
 \_\_\_ Bana geri verin.

\_\_\_ **İKİNCİ HATIRLAMA**

9  
 Giyecek 0 1 2 3  
 Renk 0 1 2 3  
 Kişilik özelliği 0 1 2 3

## Ek-14. SÖZEL VE SEMANTİK AKICILIK TESTLERİ

### Sözel Akıcılık Testleri

#### A. Kontrollü kelime çağırımı testi

Şimdi size bir dakika süre ve bir harf vereceğim. Bu süre içerisinde, bana sayabileceğiniz kadar çok bu verdiğim harf ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum. Ancak bu kelimeler insan adı, şehir adı, ülke adı ya da sayılar olmayacak.

Şimdi bir örnek yapalım: Mesela 'B' harfi ile başlayan kelimeler sayın deseydim.

.....  
 .....

(Denek kendisi örnekler versin. Birkaç örnek verdikten sonra, verdiği örnekler doğru ise onaylanacak, yanlış ise niçin yanlış olduğu söylenerek düzeltilecek. Ardından doğru örnekler verilecek: 'BAŞARI, BİBER, BADANA gibi 'B' harfiyle başlayan kelimeler olabilir. Ancak Bolu, Bursa gibi şehir adları; Bulgaristan gibi ülke adı; bir, beş gibi sayılar; Bülent, Burcu gibi insan adları olmayacak')

1. Anladınız mı? Peki, şimdi ben size başla deyince bana sayabileceğiniz kadar çok 'S' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başlayın.
2. Şimdi size yine bir dakika süre vereceğim. Bu sefer bana sayabileceğiniz kadar çok 'A' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum. Unutmayın, şehir adı, ülke adı, insan adı ve sayılar olmayacak. Hazır mısınız? Başlayın.
3. Şimdi yine bir dakika süreniz var. Bu sefer 'Z' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum, ama şehir, ülke, insan adı ve sayılar olmayacak. Hazır mısınız? Başlayın.

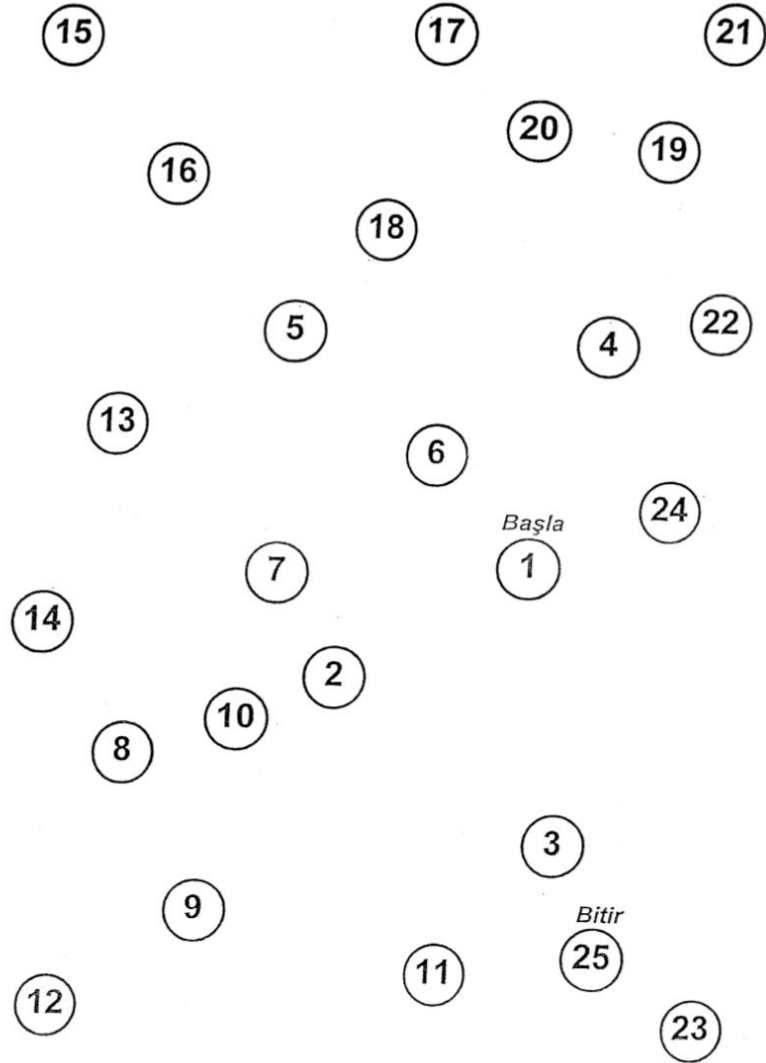
#### B. Kategori Akıcılığı Testi:

4. Şimdi yine bir dakika süreniz var. Bu sefer sayabileceğiniz kadar çok hayvan adı saymanızı istiyorum, hangi harfle başladığı önemli değil, hayvan adı olsun yeter. Hazır mısınız? Başlayın.
5. Şimdi de sayabildiğiniz kadar çok insan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil, hazır mısınız? Başlayın.

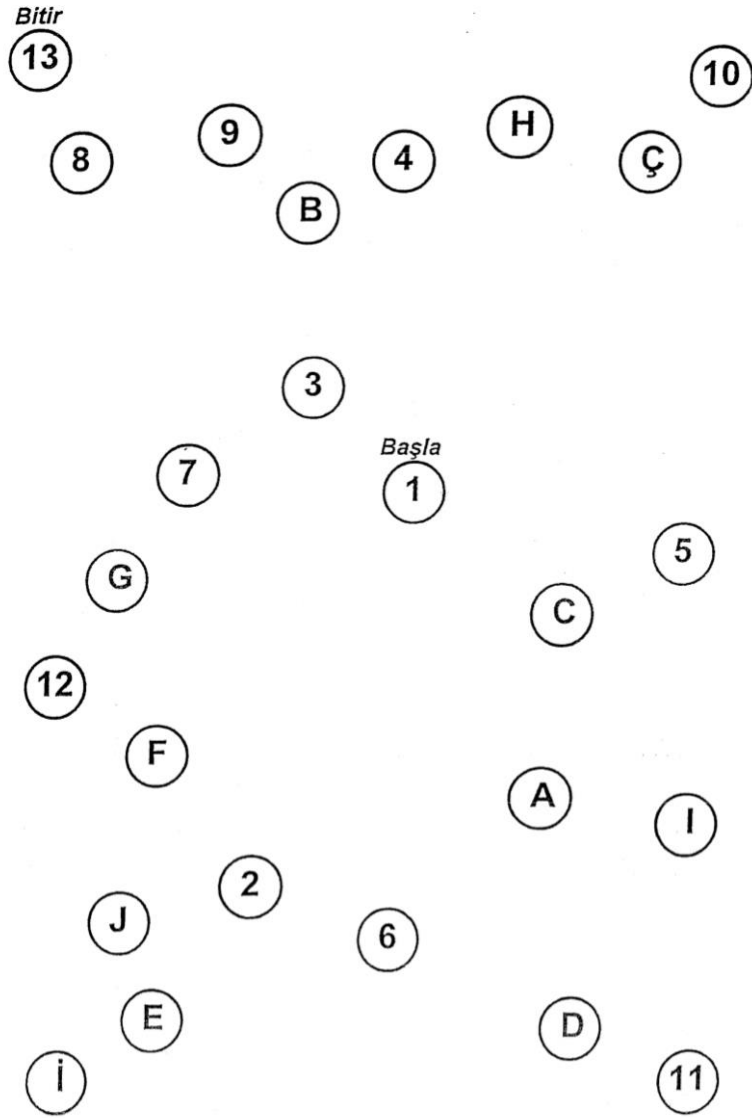
Yine bir dakika süreniz var. Bu sefer bir hayvan-bir insan-bir hayvan-bir insan adı saymanızı istiyorum. Hazır mısınız?



## Ek-16. İZ SÜRME TESTİ A FORMU



## Ek-17. İZ SÜRME TESTİ B FORMU





Ek- 18. WECHSLER ZEKÂ TESTİ – SAYI DİZİSİ ALT ÖLÇEĞİ

Data Center Form  
Revised 2/99

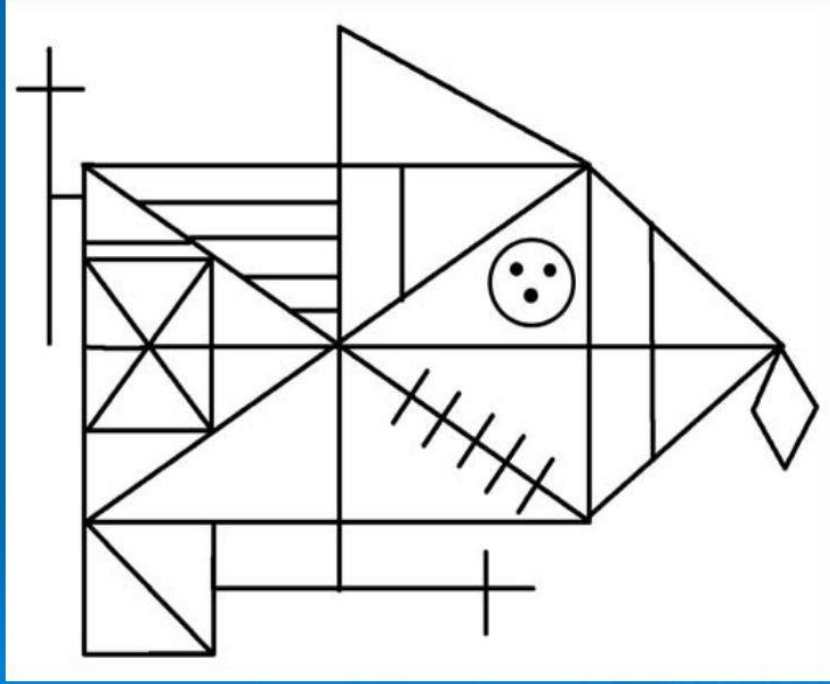


Patient Initials: \_\_\_\_\_  
 Patient ID#: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Date: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Visit: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 Rater Initials: \_\_\_\_\_

3. DIGIT SPAN		Discontinue after failure on BOTH TRIALS of any item. Administer BOTH TRIALS of each item, even if subject passes first trial.			
DIGITS FORWARD		Pass-Fail	Score 2, 1, or 0	DIGITS BACKWARD*	
1.	5-8-2			1.	2-4
	6-9-4				5-8
2.	6-4-3-9			2.	6-2-9
	7-2-8-6				4-1-5
3.	4-2-7-3-1			3.	3-2-7-9
	7-5-8-3-6				4-9-6-8
4.	6-1-9-4-7-3			4.	1-5-2-8-6
	3-9-2-4-8-7				6-1-8-4-3
5.	5-9-1-7-4-2-8			5.	5-3-9-4-1-8
	4-1-7-9-3-8-6				7-2-4-8-5-6
6.	5-8-1-9-2-6-4-7			6.	8-1-2-9-3-6-5
	3-8-2-9-5-1-7-4				4-7-3-9-1-2-8
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4			7.	9-4-3-7-6-2-5-8
	7-1-3-9-4-2-5-6-8				7-2-8-1-9-6-5-3
Total Forward			Max=14	Total Backward	

+  =   
 Forward Backward Total

\* Administer DIGITS BACKWARD even if subject scores 0 on DIGITS FORWARD.

**Ek- 19. REY KARMAŞIK FİGÜR TESTİ**

20.11.2014

57