

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

**FARKLI ÖZNEL BİLİŞSEL BOZUKLUK TANIMLARINDA  
ALZHEİMER HASTALIĞI BİYOBELİRTEÇLERİ**

**Dr. Ahmet Alp KARAKAŞLI**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA  
2019**

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

**FARKLI ÖZNEL BİLİŞSEL BOZUKLUK TANIMLARINDA  
ALZHEİMER HASTALIĞI BİYOBELİRTEÇLERİ**

**Dr. Ahmet Alp KARAKAŞLI**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI:  
Doç. Dr. Yavuz AYHAN**

**ANKARA  
2019**

## TEŞEKKÜR

İlk tez öğrencisi olmaktan ve kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin tüm aşamalarında emeğini, zamanını, bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, tez danışmanım olmasının yanında benim için bir akıl hocası olan Doç. Dr. Yavuz Ayhan'a en içten şekilde sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmada kullanılan görüntü işleme yöntemlerini bana öğreten, bu konudaki değerli bilgi ve tecrübesini esirgemeyen İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden Doç. Dr. Nabi Zorlu'ya, araştırmanın planlanmasında verdiği katkılar için Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu'na, istatistiksel analiz aşamasında bilgisi ve tecrübesiyle katkıda bulunan Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Sevilay Karahan'a, görüntüleme işlemlerinin yürütülmesindeki yardımları nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ayça Karaosmanoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Nöropsikolojik test bataryasının uygulanmasında emeğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Psik. Tuğba Taşdemir, Psik. Dr. Talat Demirsöz, Uzm. Psk. Duygu Çap, Psk. Gamze Elif Genç Akpulat ve Psk. Ceren Şimşek'e, araştırmanın veri toplanması aşamasındaki yardımları nedeniyle Uzm. Hemşire Fatma Atkan ve Uzm. Hemşire Betül Şentürk'e, görüntü işleme aşamasındaki yardımları için Dr. Melike Karaçam Doğan'a ve "Demans İçin Yaygın Kullanılabilecek Bir Tarama Testinin Standardizasyonu, Bazı Çevresel Risk Etmenlerinin Tespiti ve Biyolojik Belirteçlerin Araştırılması" projesinde emeği geçen fakat burada isimlerini saymadığım herkese teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi sürecimdeki katkı ve desteklerinden dolayı Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri Prof. Dr. Berna Uluğ, Prof. Dr. Cengiz Kılıç, Prof. Dr. Kazım Yazıcı, Prof. Dr. Başaran Demir, Prof. Dr. Elif Anıl Yağcıoğlu, Prof. Dr. Elif Barışkın, Prof. Dr. Suzan Özer, Prof. Dr. Aygün Ertuğrul, Doç. Dr. Özlem Erden Aki, Doç. Dr. Koray Başar, Doç. Dr. Emine Eren Koçak, Dr. Öğr. Üyesi Şeref Can Gürel, Dr. Öğr. Üyesi Sertaç Ak, Dr. Öğr. Üyesi İrem Yıldız, Dr. Öğr. Üyesi Elçin Özçelik Eroğlu'na 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 Dr. Esen Ağaoğlu, Dr. Melike Karaçam Doğan, Dr. Çağlar Çetin, Dr. Ebru Turgut, Dr. Leyla Abdullayeva, Psik. Dr. Berge Velibaşoğlu, Uzm. Dr. Emre Mutlu, Uzm. Dr. Hatice Okur, Uzm. Dr. Ahmet Gürcan, Uzm. Dr. Çağrı Öğüt ve beraber çalıştığım bütün asistan, psikolog ve hemşire arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Hayatımın son beş yılında yaşadığım zorlukları katlanılır kıldıkları için başta Lütfiye Gür, Tülay Karayılan, Tuğba Bulut, Nurhayat Eni ve Leyla Daştan olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalının tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Araştırmanın hazırlanmasındaki maddi destekleri nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde, hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bana daima destek olan sevgili anneme, babama, kardeşime ve uzmanlık eğitimim boyunca sıcak gülümsemesini benden esirgemeyen sevgili eşim Aslı Karakaşlı'ya teşekkür ederim.

**Dr. Ahmet Alp Karakaşlı**

## ÖZET

**Karakaşlı A. A., Farklı Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımlarında Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.** Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkili beyin morfolojisindeki değişiklikler klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce kendini göstermektedir. Tanının daha erken konulabilmesi için demans öncesi aşamaların klinik olarak tanımlamaları yapılmıştır. Öznel Bilişsel Bozukluk (ÖBB) kavram olarak, kişilerin şikâyeti olmasına rağmen nesnel ölçümlerde bilişsel sorun görülmemesi durumunu tanımlamaktadır. ÖBB için henüz üzerinde anlaşılmış operasyonel ölçütler belirlenmemiştir. Bu araştırmada farklı ÖBB tanımlarında AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmaya 55 yaş ve üzerinde unutkanlık yakınması bulunan, Modifiye Mini Mental Test sonucuna göre bilişsel bozukluk tespit edilmemiş ve demans tanısı konulmamış 101 katılımcı alınmıştır. Araştırmamızda öznel bellek yakınmaları olan bireylerde (i) yakınmaların standardize bir ölçek olan Öznel Bilişsel Yakınmalar Anketi (ÖBYA) ile değerlendirilmesi, (ii) bilişsel performansın detaylı nöropsikolojik testler (NPT) ile ölçülmesi, (iii) ÖBB+ (ÖBB Artı) olarak adlandırılan ek yakınma niteliklerinin sorgulanması ve (iv) bellek yakınmalarıyla ilişkili olabilecek komorbiditelerin dışlanması durumlarının beyin MR görüntülerinde AH ile uyumlu atrofi örüntüleriyle daha fazla ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. AH ile ilişkili olduğu gösterilen üç kortikal kalınlık ve iki hacim örüntüsü araştırmanın bağımlı değişkenleri olarak belirlenmiştir. Araştırmanın bulguları en geniş tanımı ile ÖBB grubunda yaş, cinsiyet, bilişsel yakınmaların başlama zamanı, depresyon veya anksiyete belirtileri ve B12 ve D vitamini düzeylerinin AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini yordayan faktörler olduğunu göstermektedir. Farklı öznel bilişsel bozukluk tanımları ile ilişkili ölçütler ele alındığında ÖBB+ ölçütlerinin, yakınmaları ÖBYA ile değerlendirmenin, ek nöropsikolojik değerlendirme yapmanın ve kişileri dahili hastalıklar açısından sınıflandırmanın morfolojik bulgular açısından ÖBB geçerliliğine katkıda bulunmadığı görülmüştür. Araştırma bulguları öznel bellek yakınmaları olan kişilerde psikiyatrik değerlendirmenin önemine işaret etmektedir. ÖBB olarak sınıflandırılan bir kişide depresyon veya anksiyete belirtilerinin bulunması, altta yatan AH ile uyumlu morfolojik değişikliklerin görülme olasılığını artırıyor olabilir. Uzunlamasına çalışmalar, yakınmaların daha detaylı değerlendirilmesi, farklı tanı gruplarının dahil edilmesi ÖBB tanımının iyileştirilmesi ve morfolojik değişikliklerle ilişkili yeni ölçütlerin tespitine yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Öznel bilişsel bozukluk, Alzheimer hastalığı, kortikal kalınlık, biyobelirteç, manyetik rezonans görüntüleme

Bu tez çalışması Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (Proje no: 214S048) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje no: THD 2018-17363) tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

**Karakaşlı A. A., Alzheimer's Disease Biomarkers in Different Definitions of Subjective Cognitive Decline, Hacettepe University, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2019.** Brain morphological changes may occur before the emergence of the clinical symptoms in Alzheimer's Disease (AD) patients. For early diagnosis, pre-dementia clinical stages were identified. Subjective Cognitive Impairment refers to a clinical state of which no objective neuropsychological impairment is observed in individuals with cognitive complaints. Currently there is no consensus on the operationalization of SCD criteria. The aim of this study is to assess structural neuroimaging biomarkers of AD in different definitions of SCD. The study included 101 participants over 55 years of age, with memory complaints and no identifiable impairment in the Modified Mini Mental Test. We evaluated whether (i) using a valid scale (Subjective Memory Complaints Questionnaire-SMCQ) rather than a single question; (ii) utilizing neuropsychological test data in addition to a screening test; (iii) evaluating SCD + criteria –additional qualitative features of the complaint- and (iv) the exclusion of comorbidities that may be associated with memory complaints; would be associated with increased atrophy in AD-related areas. Three different cortical thickness and two cortical volume patterns were determined as the dependent variables. Results suggested that age, sex, age of onset of memory complaints, depression or anxiety symptoms and vitamin B12 and vitamin D levels were associated with alterations in the structural markers of AD. Regarding different definitions of SCD; assessment of SCD + criteria, utilizing SMCQ, addition of neuropsychological test data and excluding individuals with comorbidities did not contribute to the validity of SCD in terms of the AD morphology. Our findings indicate the importance of psychiatric evaluation in individuals with subjective memory complaints. The presence of depression and anxiety symptoms in a person with SCD may increase the likelihood of AD-related brain morphological changes. Longitudinal studies, better assessment of the phenotype, inclusion of different diagnostic groups may help to refine the definition of SCD and the addition of criterion which may point to early morphological changes.

**Key words:** Subjective cognitive decline, Alzheimer's disease, cortical thickness, biomarker, magnetic resonance imaging

This study was supported by The Scientific And Technological Research Council of Turkey (project no: 214S048) and Hacettepe University Scientific Research and Development Office (project no: THD 2018-17363).

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demans Sendromu	3
2.2. Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar	6
2.2.1. Vasküler Demans	8
2.2.2. Karma Alzheimer ve Vasküler Demans	9
2.2.3. Parkinson Hastalığı Demansı	9
2.2.4. Lewy Cisimcikli Demans	10
2.2.5. Frontotemporal Demans	10
2.2.6. Progresif Supranuklear Palsi	10
2.2.7. Kortikobazal Dejenerasyon	11
2.3. Alzheimer Hastalığı	11
2.3.1. Alzheimer Hastalığına Bağlı Demansın Epidemiyolojisi	12
2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi	13
2.3.3. Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri	15
2.3.4. Alzheimer Hastalığı Tanı Ölçütleri	18
2.4. Öznel Bilişsel Bozukluk	28
2.4.1. Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımı	29
2.4.2. Öznel Bilişsel Bozukluk-Artı (ÖBB+) Kriterleri	31
2.4.3. Öznel Bilişsel Bozuklukta Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri	34

2.5. AMAÇ	36
2.5.1. Araştırmanın Amacı	36
2.5.2. Araştırmanın Soruları	36
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Deseni, Alanı ve Evreni	38
3.2. Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	39
3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler	40
3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	40
3.3.2. Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA, Subjective Memory Complaints Questionnaire)	40
3.3.3. Bilişsel Yakınmaları Değerlendirme Formu	40
3.3.4. Klinik Değerlendirme Formu	41
3.3.5. Nöropsikolojik Testler	41
3.4. Uygulama	44
3.4.1. Yüz-Yüze Klinik Değerlendirme Aşaması	44
3.4.2. Nöropsikolojik Testlerin Uygulanması	46
3.4.3. Kan Numunelerinin Alınması ve Laboratuvar İncelemesi	46
3.4.4. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yapılması ve Elde Edilen Görüntülerin İşlenmesi	47
3.4.5. AH ile İlişkili Morfolojik Belirteçlerin Belirlenmesi	48
3.5. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	58
4.1. Örneklemin Sosyodemografik Özellikleri	58
4.2. Örneklemin Bilişsel Yakınmalarının Özellikleri	58
4.3. Örneklemin Klinik Özellikleri	59
4.4. Farklı Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımlarında Morfolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi	61
4.5. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçlarına göre Morfolojik Belirteçlerle İlişkili ÖBB Ölçütleri	61
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79

## KAYNAKLAR

83

## EKLER

Ek-1. Onam Formu

Ek-2. Sosyodemografik Form

Ek-3. Öznel Bilişsel Yakınmalar Anketi

Ek-4. Modifiye Mini Mental Test Eğitimliler İçin Hazırlanmış  
Form

Ek-5. Modifiye Mini Mental Test Eğitimsizler İçin  
Hazırlanmış Form

Ek-6. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Ek-7. İz Sürme Testi A Formu

Ek-8. İz Sürme Testi B Formu

Ek-9. Wechsler Zekâ Testi – Sayı Dizisi Alt Ölçeği

Ek-10. Sözel ve Semantik Akıcılık Testleri



## SİMGELER ve KISALTMALAR

3MS	Modifiye Mini Mental Test
AA	Alzheimer's Association
AD	Alzheimer Demansı
AH	Alzheimer Hastalığı
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
APP	Amiloid Prekursör Protein
A $\beta$	Amiloid Beta
bvFTD	Frontotemporal Demans Davranış Varyantı
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
EBAH	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
FA	Folik Asit
FDG-PET	F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz Pozitron Emisyon Tomografi
FTD	Frontotemporal Demans
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
IQR	Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)
IWG	International Working Group
İST	İz Sürme Testi
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBB	Nörobilişsel Bozukluk
NFY	Nörofibriler Yumak
NIA-AA	National Institute on Aging
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke
NPT	Nöropsikolojik Test

OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı)
Ort	Ortalama
ÖBB	Öznel Bilişsel Bozukluk
ÖBYA	Öznel Bellek Yakınmaları Anketi
p-tau	Fosforile Tau
PH	Parkinson Hastalığı
PHD	Parkinson Hastalığı Demansı
PSEN-1	Presenilin-1
PSEN-2	Presenilin-2
PSP	Progresif Supranükleer Palsi
ROI	Region of Interest (İlgi Alanları)
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
SCD-I	Subjective Cognitive Decline Initiative
SS	Standart Sapma
TİH	Toplam İntrakranial Hacim
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VaD	Vasküler Demans
WAIS	The Wechsler Adult Intelligence Scale

## ŞEKİLLER

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
2.1.	Dünya Genelinde 65 Yaş ve Üzerindeki Kişi Sayısının Genel Nüfus İçinde Yüzde Dağılımları	4
2.2.	Ülkelerin Gelir Durumlarına Göre Demans Sendromu Olan Kişilerin Sayısında Meydana Gelmesi Beklenen Yükselme	5
2.3.	Alzheimer Hastalığında Biyobelirteç Modeli	18
2.4.	NIA-AA'e Göre AH Sürekliliği	28
3.1.	Araştırma için Belirlenen Bağımlı Değişkenler	52

## TABLOLAR

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Demans Sendromuna Neden Olan Durumlar	7
2.2. Tipik Alzheimer Hastalığı için International Working Group-2 Kriterleri	21
2.3. DSM-5 için Major Nörobilişsel Bozukluk Tanı Ölçütleri	22
2.4. NIA-AA Kılavuzuna Göre Preklinik AH Evreleri	27
2.5. Hafif Bilişsel Bozukluk Öncesi Öznel Bilişsel Bozukluk için Araştırma Ölçütleri	30
2.6. Öznel Bilişsel Bozuklukla İlgili Kesitsel Çalışmalarda Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	34
2.7. Öznel Bilişsel Bozuklukla İlgili Uzunlamasına Çalışmalarda Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	35
3.1. Klinik Değerlendirmede Kullanılan Gereçler	39
3.2. Değerlendirilen Bilişsel Alanlar ve Kullanılan Nöropsikolojik Testler	46
3.3. Araştırma için Belirlenen Bağımlı Değişkenler	53
3.4. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri	54
4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	58
4.2. Katılımcıların ÖBB+ Ölçütlerine Göre Dağılımları	59
4.3. Katılımcıların Klinik Özellikleri	60

4.4.	Kortikal Kalınlık Belirteçleriyle İlişkili Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	63
4.5.	Kortikal ve Subkortikal Hacim Belirteçleriyle İlişkili Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	64
4.6.	Tek Değişkenli Analizler Sonucunda Çok Değişkenli Analizler İçin Belirlenen Sınırı Geçen Değişkenler	65
4.7.	Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçlarına Göre Kortikal Kalınlık Belirteçleriyle İlişkili ÖBB ölçütleri	66
4.8.	Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçlarına göre Kortikal ve Subkortikal Hacim Belirteçleriyle İlişkili ÖBB ölçütleri	67

## 1. GİRİŞ

Demans yaşlanan dünya popülasyonu için önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir.<sup>1</sup> Yaşlı popülasyonda yeti yitiminin en önemli nedenlerinden biri olan demans sendromları geniş çaplı çalışmalarda ölüm nedenleri içinde de ön sıralarda yer almaktadır.<sup>2</sup>

Tüm demans sendromları etiyojisinde en sık görülen neden nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığıdır (AH). 2015 yılı verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 33 milyon AH vakasının bulunduğu ve her 4,48 saniyede bir AH tanısı konulduğu tahmin edilmektedir.<sup>3</sup>

AH'nin ağır toplumsal maliyeti nedeniyle son yıllarda bu alandaki bilimsel yayınlar ve araştırmalara ayrılan maddi destekler katlanarak artmaktadır.<sup>4</sup> Harcanan önemli çabalara rağmen AH'nin ilerleyişini durdurabilecek etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilmiş değildir.<sup>5</sup> Hastalık sürecinde bilişsel bozulmaya dair nesnel kanıtlar saptandıktan sonra başlanan tedavilerin etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir.<sup>5</sup> Bu nedenle hastalığa daha erken evrelerde tanı koymaya yardımcı olacak yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>6</sup>

AH'de patolojik sürecin, bilişsel bozulmanın nesnel yöntemlerle saptanabilir hale gelmesinden seneler önce başladığı bilinmektedir.<sup>7</sup> AH ile uyumlu biyolojik değişiklikleri olan fakat bilişsel performansında standart testlerde bozulma saptanmayan bir kişinin, geçmiş bilişsel düzeyinden kötüye bir gidiş olduğunun farkında olabileceği fikri; *Öznel Bilişsel Bozukluk* kavramını ortaya çıkartmıştır.<sup>6</sup>

Kişinin günlük bilişsel performansında gerileme olduğuna dair öznel algısı ÖBB olarak tanımlanmaktadır. ÖBB; AH'nin prelinik bir göstergesi olabileceği gibi başka psikiyatrik veya nörolojik bozukluklara, dahili hastalıklara, ilaç ve madde kullanımına bağlı da ortaya çıkabilmektedir.<sup>8</sup> Literatürde AH'ye bağlı ÖBB gruplarını tanımlamak için kullanılan kriterler de birbirleriyle farklılık göstermektedir.<sup>9</sup> Bu nedenle öznel bilişsel bozukluğu olan bireylerden, yakınmaları prelinik AH'ye bağlı olanları ayırt edebilecek kriterlerin belirlenmesi güncel bir hedef haline gelmiştir.<sup>8</sup>

Bu araştırmada ÖBB'nin farklı tanı kriterlerinin AH'nin nörogörüntüleme biyobelirteçleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demans Sendromu

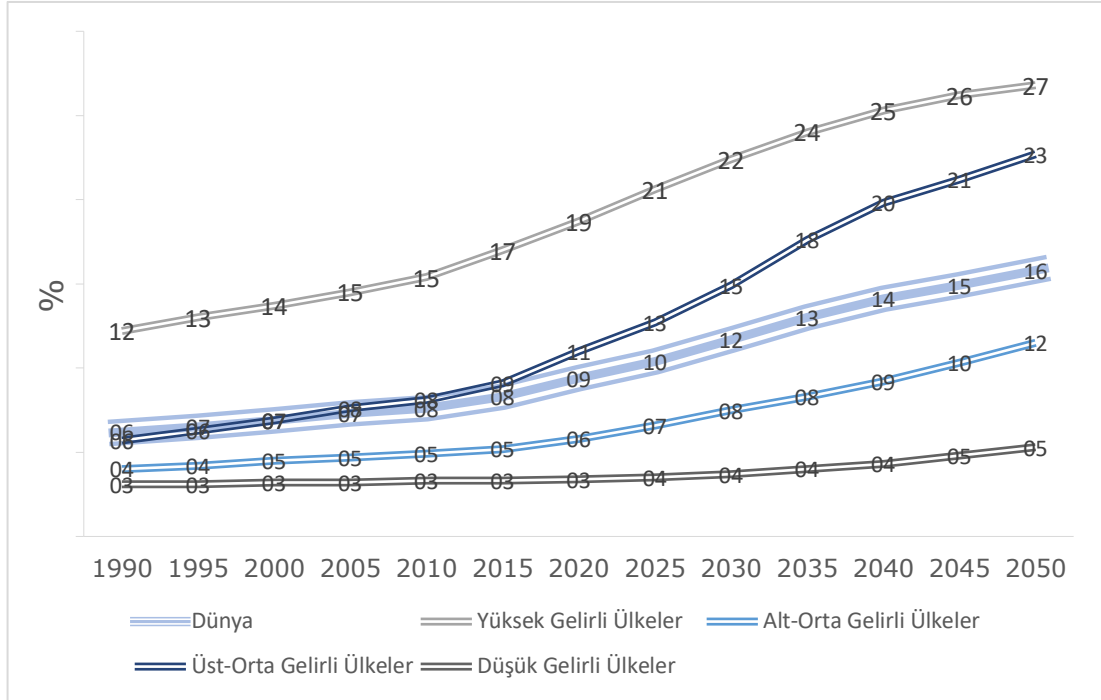
Demans, belirli bir hastalığa özgül olmayan, bilişsel işlevlerde kişinin giyinme, alış-veriş yapma ve yıkanma gibi günlük yaşam faaliyetlerini etkileyecek düzeyde bozulmanın olduğu bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.<sup>10</sup> Demans sürecinde bellek, yönelim, hesaplama, dil ve muhakeme gibi bilişsel işlevler etkilenirken bilinç korunur. Bilişsel işlevlerde bozulmaya sıklıkla duygudurum, kişilik ve davranış değişiklikleri eşlik eder.<sup>11</sup>

Demansın ortaya çıkmasını etkileyen birçok neden bulunmaktadır. Yaş, genetik özellikler, aile öyküsü, düşük eğitim düzeyi, işitme kaybı, hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, depresyon, diabetes mellitus, kafa travması, sedanter yaşam şekli ve sosyal izolasyon bu nedenlerden başlıcalarıdır.<sup>5</sup>

Demans için en önemli risk faktörünün yaş olduğu kabul edilmektedir. Demans insidansı 65 yaşından itibaren katlanarak artar. Dünyada demansı olan bireylerin yaklaşık %80'i 75 yaşında veya 75 yaşın üzerindedir.<sup>5</sup> İleri yaşın demans üzerindeki etkisinin özellikle vasküler risk faktörleri ve yaşla ilişkili diğer komorbid hastalıklar gibi karıştırıcı etkenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>5, 12</sup> Yine de beklenen yaşam süresinin uzaması ileri yaşın demans için önemini korumasına neden olmaktadır.

Birleşmiş Milletlerin 2017 yılı verilerine göre dünya genelinde 65 yaş ve üzerinde yaklaşık 657 milyon kişi bulunmaktadır. Bu sayı toplam dünya nüfusunun %8,7'sine karşılık gelmektedir. Yaşlı popülasyonun genel nüfusa oranı yıllar içinde artış göstermektedir.<sup>13</sup> 2050 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %15'inin 65 yaşında veya 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir (Şekil 2.1).

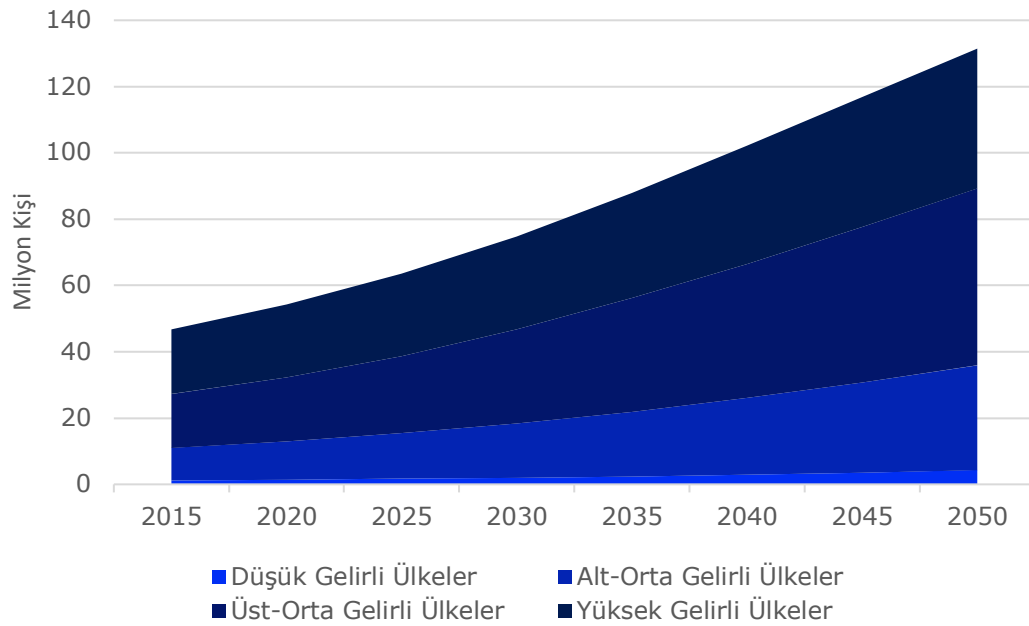




**Şekil 2.1.** Dünya Genelinde 65 Yaş ve Üzerindeki Kişi Sayısının Genel Nüfus İçinde Yüzde Dağılımları.<sup>13</sup>

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verileri ve açıklanan nüfus projeksiyonu rakamları Birleşmiş Milletler'in üst-orta gelirli ülkeler için sağladığı verilerle uyumludur. TÜİK Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi 2017 verilerine göre Türkiye'de genel nüfusun %8,5'i 65 yaşında veya üzerindedir.<sup>14</sup> Önümüzdeki 30 yıl içinde yaşlı bireylerin genel popülasyon içindeki oranlarının iki katın üzerinde artış göstererek %22,6'ya yükselmesi beklenmektedir.<sup>15</sup>

Nüfusun hızla yaşlanması demans için risk altında olan kişi sayısının her yıl daha fazla artması anlamına gelmektedir. Dünya genelinde her üç saniyede bir demans tanısı konmaktadır.<sup>1</sup> 2015 yılında küresel ölçekte yaklaşık 46,8 milyon demans vakasının bulunduğu ve her yirmi yılda bu sayının ikiye katlanarak artacağı ön görülmektedir.<sup>1</sup> 2050 yılında dünya genelindeki demans olgularının 131,5 milyon kişiye ulaşacağı ve bu artışın özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde olacağı tahmin edilmektedir (Şekil 2.2)<sup>1, 16</sup>.



**Şekil 2.2.** Ülkelerin Gelir Durumlarına Göre Demans Sendromu Olan Kişilerin Sayısında Meydana Gelmesi Beklenen Yükselme <sup>1</sup>

Türkiye’de demans epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Prospektif, toplum temelli ve kesitsel bir araştırma olan Türkiye Alzheimer Hastalığı Prevalans Çalışmasına Kadıköy nüfus kayıtlarından rasgele seçilen 70 yaş ve üzerinde 1019 katılımcı dahil edilmiştir. Gürvit ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan araştırma bulgularına göre demans prevalansı %20 olarak tespit edilmiştir.<sup>17</sup> Altuntaş ve arkadaşlarının 2009 yılında Eskişehir ilini temsil eden bir örnekleme yaptıkları kesitsel çalışmada 55 yaş ve üstü kişilerde toplam demans prevalansının %8,4<sup>18</sup>; 2013 yılında Keskinöglü ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve örneklemini İzmir Narlıdere’de yaşayan 65 yaş ve üstü 490 kişinin oluşturduğu bir başka kesitsel çalışmada ise demans prevalansının %12,9 olduğu saptanmıştır.<sup>19</sup> Çalışmalara dahil edilen kişilerin yaş aralıklarında, taranan bölgelerin sosyoekonomik yapılarında ve araştırmaların yapıldığı yıllardaki farklılıklar prevalans rakamlarındaki çeşitliliğe yol açmış olabilir.

İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı’nın (OECD) 2018 yılında yayınladığı raporda ise, “World Alzheimer Report 2015” raporu verilerinin analizi ile yapılan

tahminlere göre, Türkiye’de 2018 yılında 60 yaş ve üstündeki kişilerde %4 olan demans prevalansının 2040 yılında %5’e yükseleceği öngörülmektedir.<sup>20</sup>

Demans, yaşlı popülasyonda yeti yitiminin en önemli nedenlerinden biri olmasının yanısıra geniş çaplı çalışmalarda ölüm nedenleri içinde de ön sıralarda yer almaktadır. 2016 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye’nin de içinde bulunduğu üst-orta gelirli ülkelerde demans; ölüm nedenleri içinde beşinci sırada yer almaktadır. Bu ülkeler için 2060 yılında toplam ölüm nedenleri içinde demansa bağlı ölümlerin payının artacağı ve demansın ölüme neden olan hastalıklar içinde üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmektedir.<sup>2</sup>

Demans sendromlarının artan sıklığı, demans sendromuna neden olan birçok hastalığın kronik bir seyrinin olması, yüksek mortalite ve morbidite oranları; demansın toplumsal maliyetini artıran nedenlerden başlıcalarıdır. Dünya genelinde demansın toplam maliyetinin 2018 yılında yaklaşık 1 trilyon Amerikan doları olduğu, bu maliyetin 2030 yılında yaklaşık 2 trilyon Amerikan dolar olacağı tahmin edilmektedir.<sup>2</sup>

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

Demans saptanan kişilerde etiyojinin tespit edilmesi; hastalığın olası progresyonunun öngörülebilmesi, tedavide doğru ajanların seçilebilmesi ve genetik danışmanlık için önem arz etmektedir. Demans etiyojisinde yer alan nedenler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Demans sendromlarının etiyojisinde en fazla görülen neden nörodejeneratif bir hastalık olan AH’dır.<sup>3</sup> Tüm demans vakalarının %60-70’inde AH olduğu bilinmektedir.<sup>22</sup> 40 yıllık izlem verileri bulunan Framingham çalışmasında demans tanısı konulan kişilerin %71’inde Alzheimer demansı tespit edilmiştir.<sup>23</sup>

**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>▪ Parkinson Hastalığı</li> <li>▪ Lewy Cisimcikli Demans</li> <li>▪ Frontotemporal Demans</li> <li>▪ Progresif Supranükleer Palsi</li> <li>▪ Kortikobazal Dejenerasyon</li> <li>▪ Huntington Hastalığı</li> <li>▪ Multisistem Atrofi</li> <li>▪ Herediter Ataksiler</li> <li>▪ Motor Nöron Hastalıkları</li> <li>▪ Multiple Skleroz</li> <li>▪ Prion Hastalıkları</li> </ul> <p><b>Vasküler Demanslar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Multi-enfarkt Demans</li> <li>▪ Diffüz Beyaz Cevher Hastalığı (Binswanger's Hastalığı)</li> <li>▪ Stratejik Enfarkt Demansı</li> </ul> <p><b>Vitamin Eksiklikleri</b></p> <p><b>Alkolizm</b></p> <p><b>Endokrinolojik Bozukluklar ve Organ Yetmezlikleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotiroidizm</li> <li>▪ Adrenal yetmezlik ve Cushing Sendromu</li> <li>▪ Hipo- ve Hiperpartiroidizm</li> <li>▪ Böbrek Yetmezliği</li> <li>▪ Karaciğer Yetmezliği</li> <li>▪ Akciğer Yetmezliği</li> </ul>	<p><b>Psikiyatrik Bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depresyon (Pösdodemans)</li> <li>▪ Şizofreni</li> <li>▪ Ganser sendromu (Konversiyon psödodemansı)</li> </ul> <p><b>Diğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sarkoidoz</li> <li>▪ Vaskülit</li> <li>▪ CADASIL</li> <li>▪ Akut İntermittan Porfiri</li> <li>▪ Reküren Nonkonvulziv Nöbetler</li> </ul> <p><b>Kronik Enfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HIV</li> <li>▪ Nörosifiliz</li> <li>▪ Papovavirüs (JC virüsü) (Progresif Multifokal Lökoensefalopati)</li> <li>▪ Tüberküloz, fungal ve protozoal enfeksiyonlar</li> <li>▪ Whipple Hastalığı</li> </ul> <p><b>Kafa Travması ve Diffüz Beyin Hasarı</b></p> <p><b>Neoplastik Hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primer Beyin Tümörleri</li> <li>▪ Metastatik Beyin Tümörleri</li> <li>▪ Paraneoplastik Limbik Ensefalitler</li> </ul> <p><b>Zehirlenmeler</b></p>
--	--

Demans alt tiplerinden Alzheimer demansından (AD) sonra en yaygın görülen neden vasküler demans<sup>22, 24</sup>, en yaygın görülen nörodejeneratif hastalık ise Lewy cisimcikli demanstır.<sup>25</sup> Demans sendromuna neden olabilen diğer nörodejeneratif hastalıklar toplumda daha nadir görülmektedir.<sup>26-29</sup>

Geri döndürülebilir demans sendromlarına ise daha sık olarak depresyon, B12 vitamini eksikliği, enfeksiyonlar, iyi huylu beyin tümörleri ve normal basınçlı hidrocefali neden olmaktadır.<sup>30, 31</sup>

Bu başlık altında demans ayırıcı tanısında yer alan bazı nörodejeneratif hastalıklar ve vasküler demans ile ilgili bilgi verilecektir.

Demans sendromuna neden olan durumlar içinde en yaygın hastalık olması ve yaşlanan dünya nüfusuyla birlikte yaygınlığının giderek artması nedeniyle Alzheimer hastalığından bölüm 1.1.2.'de detaylı olarak bahsedilecektir.

### **2.2.1. Vasküler Demans (VaD)**

Vasküler demans (VaD) AH'den sonra ikinci sırada en sık görülen demans tipidir.<sup>24</sup> Tüm demans vakalarının yaklaşık %16'sında vasküler bozukluklar bulunmaktadır.<sup>32</sup> VaD tanısı için kişide serebrovasküler hastalık ile birlikte demans kriterlerini karşılayan düzeyde bilişsel bozulma olması gerekmektedir.<sup>33</sup>

VaD'a neden olabilen serebrovasküler hastalıklar geniş damar hastalıkları, küçük damar hastalıkları, venöz sistem hastalıkları ve hipoksik iskemik ensefalopatidir. Ateroskleroz, plak ruptürü, tromboz ve diseksiyon gibi nedenlerle büyük damar hastalıkları meydana gelir.<sup>34</sup> Küçük damar hastalıkları ise arterioloskleroz, mikroateromlar, lipohyalinozis ve serebral amiloid anjiyopati gibi patolojik süreçlere ikincil olarak ortaya çıkar.<sup>34</sup> Büyük damar hastalıklarına bağlı gelişen serebral hemoraji ve enfarkt alanları ile küçük damar hastalıklarına bağlı meydana gelen çoklu laküner enfarktlar ve kronik diffüz beyaz cevher iskemisi, beyin parankiminde oluşturdukları hasara bağlı olarak, bilişsel bozukluğa neden olabilir.

VaD'ta meydana gelen bilişsel bozulmanın tipi ve şiddeti tutulan beyin parankiminin lokalizasyonu ve doku hasarının şiddetine göre değişmektedir.<sup>35</sup>

### **2.2.2. Karma Demans: Vasküler Lezyonlarla Birlikte Alzheimer Hastalığı**

Karma demans tanısı AH tanı ölçütlerinin karşılandığı durumlarda ek olarak serebrovasküler hastalık saptanmasıyla konulur.<sup>36</sup>

AH ve serebrovasküler hastalıklar yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara tüketimi gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. 80 yaş ve üzerindeki demans vakalarında tek başına AH veya vasküler patoloji saptanması, her iki patolojinin bir arada bulunduğu durumlara göre daha nadirdir.<sup>37</sup>

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

Bradikinezi, rijidite ve tremor gibi belirtilerin birliktelik gösterdiği klinik durum için parkinsonizm terimi kullanılmaktadır.<sup>38</sup> Parkinsonizmin en sık nedeni olan Parkinson Hastalığı (PH), dopaminerjik nöronlarda kayba bağlı ortaya çıkan bir nörodejeneratif hastalıktır.<sup>39</sup> Hastalık semptomatolojisini motor ve motor olmayan belirtiler oluşturur. Koku alma bozukluğu, ağrı, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon, bilişsel bozulma ve nöropsikiyatrik bozukluklar PH'de sık görülen non-motor bulgulardır.<sup>40</sup>

PH'de bilişsel bozulma AH'den farklı olarak erken evrede görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde meydana gelir. Bellek bozukluğu hastalığın ilk dönemlerinde daha az belirgindir.<sup>40</sup>

Demans riski PH'nin başlangıç yaşı, süresi ve şiddetiyle artar. Parkinson Hastalığı Demansında demans parkinsonizmden daha sonra ortaya çıkar. AH'ye benzer olarak bilişsel belirtilerin tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri tercih edilmektedir.<sup>40</sup>

### 2.2.4. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)

LCD AH'nin ardından yaşlılarda en sık görülen nörodejeneratif demanstır.<sup>25</sup> Sinaptik bir protein olan  $\alpha$ -sinüklein "Lewy cisimcikleri" olarak nöronlarda birikir ve nörodejenerasyona neden olur.<sup>25</sup>

Hastalığın erken evrelerinde gözlenen bilinçte dalgalanma, tekrarlayıcı görme varsanıları, parkinsonizm, REM uykusu davranış bozuklukları, antipsikotiklere karşı aşırı duyarlılık ve sık düşme LCD için özgül klinik belirtilerdir.<sup>25</sup> Nörobilişsel değerlendirmede bellek alanından çok dikkat, görsel-uzaysal işlevler ve yürütücü işlevlerde bozulma saptanır.<sup>25</sup>

### 2.2.5. Frontotemporal Demanslar (FTD)

FTD frontal ve temporal loblarda dejenerasyona bağlı meydana gelen heterojen bir bozukluktur. Erken dönemde bellek belirtilerinden daha çok afazi, davranış ve kişilik değişiklikleri ortaya çıkar. Yıllık insidansı yüz bin kişide 1,61 ile 4,1 vaka olmasına rağmen erken başlangıçlı (65 yaşından genç bireylerde) demanslar içinde AH ile benzer sıklıkta görülmektedir.<sup>41, 42</sup> FTD tanısı altında davranış (bvFTD) ve primer progresif afazi (PPA) varyantları bulunmaktadır.<sup>43</sup> bvFTD FTD'nin en sık klinik alt tipi olup erken dönemde disinhibisyon, apati, empati kaybı, hiperoralite, kompulsif davranışlar ve kişilik değişiklikleri gözlenir.<sup>43</sup> PPA'da ise hastalığın erken döneminde belleğin korunmasına rağmen dil alanında ilerleyici bozulma ön plandadır.<sup>43</sup> Kolinesteraz inhibitörlerinin FTD tedavisinde etkin olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>44</sup> Hastalığın tedavisi hastalık belirtilerine yöneliktir.<sup>44</sup>

### 2.2.6. Progresif Supranuklear Palsi (PSP)

PSP genel popülasyonda oldukça nadir olmakla birlikte PH'den sonra primer parkinsonizmin en sık görülen nedenidir.<sup>26</sup> Erken dönem ayırt edici bulguları sık ve nedensiz şekilde düşmeler, vertikal bakış felci ve postural instabilitedir.<sup>45</sup> Motor

belirtilere apati, disinhibisyon ve saldırganlık gibi psikiyatrik belirtiler sıklıkla eşlik eder.<sup>28</sup> Bilişsel olarak yürütücü işlev bozuklukları ön plandadır.<sup>27</sup>

### **2.2.7. Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)**

KBD bilişsel bozulmanın eşlik edebildiği bir diğer atipik parkinsonizm sendromudur.<sup>29</sup> Ana belirtileri asimetrik ideomotor apraksi, yabancı el fenomeni, miyoklonus, duyu kaybı gibi kortikal belirtiler ve asimetrik rijidite ve distoni gibi ekstrapiramidal belirtiler olarak iki grup altında toplanır.<sup>29</sup> Demans sıklıkla hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkar.<sup>29</sup> Bilişsel alanlardan daha şiddetli olarak dikkat ve yürütücü işlevler etkilenir.<sup>29</sup> Apati, iritabilite, disinhibisyon ve kompulsiyonlar gibi davranış belirtileri nedeniyle bvFTD ile karışabilir.<sup>29</sup>

Nörodejeneratif ve vasküler etiyolojiler dışında; hipotiroidi, vitamin eksiklikleri, enfeksiyonlar ve zehirlenmeler gibi dahili nedenler ile birlikte depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar da zaman zaman bilişsel bozukluğa neden olabilirler (pseudodemans). Bu durumlara bağlı ortaya çıkan demans belirtileri sıklıkla geri döndürülebilir. Geri döndürülebilir demans nedenlerinin gözden kaçırılmaması için etiyolojik nedenin araştırılması sürecinde kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılmalıdır.

## **2.3. Alzheimer Hastalığı**

Alois Alzheimer; klinik belirtileri ve patolojik bulgularının o dönem bilinen diğer hastalıklardan farklı olduğunu tespit ettiği vakasını, 1906 yılında Tübingen’de düzenlenen bir psikiyatri kongresinde takdim etmiştir.<sup>46</sup> Konuşmasında vakası Auguste D.’nin; hastalığının erken döneminde kocasını endişelendirecek düzeyde kıskançlık gibi psikiyatrik belirtiler ve ilerleyici bir unutkanlık belirtileri gösterdiğini, ilerleyen dönemde dil ve yönelim bozukluklarının ortaya çıktığını, eşyaları kullanma yetisini kaybettiğini, son evresinde ise kontinansını sağlayamadığını ve yatağa bağımlı hale geldiğini anlatmıştır.<sup>47</sup> Alzheimer ve arkadaşları Auguste D.’nin ölümünün



ardından yaptıkları postmortem incelemede hastanın beyinde makroskopik olarak gözlemlenen yaygın atrofiye ek olarak, mikroskobik düzeyde de beynin farklı bölgelerinde yoğun nöron kaybı, kalan nöronlarda birikmiş fibril ve plak formlarında depozitlerin olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>46</sup>

Emil Kraepelin; “Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte”nin 1910 yılında yayınladığı sekizinci baskısında, Alois Alzheimer’in tanımladığı klinik tablonun o dönem tanımlanan diğer demanslardan farklarını vurgulayarak, ilk defa “Alzheimer hastalığı” terimini kullanmıştır.<sup>48</sup>

Günümüzde de Alzheimer hastalığı; hastalığa özgül patolojik değişikliklere bağlı meydana gelen, tipik olgularda erken aşamalarda bellek bulgularının ön planda olduğu, ilerleyici bilişsel bozulma ve nöropsikiyatrik belirtiler ile seyreden, kişinin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığını kaybetmesi ve en sonunda ölümle sonuçlanan klinik ve patolojik tablo olarak tanımlanmaktadır.<sup>49</sup>

Hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin ardından patofizyolojisi, biyobelirteçleri ve tanı kriterleri ilerleyen bölümlerde anlatılacaktır.

### **2.3.1. Alzheimer Hastalığına Bağlı Demansın Epidemiyolojisi**

AH'nın dünyada ilerleyen yaş ortalaması ile sıklığı giderek artmaktadır. 2015 yılı Dünya Alzheimer Raporu tahminlerine göre her yıl 9,9 milyon yeni demans vakası ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Framingham Kalp Çalışması verileri ile 2015 yılı Dünya Alzheimer Raporu tahminleri temel alındığında, dünya genelinde 2015 yılında yaklaşık 33 milyon AD vakasının bulunduğu ve her 4,48 saniyede 1 yeni AD'nin bu sayıya eklendiği tahmin edilebilir.<sup>1, 23</sup>

Fiest ve arkadaşları tarafından 6 kıtadan 22 farklı ülkede yapılan ve 119 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; (60 yaş ve üstü kişiler için) AH demansının toplam nokta prevalansı %4,02 ve insidans hızı %0,16 kişi-yıl olarak hesaplanmıştır.<sup>50</sup>

Türkiye Alzheimer Hastalığı Prevalans Çalışmasında Kadıköy bölgesinde 70 yaş ve üzerindeki bireylerde AD prevalansının %11<sup>17</sup>, 2009 yılında yayınlanan ve Eskişehir yapılan bir çalışmada 55 yaş ve üstü kişilerde yaşa göre standardize edilmiş AD prevalansının %4,6 olduğu saptanmıştır.<sup>18</sup>

AD için en önemli risk faktörünün yaş olduğu kabul edilmektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda saptanan benzer bulgular; AD'nin yaşa özgül insidans ve prevalansının 65 yaşından itibaren her 5 yılda bir ikiye katlandığını göstermektedir.<sup>51</sup>

AD kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır.<sup>12</sup> Kadınlarda AD için yaşam boyu risk 1/5, erkeklerde ise 1/10 olarak hesaplanmıştır.<sup>52</sup> AD olan kişilerde daha ileri yaş gruplarında daha genç olanlara göre kadın/erkek oranı daha fazladır.<sup>22</sup>

### **2.3.2. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi**

Hastalığın belirleyici histopatolojik özellikleri Alois Alzheimer'in tanımladığı nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklardır.<sup>53</sup>

Nöritik plaklar amiloidden oluşan ekstraselüler protein agregatlarıdır.<sup>53</sup> Transmembranöz bir protein olan "amiloid precursor protein" (APP) hidrolizi ile meydana gelen amiloid beta (A $\beta$ ) peptidi fibriler formda nöritik plaklar içinde birikir.<sup>53</sup>

Nörofibriler yumaklar (NFY) ise intraselüler sitoplazmik inklüzyonlardır. Baskın olarak hiperfosforile tau proteininden oluşurlar.<sup>53</sup> Tau hücre iskeleti ve aksonal transportta görev alan bir mikrotübül proteindir.<sup>53</sup> Hiperfosforile olan tau proteini mikrotübüllere bağlanma yetisini kaybeder ve hücre içinde birikir.<sup>53</sup> NFY'ler ilk olarak transentorinal bölgede birikmeye başlar, birikim zamanla hipokampus, amigdala ve neokortikal yapılara yayılır.<sup>53</sup> NFY birikiminin nöronal kayıp ile ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>54</sup>

Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyinlerinde gözlenen bir diğer değişiklik de mikroskopik düzeyde kortikal piramidal nöronlarda küçülme ile birlikte nöron ve sinaps kaybıdır.<sup>55</sup> Nöronal ve sinaptik kayıp; makroskopik görünümde kortikal kalınlığın azalmasına, girusların incelmesine, kortikal sulkuslarda ve ventriküllerde ise genişlemeye neden olur.<sup>55</sup> Kortikal sinapslarda meydana gelen yıkım hastalığın bilişsel belirtileriyle ilişkilidir.<sup>56</sup> Sinaptik kayıp temporal kortekste ve hipokampusta en belirgin düzeyde gerçekleşir. Bazal ön beyin bölgelerinden Meynert'in bazal çekirdeğinde bulunan kolinerjik nöronlarda kaybın bilişsel belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>56</sup>

Genetik kohort çalışmalarından <sup>57</sup> ve klinik olarak normal olan bireylerden <sup>58</sup> elde edilen kanıtlar doğrultusunda AH'de patolojik sürecin, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından seneler önce başladığı düşünülmektedir.

Patolojik değişimlerinin ortaya çıkış sırası ile ilgili farklı hipotezler bulunmaktadır. Hastalığın patolojik ilerleyişini başlatan değişikliğin amiloid birikimi olduğuna dair öne sürülen görüş, amiloid kaskadı hipotezi olarak bilinmektedir.<sup>59, 60</sup> Amiloid kaskadı hipotezini destekleyen kanıtlar şu şekilde sıralanabilir:

- i. Mutant APP ve tau genlerinin bir arada bulunduğu hayvan modellerinde amiloidozun tau birikimden daha önce başlaması <sup>61</sup>
- ii. Mutant APP ve tau genlerinin bir arada bulunduğu hayvan modellerinde, tek başına mutant tau geni bulunduranlara göre daha fazla tau birikimi saptanması <sup>62</sup>
- iii. Erken başlangıçlı AH'ye (EBAH) neden olan genetik mutasyonların amiloid beta peptidinin birikimine neden olmaları <sup>63</sup>

Otozomal dominant kalıtım gösteren kişilerin dahil edildiği bir kohortun veri setinden elde edilen ve yakın zamanda yayınlanan kanıtlar erken başlangıçlı AD için amiloid kaskadı hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmada amiloid birikiminin belirtilerin tahmin edilen başlangıç yaşından yaklaşık 24 yıl, tau birikimiyle ilişkili kanıtların ise 17 yıl önce başladığı gösterilmiştir.<sup>64</sup>

Bu kanıtlara dayanarak erken başlangıçlı AD için hastalık sürecinin; amiloid birikimi, tau birikimi, nörodejenerasyon ve bilişsel bozulma sırasıyla ilerlediği düşünülmektedir.

Diğer taraftan tüm AD vakalarının %1'inden azı EBAD'dir.<sup>65</sup> AD vakalarının geri kalan kısmını oluşturan geç başlangıçlı formda ise amiloid kaskadı hipotezini destekleyen çalışmalar bulunmakla birlikte <sup>66,67</sup>;

- i. Daha erken ortaya çıkan ve patolojik kaskadı başlatan değişikliğin taupati olduğuna,
- ii. Amiloidoz ve taupatinin birbirinden bağımsız olarak benzer zamanlarda meydana geldiklerine yönelik kanıtlar da bulunmaktadır.

Amiloidoz ve taupatiden hangisi ilk olarak ortaya çıkarsa çıksın bu değişikliklerin nörodejenerasyona ve sonuç olarak bilişsel bozulmaya neden olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur.<sup>66</sup>

### 2.3.3. Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri

Biyobelirteç normal biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin veya terapötik müdahalelere verilen yanıtların göstergesi olarak nesnel olarak ölçülebilen fizyolojik, biyokimyasal veya anatomik parametreler şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>68</sup> Bilişsel yakınmaları olan kişilerde etiyolojik değerlendirme için tek başına klinik kriterlerin kullanılması tanının doğruluk olasılığını azaltmaktadır.<sup>69</sup> AH biyobelirteçlerinin geliştirilmesi, histopatolojik inceleme olmaksızın hastalığın neden olduğu patolojik değişiklikler hakkında fikir vererek; hastalar hayattayken de yüksek oranda doğru tanı koymaya olanak sağlamıştır.

Günümüzde tanı kılavuzlarınca kabul edilen ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan altı AH biyobelirteci bulunmaktadır. Bu belirteçler NIA-AA tarafından 2018 yılında AH araştırmaları için önerilen çerçevede üç ana başlık altında toplanmıştır.<sup>66</sup>

### **A $\beta$ Birikimi ile İlgili Ölçümler**

AH olan bireylerde A $\beta$  birikimi bilişsel bozulmanın standardize testlerle tespit edilebilir hale gelmesinden yaklaşık iki dekad önce başlamaktadır.<sup>64, 70</sup> Thal'ın A $\beta$  evreleme sistemine göre amiloidoz ilk olarak frontal ve temporal neokortikal yapılarda ortaya çıkar.<sup>71</sup> İkinci evrede hipokampus ve entorinal korteks gibi limbik bölgeler, üçüncü evrede diensefalon, striatum ve bazal ön beyin bölgeleri, dördüncü evrede mezensefalon ve medulla oblangata, beşinci ve son evrede ise pons ve serebellumda amiloid depolanması görülür.<sup>71</sup>

Amiloid birikimi histopatolojik inceleme dışında BOS A $\beta$  ölçümü ve amiloid PET görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmektedir.

### **Fibriler Tau Birikimi İle İlgili Ölçümler**

Nörofibriler yumaklarda tau birikimini gösteren biyobelirteçler BOS'tan p-Tau ölçümü veya tau-PET görüntüleme yöntemleridir. Braak ve Del Tredici 2011 yılında subkortikal tau birikiminin yaşamın ilk dekadında, amiloid kaskadının başlangıcından daha önce ortaya çıktığına yönelik kanıtlar öne sürse de biyobelirteç çalışmalarında tau birikimi amiloid birikiminden daha sonra tespit edilebilmektedir.<sup>72</sup>

### **Nörodejenerasyon ile İlgili Ölçümler**

Nöronal ve sinaptik kayıp BOS total tau ölçümü, FDG-PET ve yapısal beyin MR görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmektedir. Nörodejenerasyon ile ilgili biyobelirteçlerin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. BOS total tau düzeyi nöronal hasarla pozitif yönde ilişkilidir. FDG-PET ile dolaylı olarak beyin glukoz metabolizması değerlendirilir. Nörodejenerasyonun meydana geldiği beyin bölgelerinde radyoaktif işaretli glukoz tutulumu azalır.

Yapısal MRG'de serebral kortekste inceleme, kortikal/subkortikal yapıların ve tüm beynin hacminde azalma ile birlikte ventriküler genişleme gibi atrofi bulguları tespit edilebilir. Atrofi bulguları, hastalığın ilerlemesini göstermekte amiloid belirteçlerine göre daha duyarlıdır (amiloid birikimi daha erken evrelerde hızlı artış göstermekte, nesnel bilişsel bozulmadan itibaren platoya ulaşmış olmaktadır). Diğer

biyobelirteçlere göre daha az invaziv ve daha kolay ulaşılabilir olması nedeniyle AH tanısında en yaygın kullanılan biyobelirteç yapısal MRG'dir.

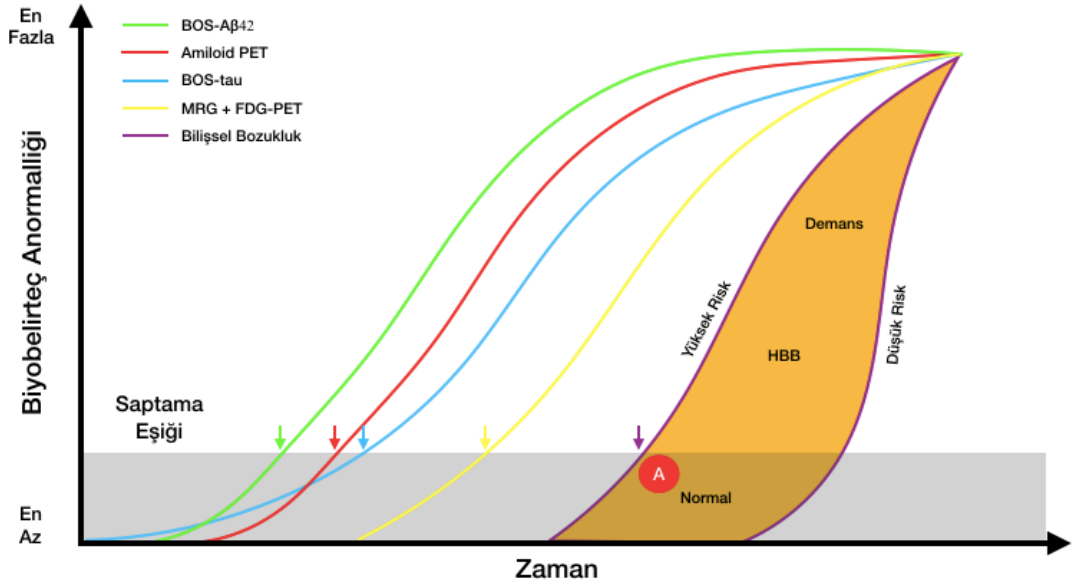
MRG üzerinden hacim hesaplamaları manual olarak yapılabileceği gibi bilimsel araştırmalarda görüntü analiz yazılımlarının kullanımı giderek artmaktadır. Bu yazılımlar ile kortikal/subkortikal gri cevher hacimleri ve kortikal kalınlıklara ek olarak hipokampal alt alan hacimleri de hesaplanabilmektedir.

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

AH in-vivo evrelemesinde biyobelirteçlerin kullanılması ile ilgili Jack Jr. ve arkadaşları 2010 yılında Lancet Neurology'de yayınladıkları makalede AH patolojik kaskadında dinamik biyobelirteç modelini öne sürmüştür.<sup>7</sup> 2013 yılında ise model yeniden düzenlemiştir.

Bu modelde farklı AH belirteçlerinin, bilişsel olarak normal olunan durumdan hafif bilişsel bozukluğa ve daha sonra demansa ilerleyiş sırasında, sıralı şekilde ortaya çıkma ve ilerleyiş biçimleri tarif edilmiştir. AH sonlanım olarak demansa evrilen bir süreklilik olarak görülmüş, beyinde AH'e bağlı patolojik değişikliklerin ise bilişsel belirtilerin başlangıcından yıllar önce ortaya çıktığı kabul edilmiştir.<sup>7</sup>

Modelin öne sürdüğü hipoteze göre AH'de biyobelirteçler ile tespit edilebilen ilk değişiklik amiloid birikimidir. Daha sonra BOS tau ölçümleri saptanabilir düzeye erişmekte, ardından yapısal MRI ve FDG-PET değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Nörodejenerasyona ait değişimler başladıktan sonra son olarak bilişsel bozulma standardize testlerle tespit edilebilir düzeye erişmektedir.



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

### 2.3.4. Alzheimer Hastalığı Tanı Ölçütleri

Alois Alzheimer'in 1906 yılında klinik belirtiler üzerinden bir vaka takdimi ile öne sürdüğü klinik tablo için 1907 yılında özgül nöropatolojik bulgular (nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar) tanımlanmış olup bu sendrom ilk defa 1910 yılında Kraepelin'in ders kitabında "Alzheimer hastalığı" olarak tanımlanmıştır.<sup>73</sup>

İlerleyen yıllarda AH kavramı birçok defa gözden geçirilmiş, hastalık ve hastalığın neden olduğu demans tablosu için yeni tanımlar yapılmış, araştırmalarda ve klinik kullanımda tanının güvenilirlik ve tutarlılığını artırmak amacıyla farklı tanı ölçütleri oluşturulmuştur.

### **“National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke” ve “Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” Tanı Ölçütleri**

1984 yılında AH’nin postmortem bulgular olmaksızın yaşayan bireylerde de klinik olarak tanınabilmesi için National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke (NINCDS) ve Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (ADRDA) ölçütleri yayınlanmıştır.<sup>74</sup> NINCDS-ADRDA tarafından Olası (*probable*), Mümkün (*possible*) ve Kati (*definite*) AH için farklı klinik ölçütler tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda NINCDS-ADRDA “Olası AH” kriterlerinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu; altın standart yöntem olan postmortem değerlendirme ile karşılaştırılarak gösterilmiştir.<sup>10</sup> NINCDS-ADRDA ölçütleri uzun yıllar boyunca demans araştırmalarında yaygın olarak kullanılmıştır.<sup>10</sup>

NINCDS-ADRDA ölçütlerine göre; AH kesin tanısının konulabilmesi için postmortem inceleme ile Alzheimer patolojisinin saptanması koşulu bulunmaktadır. Bu ölçütlere göre hastalar hayattayken klinik değerlendirme ile en fazla “olası AH” tanısı konulabilmektedir. Ek olarak klinik AH tanısının konulabilmesi için kişinin günlük işlevselliğinin bozularak demans evresine gelmiş olması gerekmektedir.<sup>75</sup>

### **“International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease” Tanı Ölçütleri**

“International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease” 2007 yılında NINCDS-ADRDA tanı kriterlerini gözden geçirmiş; AH tanısında patolojik değerlendirme zorunluluğu yerine biyobelirteçlerin klinik belirtiler ile birlikte kullanılarak hastalar hayattayken konulacak tanının kesinliğini artırmayı amaçlayan kriterler öne sürmüştür.<sup>75</sup>



IWG kriterlerinde;<sup>76</sup>

- 1- AH tanısı için temel klinik kriter; ipucu verildiğinde de normal değerlere yükselmeyen serbest hatırlama bozukluğu olarak tanımlanmış ve hastalığın demans evresine ilerlemiş olması zorunluluğu belirtilmemiştir. Böylece AH dışı nörodejeneratif demanslardan ayırt ettirici bir nörokognitif profil tanımlanmıştır. Belirtilen profilin hastalığın prodromal evrelerinde (predemans evresi) de görülebileceği vurgulanmıştır.
- 2- AH ile uyumlu biyobelirteç değişikliklerinin gösterilmesi hastalığın yardımcı kriterleri olarak tanımlanmış; böylece AH biyobelirteçleri ilk defa tanı kriterlerine dahil edilmiştir.
- 3- Biyobelirteçlerin kullanımı ile AH kavramı klinik-patolojik bir antite olmaktan çıkartılarak klinik-biyolojik çerçeveye oturtulmuştur.

Bruno Dubois'in başında bulunduğu IWG, 2010 yılında AH için yeni bir tanımlama yapmıştır. Bu tanıma göre; amiloid anjiyopati, senil plaklar ve nörofibriller yumaklara bağlı nöron ve sinaps kaybı şeklindeki AH patolojisinin, yaşam boyu belirti vermeyebileceği vurgulanmış; Alzheimer hastalığı ve Alzheimer hastalığı patolojisi birbirinden ayrılmıştır.<sup>77</sup> Klinik belirtiler olmaksızın AH patolojisinin bulunduğu (biyobelirteçlerle tespit edilebilen) prelinik AH kavramı öne sürülmüştür. 2014 yılında IWG kriterleri gözden geçirilerek IWG-2 kriterleri yayınlanmıştır.<sup>75</sup>

### DSM Ölçütleri

Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından psikiyatrik bozuklukların kategorizasyonu amacıyla düzenlenen DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) sınıflama sistemlerinin ilki 1952 yılında yayınlanmış ve günümüze dek birçok kez yeniden düzenlenmiştir. “Demans” ve “Alzheimer hastalığı” kavramları DSM kılavuzlarında üçüncü baskıdan yer almıştır.<sup>78</sup> 1994 yılında yayınlanan DSM-IV’te yer alan “Alzheimer tipi demans”; diğer tıbbi veya psikiyatrik hastalıklara bağlı gelişmeyen, toplumsal veya mesleki yönden işlevsellikte bozulmaya neden olan, yakın bellek ve bir diğer bilişsel alanda ortaya çıkan yavaş ve ilerleyici bir

**Tablo 2.2.** Tipik Alzheimer Hastalığı için International Working Group-2 Kriterleri <sup>75</sup>

A. Özgül Klinik Fenotip
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aşağıdaki özelliklere ek olarak erken ve belirgin epizodik bellek bozukluğunun (hafif bilişsel bozukluk veya demans sendromunu düşündürülen diğer bilişsel veya davranışsal değişikliklerle ortaya çıkmış veya ilişkili olan) bulunması: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hasta veya hasta hakkında bilgi veren kişi tarafından bildirilen, hastanın bellek işlevlerinde yavaş, ilerleyici ve 6 aydan daha uzun süren değişiklik</li> <li>▪ AH için özgülüğü gösterilmiş epizodik bellek testleride belirgin bozukluğa dayanan, hipokampal tipte amnestik sendromun varlığına ilişkin nesnel kanıt*</li> </ul> </li> </ul>
B. Alzheimer patolojisine dair in-vivo kanıt (aşağıdakilerden biri)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BOS'ta azalmış Aβ1–42 ile birlikte artmış T-tau veya P-tau</li> <li>▪ Amiloid PET'te artmış radyoaktif izleyici tutulumu</li> <li>▪ AH otozomal dominant mutasyonlarının bulunması (PSEN1, PSEN2 veya APP)</li> </ul>
C. Tipik Alzheimer Hastalığı için dışlama kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Öykü <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ani başlangıç</li> <li>▪ Yürüme bozukluğu, nöbetler, major ve yaygın davranışsal değişiklikler şeklindeki belirtilerin erken dönemde ortaya çıkması</li> </ul> </li> <li>• Klinik özellikler <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fokal nörolojik bulgular</li> <li>▪ Erken dönemde ekstrapiramidal bulgular</li> <li>▪ Erken dönemde varsanılar</li> <li>▪ Bilişsel dalgalanma</li> </ul> </li> <li>• Bellek ve ilişkili belirtilere neden olabilecek düzeyde şiddetli diğer tıbbi durumlar <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AH dışı demans</li> <li>▪ Majör depresyon</li> <li>▪ Serebrovasküler hastalık</li> <li>▪ Kendine özgü araştırma gerektirebilecek olan toksik, inflamatuvar ve metabolik bozukluklar</li> <li>▪ FLAIR veya T2 MRG'da medial temporal lobda vasküler veya enfeksiyöz tutulumla uyumlu sinyal değişiklikleri</li> </ul> </li> </ul>

\* Orta ve ileri evre demanslarda hipokampal amnestik sendromun tanımlanması güç olabilir. Bu durumda AH patolojisinin in-vivo kanıtları demans sendromunun iyi karakterize edildiği hallerde yeterli olabilir.

bilişsel bozukluk olarak tanımlanmıştır.<sup>79</sup> DSM-IV'te predemans sendromlarına yer verilmemiş fakat kılavuzun ekler bölümünde amnestik bozukluk ve yaşa bağlı bilişsel gerileme tanımları yapılmıştır.<sup>79</sup>

DSM'nin beşinci baskısı, 2013 yılında DSM-5 ismiyle yayınlanmıştır. DSM-5'te demans kavramı yerine majör nörobilişsel bozukluk (NBB) terimi kullanılmıştır.<sup>80</sup>

**Tablo 2.3.** DSM-5 için Major Nörobilişsel Bozukluk Tanı Ölçütleri <sup>80</sup>

A. Bilişsel alanlardan ( karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, algısal-motor ve sosyal biliş) en az birinde daha önceki performans düzeyine göre önemli bir bozulmaya dair kanıt. 1. Kendisi, kendisi hakkında bilgi veren bir yakını veya hekiminin, bireyin bilişsel işlevlerinde önemli bir zayıflama olduğu yönünde endişe etmesi 2. Bilişsel performansta, tercihen standardize nöropsikolojik testler (NPT) ile (veya NPT yapılamayan durumlarda niceliksel veri elde edilebilecek başka bir klinik değerlendirme ile) belgelenen önemli bozukluk
B. Bilişsel bozulma günlük aktivitelerdeki bağımsızlığa engel olur (en azından fatura ödeme, ilaçları düzenleme gibi kompleks enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyma)
C. Bilişsel bozulma yalnızca deliryum bağlamında meydana gelmez.
D. Bilişsel bozulma başka bir ruhsal hastalık ile (majör depresif bozukluk, şizofreni gibi) daha iyi açıklanamaz.

DSM-5'te AH'ye bağlı majör NBB tanısı konulabilmesi için;

- Majör NBB tanı kriterlerinin karşılanması,
- Bilişsel alanlardan en az ikisinde sinsi başlangıçlı, yavaş ve ilerleyici bir bozulma olması,
- Rahatsızlığın kardiyovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde etkisi veya başka tıbbi, nörolojik, sistemik bozukluk ile daha iyi açıklanamıyor olması gerekmektedir.<sup>80</sup>

Predemans tabloları DSM-5'te hafif NBB tanısı altında yer almıştır. Daha hafif, ılımlı ve kişinin günlük aktivitelerinde bağımsızlığına engel olmayacak bilişsel bozulmanın varlığında hafif NBB tanısı konulmaktadır.<sup>80</sup>

Majör ve hafif NBB durumlarında aşağıdaki maddelerden (1) veya (2) var ise Olası AH'ye, yok ise Mümkün AH'ye bağlı NBB tanıları konulabilmektedir.<sup>80</sup>

1. Aile öyküsünde veya genetik testler ile AH'ye neden olabilecek genetik mutasyon tespit edilmesi.

2. Her üçünün bir arada bulunması
  1. Bellek ve öğrenmeye ek en az bir bilişsel alanda bozulmaya dair kesin kanıt
  2. Platoya ulaşmayan istikrarlı biçimde ilerleyici, aşamalı bilişsel bozulma
  3. Karma etiyolojiye dair kanıt olmaması

### **“National Institute on Aging” ve “Alzheimer’s Association” Tanı Ölçütleri**

Aradan geçen zamanda AH histopatolojik bulgularının demans olmayan bireylerde de görülmesi, 1984 yılında henüz yeteri kadar tanınmayan diğer demans etiyolojileri (frontotemporal demans, Lewy cisimciki demans ve vasküler demans gibi) ile ilgili yeni bilgiler edinilmesi, bellek dışı bilişsel alanlardaki belirtilerle başlayan AH alt tiplerinin tanınması, AH genetiğiyle ilgili edinilen yeni bilgiler ve hastalık biyobelirteçlerinin tanı için karar verme süreçlerinde kullanılmaya başlanması gibi gelişmeler NINCDS-ADRDA kriterlerinin gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur.<sup>10</sup>

National Institute on Aging (NIA) ve Alzheimer’s Association (AA) tarafından görevlendirilen çalışma grubu tarafından 2011 yılında yayınlanan raporda AH patofizyolojisine sekonder olarak ortaya çıkan demans kriterlerine odaklanılarak NINCDS-ADRDA kriterleri gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir.<sup>10</sup>

NIA-AA raporlarında;

1. Olası AH demansı için LCD ve FTD gibi diğer nörodejeneratif demanslar dışlama kriterlerine eklenmiştir.<sup>10</sup>
2. AH patofizyolojik süreçleriyle ilişkili biyobelirteç kanıtlarının “olası AH demansı” tanısının kesinliğini artırdığı belirtilmiştir.<sup>10</sup>

3. AH'nin semptomatik evreleri olarak tanımladığı “hafif bilişsel bozukluk” (HBB) ve demans için farklı tanısal kılavuzlar oluşturmuş;<sup>10</sup>  
<sup>81</sup> ek olarak belirtilerin henüz aleni hale gelmediği AH evresi de “preklinik Alzheimer hastalığı” olarak tanımlanmıştır.<sup>82</sup>

▪ **Demans için NIA-AA Tanı Ölçütleri**

Bilişsel veya davranışsal belirtiler aşağıdaki kriterleri karşılıyor ise demans tanısı konulur:<sup>10</sup>

1. İşte veya sıradan faaliyetlerde işlevsellik yetisinin etkilenmesi
2. Daha önceki işlevsellik ve performans düzeylerine göre gerilemeye neden olması
3. Deliryum veya diğer majör psikiyatrik bozukluklarla açıklanamaması
4. Bilişsel bozukluğun aşağıdaki durumların kombinasyonu ile tespit edilmesi
  - 1- Bilişsel bozuklukla ilgili anamnezin hastanın kendisinden veya kendisi hakkında bilgi verebilen bir yakınından alınması
  - 2- Objektif bilişsel değerlendirme (Yatak başı mental durum muayenesi veya nöropsikolojik test yapılması. Rutin anamnez alma ve yatak başı mental durum muayenesi güvenilir bir tanı koydurumuyor ise nöropsikolojik testler uygulanmalıdır.)
5. Bilişsel ve davranışsal bozukluk aşağıdaki alanlardan en az ikisini içermelidir:
  - 1- Yeni bir bilgi edinme veya yeni bir bilgiyi hatırlama yetisinde bozulma.
  - 2- Muhakemede, yargılamada ve karmaşık görevlerin yapılmasında bozulma.
  - 3- Görsel-uzaysal yetilerde bozulma
  - 4- Dil işlevlerinde bozulma
  - 5- Kişilik, davranış ve tavırlarda değişiklikler

▪ **Olası Alzheimer Hastalığı Demansı için NIA-AA Tanı Ölçütleri**

Demans için tarif edilen kriterlere ek olarak<sup>10</sup>

1. Sinsi başlangıç
2. Bilişsel yönden kötüye gidişe dair öykünün kesin bir şekilde bildirilmesi veya gözlenmesi
3. Anamnez veya muayenede ilk ve en belirgin bilişsel bozukluğun aşağıdaki kategorilerden birinde olduğunun tespit edilmesi
  - a. Bellek
  - b. Bellek dışı
    - Dil
    - Görsel-uzaysal ve
    - Yürütücü işlevler
4. Olası AH demansı tanısı aşağıdaki durumlar için kanıt bulunduğu konulmamalıdır:
  - a. Bilişsel bozulmanın başlangıcı veya kötüleşmesiyle zamansal olarak ilişkili olduğu anlaşılan önemli bir serebrovasküler olay, yaygın/birden çok enfarkt veya ileri düzeyde beyaz cevher hiperintensitesi yükü
  - b. LCD demansı temel özellikleri
  - c. bvFTD'nin belirgin özellikleri
  - d. PPA'nın belirgin özellikleri
  - e. Eş zamanlı başka bir aktif nörolojik hastalık, tıbbi eştanı veya bilişi önemli düzeyde etkileyebilecek ilaçların kullanımı

▪ **NIA-AA'ya Göre Hafif Bilişsel Bozukluk**

Aşağıdaki koşulların sağlanması durumunda NIA-AA'e göre hafif bilişsel bozukluk tanısı konulmaktadır:<sup>81</sup>

1. Bilişte değişime bağlı endişe
2. En az bir bilişsel alanda nesnel yöntemlerle bozukluk saptanması
3. İşlevsel yetilerde bağımsızlığın korunması
4. Demans kriterlerinin karşılanmamış olması

HBB, klinik ilerleyiş sırasında demans ile presemptomatik dönem arasında bir geçiş noktası olarak tanımlanmaktadır.

Bilişsel bozulma kişinin yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre beklenenden daha kötü performans göstermesi olarak tanımlanmıştır. Bozukluk, kişinin nöropsikolojik test puanlarının, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre daha önceden belirlenmiş norm değerlerinin kaç standart sapma (SS) altında olduğuna göre ifade edilir.

NIA-AA kılavuzlarında öne sürülen HBB temel klinik kriterlerinde, herhangi bir bilişsel alanı ölçen en az bir testten alınan puanlarının yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre düzeltilmiş ortalamalardan 1,0-1,5 SS'den daha düşük olmasının HBB hastaları için tipik olduğu belirtilmiştir. Bilişsel bozukluğu belleği ölçen testlerden birinde 1,5 SS'den daha fazla bozulma olması şeklinde tanımlayan daha katı nöropsikolojik tanımlar da mevcuttur.<sup>83</sup> Litreatürde, klinik uygulama ve araştırmalarda liberal yaklaşımın kullanılmasının yanlış pozitif HBB tanısının daha fazla konulmasına, katı yaklaşımın kullanılmasının ise aslında AH patolojisi olan HBB bireylerin atlanmasına neden olabileceği şeklindeki tartışma devam etmekte olup belirli bir kesme puanı üzerinde fikir birliği mevcut değildir.

#### ▪ NIA-AA'ya Göre Preklinik Alzheimer Hastalığı

NIA-AA AH'ye bağlı patolojik değişikliklerin başlamış olmasına rağmen bilişsel bozukluğun nesnel metodlarla saptanabilecek düzeye erişmediği durumları preklinik AH olarak tanımlamıştır.<sup>82</sup>

NIA-AA kılavuzları amiloidoza dair kanıtların amiloid PET ve BOS'tan A $\beta$ 1–42 ölçümüyle, nörodejenerasyona dair kanıtların in-vivo florodeoksiglukoz-PET, volümetrik MRG, BOS'tan tau ve fosforile tau (p-tau) ölçümüyle saptanabileceğini ifade etmiş ve prelinik AH'yi amiloidoz ve nörodejenerasyon kanıtlarına göre üç evreye ayırmıştır.<sup>82</sup>

**Tablo 2.4.** NIA-AA Kılavuzuna Göre Prelinik AH Evreleri<sup>82</sup>

Prelinik AH Evresi	A $\beta$ Yükünü Gösteren Belirteçlere Ait Kanıtlar (BOS veya PET)	Nöronal Hasarı Gösteren Belirteçlere Ait Kanıtlar (BOS-Tau, FDG-PET, MRG)	Silik Bilişsel Gerilemeyi Gösteren Kanıtlar
<b>Evre 1: Asemptomatik serebral amiloidoz</b>	Pozitif	Negatif	Negatif
<b>Evre 2: Asemptomatik amiloidoz + sonra gelişen nöronal hasar</b>	Pozitif	Pozitif	Negatif
<b>Evre 3: Amiloidoz + nöronal hasar + silik bilişsel gerileme</b>	Pozitif	Pozitif	Pozitif

Prelinik AH'nin ilk aşamalarında etkilenen bireyde klinik bir belirti olmaksızın serebral A $\beta$  birikimine dair kanıtlar (BOS-A $\beta$ 42, A $\beta$ -PET) saptanabilirken (evre 1 prelinik AH), hastalık ilerledikçe biriken amiloid plaklarına bağlı olarak nöronal hasar meydana gelir. Nöronal hasar biyobelirteçler ile tespit edilebilir: (i) artmış BOS-tau veya BOS-fosforile tau ölçümü, (ii) FDG-PET'te AH paternine uygun hipometabolizma gözlenmesi ve (iii) belirli anatomik bölgelerde (ör: lateral ve medial parietal, posterior singulat, lateral temporal korteks) kortikal incelleme/gri madde kaybı ve/veya volümetrik MRG'de hipokampal atrofi saptanması (evre 2 prelinik AH).<sup>82</sup> Hastalığın patolojik yükü arttıkça etkilenen kişide bilişsel alanlarda daha önceki performans düzeyine göre gerileme başlar; bu gerileme standardize nöropsikolojik testlerde tespit edilemeyecek düzeydedir ve *silik bilişsel gerileme* olarak adlandırılır (evre 3 prelinik AH). Bilişsel gerileme kişinin günlük yaşam aktivitelerini



etkilemeyecek düzeyde olmasına rağmen standardize testlerle tespit edilebilir düzeye ulaştığında *hafif bilişsel bozukluk* evresine geçilir.<sup>82</sup>



**Şekil 2.4.** NIA-AA'e Göre AH Sürekliliği. (Sperling ve ark., 2011'den alınmıştır.)<sup>82</sup>

## 2.4. Öznel Bilişsel Bozukluk

AH'nin ağır toplumsal maliyeti nedeniyle son yıllarda bu alandaki bilimsel yayınlar ve araştırmalara ayrılan maddi destekler katlanarak artmaktadır. Harcanan önemli çabalara rağmen AH'nin ilerleyişini durdurabilecek etkili tedavi yöntemleri geliştirilebilmiş değildir. Hastalık sürecinde bilişsel bozulmaya dair nesnel kanıtlar saptandıktan sonra başlanan tedavilerin etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalığı daha erken evrelerde tanımaya yardımcı olacak yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

AH ile uyumlu biyolojik değişiklikleri olan fakat bilişsel performansında standart testlerde bozulma saptanmayan (Bkz: Şekil 2.3.'te A noktasında bulunan kişi) bir kişinin, geçmiş bilişsel düzeyinden kötüye bir gidiş olduğunun farkında olabileceği fikri; *Öznel Bilişsel Bozukluk* kavramını ortaya çıkartmıştır.

Hastalığın bu evrede tespit edilmesi, ileride AH'ye bağlı demans gelişme riski bulunan kişilere tanının erken konulmasına fayda sağlayabilir.

#### 2.4.1. Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımı

ÖBB kavramı yaklaşık kırk yıl önce ilk defa kullanılmaya başlanmasına rağmen geçen süre içinde terminolojik olarak çeşitli tanımları içeren heterojen bir kavram haline gelmiştir.<sup>84</sup>

Yapılan ilk tanımlamanın ardından bireyin kendi bilişsel durumunda öncesine göre bozulma algılaması için literatürde, öznel bilişsel bozukluk (subjective cognitive impairment), öznel bellek zayıflaması (subjective memory decline) ve öznel bellek yakınmaları (subjective memory complaint) gibi farklı terimler kullanılmıştır.<sup>9, 85</sup>

ÖBB; nesnel nöropsikolojik bozulma tespit edilmemesine rağmen kişinin, günlük bilişsel performansında gerileme olduğuna dair öznel algısı olarak tanımlanmaktadır.<sup>8</sup> Diğer taraftan öznel bilişsel yakınmaların hangi yöntemle değerlendirileceği ve bilişsel bozulma olmadığının tespiti için standardize testlerde kesme noktasının nasıl belirleneceği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Çalışmaların bir kısmında öznel bilişsel yakınmalar kişinin bilişsel yakınmasının olup olmadığını soran tek bir soru ile değerlendirilirken<sup>86-88</sup>, bir kısmında bilişsel yakınmalarla ilgili ölçekler<sup>89-91</sup> kullanılmaktadır. 2015 yılında “Subjective Cognitive Decline Initiative Working Group” (SCD-I) tarafından yapılan bir araştırmada 19 çalışma sistematik olarak bilişsel öz-bildirim maddeleri açısından karşılaştırılmış, incelenen araştırmalarda 34 farklı öz-bildirim ölçeği ve 640 bilişsel öz-bildirim maddesinin kullanıldığı saptanmıştır.<sup>9</sup>

Bilişsel yakınması olan fakat günlük yaşam aktiviteleri etkilenmemiş bireyler; standardize bilişsel testlerde yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre normal performans göstermeleri durumunda ÖBB, objektif bozulma tespit edilmesi durumunda HBB olarak sınıflandırılmaktadırlar. Pratikte ise ÖBB ve HBB arasındaki bu sınır bu kadar net değildir. Literatürde bilişsel testlerde bozulma için “liberal” veya “sınırlayıcı” tanımlamalar mevcuttur. “Liberal kriterler”e göre bilişsel bozukluğun varlığından söz

edebilmek için herhangi bir bilişsel alanı ölçen bir testte 1 SS'den daha fazla bozulma olması, "Sınırlayıcı kriterler"e göre ise bellek testlerinden birinde en az 1,5 SS'den daha fazla bozulma olması gerekmektedir.<sup>92</sup>

ÖBB'nin sıklığı sağlıklı erişkin popülasyonda oldukça yüksektir.<sup>93, 94</sup> ÖBB; AH'nin prelinik bir göstergesi olabileceği gibi başka psikiyatrik ve nörolojik bozukluklara, dahili hastalıklara, ilaç ve madde kullanımına bağlı da ortaya çıkabilmektedir.<sup>6</sup>

ÖBB için kavramsal bir çerçeve oluşturmak ve araştırma ölçütlerini belirlemek amacıyla 2012 yılında uluslararası bir konsorsiyum olan SCD-I grubu bir araya gelmiştir. SCD-I 2014 yılında HBB öncesi dönemde görülen ÖBB için operasyonel ölçütler belirlemiş ve ÖBB'nin AH'ye bağlı olma ihtimalini kuvvetlendiren durumları "ÖBB+" (SCD-Plus/ ÖBB-Artı) kriterleri olarak tanımlamıştır.

**Tablo 2.5.** Hafif Bilişsel Bozukluk Öncesi Öznel Bilişsel Bozukluk için Araştırma Ölçütleri

<p>1. Akut bir olayla ilişkisiz olarak daha önceki normal durumu ile kıyasladığında kişinin bilişsel yetisinde öznel olarak sürekli bir bozulma deneyimlemesi</p> <p>2. HBB veya prodromal AH'yi sınıflandırmak için kullanılan standardize bilişsel testlerde yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre normal performans göstermesi</p> <p>1 ve 2 mevcut olmalı</p> <p>Dışlama ölçütleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hafif bilişsel bozukluk, prodromal AH veya demans</li> <li>• Psikiyatrik veya nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı ile açıklanabilir olma</li> </ul>
--

### 2.4.2. Öznel Bilişsel Bozukluk-Artı (ÖBB+) Ölçütleri

ÖBB'si olan bireylerde prelinik AH gelişme riskini arttırdığı ölçütler şunlardır:<sup>8</sup>

- Diğer bilişsel alanlardan ziyade bellekte öznel bozulma
- ÖBB'nin son 5 yıl içinde başlamış olması
- ÖBB'nin 60 yaşında veya daha sonra başlaması
- ÖBB ile ilgili endişe
- Performansının aynı yaş grubundaki diğer bireylere göre daha kötü olduğunu düşünme

Ulaşılabilir veya elde edilmesi mümkün ise;

- Bilgi verenin bilişsel bozulmayı teyid etmesi
- APOE ε4 genotip varlığı
- AH için biyomarker kanıtı

### Bilişin Diğer Alanlarında Değil Bellekte Gerileme Olması

SCD-I grubu AH'nin ilk belirtisinin her zaman bellekte bozulma olmaması nedeniyle "öznel bellek bozukluğu" yerine "öznel bilişsel bozukluk" teriminin kullanılmasını önermektedir.<sup>8</sup> Diğer taraftan prelinik AH ile en kuvvetli ilişkinin bellek işlevleri ile gösterilmiş olması nedeniyle; kişinin diğer bilişsel alanlardansa bellek alanında yakınmasının bulunması ÖBB+ ölçütü olarak kabul edilmiştir.<sup>8</sup>

### Öznel Bilişsel Bozukluğun Son 5 Yılda Başlamış Olması

- i. Treves ve arkadaşları tarafından yapılan ve bulguları 2005 yılında yayınlanan bir araştırmada bellek alanıyla sınırlı ÖBB'si bulunan 211 katılımcı 3 yıl boyunca izlenmiştir. Araştırma sonucunda demansa ilerleyen kişilerde bellek yakınmalarının süresinin ilerlemeyenlere göre daha kısa olduğu bulunmuştur.<sup>95</sup>

- ii. 2013 yılında Chary ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir diğer çalışmada eğitim düzeyi ve bilişsel faktörlerin demansa ilerleyiş ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla öznel bellek yakınmalarıyla ilgili bir ölçek, Mini Mental Test, günlük yaşam aktiviteleri ölçeği ve nöropsikolojik test puanlarından elde edilen bir kompozit skor oluşturulmuştur. Bu skorun özellikle daha iyi eğitilmiş kişilerde 3 yıl içinde demansa ilerleme riskini, 10 yıl içinde ilerleme riskine göre daha iyi öngördüğü tespit edilmiştir.<sup>96</sup>

SCD-I grubu yukarıda sıralanan kanıtlara dayanarak ÖBB'nin son 5 yıl içinde başlamasını ÖBB+ ölçütlerini olarak belirlemesine rağmen literatürde aksi yönde kanıtlar da bulunmaktadır.

Mitchell ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları meta-analize öznel bellek yakınmalarının değerlendirildiği izlem çalışmaları dahil edilmiştir.<sup>97</sup> Analizin sonuçlarına göre öznel bellek yakınması bulunan bireylerin yılda %6,6'sı HBB evresine ilerlemektedir. Bu bulgu öznel bellek yakınmalarının NPT'ler ile saptanır düzeye erişmeden 15 yıl kadar önce başlayabileceğini göstermektedir.<sup>97</sup> Literatürde ÖBB'nin başlangıcından HBB'ye kadar geçen süreyle ilgili benzer kanıtlar bulunmaktadır.<sup>98,99</sup> Bu bulgulara göre ÖBB'si bulunan bireylerden üçte birinden daha azının bilişsel yakınmalarının başlangıcından 5 yıl içinde HBB evresine ilerlediği sonucu çıkarılabilir. Hollanda'da bir tıbbi merkeze başvuran ÖBB'si bulunan kişilerin katılımıyla oluşturulan SCIENCE kohortunun 2018 yılında yayınlanan ilk bulguları da bu ÖBB+ ölçütlerinin prelinik AH ile ilişkisi olmadığını göstermiştir.<sup>100</sup>

### **Öznel Bilişsel Bozukluğun 60 Yaşında veya Daha Sonra Başlaması**

Bilişsel bozulma; AH sürekliliğinde nöronal hasarla ilişkili olarak meydana gelmektedir. AH ile ilişkili nörodejenerasyon ise daha yaygın olarak orta yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Önerilen kesme noktası bu yaş grubunda başlayan öznel bilişsel yakınmaların prelinik AH ile ilişkili olabileceği fikrine dayanılarak belirlenmiştir.<sup>8</sup> SCIENCE kohortunun erken dönem bulguları bu fikirle uyumlu sonuçlar göstermektedir.<sup>100</sup> Diğer taraftan bilişsel performansında nesnel testler ile bozulma saptanmayan 80 yaşında bir kişideki bilişsel yakınmalar, 70 yaşında bir kişiye göre

AH için daha az özgül olabilir.<sup>101</sup> Bu nedenle SCD-I grubu tarafından yakın zamanda yayımlanan bir kılavuzda başlangıç yaşı için en düşük değerdense, optimal bir aralığın belirlenmesine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.<sup>102</sup>

### **Öznel Bilişsel Bozukluk ile İlgili Endişe Ve Performansının Aynı Yaş Grubundaki Diğer Bireylere Göre Daha Kötü Olduğunu Düşünme**

Bilişsel performansında yaşla ilişkili değişiklikler meydana gelen bir kişi eski performans durumuna göre bilişsel bir bozulma algılayabilir. Bu durumu AH'ye bağlı ÖBB'den ayırt edebilmek için (a) kişinin algıladığı bilişsel bozulmadan endişe etmesi ve (b) yaşlarına göre bilişsel performansının daha kötü olduğunu düşünmesi ÖBB+ ölçütleri olarak belirlenmiştir<sup>8</sup>. Almanya'da yürütülen Aging, Cognition and Dementia araştırmasında elde edilen bulgular ÖBB nedeniyle endişe duyan bireylerin demansa ilerleme riskinin endişe duymayanlara göre 2 kat, sağlıklı kontrollere göre 4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir.<sup>103</sup>

### **Bilgi Veren Bilişsel Bozulmayı Teyit Etmesi**

Bilişsel bozulma olup olmadığının bireyin yakınları tarafından teyit edilmesi ÖBB tanımı için şart olmamakla birlikte; AH demans riskini artıran bir özellik olduğu öne sürülmüştür.<sup>8</sup> Yapılan çalışmalarda da değerlendirilen kişinin yakınlarından alınan bilgilerin yaşlılarda ÖBB durumunda AH gelişme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>104-106</sup>

### **APOE ε4 Genotipi Varlığı**

APOE geninde ε4 alleli bulundurmak ÖBB olup olmamasından bağımsız olarak AH'ye bağlı demans riskini artırmaktadır. Bu ölçüt; ÖBB'si olan kişilerde olmayanlara göre APOE ε4 allelinin daha fazla tespit edildiği, APOE ε4 genotipinin AH ile ilişkili biyobelirteç değişiklikleri ile ilişkili olduğu ve nesnel bilişsel bozulma riskini artırdığı yönündeki kanıtlara dayanarak belirlenmiştir.<sup>8</sup>

### 2.4.3. Öznel Bilişsel Bozuklukta Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri

SCD-I grubunun önerdiği HBB öncesi ÖBB araştırma ölçütlerine uygun olarak belirlenmiş ÖBB gruplarıyla yapılan görüntüleme çalışmalarında elde edilen bulgular tablo 2.6 ve tablo 2.7’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.6.** Öznel Bilişsel Bozuklukla İlgili Kesitsel Çalışmalarda Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Çalışma	Katılımcılar	Bulgular
Meiberth ve ark., 2015 <sup>107</sup>	Öznel bellek bozukluğu (n=41), SK (n=69)	Sol EK kk: ÖBB<SK
Perrotin ve ark., 2015 <sup>91</sup>	ÖBB (n=17), AD (n=21), SK (n=40)	HK h, CA1 h ve subikulum h: AD<ÖBB<SK
Eliassen ve ark., 2017 <sup>108</sup>	ÖBB (n=38), HBB (n=78),	EK kk: HBB<ÖBB<SK
Ryu ve ark., 2017 <sup>109</sup>	Öznel bellek bozukluğu (n=18), SK (n=27)	EK kk: ÖBB<SK, HK h: ÖBB=SK
Fan ve ark., 2018 <sup>110</sup>	ÖBB (n=43), HBB (n=44), SK (n=34)	PHK, PRK, sol EK kk: ÖBB<SK HK h: ÖBB=SK
Yue ve ark., 2018 <sup>111</sup>	ÖBB (n=111), HBB (n=30), SK (n=67)	Sağ HK h ve sağ amigdala h: ÖBB<SK Amigdalada sol>sağ asimetrisi: ÖBB<SK

EK: entorhinal korteks, HK: hipokampus, PHK: parahipokampus, PRK: perirhinal korteks, SK: Sağlıklı kontrol, ÖBB: Öznel bilişsel bozukluk, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AD: Alzheimer demansı, h: hacim, kk: kortikal kalınlık

**Tablo 2.7.** Öznel Bilişsel Bozuklukla İlgili Uzunlamasına Çalışmalarda Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Çalışma	Katılımcılar ve izlem süresi	Klinik Olarak İlerleyiş Gösteren Katılımcılar	Klinik Olarak İlerleyiş ile İlişkili Faktörler
Verfaillle ve ark., 2016 <sup>112</sup>	ÖBB (n=302)	49 (%16) kişide klinik ilerleyiş; HBB (n=32), AD (n=9), AD dışı demans (n=8)	<p>İlerleyiş ile ilişkili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ İleri yaş,</li> <li>▪ APOE ε4 pozitifliği,</li> <li>▪ Düşük BOS Aβ ve yüksek tau,</li> <li>▪ Düşük toplam beyin h,</li> <li>▪ Düşük HK h,</li> <li>▪ Angular, supramarginal, superior parietal, prekuneus, superior frontal, temporal pol ve medial temporal girusta kortikal inceleme</li> <li>▪ AD'ye özgü kortikal inceleme</li> </ul> <p>Belirli bir hipotez olmaksızın yapılan karşılaştırma analizinde ilerleme gösteren ve göstermeyen grup arasında fark bulunan bölgeler: Sol anterior lingual korteks, sol supramarginal korteks, superior parietal korteks, prekuneus, sağ PHK, kuneus, medial temporal ve postsentral girus</p>
Verfaillle ve ark., 2018 <sup>113</sup>	ÖBB (n=233)	HBB (n=29), olası AD (n=3), FTD (n=3), VaD (n=2)	Temporal, frontal ve oksipital kortekste incelik, ilerleyiş ile ilişkili

HK: hipokampus, PHK: parahipokampus, SK: Sağlıklı kontrol, ÖBB: Öznel bilişsel bozukluk, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AD: Alzheimer demansı, VaD: Vasküler demans, FTD: Frontotemporal demans, h: hacim



## 2.5. AMAÇ

### 2.5.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada ana amaç; farklı ÖBB tanımları için AH morfolojik belirteçlerinin fark gösterip göstermediğini tespit etmektir.

Araştırma için belirlenen özgül amaçlar;

- Öznel bellek yakınmalar tek bir soruyla veya geçerli bir ölçek ile değerlendirildiğinde AH ile ilişkili nörogörüntüleme bulgularının gruplar arasında nasıl farklılaştığını değerlendirmek,
- Objektif bilişsel bozulmanın değerlendirilmesinde bilişsel tarama testleri veya standardize nöropsikolojik testler kullanılması durumunda AH ile ilişkili nörogörüntüleme bulgularının gruplar arasında nasıl farklılaştığını değerlendirmek,
- ÖBB+ ölçütlerinin bulunması veya bulunmaması durumunda AH ile ilişkili nörogörüntüleme ve nöropsikolojik bulguların gruplar arasında nasıl farklılaştığını değerlendirmek,
- ÖBB'ye neden olabilecek psikiyatrik/nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı gibi dışlama ölçütlerinin kullanılması veya kullanılmaması durumunda AH ile ilişkili nörogörüntüleme bulgularının gruplar arasında nasıl farklılaştığını değerlendirmektir.

### 2.5.2. Araştırmanın Soruları

- Öznel bellek yakınmalarının tek bir soru yerine geçerli bir ölçek ile değerlendirilmesiyle konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tek Soru x Ölçek)

- Nesnel bilişsel bozukluk bilişsel tarama testleri yerine nöropsikolojik testler ile değerlendirildiğinde konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tarama x NPT)
- ÖBB tanısı konulan bireylerde ÖBB+ ölçütleri AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tek Soru x ÖBB+)
- Bellek yakınmalarına neden olabilecek psikiyatrik/nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı gibi durumlar dışlanarak konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Kısıtlayıcı x Geniş)

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

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

Tez çalışmasının evrenini 2016-2018 yılları arasında yürütülen “Demans İçin Yaygın Kullanılabilecek Bir Tarama Testinin Standardizasyonu, Bazı Çevresel Risk Etmenlerinin Tespiti ve Biyolojik Belirteçlerin Araştırılması” Projesi kapsamında değerlendirilen 550 kişi oluşturmuştur. Bu çalışmada Ankara’da aile sağlığı merkezleri üzerinden yaş gruplarına göre tabakalandırma uygulanarak ulaşılan.<sup>116</sup> ve Psikiyatri polikliniğine unutkanlık şikayeti ile başvuran 55 yaş ve üzeri bireyler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Nöroloji poliniklerinde demans ve ilişkili tanılar açısından değerlendirilmişlerdir. Söz konusu çalışmada tüm katılımcılara psikiyatrik ve nörolojik muayene ve nöropsikolojik test bataryası uygulanmış, demans için ilk basamakta önerilen kan tetkikleri ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi yapılmıştır. Yapılan tetkiklerin bütünü Tablo 3.1’de görülebilir. İlerleyen bölümlerde tez çalışması ile ilişkili ölçekler ve değerlendirmelerden ayrıntılı olarak bahsedilecektir. Araştırma için tanımlayıcı, gözlemsel ve kesitsel bir desen kullanılmıştır.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiş ve onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: GO 18/910-23). Araştırmada kullanılan bilgilendirilmiş olur formları Ek-1 olarak sunulmuştur. Verilerden elde edilen sonuçlar daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

**Tablo 3.1.** Klinik Değerlendirmede Kullanılan Gereçler

Uygulama*	Notlar
Nörolojik ve Psikiyatrik Değerlendirme	Seçilmiş hastalara Nöropsikiyatrik Envanter, Enstrümental/ Temel Günlük yaşam aktiviteleri ölçeği
Nöropsikolojik Test Bataryası	SBST, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sayı Dizileri Testi, Sözel ve Semantik Akıcılık Testleri, Saat Çizme Testi
MR Görüntüleme	Beyin görüntüleme; T1, T2, T2-FLAIR, DWI, SWI sekansları
Kan Tetkikleri	Tam kan sayımı, elektrolit paneli, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin, glukoz, vitamin B12, folik asit, vitamin D, tirotropin

\*Kullanılan gereçlerle ilgili detaylı bilgi bölüm 3.3'te verilmiştir.

### 3.2. Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlama Ölçütleri

Kabul edilme ölçütleri:

- i. 55 yaşın üstünde olmak
- ii. Unutkanlık ile ilişkili yakınma olması
- iii. Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermek

Dışlama ölçütleri:

- i. Modifiye Mini Mental Test toplam puanının yaş, cinsiyet ve eğitim süresine göre belirlenmiş norm değerlerine göre 1,5 SS'den daha düşük olması
- ii. Klinik değerlendirme sonucunda demans tanısı konulmuş olması
- iii. Herhangi bir nedenle kortikal/subkortikal beyin hacimleri ve kortikal kalınlık ölçümüne uyumlu manyetik rezonans görüntülerinin elde edilememiş olması
- iv. Katılımcının aydınlatılmış onamını çekmesi

### 3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

#### 3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından düzenlenmiş; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek gibi sosyodemografik bilgileri içeren sosyodemografik bilgi formu kullanılmıştır. Kullanılan sosyodemografik form Ek-2’de sunulmuştur.

#### 3.3.2. Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA, Subjective Memory Complaints Questionnaire)

Öznel Bellek Yakınmaları Anketi, bellek ile ilgili yakınmaların standardize bir yöntem ile değerlendirilmesi için Youn ve arkadaşları tarafından 2009 yılında geliştirilen bir ankettir<sup>117</sup>. Genel ve günlük bellek ile ilgili sorular içermekte, toplam 14 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Türkçe formunun psikometrik özellikleri Özel-Kızıl ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır.<sup>118</sup> Türkçe formda HBB tanısı için kesme değeri 4,5 alındığında anketin duyarlılığı %80, özgülüğü ise %66 olarak bulunmuştur.

Bu anket araştırmada katılımcı gruplarının uygun tanısal kategorizasyonunu sağlamak amacıyla öznel bellek yakınmalarının standardize şekilde tespit edilebilmesi için kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan Öznel Bellek Yakınmaları Anketi Ek-3’te sunulmuştur.

#### 3.3.3. Biļişsel Yakınmaları Değerlendirme Formu

Araştırmacılar tarafından;

- i. ÖBYA’da yer almayan bellek yakınmalarının ölçülmeyen bellek yakınmalarının süresi, sıklığı, ilerleyiş gösterip göstermediği, katılımcının bu

yakınmalar nedeniyle endişe duyup duymadığı, bir sağlık kurumuna yardım amacıyla başvurup vurmadığı veya başvurmayı düşünüp düşünmediği bilgilerine ek olarak,

- ii. Bellek dışı yakınmaların bulunup bulunmadığı ve bulunuyorsa özelliklerini tespit etmek amacıyla düzenlenmiş ve araştırmada kullanılmıştır.

Bilişsel Yakınmaları Değerlendirme Formu Ek-4'te gösterilmiştir.

### **3.3.4. Klinik Değerlendirme Formu**

Katılımcıların;

- i. Hipertiroidi, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme ve Tip 2 diabetes mellitus gibi dahili hastalık öyküleri, kullandıkları ilaçlar, AH dışındaki nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabilecek belirtileri ve soygeçmiş bilgilerini tespit etmek ve
- ii. Ruhsal durum muayenelerini, fizik muayenelerini ve nörolojik muayenelerini not etmek amacıyla araştırmacılar tarafından düzenlenmiştir.

Klinik Değerlendirme Formu Ek-5'te sunulmuştur.

### **3.3.5. Nöropsikolojik Testler**

#### **Modifiye Mini Mental Test**

Modifiye-Mini-Mental Test (3MS), 1987 yılında Teng ve Chui tarafından geliştirilmiş ve 1996 yılında revizyonu yapılmış olan bir bilişsel tarama testidir.<sup>119</sup> Türkçe çevirisi, standardizasyonu ve psikometrik özelliklerinin tespit edilmesi çalışmaları halihazırda “Demans İçin Yaygın Kullanılabilecek Bir Tarama Testinin Standardizasyonu, Bazı Çevresel Risk Etmenlerinin Tespiti ve Biyolojik Belirteçlerin Araştırılması” isimli Proje kapsamında Ayhan ve arkadaşları tarafından yürütülmektedir.<sup>116</sup> 3MS için standardizasyon verileri hem eğitimsiz hem eğitimli

kişiler için toplanmış olup yayın aşamasındadır. 3MS'in bu tez çalışmasında kullanılmasının nedeni Türkiye toplumu için genellenebilecek norm verilerinin olduğu tek tarama testi olmasıdır. Eğitimliler için hazırlanan 3MS formu Ek-6'da, eğitimsizler için hazırlanan form Ek-7'de gösterilmiştir.

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

Normatif veri, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 1992 yılında Öktem tarafından yapılmıştır.<sup>120</sup> Test ile kişinin anlık belleği, öğrenme süreci, hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleri gibi parametreler ayırt edilebilir.

Test formları on beşer kelimededen oluşur. On beş kelime katılımcıya okunduktan sonra aklında kalan kelimeleri ipucu olmaksızın söylemesi istenir. Doğru yanıt sayısı ile "Anlık Bellek Skoru" hesaplanır. Kelime listesi katılımcıya toplamda onar kez okunur ve her defasında katılımcının aklında kalan kelimelerin tümünü söylemesi istenir. Doğru yanıtların toplamı ile kelime listesi için toplam öğrenme puanı elde edilir. Testteki kelimeler onar defa okunduktan kırk dakika sonra katılımcıdan listede bulunan kelimeleri hatırlaması istenir. Bu yöntem ile deneğin uzun süreli bellek (USB) puanları hesaplanır: (1) kendiliğinden hatırlama boyutu, (2) tanıma boyutu, (3) toplam hatırlama boyutu, (4) hatırlama yanlışı boyutu ve (5) yanlışı tanıma boyutu. Bu boyutlardan toplam hatırlama boyutu uzun süreli bellek için temel kullanılan parametredir (Bkz. Ek-8).

### **İz Sürme Testi**

İlk olarak 1944 yılında Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından "Army Individual Test Battery"nin bir parçası olarak geliştirilen test daha sonra "Halstead-Reitan Battery" içine dahil edilerek klinik kullanıma sokulmuştur.<sup>121</sup> Türk yetişkin ve yaşlı örnekleminde yapılan standardizasyon çalışması 2007 yılında yayınlanmıştır.<sup>122</sup> Çalışma belleği, görsel arama, karmaşık görsel tarama, dikkat ve hıza bağlı motor işlevler, işleme hızı, çeviklik planlama, sıralama becerisi, problem çözme, görsel-motor izleme, görsel uzaysal işlevler, görsel-kavramsal beceriler, bilişsel esneklik, zihinsel esneklik, set değiştirme ve tepki ketlemesi gibi yürütücü bilişsel işlevleri ölçmek için kullanılır. İST A ve B olmak üzere iki bölümden oluşur. İST A bölümünde katılımcının boş bir sayfada dağınık olarak yerleşmiş ve

numaralandırılmış 25 daireyi numara sırasına göre çizgiler çizerek birleştirmesi istenir. B formunda ise dairelerin içinde rakamlar ve harfler bulunur. Katılımcının değişimli olarak bir harf bir rakam sırasıyla daireleri birleştirmesi istenir. İST A ve B formunda katılımcının formu tamamlama süreleri ve hata sayıları kaydedilir (Bkz. Ek-9-10). Çalışmamızda tamamlama süreleri esas alınarak değerlendirme yapılmıştır.

### **Stroop Testi**

J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel testtir.<sup>123, 124</sup> Seçici dikkat, odaklanmış dikkat, tepki önleme (response inhibition), bozucu etkilere direnç gösterebilme (interference control), bilgi işleme hızı ve değişen talepler doğrultusunda algı hedeflerini değiştirebilme gibi yürütücü bilişsel becerileri ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Türk kültürüne standardizasyonu 1999 yılında yayınlanmıştır.<sup>124</sup> Stroop testi beş bölümden oluşmaktadır. Her bir bölümde katılımcıya birer kart verilerek Bölüm 1'de beyaz bir zemin üzerine siyah renkle yazılmış renk isimleri bulunan bir kart katılımcıya verilir ve katılımcının kart üzerinde bulunan isimleri okuması istenir. Bölüm 2'de kullanılan kartta farklı renklerle basılmış renk isimleri bulunur. Renk isimleri ve kelimenin basımında kullanılan renk birbirinden farklıdır. Katılımcıdan kartta bulunan kelimeleri (renk isimleri) okuması istenir. Bölüm 3'te ise katılımcıya farklı renklerde basılmış dairelerin bulunduğu bir kart verilir. Katılımcıdan dairelerin renklerini sırasıyla söylemesi beklenir. Bölüm 4'te farklı renkli mürekkeplerle basılmış nötr kelimeler (renk ismi olmayan kelimeler) bulunan bir kart kullanılır. Katılımcıdan kelimelerin basıldığı mürekkep renklerini sırasıyla söylemesi istenir. Bölüm 5'te ise Bölüm 2'de kullanılan kart katılımcıya verilir fakat bu sefer katılımcının kelimeleri okuması değil kelimelerin basıldığı renkleri sırasıyla söylemesi beklenir. Her bir bölüm için tamamlama süresi, hata ve düzeltme puanları kaydedilir (Bkz. Ek-11). Çalışmamızda Stroop 5 tamamlama süresi kullanılmıştır.

### **Wechsler Zekâ Testi – Sayı Dizisi Alt Ölçeği**

Wechsler Ölçekleri ilk olarak 1939 yılında geliştirilmiş olup 1946 yılında Wechsler-Bellevue II ismiyle yayınlanmıştır. Ölçek daha sonra 1955'te WAIS, 1981'de WAIS-R, 1992'de WAIS-III ve 2008 yılında WAIS-IV olarak yeniden



düzenlenmiştir.<sup>125</sup> Ölçeğin sözel ve performans bölümleri altında 11 farklı alt ölçeği mevcuttur.<sup>125</sup> Araştırmada WAIS-R testinin sayı dizisi alt ölçeği katılımcıların basit ve kompleks dikkat performanslarını değerlendirmek için kullanılmıştır (Bkz. Ek-12).

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

Sözel akıcılık kişinin dağarcığından kelime arama ve çağırma stratejilerini belirleyebilme becerisidir. Test sırasında katılımcıdan kısıtlı bir zamanda üretebildiği kadar fazla kelime üretmesi istenir. Fonemik akıcılık testinde üretilecek kelimelerin belirli harflerle başlaması (S, A ve Z harfleri gibi), semantik akıcılık testinde ise katı belirlenen bir kategoriye ait olması (insan isimleri, hayvan türleri gibi) koşulu getirilir. Fonemik akıcılık testi sırasında sözcük dağarcığından uygun kelimelerin bulunması ve çağırılması şeklinde bir strateji izlenirken, semantik akıcılıkta ise kavramların ait olduğu alt kategorilere göre bir arama ve geri çağırma stratejisi izlenir. Sözel akıcılık testleri ile kişinin verilen süre içinde üretebildiği kelime sayısına göre, sözcük ve kavram temsilleri ile yürütücü işlevleri değerlendirilir<sup>126</sup> (Bkz. Ek-13). Çalışmamızda kullanılan akıcılık testleri normları yayım aşamasındadır ve yazarın cömert izni ile kullanılmıştır (Aki, kişisel iletişim).

## **3.4. Uygulama**

Araştırmanın veri toplama süreci dört aşamada gerçekleştirilmiştir:

- i. Yüz-yüze klinik değerlendirme aşaması
- ii. Nöropsikolojik testlerin uygulanması
- iii. Kan numunelerinin alınması ve laboratuvar incelemesi
- iv. Beyin MRG yapılması ve elde edilen görüntülerin işlenmesi

### **3.4.1. Yüz-Yüze Klinik Değerlendirme Aşaması**

Araştırmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan ve araştırmaya katılmak için aydınlatılmış onam veren kişiler Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğinde

psikiyatrik ve nörolojik yönden muayene edilmiş, bilişsel yakınmalar hakkında detaylı öykü alınmış; özgeçmiş, halen kullanılan ilaçlar ve soygeçmiş bilgilerini içerecek şekilde klinik değerlendirme yapılmıştır.

Nöroloji polikliniğinde değerlendirilen katılımcılara, muayene eden nöroloji hekiminin katılımcıda herhangi bir psikiyatrik bozukluğun olduğu düşündüğünde ve psikiyatri polikliniğinde muayene edilen hastaların tümüne bir psikiyatri hekimi tarafından psikiyatrik muayene uygulanmıştır.

Psikiyatrik muayenede DSM-5'e göre majör depresif bozukluk, panik bozukluğu, agorafobi ve yaygın anksiyete bozukluğu belirtilerinin bulunup bulunmadığı tanıdan bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

İmkân olduğunda katılımcı yakınlarından bilgiler teyit edilmiştir.

Tüm hastalarda kognitif bozukluklar açısından tanılar, Psikiyatri ve Nöroloji Anabilim Dalından uzman öğretim üyesi araştırmacılar tarafından konsensüs tanısı olarak konmuştur.

Katılımcılar ve katılımcıların hakkında bilgi veren yakınları ile yapılan yüz-yüze görüşmede yapılan işlemler ve alınan bilgiler maddelenmiş halde sıralanabilir:

- i. Sosyodemografik Bilgiler
- ii. Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA)
- iii. Bellek dışı bilişsel yakınmaların tespiti
- iv. Temel ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri

Bu aşamada elde edilen; ÖBYA toplam puanı, karşılanan ÖBB+ ölçütleri, bilişsel yakınmalarının başlangıç yaşı ve ilerleyişi, depresyon veya anksiyete bozukluğu belirtileri, bilişsel performansı etkileyebilecek hipotiroidi, kafa travması ve vasküler bozukluk eş tanıları (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve diabetes mellitus tip2), demans ile ilgili aile öyküsü şeklindeki veriler araştırmanın bağımsız değişkenleri olarak belirlenmiştir.

### 3.4.2. Nöropsikolojik Testlerin Uygulanması

Nöropsikolojik testlerden yukarıda detaylı olarak bahsedilmişti. Değerlendirilen bilişsel alanlar ve bu alanlarla ilişkili nöropsikolojik testler Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** Değerlendirilen Bilişsel Alanlar ve Kullanılan Nöropsikolojik Testler

Bellek	Dikkat	İşleme hızı	Dil	Yürütücü işlevler	Görsel-uzaysal beceriler
SBST toplam hatırlama	WAIS-İleri sayı dizisi	İST-A	Sözel Akıcılık Testi- S, A, Z harfleri	İST-B	Saat çizme
	WAIS-Geri sayı dizisi		Semantik Akıcılık Testi- İnsan ve Hayvan kategorileri	Stroop testi 5. Bölüm	

Türk toplumunda eğitim süresi beş yıldan daha az olan kişiler için norm değerleri bulunmadığından Stroop Testi eğitim süresi beş yıldan az olan kişilere uygulanmamıştır. Okuma-yazma bildiği halde rakamları bilmeyen kişilere İST B formu, okuma-yazması olmayan kişilere ise İST-A ve B formu uygulanamamıştır.

### 3.4.3. Kan Numunelerinin Alınması ve Laboratuvar İncelemesi

Bilişsel bozulmaya neden olabilecek nedenlerin değerlendirilebilmesi amacıyla katılımcılardan; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, plazma tirotropin (TSH), serum vitamin B12, 25-hidroksi vitamin D ve folik asit düzeylerinin tespit edilmesi için kan numunesi alınmıştır. Alınan numuneler Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında tetkik edilmiştir.

Ölçülen serum B12 vitamini, 25-hidroksi vitamin D, folik asit düzeyleri ve plazma TSH düzeyi araştırmanın diğer bağımsız değişkenleri olarak belirlenmiştir (Bkz. Tablo 3.4).

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

Katılımcıların yapısal MR görüntüleme tetkikleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Merkez Radyoloji Bölümünde yapılmıştır. MR görüntüleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayça Karaosmanoğlu'nun denetiminde, 1,5 Tesla MRG tarayıcı (Symphony; Siemens Medical Systems, Almanya) ile elde edilmiştir. T1 ağırlıklı 3D magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sekansı ile elde edilen görüntüler otomatize kortikal kalınlık ve kortikal/subkortikal bölgelerde hacim ölçümü için kullanılmıştır. T1 MPRAGE sekanslı görüntülerin parametreleri şu şekildedir: TR= 1800 ms; TE= 3,57 ms; flip açısı 15 derece; matrix= 192x256; kesit kalınlığı = 1.0 mm; FOV= 180x240 mm.

Elde edilen DICOM formatındaki T1-MPRAGE görüntüleri, ücretsiz olarak erişilebilen Freesurfer görüntü işleme yazılımının 6.0 sürümü (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) kullanılarak aşağıda sıralanan ön-işleme ve işleme aşamalarından geçirilmiştir:

- i. Görüntüler üzerinde hareket düzeltme ve ortalama işlemleri <sup>127</sup>
- ii. Beyin dışı dokunun uzaklaştırılması <sup>128</sup>
- iii. Otomatize Talairach transformasyonu
- iv. Subkortikal beyaz cevher ve derin gri cevher yapılarının segmentasyonu <sup>129, 130</sup>
- v. İntensite normalizasyonu <sup>131</sup>
- vi. Otomatize topolojik düzeltme <sup>132, 133</sup>
- vii. İntensite değişiminin en fazla olduğu yerde diğer doku bölümüne geçildiğini tespit ederek gri cevher – beyaz cevher ve gri cevher -BOS

- sınırlarını en uygun şekilde yerleştirmek için intensite değişimlerini takip eden yüzey deformasyonu <sup>134-136</sup>
- viii. Katılımcılar arası kortikal geometriyi eşleştirebilmek için kortikal yüzeyin şişirilmesi ve kortikal katlantı paternlerine uygun biçimde küresel bir atlasa yerleştirilmesi <sup>137, 138</sup>
  - ix. Serebral korteksin giral ve sulkal yapılara göre parselasyonu <sup>139, 140</sup>
  - x. Daha önce in-vivo ve ex-vivo araştırma verileri ile hazırlanmış bir hipokampal formasyon atlası kullanılarak hipokampusun alt alanlarına segmente edilmesi <sup>141</sup>

Görüntü işleme aşamaları iki farklı bilgisayarda yapılmış olup bu bilgisayarlar marka, model, donanım özellikleri ve işletim sistemleri açısından farklılık göstermemektedir (Apple, Macbook Air, 2017, 1,8 GHz Intel Core i5 işlemci, 8 GB 1600 MHz DDR3 bellek, Intel HD Graphics 6000 1536 MB ekran kartı ve macOS High Sierra işletim sistemi v10.13.6).

#### **3.4.5. AH ile İlişkili Morfolojik Belirteçlerin Belirlenmesi**

Bağımlı değişkenlerin seçimi için literatür bilgilerinden yararlanılarak Alzheimer hastalığının farklı evreleri ile uyumlu ilgi alanları (region of interest, ROI) belirlenmiştir. Değerlendirmede kortikal kalınlık, gri cevher hacimleri ve hipokampus hacimlerinin hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt ettiği dikkat çekmiştir. Buna göre belirlenen belirteçler şu şekildedir:

#### **Alzheimer Hastalığının Kortikal İmzası**

Literatürde ilk defa Dickerson ve ark. tarafından 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada hafif evre AD ve kontrol grupları arasında yanlılık taşımadan yapılan seçim ile farklılaşan kortikal alanlar belirlenmiştir <sup>142</sup>. Analiz sonucuna göre hafif evre AD ve kontrol grupları arasında dokuz beyin bölgesinin kortikal kalınlıklarında farklılık tespit edilmiştir. Bu beyin bölgeleri ilgi alanları olarak belirlenerek dört farklı örneklemede hafif AD ve kontrol grupları bu ROI'lerin kortikal kalınlıklarına göre

karşılaştırılmıştır. Belirlenen ilgi alanlarının kortikal kalınlıkları dört örnekleme de tutarlı şekilde hafif AD’de daha ince bulunmuştur. Bu dokuz kortikal bölgede inceleme Dickerson ve ark. tarafından “Alzheimer hastalığının kortikal imzası” olarak isimlendirilmiştir. Bulguları 2011 yılında Dickerson ve ark. tarafından yayınlanan bir uzunlamasına çalışmada bilişsel performansı normal olan katılımcılardan oluşan iki örneklem yaklaşık 10 yıl boyunca izlenmiştir.<sup>143</sup> Çalışmada, kohortun başlangıcında - AH kortikal imzası olarak isimlendirilen- 9 ROI’nin kortikal kalınlık değerlerinin ortalamasındaki 1 SS düşüklüğün demansa ilerleme riskini 3,4 kat artırdığı tespit edilmiştir. AH kortikal imzası olarak tanımlanan 9 ROI şunlardır: (1) medial temporal korteks, (2) inferior temporal girus, (3) temporal pol, (4) angular girus, (5) superior frontal girus, (6) superior parietal lobül, (7) supramarjinal girus, (8) preküneus, (9) middle frontal girus.

Araştırmamızda Dickerson ve ark. tarafından tanımlanan ve AH’nin kortikal imzasını oluşturan 9 bölgeden 8’i ROI analizleri için kullanılmıştır. Beyin yüzeyinin parselasyonunda kullanılan Desikan-Killiany kortikal atlasında bulunmaması nedeniyle angular girus kortikal kalınlığı ROI analizine katılamamıştır.<sup>139</sup>

### **Yordayıcı Kortikal Kalınlık**

Bakkour ve ark. (2009) tarafından yapılan uzunlamasına bir çalışmada HBB evresindeki 49 katılımcının 20’si 2,5 yıl süren izlem sonunda AD’ye ilerlemiş, 29’u ise ilerleme göstermemiştir. İlerleme gösteren ve göstermeyen gruplar yukarıda bahsedilen AH kortikal imzası (9 farklı kortikal bölgenin kalınlıkları) açısından karşılaştırılmış ve 9 bölgenin 4’ünde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir: (1) medial temporal korteks, (2) inferior temporal gyrus, (3) temporal pol ve (4) superior frontal girus,<sup>144</sup> Bu kortikal kalınlık değerlerinin ortalamaları alınarak elde edilen kompozit skor, *yordayıcı kortikal kalınlık* olarak isimlendirilmiş ve bağımlı değişken olarak belirlenmiştir.

### **Ailevi Vakalardan Elde Edilen Kortikal Kalınlık**

Alzheimer hastalığı olan bireylerin küçük bir kısmı ailevi özellik göstermektedir.<sup>145</sup> Ailevi AH’de kortikal inceleme örüntüsünü tanımlamak ve

presemptomatik dejenerasyonun tespitinde yararlı olup olmayacağını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bir araştırmada,<sup>146</sup> ailevi AH mutasyonu (PSEN1 ve APP mutasyonları) taşıyan 43 kişi (20'si semptomatik, 23'ü presemptomatik) ve 42 sağlıklı gönüllü ortalama 2,9 yıl takip edilmiştir. Literatürden taranarak tespit edilen bölgeler ile klinik belirtileri en hafif olan 10 semptomatik mutasyon taşıyıcısının vertex-wise analiz yöntemiyle sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonucu fark saptanan beyin bölgeleri bir araya getirilerek altı alan belirlenmiştir: (1) entorinal korteks, (2) inferior parietal korteks, (3) prekuneus, (4) superior frontal korteks, (5) superior parietal korteks ve (6) supramarginal girus. Ailevi AH'de bu bölgelerdeki kortikal kalınlıkların ortalaması ile elde edilen kompozit skorların kontrol grubundan belirtilerin öngörülen başlangıç yaşından 5 yıl önce farklılaştığı saptanmıştır.

Ailevi AH'de hastalığın patofizyolojik ilerleyişi sporadik AH'ye göre daha iyi bilinmektedir. Bu grupta hastalık belirtilerinin daha erken yaşta ortaya çıkması nedeniyle nöronal kayıp ve bilişsel bozulmanın, ilerleyen yaşla etkisi artan ek değişkenlerden bağımsız olarak AH patofizyolojisiyle daha net şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu araştırmada ailevi AH'de presemptomatik dönemde incelmeye gösteren altı bölgenin de incelenmesine karar verdik. Araştırmanın üçüncü bağımlı değişkeni olarak belirlenen *ailevi vakalardan elde edilen kortikal kalınlık* kompozit skoru; bu ROI'lerdeki kortikal kalınlık değerlerinin ortalamaları alınarak hesaplanmıştır.

### **Gri Cevher Hacmi**

Alzheimer hastalığını sağlıklı kontrollerden ayırt eden bir diğer morfolojik belirteç hacim ölçümleridir. Hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan kortikal kalınlık ve hacim hesaplama yöntemleri karşılaştırmak amacıyla Schwarz ve ark. tarafından yapılan bir araştırmanın bulguları 2016 yılında yayınlanmıştır.<sup>147</sup> Araştırmada belirlenen ROI'lerdeki (Freesurfer yazılımıyla ölçülen) gri cevher hacminin sağlıklı kontroller ile HBB/AD'yi tanısal olarak ayırt edebilme güçlerini değerlendirebilmek için ROC eğrisi altında kalan alanlar (AUROC) hesaplanmıştır. Daha sonra ROI'ler tanısal ayırt edebilirliklerine göre (AUROC değerlerine göre) sıralanmıştır. Sıralamada ilk altı sırada yer alan ROI'lerin gri cevher hacimleri

toplanarak bir meta-ROI değeri elde edilmiştir. Araştırma verilerine göre Freesurfer yöntemiyle sağlıklı kontrol-HBB/AD için tanısıl ayırt edebilirliği en yüksek 6 ROI şu şekilde sıralanmıştır: (1) hipokampus, (2) entorinal korteks, (3) amigdala, (4) middle temporal korteks, (5) inferior temporal korteks ve (6) temporal pol.

Volümetrik analizlerle elde edilen bölgesel hacimlerin katılımcılar arasındaki antropometrik çeşitlilikten etkilenmesinin önüne geçebilmek amacıyla normalizasyon ve düzeltme metodları kullanılmaktadır.<sup>147</sup> Beyin bölgelerinin hacimlerinin özellikle baş büyüklüğünden belirgin olarak etkilendiği bilinmektedir. Elde edilen ham hacim verileri baş çevresine göre normalize edilebileceği gibi, araştırmalarda genellikle bu amaçla toplam intrakranial hacim ölçümü (TİH) kullanılmaktadır.<sup>148</sup> TİH hem değerlendirilen kişide premorbid beyin hacmini hem de baş büyüklüğünü en iyi yansıtan ölçümdür. Bu nedenle ham hacim verileri TİH'e göre düzeltildiğinde hem global atrofinin hem de antropometrik çeşitliliklerin değerlendirilen bölge üzerindeki etkisinin ortadan kaldırılabileceği düşünülmektedir.<sup>147</sup> Araştırmada elde edilen ham hacim verilerinin toplamı yine Freesurfer yazılımıyla hesaplanan TİH'e bölünerek bir indeks değeri elde edilmiştir. Bu değer *gri cevher hacmi kompozit skoru* olarak isimlendirilerek bir diğer bağımlı değişken olarak belirlenmiştir.

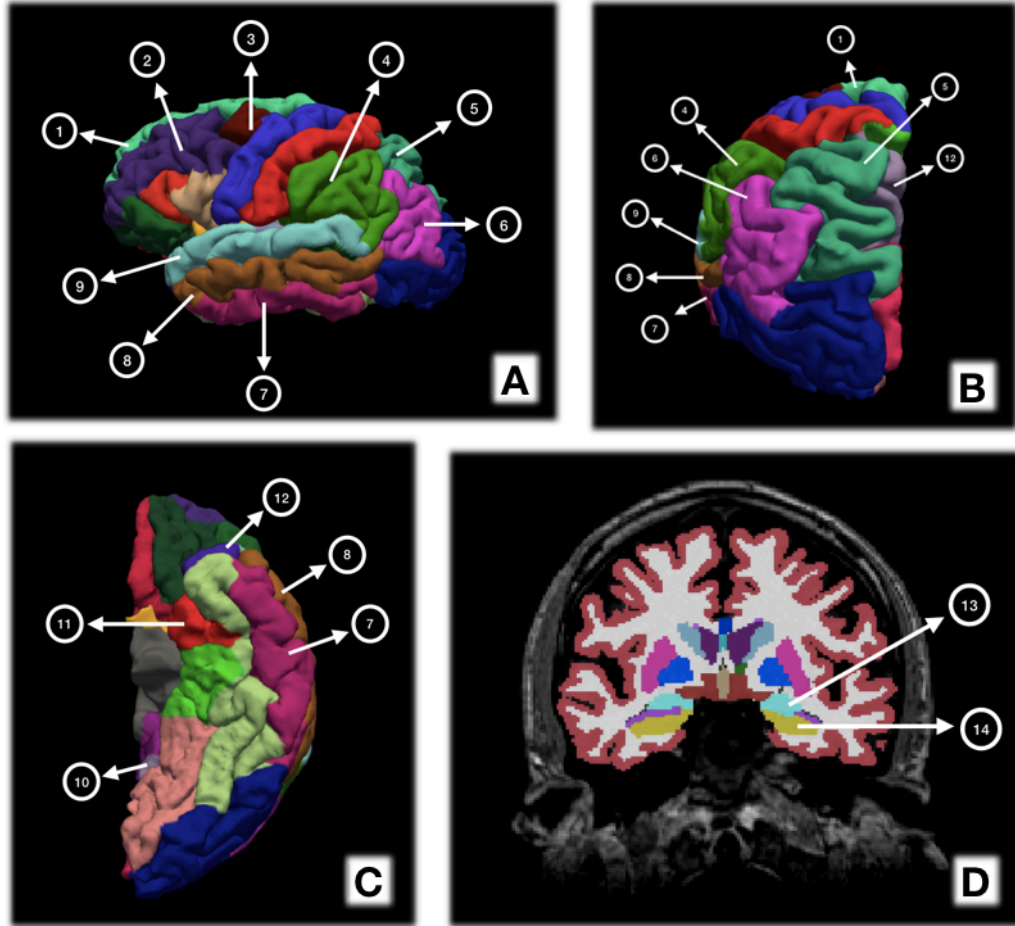
### **Hipokampus Hacmi**

Hesaplanan kompozit skorlara ek olarak;

- i. ÖBB grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ve ÖBB'den HBB/AD'ye ilerleyişi ön gören beyin değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda en fazla atrofi tespit edilen bölge olması ve
- ii. Nöronal kayıpla ilişkili olduğu bilinen NFY birikiminin ilk gözlemlendiği beyin bölgelerinden biri olması nedeniyle sağ ve sol hipokampus hacimlerinin ortalama değerleri TİH'e bölünerek elde edilen indeks değerleri *ortalama hipokampus hacmi* olarak isimlendirilmiş ve bağımlı değişken olarak alınmıştır.



Araştırma için belirlenen bağımlı değişkenler Şekil 3.1 ve Tablo 3.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** Araştırma için belirlenen bağımlı değişkenler. A: Araştırma örnekleminde bir katılımcının parselasyon sonrası sol hemisfer pial yüzeyi, soldan görünüm. B ve C: Aynı yüzeyin posteriordan ve inferiordan görünümü. D: Aynı katılımcının segmentasyon sonrası koronal beyin görüntüsü. 1: Superior frontal girus. 2 ve 3: Middle frontal girusun kaudal ve rostral parçaları. 4: Supramarginal girus. 5: Superior parital girus. 6: İnfierior parietal girus. 7: İnfierior temporal girus: 8: Middle temporal girus. 9: Superior temporal girus. 10: Prekuneus. 11: Entorhinal girus. 12: Temporal pol. 13: Amigdala. 14: Hipokampus.

**Tablo 3.3.** Araştırma için Belirlenen Bağımlı Değişkenler

Araştırmada Değerlendirilen Değişken	Kortikal Kalınlık Ölçümleri			Hacim Ölçümleri	
	AH Kortikal İmzası <sup>a</sup>	Yordayıcı Kortikal Kalınlık <sup>a</sup>	Ailevi Vakalardan Elde Edilen Kortikal Kalınlık <sup>a</sup>	Gri Cevher Hacmi Kompozit Skoru <sup>b,c</sup>	Ortalama Hipokampus Hacmi <sup>a,c</sup>
Değişkenin Ögeleri	Middle temporal girus	Middle temporal girus	Entorinal korteks	Hipokampus	Sağ hipokampus
	İnferior temporal girus	İnferior temporal girus	İnferior parital korteks	Entorinal korteks	Sol hipokampus
	Temporal pol	Temporal pol	Prekuneus	Amigdala	
	Superior frontal girus	Superior frontal girus	Superior frontal girus	Middle temporal girus	
	Superior parietal korteks		Superior parietal korteks	İnferior temporal girus	
	Supramarjinal girus		Supramarginal girus	Temporal pol	
	Prekuneus				
	Middle frontal girus				

<sup>a</sup> Belirtilen bölge kalınlık/ hacim ortalamaları kompozit skorları oluşturmuştur.

<sup>b</sup> Belirtilen bölge hacimlerinin toplamı kompozit skoru oluşturmuştur.

<sup>c</sup> Hacim ölçümleri için intrakranial hacim kullanılarak normalizasyon işlemi uygulanmıştır (bkz. Bölüm 3.4.5)

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın ana amacı farklı öznel bilişsel bozukluk tanımlarında belirlenen ölçütlere göre yapılan sınıflandırma ile biyobelirteçlerin farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemektir. Bu nedenle her bir öznel bilişsel bozukluk ölçütü bir bağımsız değişken olarak ele alınmış ve bağımlı değişken olarak belirlenen biyobelirteçler açısından değerlendirilmiştir. ÖBB ile ilişkili her ölçütün bağımsız gruplar oluşturularak değerlendirilmesi yerine bağımlı değişkenleri yordayabilecek tüm bağımsız değişkenlerin bir arada ele alınabileceği regresyon modelleri kurulmasına karar verilmiştir. Bu amaçla her bir özgül amaca yönelik belirlenen bağımsız değişkenler Tablo 3.4’te gösterilmiştir.

**Tablo 3.4.** Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri

Araştırma Sorusu	Bakılan Değişkenler	Yorum
Öznel bellek yakınmalarının tek bir soru yerine geçerli bir ölçek ile değerlendirilmesiyle konulan ÖBB tanısı, AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tek Soru x Ölçek)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ÖBYA toplam puanı</li> </ul>	ÖBYA toplam puanı 4,5/14’ün üzerinde olanlar ile 4,5’un altı olanlar karşılaştırılmaktadır.
Nesnel bilişsel bozukluk, bilişsel tarama testleri yerine nöropsikolojik testler ile değerlendirildiğinde konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tarama x NPT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molinuevo ölçütleri: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bellek testlerinde 1,5 SS’den fazla bozulma ve/ veya</li> <li>Bir bilişsel alanda iki testte veya üç alanda üç testte 1,0 SS’den fazla bozulma</li> </ul> </li> </ul>	Ölçütleri karşılayan bireyler ile karşılamayan bireyler karşılaştırılmaktadır.
ÖBB tanısı konulan bireylerde ÖBB+ kriterleri AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Tek Soru x ÖBB+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ÖBB+ ölçütleri (Bkz. Bölüm 2.4.2): <ul style="list-style-type: none"> <li>ÖBB+2: Yakınmanın Süresi</li> <li>ÖBB+3: Başlangıç yaşı</li> <li>ÖBB+4: Endişe</li> <li>ÖBB+5: Yaştlarından kötü olduğunu düşünme</li> <li>ÖBB+6: Bilgi veren yakından teyit edilmesi</li> </ul> </li> </ul>	Her bir ÖBB+ ölçütünün bulunup bulunmaması, toplam karşılanan ÖBB+ ölçütü sayısı, en az bir ÖBB+ ölçütünün ve tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanıp karşılanmama durumu değerlendirilmiştir.
Bellek yakınmalarına neden olabilecek psikiyatrik/nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı gibi durumlar dışlanarak konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir? (Kısıtlayıcı x Geniş)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depresyon veya Anksiyete belirtileri</li> <li>Vasküler risk skoru</li> <li>Hipotiroidi öyküsü</li> <li>Kafa travması öyküsü</li> <li>VitB12 düzeyi</li> <li>FA düzeyi</li> <li>VitD düzeyi</li> <li>TSH düzeyi</li> </ul>	Her durum tek başına bir bağımsız değişken olarak değerlendirilmiştir. TSH ve vitamin düzeyleri sürekli değişkenler olarak, diğer değişkenler kategorik değişkenler olarak alınmıştır.

Her bir araştırma sorusuna yönelik belirlenen bağımsız değişkenler şu şekilde özetlenebilir:

- *Öznel bellek yakınmalarının tek bir soru yerine geçerli bir ölçek ile değerlendirilmesiyle konulan ÖBB tanısı, AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir?*

Bu soruya yönelik ÖBYA testi puanlarının morfolojik belirteçlerle ilişkisine bakılacaktır. Çalışma örneklemini zaten tek soru ile belirlenen yakınması olan kişilerden oluştuğu için ÖBYA puanlarına göre morfolojik belirteçlerde fark olması, şikâyeti olan bireylerde ÖBYA ölçeği uygulamanın belirteçler açısından ayırt edici olduğunu gösterecektir.

- *Nesnel bilişsel bozukluk bilişsel tarama testleri yerine nöropsikolojik testler ile değerlendirildiğinde konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir?*

Bu soruya yönelik olarak katılımcılara Molinuevo ölçütlerine göre HBB tanısı konup konmadığı değerlendirilmiştir<sup>102</sup>. Bu yazıda araştırmacılara ÖBB tanısı konulurken bilişsel bozulmanın nesnel olarak tespiti için;

- i. Belleği değerlendiren testlerden birinde 1,5 SS'den daha fazla bozulma olması ve/veya
- ii. Bir bilişsel alanda iki farklı testte veya üç farklı alan için üç testte 1,0 SS'den daha fazla bozulma olması ölçütleri önerilmiştir.

Dolayısıyla bu ölçütler nöropsikolojik test sonuçlarına bağımlıdır. Tüm çalışma örneklemini yalnız tarama testine dayalı seçildiği için, Molinuevo ölçütlerini karşılayan bireylerde belirteçler farklılık gösterirse tarama testinin ötesinde NPT Bataryası verilerinin de belirteçler açısından ayırt edici olduğu söylenebilecektir.

- *ÖBB tanısı konulan bireylerde ÖBB+ ölçütleri AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir?*

Bu soruya yönelik olarak her bir ÖBB+ ölçütü ayrı ayrı değerlendirilmiş, ayrıca ÖBB+ ölçütü kümülatif puanları ile de morfolojik belirteçler arasındaki ilişkinin araştırılması kararlaştırılmıştır. ÖBB+ ölçütleri sayısı arttıkça morfolojik belirteçlerde değişiklik olması, şikâyeti olan hastalarda ÖBB+ ölçütlerini sorgulamanın gerekliliği konusunda destekleyici kanıt olabilir. Ele alınan ÖBB+ ölçütleri şunlardır: (i) ÖBB'nin ne kadar süredir devam ettiği, (ii) ÖBB'nin başlangıç yaşı, (iii) ÖBB ile ilgili endişe, (iv) performansının aynı yaş grubundaki diğer bireylere göre daha kötü olduğunu düşünme, (v) bilgi verenin bilişsel bozulmayı teyit etmesi

Katılımcılar zaten araştırmaya bellek yakınmaları varsa dahil edildiğinden birinci ÖBB+ ölçütü olan diğer bilişsel alanlardan daha belirgin olarak bellekte öznel bozulma olması ayrıca değerlendirmeye alınmamıştır.

- *Bellek yakınmalarına neden olabilecek psikiyatrik/nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı gibi durumlar dışlanarak konulan ÖBB tanısı AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili midir?*

Bahsedilen her bir durumun (ve demanslarla ilişkilendirilen vitamin ve tiroid bozukluklarının) tek başına morfolojik belirteçlerle ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu değişkenlerden psikiyatrik muayenede DSM-5'e göre majör depresif bozukluk belirtileri "depresyon belirtileri", panik bozukluğu, agorafobi ve yaygın aksiyete bozukluğu belirtileri "anksiyete belirtileri" olarak bulunuyorlarsa 1, bulunmuyorlarsa 0 şeklinde ikili olarak kodlanmıştır. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve diabetes mellitus tip 2 tanıları bulunup bulunmamalarına göre ikili olarak kodlanmış ve bu dört değişkenden elde edilen toplam puan, vasküler risk skoru olarak tek bağımsız değişken şeklinde analize alınmıştır. Kişide hipotiroidi tanısı ve geçmişinde kafa travması öyküsü bulunup bulunmamalarına göre ikili olarak kodlanmıştır. Vitamin B9, B12, vitamin D ve TSH düzeyleri sürekli değişken olarak alınmıştır.

Araştırmanın bağımlı değişkenlerini etkileyen faktörlerin tespiti için ilk olarak her bir bağımsız değişkenin bağımlı değişken ile ilişkisi tek değişkenli analizler ile değerlendirilmiştir. Eğer bağımsız değişken sürekli ise korelasyon analizi, kategorik ise bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi  $p < 0,25$  olan bağımsız değişkenler çoklu doğrusal regresyon modelleri için aday değişken olarak belirlenmiştir. Bu değişkenlerin yanında yaş, cinsiyet ve eğitim değişkenlerinin de eklendiği çok değişkenli regresyon modelleri kurulmuştur. Çoklu doğrusal regresyon modelleri tüm bağımsız değişkenlerin alınması ile ve bağımsız değişkenlerin adimsal seçimi metotlarıyla uygulanmıştır. Çoklu doğrusal regresyon analizlerinde her bir bağımsız değişkene ilişkin beta ve anlamlılık düzeyleri ile elde edilen modele ilişkin  $R^2$  düzeyleri verilmiştir. Çoklu doğrusal regresyon analizlerinde p değeri 0,05'ten küçük olan bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuç olarak herhangi bir araştırma sorusu için bir bağımsız değişkenin yordayıcı çıkması, genel regresyon analizinde tüm bağımsız değişkenlerin birarada değerlendirilmesi sonucu oluşan düzeltmelerden sonra halen anlamlı kalmasına bağlı kılınmıştır.

Verilerin analizinde Windows için SPSS v.23 ve macOS için SPSS v.20 programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile, sürekli değişkenler ise normal dağılıyorlarsa ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymuyorlar ise ortanca ve çeyrekler arası aralık değerleri ile gösterilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Örneklem Sosyodemografik Özellikleri

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri (N=101)

Sosyodemografik Özellikler	Katılımcılar
	Ort ± SS
Yaş (yıl)	66,92 ± 8,17
	<b>n (%)</b>
Yaş gruplarına göre dağılım: n (%)	
55-59 y	20 (19,8)
60-64 y	24 (23,8)
65-69 y	23 (22,8)
70-74 y	19 (18,8)
75-79 y	6 (5,9)
80-84 y	4 (4)
85-89 y	4 (4)
90 y ≤	1 (1)
Cinsiyet:	
Erkek	36 (35,6)
Kadın	65 (64,4)
Eğitim (yıl):	
0-5 yıl	24 (23,8)
6-11 yıl	24 (23,8)
>11 yıl	24 (23,8)
Katılımcıların başvuru şekilleri:	
Saha araştırmasından çağırılan	70 (69,3)
Bilişsel yakınmalar nedeniyle polikliniğe başvuran	31 (30,7)

### 4.2. Örneklem Bilişsel Yakınmalarının Özellikleri

Katılımcıların ÖBYA toplam puan ortalaması 14 puan üzerinden  $5,87 \pm 2,40$  olarak bulunmuştur. Katılımcıların öznel bellek yakınmalarının ortalama  $64,02 \pm 9,05$  yaşında başladığı ve başlangıç tarihinden itibaren geçen sürenin ortalama  $3,35 \pm 3,16$  yıl olduğu görülmüştür. Katılımcıların %89’u (n= 81) bellek performansının beş yıl öncesine göre kötü olduğunu ve yaklaşık %57,8’i (n= 52) yakınmalarının ilerleme

gösterdiğini düşünmektedir. Belleğe ek olarak diğer bilişsel alanlarda da yakınması bulunan katılımcılar grubun %52,2'sini (n= 52) oluşturmaktadır.

Katılımcıların ÖBB+ ölçütlerine göre dağılım bilgileri Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Katılımcıların ÖBB+ Ölçütlerine Göre Dağılımları

ÖBB+ Ölçütleri*	Katılımcılar n (%)
ÖBB+1: Diğer bilişsel alanlara göre bellekte daha belirgin öznel bozulma	101 (100,0)
ÖBB+2: ÖBB'nin son 5 yıl içinde başlamış olması	85 (94,4)
ÖBB+3: ÖBB'nin 60 yaşında veya daha sonra başlaması	61 (67,8)
ÖBB+4: ÖBY ile ilgili endişe duyma	76 (77,6)
ÖBB+5: Bilişsel performansının yaşlarına göre daha kötü olduğunu düşünme	38 (43,7)
ÖBB+6: Bilgi veren yakınının bilişsel bozulmayı teyit etmesi	54 (77,1)
En az bir ÖBB+ ölçütünü karşılama	97 (96,0)
Tüm ÖBB+ ölçütlerini karşılama	12 (11,9)

\* ÖBB+1 tüm katılımcılarda değerlendirilmiştir. Diğer ÖBB+ ölçütleri için katılımcıların tamamında bilgi mevcut değildir. ÖBB+2, ÖBB+3, ÖBB+4, ÖBB+5 ve ÖBB+6 ölçütlerinin değerlendirildiği katılımcı sayıları sırasıyla 90, 90, 98, 87 ve 70 kişidir.

### 4.3. Örneklemenin Klinik Özellikleri

Katılımcıların klinik özellikleri ile ilgili bulgular tablo 4.3'te gösterilmiştir. Eşik altı depresyon ve anksiyete belirtileri buluna kişilerin sayısının az olmasından dolayı eşik altı belirtileri bulunan grup ile tanı konmuş grup birleştirilerek tek grup altında değerlendirilmiştir.



**Tablo 4.3.** Katılımcıların Klinik Özellikleri (N= 101)

Klinik Özellikler*	Katılımcılar
	n (%)
<b>Ailede demans öyküsü</b>	
Yok	71 (70,3)
1. derece akraba	20 (19,8)
2. derece akraba	7 (6,9)
3. derece akraba	3 (3,9)
<b>Depresyon</b>	
Yok	70 (69,3)
Eşik altı depresyon belirtileri	16 (15,8)
Depresyon tanısı	15 (14,9)
<b>Anksiyete bozukluğu</b>	
Yok	89 (88,1)
Eşik altı anksiyete belirtileri	3 (3,0)
Anksiyete bozukluğu tanısı	9 (8,9)
<b>Koroner Arter Hastalığı</b>	22 (21,8)
<b>Diabetes Mellitus Tip 2</b>	26 (25,7)
<b>Hiperlipidemi</b>	28 (27,7)
<b>Hipertansiyon</b>	46 (45,5)
<b>Kafa travması</b>	13 (12,9)
<b>Hipotiroidi</b>	13 (12,9)
	<b>Ort. ± SS</b>
<b>B12 vitamini (ng/mL)</b>	298,59 ± 133,36
<b>Folik asit (µg/L)</b>	10,16 ± 3,81
	<b>Ortanca (IQR)</b>
<b>D vitamini (µg/L)</b>	21,30 (15,88)
<b>TSH (IU/mL)</b>	1,52 (1,50)

\* Katılımcıların tamamında serum B12 vitamini, folik asit, D vitamini ve plazma TSH ölçümleri yapılmamıştır. Ölçümleri yapılan katılımcı sayıları sırasıyla 97, 91, 84 ve 93 kişidir.

#### 4.4. Farklı Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımlarında Morfolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Bu tez araştırması kapsamında değerlendirilecek her bir ÖBB ölçütünün morfolojik belirteçlerle ilişkisi önce tek değişkenli analizler ile değerlendirilmiş, tek değişkenli analizlerde p değeri 0,25 altında olan değişkenler çoklu değişkenli analize bir arada ele alınmıştır (detaylı açıklama için yöntem kısmına bakınız).

Her bir araştırma sorusuna yönelik bakılan değişkenler Tablo 3.4'te özetlenmiştir. Morfolojik belirteçler olarak değerlendirilen kortikal kalınlık, gri cevher hacmi ve hipokampal hacim parametreleri ile ilişkili tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tek değişkenli analizler sonucunda çok değişkenli analizler için belirlenen sınırı geçen değişkenler Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

#### 4.5. Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçlarına göre Morfolojik Belirteçlerle İlişkili ÖBB Ölçütleri

Morfolojik belirteçlerin tek değişkenli analizden belirlenen bağımsız değişkenler ile ilişkisi basamaklı regresyon modelleri ile değerlendirilmiştir. Regresyon modellemesinde ayrıca yaş, cinsiyet ve eğitim seviyeleri de bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Sonuçlar Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Çoklu doğrusal regresyon analizi için uygulanan adımsal regresyon sonucu AH kortikal imzası için katılımcının yaşının kortikal alanlar için negatif yönde anlamlı yordayıcı etkisi olduğu görülmüştür. Yordayıcı kortikal kalınlık bölgeleri için de sadece katılımcının yaşı bu kortikal bölgelerle negatif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir. Ailevi vakalardan elde edilen kortikal kalınlık değerlerini katılımcının yaşı ile depresyon ve anksiyete belirtilerinin bulunmasının negatif yönde yordadığı saptanmıştır ( $r^2$  değerleri sırasıyla 0,299; 0,304 ve 0,344).

Kortikal ve subkortikal hacim değerleri için yapılan çok değişkenli basamaklı regresyon analizlerinde ise; gri cevher hacmi kompozit skorunu oluşturan bölgeler için yaş ve vitamin B12 düzeylerinin negatif yönde, kadın cinsiyet ve yakınmaların başlangıç yaşının ise pozitif yönde anlamlı yordayıcı etkisi olduğu gözlenmiştir. Ortalama hipokampus hacmi değerlerini katılımcının yaşı, D vitamini düzeyleri ve erkek cinsiyetin negatif yönde anlamlı bir şekilde yordadığı görülmüştür ( $r^2$  değerleri sırasıyla 0,501 ve 0,523).

**Tablo 4.4.** Kortikal Kalınlık Belirteçleriyle İlişkili Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

		Araştırma Sorularına Yönelik Bağımsız Değişken Olarak Kullanılan Ölçütler			
		Tek Soru x Ölçek <sup>a</sup>	Tarama x NPT <sup>b</sup>	Tek Soru x ÖBB+	Kısıtlayıcı x Geniş
Kortikal Kalınlık Skorları	Alzheimer Hastalığının Kortikal İmzası Yordayıcı Kortikal Kalınlık	0,756	0,372	ÖBB+2: Süre 0,346	Depresyon/ Anksiyete Belirtileri 0,331
				ÖBB+3: Başlangıç yaşı 0,009*	Vasküler risk skoru 0,190*
				ÖBB+4: Endişe 0,366	Hipotiroidi öyküsü 0,826
				ÖBB+5: Yaşlılarından kötü 0,356	Kafa travması öyküsü 0,908
				ÖBB+6: Yakınından teyit 0,497	VitB12 düzeyi 0,324
				Karşılanan ÖBB+ sayısı 0,858	FA düzeyi 0,127*
				Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması 0,163*	VitD düzeyi 0,381
					TSH düzeyi 0,741
Ailevi Vakalardan Elde Edilen Kortikal Kalınlık	0,641	0,379	ÖBB+2: Süre 0,315	Depresyon/ Anksiyete Belirtileri 0,556	
			ÖBB+3: Başlangıç yaşı 0,001*	Vasküler risk skoru 0,188*	
			ÖBB+4: Endişe 0,367	Hipotiroidi öyküsü 0,932	
			ÖBB+5: Yaşlılarından kötü 0,471	Kafa travması öyküsü 0,969	
			ÖBB+6: Yakınından teyit 0,302	VitB12 düzeyi 0,129*	
			Karşılanan ÖBB+ sayısı 0,941	FA düzeyi 0,187*	
			Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması 0,092*	VitD düzeyi 0,260	
				TSH düzeyi 0,766	
Yordayıcı Kortikal Kalınlık	0,642	0,248*	ÖBB+2: Süre 0,182*	Depresyon/ Anksiyete Belirtileri 0,179*	
			ÖBB+3: Başlangıç yaşı 0,007*	Vasküler risk skoru 0,245*	
			ÖBB+4: Endişe 0,298	Hipotiroidi öyküsü 0,618	
			ÖBB+5: Yaşlılarından kötü 0,109*	Kafa travması öyküsü 0,914	
			ÖBB+6: Yakınından teyit 0,702	VitB12 düzeyi 0,386	
			Karşılanan ÖBB+ sayısı 0,895	FA düzeyi 0,201*	
			Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması 0,272	VitD düzeyi 0,517	
				TSH düzeyi 0,773	

<sup>a</sup> ÖBYA total puanı.

<sup>b</sup> Molinuevo ölçütleri (bkz. Tablo 4.4).

\* p<0,25

**Tablo 4.5.** Kortikal ve Subkortikal Hacim Belirteçleriyle İlişkili Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

		Araştırma Sorularına Yönelik Bağımsız Değişken Olarak Kullanılan Ölçütler			
		Tek Soru x Ölçek <sup>a</sup>	Tarama x NPT <sup>b</sup>	Tek Soru x ÖBB+	Kısıtlayıcı x Geniş
Hacim Skorları	Gri Cevher Hacmi Kompozit Skoru	0,094*	0,610	ÖBB+2: Süre	Depresyon/ Anksiyete Belirtileri
				0,646	0,998
				ÖBB+3: Başlangıç yaşı	Vasküler risk skoru
				0,107*	0,686
				ÖBB+4: Endişe	Hipotiroidi öyküsü
				0,084*	0,639
				ÖBB+5: Yaşlılarından kötü	Kafa travması öyküsü
				0,761	0,610
	ÖBB+6: Yakınından teyit	VitB12 düzeyi			
	0,445	0,048*			
	Karşılanan ÖBB+ sayısı	FA düzeyi			
	0,493	0,725			
	Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması	VitD düzeyi			
	0,275	0,092*			
Ortalama Hipokampus Hacmi	0,180	0,379	ÖBB+2: Süre	Depresyon/ Anksiyete Belirtileri	
			0,496	0,434	
			ÖBB+3: Başlangıç yaşı	Vasküler risk skoru	
			0,010*	0,391	
			ÖBB+4: Endişe	Hipotiroidi öyküsü	
			0,593	0,947	
			ÖBB+5: Yaşlılarından kötü	Kafa travması öyküsü	
			0,336	0,595	
ÖBB+6: Yakınından teyit	VitB12 düzeyi				
0,728	0,134*				
Karşılanan ÖBB+ sayısı	FA düzeyi				
0,941	0,267				
Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması	VitD düzeyi				
0,319	0,200*				
				TSH düzeyi	
				0,130*	

<sup>a</sup> ÖBYA total puanı.

<sup>b</sup> Molinuevo ölçütleri (bkz. Tablo 4.4).

\* p<0,25

**Tablo 4.6.** Tek Değişkenli Analizler Sonucunda Çok Değişkenli Analizler İçin Belirlenen Sınırı Geçen Değişkenler

		Değişkenler
<b>Kortikal Kalınlık Skorları</b>	<b>Alzheimer Hastalığının Kortikal İmzası</b>	ÖBB+3: Başlangıç yaşı
		Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması
		Vasküler risk skoru
		FA düzeyi
	<b>Ailevi Vakalardan Elde Edilen Kortikal Kalınlık</b>	ÖBB+3: Başlangıç yaşı
		Tüm ÖBB+ ölçütlerinin karşılanması
		Vasküler risk skoru
		VitB12 düzeyi
	<b>Yordayıcı Kortikal Kalınlık</b>	FA düzeyi
		Molinuevo ölçütleri
		ÖBB+2: Süre
		ÖBB+3: Başlangıç yaşı
<b>Hacim Skorları</b>	<b>Gri Cevher Hacmi Kompozit Skoru</b>	ÖBB+5: Yaşlılarından kötü
		Depresyon/ Anksiyete B.
		Vasküler risk skoru
		FA düzeyi
		ÖBYA toplam puanı
	<b>Ortalama Hipokampus Hacmi</b>	ÖBB+3: Başlangıç yaşı
		ÖBB+4: Endişe
		VitB12 düzeyi
		VitD düzeyi
		TSH düzeyi



**Tablo 4.8.** Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçlarına göre Kortikal ve Subkortikal Hacim Belirteçleriyle İlişkili ÖBB ölçütleri

		Yaş	Cinsiyet	Eğitim Süresi	Araştırma Sorularına Yönelik Bağımsız Değişken Olarak Kullanılan Ölçütler							
					Tek Soru x Ölçek		Tarama x NPT		Tek Soru x ÖBB+		Kısıtlayıcı x Geniş	
					β, p	β, p	β, p	β, p	Ölçüt	β, p	Ölçüt	β, p
Hacim Skorları	Gri Cevher Hacmi Kompozit Skoru	-1,220, 0,000*	0,273, 0,004*	-	ÖBYA	-	Molinuevo ölçütleri	-	ÖBB+2	-	Depresyon/ Anksiyete	-
									ÖBB+3	0,715, 0,025*	Vasküler risk	-
									ÖBB+4	-	Hipotiroidi	-
									ÖBB+5	-	Kafa travması	-
									ÖBB+6	-	VitB12	-0,299, 0,002*
									ÖBB+ sayısı	-	FA	-
									Tüm ÖBB+	-	VitD	-
	Ortalama Hipokampus Hacmi	-0,660, 0,000*	0,203, 0,029*	-	ÖBYA	-	Molinuevo ölçütleri	-	ÖBB+2	-	Depresyon/ Anksiyete	-
									ÖBB+3	-	Vasküler risk	-
									ÖBB+4	-	Hipotiroidi	-
									ÖBB+5	-	Kafa travması	-
									ÖBB+6	-	VitB12	-
									ÖBB+ sayısı	-	FA	-
									Tüm ÖBB+	-	VitD	-0,233, 0,011*
								TSH	-		-	

\*p&lt; 0,05



## 5. TARTIŞMA

Bu araştırma ile farklı öznel bilişsel bozukluğu tanımlarında AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma bulguları, en geniş tanımıyla ÖBB grubunda yaş, cinsiyet, bilişsel yakınmaların başlama zamanı, depresyon veya anksiyete belirtilerine ek olarak B12 ve D vitamini düzeylerinin AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini etkileyen faktörler olduğunu göstermektedir. Farklı öznel bilişsel bozukluk tanımları ile ilişkili ölçütler ele alındığında ÖBB+ ölçütlerinin, ÖBYA ile değerlendirmenin, tarama testinde elde edilen puanlara ek olarak nöropsikolojik değerlendirme yapmanın ve kişileri dahili hastalıklar açısından sınıflandırmanın morfolojik bulgular açısından ÖBB geçerliğine katkıda bulunmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada; öznel bellek yakınmaları bulunmasına karşın bilişsel performansları tarama testi ile değerlendirildiğinde aynı yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyindeki kişilere göre bozukluk tespit edilmeyen ve günlük faaliyetlerinin bilişsel yakınmaları nedeniyle bozulmadığı saptanan 101 katılımcı, kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmada yanıt aranan temel sorular; (i) öznel bellek yakınmalarının tek bir soru yerine geçerli bir ölçek ile değerlendirilmesiyle konulan ÖBB tanısının, (ii) bilişsel tarama testleri yerine nöropsikolojik testler ile değerlendirildiğinde konulan ÖBB tanısının, (iii) ÖBB tanısı konulan bireylerde ÖBB+ kriterlerinin bulunmasının ve (iv) bellek yakınmalarına neden olabilecek psikiyatrik/nörolojik hastalık (AH dışındaki), dahili bozukluklar, ilaçlar ve madde kullanımı gibi durumlar dışlanarak konulan ÖBB tanısının AH ile uyumlu atrofi ile daha fazla ilişkili olup olmadığı şeklindedir. Bu bölümde yaş, cinsiyet ve eğitim durumu gibi etkenlerle ilişkili bulguların ardından araştırma sorularıyla ilişkili elde edilen bulgular sırasıyla tartışılacaktır.

Araştırmamızda katılımcıların değerlendirme sırasında bulunduğu yaş arttıkça (bilişsel yakınmaların ortaya çıktığı yaş ve yakınmaların süresi kontrol edildiğinde) bakılan tüm beyin bölgelerinde küçülme olduğu görülmüştür. Bu

bulgu, farklı belirteçler için istikrarlı şekilde görülen tek bulgudur. Bu bulgu, bilişsel yakınmaların ortaya çıktığı yaş ve yakınmaların süresinden bağımsız olarak, katılımcıların değerlendirme sırasında bulunduğu yaşın AH ile uyumlu bölgelerde kortikal incelleme ve gri cevher haciminde azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum ilerleyen yaş ile birlikte AH riskinin artışıyla ilişkili olabilir. Öte yandan yaş ile beyin hacminin azalması arasında bilinen bir ilişki mevcuttur.<sup>149</sup> Yaş ile ilişki basit şekilde hastalıktan bağımsız olarak bu küçülmenin bir göstergesi olabilir. Bu durumun net olarak tespit edilmesi ancak çalışma örnekleminin uzunlamasına takibi ve tekrar görüntüleme yapılması ile mümkündür. Küçülmenin hastalıkla ilişkisi olup olmadığı ile ilişkili bir gösterge de herhangi bir bilişsel şikâyeti olmayan (kontrol) bireylerde aynı ilişkinin görülmemesi veya ilişki olsa bile şikâyeti olan bireyler ile aynı nispette olmadığı gösterilmesi olabilir. Mevcut çalışma deseni ile bu ihtimalleri test etmek mümkün değildir.

Araştırma örnekleminde ÖBB'si olan kişiler için erkek cinsiyetinde olmanın AH ile ilişkili belirli beyin bölgelerinin gri cevher hacimlerinin toplamında ve ayrıca hipokampus hacminde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin; ilgi alanlarında ölçülen hacim değerlerini etkileyebilecek yaş, eğitim düzeyi, depresyon ve anksiyete belirtileri gibi bağımsız değişkenler kontrol edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bulgunun olası bir açıklaması örneklem özelliği olarak katılımcılarda cinsiyetler arasındaki bilişsel performans farkı olması ihtimalidir. Yani erkek katılımcıların bilişsel performansı kadınlardan daha kötü olabilir. Bu ihtimali değerlendirmek için cinsiyet grupları 3MS z skorlarının ortalamaları açısından karşılaştırılmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bir diğer ihtimal farklı değişkenlerin birbiri ile ilişkili olması ve dolayısıyla regresyon analizlerinde değişkenlerin anlamlı etkisinin kaybolması ihtimalidir (*effect modification*).<sup>150</sup> Erkek ve kadınlarda anlamlılık için eşik kabul edilen bir değere ulaşmayan veya eşik değerde olmasına rağmen basamaklı regresyonda cinsiyet üzerine etki eden örtülü bir değişkenin etkisi cinsiyetler arası farkı açıklayabilir.

Öte yandan morfolojik değişkenlerin hesaplanmasındaki teknik basamaklar cinsiyetler arasındaki farkı açıklayıcı nitelikte olabilir; değişkenlerin

hesaplanmasında kullanılan normalizasyon yöntemlerinin sonuçlar ile ilişkili olma ihtimali mevcuttur. Yöntem kısmında detaylı bahsedildiği gibi baş çevresindeki antropometrik varyasyonların ve olası global atrofinin spesifik serebral hacimler üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için, literatürde de önerildiği şekilde, ham hacim verileri Toplam İntrakranial Hacme (TİH) bölünerek indeks değerler elde edilmiş ve analizler indeks değerler kullanılarak yapılmıştır.<sup>147, 148</sup> Volümetrik analizlerin indeks değerler üzerinden yapılması birtakım kısıtlılıklara neden olabilmektedir.<sup>148</sup> Örneğin 406 sağlıklı yaşlı üzerinde yapılan bir çalışmada ham hipokampus hacmi cinsiyet grupları arasında benzer iken, indeks değerleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. Aynı çalışmada gri cevher hacmi de, cinsiyetler karşılaştırıldığında, ham veriler ile hesaplandığında ayrı indeks değerler hesaplandığında ayrı sonuç vermiştir.<sup>148</sup> Bir diğer geniş örneklemlili kohort olan ADNI verilerinde ham hipokampus hacmi erkeklerde daha yüksek iken indeks değerleri cinsiyetler arasında ayrılmamıştır.

Sağlıklı bireylerde cinsiyetler arasında görülen bu fark, araştırmamızda cinsiyetler arasında tespit edilen farkın da ÖBB'den bağımsız olarak gözlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Normalizasyon yönteminin olası etkisini ortadan kaldırmak için sonraki çalışmalarda aynı verilerle literatürde yayımlanmış farklı düzeltme yöntemleri denenebilir.<sup>148</sup> Sağlıklı kontrol gruplarının aynı yöntemle incelenmesi, cinsiyet farkının ÖBB grubuna özgü olup olmadığı konusunda bilgi verebilir.

Literatürde öznel bilişsel yakınmaların hangi yöntemle değerlendirileceği ve nesnel olarak bilişsel bozulma olmadığının tespiti için hangi yöntemlerin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.<sup>6, 102</sup> Çalışmaların bir kısmında öznel bilişsel yakınmalar tek bir soru ile değerlendirilirken <sup>86-88</sup>, bir kısmında bilişsel yakınmalarla ilgili ölçekler <sup>89-91</sup> kullanılmıştır. Bu nedenle biz de tek soru ile değerlendirme ile standardize bir ölçek ile şikayetleri değerlendirme arasında karşılaştırma yapmak istedik. Araştırma bulgularımıza göre Türkçe'de geçerlik çalışması yapılmış tek ölçek olan ÖBYA toplam puanı ile herhangi bir yapısal nörogörüntüleme biyobelirteci arasında ilişki gözlenmemiştir. ÖBYA Türkçe geçerlik çalışması HBB'yi yordama gücüne yönelik gerçekleştirilmiştir <sup>118</sup>.

Bu nedenle bizim araştırmamızdaki katılımcıların oluşturduğu ÖBB grubunda ölçeğin geçerliği düşük olabilir. Ayrıca alışmamızda ÖBYA maddeleri tek tek değerlendirilmediği için, herhangi bir madde ile çıkabilecek olası bir anlamlı fark gözden kaçmış olabilir. Mevcut durumda verilerden çıkarılabilecek sonuç, ÖBB durumundaki bireylerde ÖBYA eşik puanlarının AH morfolojik belirteçleri açısından anlamlı fark oluşturmadığıdır.

Araştırmamızda bir diğer soru, tarama testleri ile ÖBB olarak sınıflandırılan hastalarda nöropsikolojik değerlendirme yapmanın AH belirteçleri açısından fark oluşturup oluşturmayacağına yönelik idi. Standart değerlendirmede tarama testi olarak 3MS kullanılmıştır. Araştırmaya kabul ölçütü olarak, benzer yaş, cinsiyet ve eğitim düzeylerine göre 3MS skorları normal ile 1,5 SS arasında olan kişilerde nesnel bir bilişsel bozukluk olmadığı kabul edilmiş idi. Dolayısıyla tüm katılımcılar bu tanıma uymaktadır. Katılımcıların klinik değerlendirmesi için ayrıca nöropsikolojik test skorları da kullanıldığında katılımcıların hemen hemen yarısı Öznel Bilişsel Bozukluk yerine Hafif Bilişsel Bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Buna rağmen her iki grup arasında yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerinde istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür<sup>102</sup>. Bu bulgunun bir açıklaması; 3MS testinin ÖBB ve HBB gruplarını ayırt edici gücünün nöropsikolojik testler kadar yüksek olması olabilir. 3MS, farklı bilişsel alanları kapsayan bir testtir ve ölkemiz normları araştırmamızdaki örnekleme de temsil eden geniş çaplı bir örnekleme tespit edilmiştir.

Nöropsikolojik testlerin 3MS puanları ile karşılaştırıldığında morfolojik belirteçler açısından ayırt edici olmaması ile ilgili bir diğer olasılık, kullanılan NPT'lerin psikometrik özelliklerindeki kısıtlılıklarının olması ile ilişkilidir. Sözelimi bellek performansını değerlendirmek için SBST'nin toplam hatırlama boyutu kullanılmıştır. Bu yöntem 15 kelimelik listenin hatırlanması esasına dayanır<sup>120</sup>. Bazı yaş ve eğitim gruplarında katılımcı 15 kelimedenden birini dahi hatırlayamasa test normlarına göre 3 standart sapmanın aşağısına düşmektedir.<sup>120</sup> Dolayısıyla test, yapılan hatalar ile orantılı tedrici bir bozulmanın hesaplanmasına müsaade etmemektedir.<sup>102</sup> Bu konuda bir diğer kısıtlılık araştırmamızda her bilişsel alanı değerlendiren en az iki test kullanılmamış olmasıdır. Bu nedenle Molinuevo ve ark.

tarafından önerilen kriterlerin araştırma koşullarına uyarlanması gerekmiştir. İleride psikometrik özellikleri daha iyi testlerin tercih edilmesi ve bilişsel alanların en az iki test ile değerlendirilmesi NPT'ler ile tarama testlerinin tespit edemediği morfolojik belirteçler açısından pozitif vakaların tespit edilmesini sağlayabilir.

Kullanılan NPT'lerle ilgili bir diğer kısıtlılık da norm değerleriyle ilgilidir. NPT bataryasında kullanılan testlerden bir kısmının eğitimsiz bireyler için yeterli norm verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle beş yıldan az eğitim görmüş katılımcıların nesnel bilişsel performansları optimal olarak değerlendirilememiş olabilir. Eğitimsiz bireylerde nöropsikolojik değerlendirme yalnızca ülkemizde değil farklı kültürlerde klinisyenlerin zorlandığı, üzerinde aktif çalışmalar olan bir konudur.<sup>151</sup>

Öznel bilişsel yakınmalar, AH'nin prelinik görünümü olabileceği gibi sağlıklı yaşlı popülasyonda da sık görülebilmektedir.<sup>93, 94</sup> Bu nedenle SCD-I çalışma grubu; ÖBB'nin AH'ye bağlı olma ihtimalini kuvvetlendirdiği öne sürülen durumları "ÖBB+" ölçütleri olarak tanımlamıştır<sup>8</sup> (ÖBB+ ölçütleri ve bu ölçütlerin belirlenmesi sırasında temel alınan kanıtlar bölüm 2.4.2'de gözden geçirilmiş idi). Araştırmamız için dahil etme kriteri olarak belirlendiğinden, birinci ÖBB+ ölçütü olan "bellekte öznel bozulma olması" örneklemin tamamında bulunmaktadır. Bu yüzden regresyon analizlerine katılmamıştır. ÖBB+ ölçütlerinden ikinci (ÖBB'nin son 5 yıl içinde başlamış olması) ve üçüncü (ÖBB'nin 60 yaşında veya daha sonra başlaması) ölçütlerle ilişkili bulgular yukarıda ayrıca tartışılmıştır.

Bir ÖBB+ ölçütü olan 'Endişe duymanın' geniş örneklemlili bazı çalışmalarda HBB'ye ve demansa ilerleme riski ile ilişkili olduğu görülmüştür<sup>103, 152</sup>. Öte yandan nisbeten yeni bir çalışmada amiloid pozitif ÖBB bireylerde dahi 'Endişe'nin grupları ayırt edici olmadığı görülmüştür.<sup>100</sup> Bu nedenle endişe duyma kesitsel olarak kullanışlılığı olan bir ölçüt olmayabilir. Bizim araştırmamızda da endişe herhangi bir Alzheimer morfolojik belirteci ile ilişkili bulunmamıştır.

Tüm ÖBB+ ölçütlerinin bir arada karşılanması ve toplamda karşılanan ÖBB+ kriteri sayısının ile de AH ile uyumlu morfolojik belirteçlerle ilişkisi

bulunmamıştır. Araştırma bulgularına göre öznel bellek yakınması olan kişilerde ÖBB+ ölçütlerinin kümülatif olarak değerlendirilmesinin AH yapısal nörogörüntüleme bulguları yönünden farklılığa neden olmadığı söylenebilir.

ÖBB, AH dışındaki bir takım psikiyatrik, nörolojik ve dahili bozukluklara bağlı ortaya çıkabilmektedir.<sup>6</sup> Bu nedenle araştırmamızda psikiyatrik/ nörolojik ve dahili bozuklukların morfolojik biyobelirteçlerle ilişkisini çalıştık.

Öznel bilişsel yakınmalara neden olabilecek psikiyatrik bozukluklardan en önemlileri depresyon ve anksiyete bozukluklarıdır. SCD-I çalışma grubu ÖBB araştırmalarında depresyon ve anksiyete bozukluğu tanılarının dışlanmasını önermektedir, zira psikiyatrik bozuklukları olan bireyler bu bozukluklarla ilişkili bilişsel sorunlar yaşamaktadır ve nörodejeneratif bir süreç içinde olmayabilirler.<sup>8</sup> Özel olarak; karar verememe, düşünme ve konsantre olamama gibi bilişsel şikayetler majör depresif bozukluk tanı kriterlerinden biridir.<sup>80</sup> Yaşlı kişilerde bellek ile ilgili güçlükler depresyonda en temel yakınma olabilir.<sup>80</sup> Depresyon tanısı olan kişilerde daha sık olarak bildirilen yapısal MRG değişiklikleri hipokampus, amigdala, anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve striatum hacminde azalma şeklindedir.<sup>153-157</sup> ÖBB'ye neden olabilecek bir diğer psikiyatrik tanı grubu anksiyete bozukluklarıdır. Bilişsel bozukluğu olmayan bireylerde amiloid pozitifliğinin anksiyete düzeyi daha yüksek olduğunda daha hızlı bir şekilde bilişsel bozukluğa yol açtığı, bu durumun da öznel bilişsel yakınmaların daha fazla görülmesine neden olduğu gösterilmiştir. Toplum temelli MCSA çalışması katılımcılarından bilişsel bozukluğu olmayan 70 yaş ve üzerinde 1505 kişi ile yapılan ölçümlerde yüksek Beck Anksiyete Envanteri puanlarının frontal, temporal, dorsolateral prefrontal, anterior singulat, insular ve parahipokampal korteks kalınlıklarında azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>158</sup>

Araştırma örneğinde depresyon veya anksiyete belirtilerinin bulunmasının ailevi vakalardan elde edilen kortikal kalınlık değişiklikleri ile negatif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu kompozit skoru oluşturan bölgeler içinde; majör depresif bozukluk ve anksiyete bozukluklarında yapısal değişikliklerle ilgili kanıtın daha fazla olduğu hipokampus, anterior singulat

korteks, orbitofrontal korteks ve striatal bölgeler bulunmamaktadır.<sup>153-157</sup> Depresyon veya anksiyete belirtileri ile hipokampus hacmi ve diğer limbik bölgelerin hacimlerinin dahil edildiği gri cevher hacmi kompozit skoru arasında ilişki bulunmamıştır. Sayıları sınırlı olmakla birlikte literatürde ailevi vakalardan elde edilen kortikal kalınlığı oluşturan beyin bölgelerindeki değişiklikler ile depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında ilişki tespit eden çalışmalar bulunmaktadır.<sup>158-162</sup>

Bu bulgular öznel bellek yakınmaları olan kişilerde psikiyatrik değerlendirmenin önemine işaret etmektedir. Unutkanlık yakınmaları yukarıda tartışıldığı üzere depresyon ve anksiyete belirtilerine bağlı meydana gelebilmekle birlikte, ÖBB'si olduğuna kanaat getirilen bir kişide depresyon ve anksiyete belirtilerinin bulunmasının, altta yatan AH ile uyumlu patofizyolojik değişimlerinin görülme olasılığını artırıyor olabileceği akılda tutulmalıdır. ÖBB'si olan bireylerde depresyon ve anksiyete belirtilerinin AH'ye ilerleme riskine olan etkisini araştırmak için uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu açıdan çalışmamızın bir kısıtlılığı depresyon/ anksiyete belirtilerine yönelik standardize bir ölçüm aracı kullanılmamış olmasıdır. Ölçüm aracının kullanılmaması standardizasyonu etkilemiş olabilir. Ayrıca spesifik ölçeklerin kullanımı, seçilmiş bazı belirtiler ile bilişsel yıkım arasında ilişki kurulabilmesine imkân verebilir. Öte taraftan literatürdeki birçok çalışmanın aksine çalışmamızda tüm katılımcılar bir psikiyatr tarafından muayene edilmiş ve psikiyatrik belirtiler klinik muayene ile değerlendirilmiştir. Psikiyatr değerlendirmesi, konulan tanılarının sahilliği açısından araştırmamızın kuvvetli bir yönü olarak değerlendirilebilir.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus gibi vasküler risk faktörlerinin vasküler beyin hasarına neden olarak ÖBB'den demansa kadar her seviyede bilişsel bozulmaya neden olabildiği bilinmektedir.<sup>163</sup> Vasküler bilişsel bozukluk kortikal ve subkortikal gri cevherde gerçekleşen stratejik enfarktlara bağlı ortaya çıkabileceği gibi daha sık olarak subkortikal beyaz cevherde meydana gelen laküner enfarktlar ve beyaz cevher hiperintensitelerinin birikimiyle kendisini gösterir.<sup>163</sup> MRG özellikleri bu açıdan AH'nin yapısal beyin değişikliklerinden farklılık göstermektedir. Araştırmamızda

da hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus komorbiditelerinin toplamıyla elde edilen vasküler risk skoru ile AH ile ilişkili yapısal nörodejenerasyon biyobelirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Bu bulgu aslında vasküler risk faktörleri ile AH gelişimi arasındaki alanyazında bilinen pozitif ilişki ile çelişkili görülebilir.<sup>164</sup> Bu konuda bir kısıtlılık vasküler risk etmenlerinin beyinde neden olduğu yüklerin çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiş olmasıdır; çalışmamızda yalnız Alzheimer belirteçleri değerlendirilmiştir. Vasküler demans olarak klinikte sınıflandırılan birçok vakanın ölüm sonrası değerlendirmesinde Alzheimer patolojisi taşıdığı görülmüştür.<sup>35</sup> Çalışmamızda vasküler yük tespit edilmiş olsa idi, vasküler yüke göre de sınıflandırma yaparak morfolojik belirteçlerin durumu değerlendirilebilirdi.

Yine aynı araştırma sorusu içinde değerlendirilen; eksikliklerinin bilişsel performansta bozulmaya neden olabildiği bilinen serum B12 vitamini, folik asit, 25-hidroksi vitamin D ve plazma TSH düzeyleri sürekli veri olarak regresyon analizlerine dahil edilmiştir. Analiz sonuçları B12 düzeyinde meydana gelen düşüklüğün AH ile ilişkili beyin bölgelerinde gri cevher hacminde; D vitamini düzeyinde gözlenen düşüklüğün ise hipokampus hacminde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Konuyla ilişkili literatürde B12 vitamini düzeyleri ile ilişkili olarak bölgesel beyin hacimlerinde anlamlı bir değişiklik tespit eden araştırma bulunmamaktadır. Bununla birlikte B12 düzeylerindeki azalmanın toplam beyin hacminde küçülmeyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.<sup>165, 166</sup> Yakın zamanda yayınlanan geniş örneklemlili ve toplum temelli bir araştırmada ise D vitamini düzeylerindeki düşüklüğün hipokampus hacminde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>167</sup> Araştırmamızda katılımcıların değerlendirme sırasında veya geçmişte B12 ve D vitamini yerine koyma tedavisi kullanıp kullanmadıkları değerlendirilmemiştir. Kesitsel olarak B12 ve vitamin D düzeyleri düşük saptanan katılımcılar yerine koyma tedavisi kullanıyor olabilirler ve bu durum ilgili gri cevher hacimlerinde paradoksik olarak bir artış gözlenmesine yol açmış olabilir.



Araştırmanın temel kısıtlılıkları yukarıda bulgularla birlikte tartışılmıştır. Özetle, araştırma deseniyle ilgili olarak izlem verilerinin ve kontrol gruplarının bulunmaması, elde edilen beyin hacimlerinin normalizasyon tekniğiyle ilgili kısıtlılıklar, kullanılan NPT'lerin psikometrik özelliklerinin sağlıklı kişilerle bilişsel bozukluğu olanları ayırt etmekte yetersiz olması ve bilişsel alanların değerlendirilmesinde az sayıda NPT kullanılmış olması bakılan değişkenlerle nörogörüntüleme belirteçleri arasındaki olası ilişkilerin atlanmasına yol açmış olabilir.

Bakılan değişkenlerle ilişki tespit edilmemesinin analizlerin bilişsel performansları açısından homojen bir örnekleme gerçekleştirilmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Klinik sendrom ve morfolojik belirteçler açısından daha heterojen bir grupta, tanı da bir değişken olarak ele alındığında ÖBB ile ilgili farklı etmenlerin regresyon analizlerinde ortaya çıkma olasılığı olabilir. Ayrıca katılımcıların ilaç kullanım öykülerinin değerlendirilmemesi de araştırmanın bir diğer kısıtlı yönüdür. Yukarıda da tartışıldığı gibi özellikle vitaminlerle ilişkili sonuçlar ekzojen vitamin alan kişilerin karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılmadan tespit edilmiştir.

Araştırmanın bulgularını etkileyebilecek bir diğer durum da katılımcıların araştırmaya alınma biçimi olabilir. Araştırma örnekleminin yaklaşık %70'i; bir saha araştırması kapsamında değerlendirilen ve Ankara ilini temsil eden 2158 kişilik bir evren içinden çalışmaya davet edilmiştir. Bu durum araştırmanın bulgularının topluma daha fazla genellenebilir olmasına neden olmakla birlikte, bilişsel yakınmalarla kliniğe başvuran kişilerle yapılan ÖBB araştırmalarında, toplum temelli araştırmalara göre daha fazla prelinik AH tespit edildiği gösterilmiştir.<sup>102</sup> Sayı yetersizliği nedeniyle araştırmamızda klinikten başvuran bireyler ile sahadan gelen bireyler arasında fark olup olmadığına yönelik bir karşılaştırma yapma fırsatımız olmadı. İleriki çalışmalarda mevcut örneklemin sayısı artırılabilirse, saha – klinik başvuru farkının da bir bağımsız değişken olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Ek olarak araştırmamızda katılımcıların amiloid biyobelirteçleri değerlendirilmemiştir. Her ne kadar yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin AH'nin farklı evrelerinde geçerlilikleri gösterilmiş olsa da yakın dönemde yayınlanan kılavuzlarda yapılacak araştırmalarda bir kişide AH patolojisinin bulunduğunu söyleyebilmek için amiloidoz kanıtlarının gösterilmiş olması önerilmektedir.<sup>66</sup> Amiloidoz varlığı günümüzde nükleer görüntüleme yöntemleri veya beyin omurilik sıvısı incelemeleri ile gösterilebilmektedir. Ülkemizde nükleer tıp yöntemleri ile amiloid birikimini tespit edecek imkanlar mevcut değildir. BOS incelemesi için de invaziv girişimlerin yapılması gerekmektedir. Katılımcı grubunun henüz öznel bilişsel bozukluk safhasında olan kişiler olduğu gözönünde tutulduğunda klinik amaçlarla BOS incelemesinin etik sorunlara neden olma riski de mevcuttur. Sayılan bu nedenlerle araştırmamızda katılımcılarda amiloidoza dair kanıtlar araştırılmamıştır.

Araştırmanın güçlü yönleri, örnekleminin geniş olması, katılımcıların büyük bölümünün toplum temelli bir saha çalışmasından dahil edilmiş olması ve AH ile ilişkili olabilecek birden çok atrofi paternini bir arada değerlendirmiş olması olarak sıralanabilir. Alzheimer hastalığında kortikal kalınlık ve hacim değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Araştırmamıza literatürde yer alan ve orijinal çalışmadan başka yazılarda tekrarlanan, farklı yöntemlerle tespit edilen, farklı morfolojik belirteçler dahil edilmiştir. Araştırmamızın ilk bağımlı değişkeni olarak belirlenen AH kortikal imzası olarak tanımlanan beyin bölgelerindeki kortikal kalınlık değerlerinin ortalaması ile elde edilmiştir. İkinci kortikal kalınlık skoru hesaplanırken HBB evresinden AD'ye ilerleyiş ile ilişkili olduğu gösterilen bölgelerin kalınlık ortalamaları kullanılmıştır. Üçüncü kalınlık ölçütü, ailevi AH'de presemptomatik dönemde incelenen olduğu gösterilmiş beyin bölgelerindeki kortikal kalınlık değerlerinin ortalamasıdır. Ayrıca araştırmada gri cevher hacimindeki değişiklikler de analiz edilmiştir. Ayırt edici gücü en yüksek altı beyin bölgesindeki gri cevher hacimleri toplanarak gri cevher hacmi kompozit skoru oluşturulmuştur. Ayrıca hipokampus hacmi de değerlendirmeye alınmıştır. Morfolojik belirteç olarak değişkenlerin kapsamlı şekilde ele alınması olası farkların ortaya konulması gereklidir.

Araştırma ile ÖBB nedeniyle değerlendirilen kişilerde; bulunduğu yaşa, öznel bilişsel yakınmaların başladığı zamana, cinsiyete ve depresyon veya anksiyete belirtilerinin bulunmasına göre AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme bulgularında farklılık gözlenebileceği gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı Öznel bilişsel bozukluk tanımlarında AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin durumunu incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada; en geniş tanımıyla ÖBB grubunda yaş, cinsiyet, bilişsel yakınmaların başlama zamanı, depresyon veya anksiyete belirtilerine ek olarak B12 ve D vitamini düzeylerinin AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini etkileyen faktörler olduğu gösterilmiştir. Farklı öznel bilişsel bozukluk tanımları ile ilişkili ölçütler ele alındığında ÖBB+ ölçütlerinin, ÖBYA ile değerlendirmenin, tarama testinde elde edilen puanlara ek olarak nöropsikolojik değerlendirme yapmanın, kişileri dahili hastalıklar açısından sınıflandırmanın morfolojik bulgular açısından ÖBB tanımına katkıda bulunmadığı görülmüştür.

Katılımcıların değerlendirme esnasındaki yaşları arttıkça, bakılan tüm morfolojik belirteçlerde küçülme görülmektedir. Bu bulgu, farklı belirteçler için istikrarlı şekilde tekrar eden tek bulgudur. Bu durum ilerleyen yaş ile birlikte AH riskinin artışıyla ilişkili olabilir. Öte yandan yapısal görüntüleme belirteçlerinde gözlenen bu küçülme ÖBB'den bağımsız olarak normal yaşlanma sürecine bağlı olabilir. Bu durumun net olarak tespit edilebilmesi için uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırma örnekleminde ÖBB'si olan kişiler için erkek cinsiyetinde olmanın AH ile ilişkili belirli beyin bölgelerinin gri cevher hacimlerinin toplamında ve ayrıca hipokampus hacminde küçülme ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatürde, araştırmamızda kullanılan görüntü normalizasyonu yöntemiyle, bilişsel olarak sağlıklı kadınlarda erkeklere göre daha büyük hacimler saptandığına yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Cinsiyetler arasında tespit edilen bu farklılık mevcut araştırmamızdaki ÖBB'den bağımsız olarak gözlenmiş olabilir. Farklı görüntü normalizasyon teknikleri kullanılarak bu bulgunun test edilmesi gereklidir.<sup>148</sup> Bir diğer yöntem olarak sağlıklı kontrol gruplarının bulunduğu araştırma desenlerinin kurulması bu durumun netleştirilmesine olanak sağlayabilir.

Yakınmaları değerlendirirken standardize ölçek kullanımının yararlı olup olmayacağını test etmek için araştırmamızda kullandığımız Öznel Bilişsel Yakınmalar Anketi (ÖBYA) toplam puanı ile herhangi bir yapısal nörogörüntüleme biyobelirteci arasında ilişki gözlenmemiştir. Bu durum yalnızca yakınmasını ifade eden bireylerde ÖBYA kullanımının morfolojik belirteçler açısından fark oluşturmadığını göstermektedir. Bu durumun bir sebebi ÖBYA'nın ÖBB'den ziyade HBB'yi daha iyi yordaması olabilir.

Tarama testinin ötesinde nöropsikolojik test uygulamanın yararlı olup olmayacağına yönelik yaptığımız analizlerde NPT'lerden elde edilen verilerin yapısal nörogörüntüleme belirteçlerinde istatistiksel bir farka neden olmadığı görülmüştür. Öznel yakınmalar evresinde tarama testleri, belirteçler açısından klinisyene yeterli veri sağlıyor görünmektedir. Bu bulgu araştırmada kullanılan NPT'lerin psikometrik özelliklerindeki kısıtlılıklarla ilişkili olabilir. İleride psikometrik özellikleri daha iyi testlerin tercih edilmesi ve bilişsel alanların en az iki test ile değerlendirilmesi NPT'ler ile tarama testlerinin tespit edemediği morfolojik belirteçler açısından pozitif vakaların tespit edilmesini sağlayabilir.

Demansa dönüşü öngörmesi açısından önerilen ÖBB+ ölçütlerinin değerlendirmesinde, ÖBB+ ölçütlerinden herhangi birinin AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme değişiklikleriyle ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum ÖBB'nin özgül bir tanı olmamasından, demansa dönüşün uzun süreli olmasından ve ÖBB+ belirtilerinin non-spesifik olmasından kaynaklanıyor olabilir.

ÖBB, AH dışındaki bir takım psikiyatrik, nörolojik ve dahili bozukluklara bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle depresyon ve anksiyete bozuklukları değerlendirildiğinde araştırma örnekleminde depresyon veya anksiyete belirtilerinin bulunmasının AH ile ilişkili bazı kortikal kalınlık değişiklikleri ile negatif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu ÖBB'si bulunan kişilerde psikiyatrik değerlendirmenin önemini işaret etmektedir. ÖBB nedeniyle değerlendirilen bir kişide depresyon ve anksiyete belirtilerinin tespit edilmesi o kişide AH patofizyolojik değişikliklerinin bulunma ihtimalini artırıyor olabilir.

Bilişsel yakınmalara neden olabilen komorbid hastalıkların dışlanması ÖBB’de AH ile ilişkili morfolojik biyobelirteçler üzerindeki etkisini tespit etmek amacıyla katılımcıların ek hastalıkları ve belirli laboratuvar tetkikleri değerlendirilmiştir. Unutkanlık yakınmalarına neden olan hastalıklar içinde özellikle vasküler bozukluklar AH ile oldukça sık birliktelik göstermektedir. Bu nedenle araştırmamızda hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus komorbiditelerinin toplamıyla elde edilen vasküler risk skoru ile AH ile ilişkili yapısal nörodejenerasyon biyobelirteçleri arasındaki ilişki araştırılmış fakat anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu bulgu aslında vasküler risk faktörleri ile AH gelişimi arasındaki alanyazında bilinen pozitif ilişki ile çelişkili görülebilir. Bu konuda bir kısıtlılık vasküler risk etmenlerinin beyinde neden olduğu yüklerin çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiş olmasıdır.

B12 ve D vitamini eksiklikleri de bilişsel yakınmalara neden olabilen olası komorbid durumlardandır. Diğer taraftan araştırma bulgularına göre B12 düzeyinde meydana gelen düşüklüğün AH ile ilişkili beyin bölgelerinde gri cevher hacminde; D vitamini düzeyinde gözlenen düşüklüğün ise hipokampus hacminde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. Araştırmamızda katılımcıların değerlendirme sırasında veya geçmişte B12 ve D vitamini yerine koyma tedavisi kullanıp kullanmadıkları değerlendirilmemiştir. Kesitsel olarak B12 ve vitamin D düzeyleri düşük saptanan katılımcılar yerine koyma tedavisi kullanıyor olabilirler ve bu durum ilgili gri cevher hacimlerinde paradoksik olarak bir artış gözlenmesine yol açmış olabilir.

Araştırmanın temel kısıtlılıkları; izlem verilerinin ve kontrol gruplarının bulunmaması, elde edilen beyin hacimlerinin normalizasyon tekniğiyle ilgili kısıtlılıklar, kullanılan NPT’lerin psikometrik özelliklerinin sağlıklı kişilerle bilişsel bozukluğu olanları ayırt etmekte yetersiz olması, bilişsel alanların değerlendirilmesinde az sayıda NPT kullanılmış olması ve eksojen vitamin kullanımının değerlendirilmemiş olması şeklinde sıralanabilir. Bu kısıtlılıklar araştırılan değişkenlerle nörogörüntüleme belirteçleri arasındaki olası ilişkilerin atlanmasına yol açmış olabilir.

Araştırmanın güçlü yönleri, örnekleminin geniş olması, katılımcıların büyük bölümünün toplum temelli bir saha çalışmasından dahil edilmiş olması ve AH ile ilişkili olabilecek birden çok atrofi paternini bir arada değerlendirmiş olması olarak sıralanabilir.

Araştırma ile ÖBB nedeniyle değerlendirilen kişilerde; bulunduğu yaşa, öznel bilişsel yakınmaların başladığı zamana, cinsiyete ve depresyon veya anksiyete belirtilerinin bulunmasına göre AH ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme bulgularında farklılık gözlenebileceği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M. ve ark. (2015). World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 17 Kasım 2018 tarihinde Alzheimer's Disease International'in resmi internet adresinden indirilmiştir: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
2. Dünya Sağlık Örgütü (2013). Global health estimates summary tables: Projection of deaths by cause, age and sex, by world bank income category and who region. 17 Kasım 2018 tarihinde [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/) web sitesinden adresinden indirilmiştir.
3. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A. ve ark. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet* 377(9770): 1019–1031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
4. National Institute of Aging (2017). Bypass Budget Proposal for Fiscal Year 2019 - Sustaining Momentum: NIH Takes Aim at Alzheimer's Disease & Related Dementias. 13 Aralık 2018 tarihinde [https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-07/FY19-bypass-budget-report-508\\_0.pdf](https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-07/FY19-bypass-budget-report-508_0.pdf) adresinden indirilmiştir.
5. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V. ve ark. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390(10113): 2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
6. Rabin, L.A., Smart, C.M. ve Amariglio, R.E. (2017). Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annual Review of Clinical Psychology* 8(13): 369-396. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136.
7. Jack Jr, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J. ve ark. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 9(1): 119-128. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
8. Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M. ve ark. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 10(6): 844-52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
9. Rabin, L.A., Smart, C.M., Crane, P.K. ve ark. (2015). Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease* 48(s1): S63-S86. doi: 10.3233/JAD-150154.
10. McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H. ve ark. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia* 7(3): 263-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
11. Dünya Sağlık Örgütü. (2012). Dementia: a public health priority. 02 Aralık 2018 tarihinde



[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf?sequence=1) adresinden indirilmiştir.

12. Prince, M., Ali, G.C., Guerchet, M. ve ark. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy* 8(1): 23. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8.
13. Birleşmiş Milletler (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision. 02 Aralık 2018 tarihinde <https://population.un.org/wpp/> adresinden indirilmiştir.
14. Türkiye İstatistik Kurumu (2018). Yıllara, Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Nüfus, Genel Nüfus Sayımları. 01 Aralık 2018 tarihinde [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1059](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1059) adresinden indirilmiştir.
15. Türkiye İstatistik Kurumu (2018). Nüfus Projeksiyonları: Senaryolara Göre Seçilmiş Yaş Grupları Nüfusları. 01 Aralık 2018 tarihinde [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1027](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1027) adresinden indirilmiştir.
16. Patterson, C. (2018). World Alzheimer Report 2018 The state of the art of dementia research: New frontiers. 17 Kasım 2018 tarihinde Alzheimer's Disease International'ın resmi internet adresinden indirilmiştir: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
17. Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S. ve ark. (2008). The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 23(1): 67-76. doi: 10.1177/1533317507310570.
18. Arslantaş, D., Özbabalık, D., Metintaş, S. ve ark. (2009). Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *Journal of Clinical Neuroscience* 16(11): 1455-1459. doi: 10.1016/j.jocn.2009.03.033.
19. Keskinoğlu, P., Yaka, E., Ucku, R. ve ark. (2013). Prevalence and risk factors of dementia among community dwelling elderly people in İzmir, Turkey. *Turkish Journal of Geriatrics* 16(2).
20. İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı ve Avrupa Birliği. (2018). Health at a Glance: Europe 2018. [https://doi.org/10.1787/health\\_glance\\_eur-2018-en](https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en).
21. Seeley, W.W. ve Miler L.B. (2013). Alzheimer's disease and other dementias. Hauser, S.L. ve Josephson S.A. (Ed.), *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (3. baskı) içinde (s. 310-332). New York, NY: McGraw-Hill
22. Alzheimer's Association (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 14(3): 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
23. Satizabal, C.L., Beiser, A.S., Chouraki, V. ve ark. (2016). Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine* 374(6): 523-532. doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
24. van der Flier, W.M. ve Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(suppl 5): v2-v7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867

25. Mueller, C., Ballard, C., Corbett, A. ve ark. (2017). The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology* 16(5): 390-398. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
26. Coyle-Gilchrist, I.T., Dick, K.M., Patterson, K. ve ark. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 86(18): 1736-1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
27. Litvan, I. (2004). Update on progressive supranuclear palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 4(4): 296. doi: 10.1007/s11910-004-0055-z
28. Kaat, L.D., Boon, A., Kamphorst, W. ve ark. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 69(8): 723-729.
29. Coon E.A. ve Josephs K.A. (2016). Corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, argyrophilic grain disease and rarer neurodegenerative diseases. Husain M. ve Schott, J.M. (Ed.), *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* içinde (s. 413-424). Oxford, İngiltere: Oxford University.
30. Djukic, M., Wedekind, D., Franz, A. ve ark. (2015). Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 265(5): 429-438. doi: 10.1007/s00406-015-0583-3.
31. Clarfield, A.M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 163(18): 2219-2229. doi:10.1001/archinte.163.18.2219
32. Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L. ve ark. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 54(5): S4.
33. Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E. ve ark. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42(9): 2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
34. Korczyn, A.D., Vakhapova, V. ve Grinberg, L.T. (2012). Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 322(1-2): 2-10. doi: 10.1016/j.jns.2012.03.027.
35. T O'Brien, J. ve Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet* 386(10004): 1698-1706. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
36. Biessels, G.J. ve Scheltens, P. (2016). Vascular cognitive impairment. Husain, M. ve ve Schott, J.M. (Ed.), *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* içinde (s. 275-284). Oxford, İngiltere: Oxford University.
37. Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Bang, W. ve ark. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69(24): 2197-2204. doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24

38. National Institute for Health and Care Excellence. (2017). Parkinson's disease in adults: NICE Guideline [NG71]. 05 Aralık 2018 tarihinde <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71> adresinden indirilmiştir.
39. Ahlskog, J. (2000). Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders* 7(1): 63-70. doi: 10.1016/S1353-8020(00)00047-X.
40. Olanow C.W. ve Schapira A.H.V. (2013). Parkinson's Disease and Other Extrapiramidal Movement Disorders. Hauser, S.L. ve Josephson S.A. (Ed.), *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (3. baskı) içinde (s. 333-356). New York, NY: McGraw-Hill.
41. Knopman, D.S. ve Roberts, R.O. (2011). Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of Molecular Neuroscience* 45(3): 330-335. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y.
42. Olney, N.T., Spina, S. ve Miller, B.L. (2017). Frontotemporal dementia. *Neurologic Clinics* 35(2): 339-374. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.008.
43. Bang, J., Spina, S. ve Miller, B.L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet* 386(10004): 1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
44. Tsai, R.M. ve Boxer, A.L. (2014). Treatment of frontotemporal dementia. *Current Treatment Options in Neurology* 16(11): 319. doi: 10.1007/s11940-014-0319-0.
45. Litvan, I., Agid, Y., Calne, D. ve ark. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47(1): 1-9. doi: 10.1212/WNL.47.1.1
46. Konrad, M. (2006). The history of Alois Alzheimer's first case Auguste D.. Jucker M., Beyreuther, K., Haass, C. ve ark. (Ed.), *Alzheimer: 100 Years and Beyond* içinde (s. 13-36). New York, NY: Springer Berlin Heidelberg.
47. Alzheimer, A. (2006). Concerning a unique disease of the cerebral cortex. Jucker M., Beyreuther, K., Haass, C. ve ark. (Ed.), *Alzheimer: 100 Years and Beyond* içinde (s. 13-36). New York, NY: Springer Berlin Heidelberg.
48. Hippus, H. ve Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5(1): 101.
49. Dubois, B. ve Uspenskaya-Cadoz, O. (2016). Changing concepts and new definitions for Alzheimer's disease. Husain, M. ve ve Schott, J.M. (Ed.), *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia* içinde (s. 353-360). Oxford, İngiltere: Oxford University.
50. Fiest, K.M., Roberts, J.I., Maxwell, C.J. ve ark. (2016). The prevalence and incidence of dementia due to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 43(S1): S51-S82. doi: 10.1017/cjn.2016.36.
51. Qiu, C., Kivipelto, M. ve von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11(2): 111.

52. Nebel, R.A., Aggarwal, N.T., Barnes, L.L. ve ark. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia* 14(9):1171-1183. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008.
53. Macedo, M.N. ve Seeley, W.W. (2009). Neuropathology of dementia. Miller, B.L. ve Boeve, B.F. (Ed.), *The Behavioral Neurology of Dementia* içinde (s. 142-160). New York, NY: Cambridge University.
54. Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H. ve ark. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 41(1): 17-24. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008.
55. Matthews, B.R. ve Miller, B.L. (2009). Alzheimer's disease. Miller, B.L. ve Boeve, B.F. (Ed.), *The Behavioral Neurology of Dementia* içinde (s. 155-172). New York, NY: Cambridge University.
56. Geldmacher, D.S. (2009). Alzheimer's disease. Weiner, M.F. ve Lipton, A.M. (Ed.). *Textbook of Alzheimer Disease and Other Dementias* içinde (s. 155-172). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
57. Reiman, E.M., Chen, K., Liu, X. ve ark. (2009). Fibrillar amyloid- $\beta$  burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(16): 6820-6825. doi: 10.1073/pnas.0900345106.
58. Bennett, D., Schneider, J., Arvanitakis, Z. ve ark. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 66(12): 1837-1844. doi: 10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6
59. Hardy, J.A. ve Higgins, G.A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256(5054): 184. doi: 10.1126/science.1566067
60. Selkoe, D.J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 6(4): 487-498. doi: 10.1016/0896-6273(91)90052-2
61. Oddo, S., Caccamo, A., Kitazawa, M. ve ark. (2003). Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 24(8): 1063-1070. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.08.012
62. Lewis, J., Dickson, D.W., Lin, W.-L. ve ark. (2001). Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 293(5534): 1487-1491. doi: 10.1126/science.1058189
63. Holtzman, D.M., Morris, J.C. ve Goate, A.M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science Translational Medicine* 3(77): 77sr1-77sr1.
64. Oxtoby, N.P., Young, A.L., Cash, D.M. ve ark. (2018). Data-driven models of dominantly-inherited Alzheimer's disease progression. *Brain* 141(5): 1529-1544. doi: 10.1126/scitranslmed.3002369.
65. Champion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D. ve ark. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity,

- and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics* 65(3): 664-670. doi: 10.1086/302553
66. Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K. ve ark. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 14(4): 535-562.
  67. Jack Jr, C.R. ve Holtzman, D.M. (2013). Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 80(6): 1347-1358.
  68. Group, B.D.W., Atkinson Jr, A.J., Colburn, W.A. ve ark. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69(3): 89-95.
  69. Sabbagh, M.N., Lue, L.-F., Fayard, D. ve ark. (2017). Increasing precision of clinical diagnosis of Alzheimer's disease using a combined algorithm incorporating clinical and novel biomarker data. *Neurology and Therapy* 6(1): 83-95.
  70. Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L. ve ark. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 367(9): 795-804.
  71. Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M. ve ark. (2002). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58(12): 1791-1800.
  72. Braak, H. ve Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathologica* 121(2): 171-181.
  73. Moller, H.J. ve Graeber, M.B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248(3): 111-22.
  74. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. ve ark. (1984). 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* 34(7): 939-44.
  75. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C. ve ark. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 13(6): 614-629.
  76. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C. ve ark. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 6(8): 734-746.
  77. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C. ve ark. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology* 9(11): 1118-1127.
  78. Blashfield, R.K., Keeley, J.W., Flanagan, E.H. ve ark. (2014). The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. *Annual review of clinical psychology* 10: 25-51.

79. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.
80. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing.
81. Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D. ve ark. (2011). 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 & Dementia* 7(3): 270-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
82. Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A. ve ark. (2011). 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 & Dementia* 7(3): 280-92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
83. Ellis, K.A., Bush, A.I., Darby, D. ve ark. (2009). The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 21(4): 672-87. doi:10.1017/S1041610209009405
84. Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. ve ark. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry* 139(9):1136-9.
85. Abdulrab, K. ve Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry* 23(5): 321-330.
86. Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K. ve ark. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of aging* 27(12): 1751-1756.
87. Dik, M., Jonker, C., Comijs, H. ve ark. (2001). Memory complaints and APOE- $\epsilon$ 4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology* 57(12): 2217-2222.
88. Zwan, M.D., Villemagne, V.L., Doré, V. ve ark. (2016). Subjective memory complaints in APOE  $\epsilon$ 4 carriers are associated with high amyloid- $\beta$  Burden. *Journal of Alzheimer's Disease* 49(4): 1115-1122.
89. Snitz, B.E., Lopez, O.L., McDade, E. ve ark. (2015). Amyloid- $\beta$  imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline: a pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease* 48(s1): S151-S159.
90. Buckley, R.F., Hanseeuw, B., Schultz, A.P. ve ark. (2017). Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global  $\beta$ -amyloid burden. *JAMA neurology* 74(12): 1455-1463.
91. Perrotin, A., de Flores, R., Lambertson, F. ve ark. (2015). Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease* 48(s1): S141-S150.

92. Jak, A.J., Bondi, M.W., Delano-Wood, L. ve ark. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 17(5): 368-375.
93. Reid, L.M. ve MacLulich, A.M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22(5-6): 471-485.
94. Slavin, M.J., Brodaty, H., Kochan, N.A. ve ark. (2010). Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 18(8): 701-710.
95. Treves, T., Verchovsky, R., Klimovitzky, S. ve ark. (2005). Incidence of dementia in patients with subjective memory complaints. *International Psychogeriatrics* 17(2): 265-273.
96. Chary, E., Amieva, H., Pérès, K. ve ark. (2013). Short-versus long-term prediction of dementia among subjects with low and high educational levels. *Alzheimer's & Dementia* 9(5): 562-571.
97. Mitchell, A., Beaumont, H., Ferguson, D. ve ark. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130(6): 439-451.
98. Reisberg, B. ve Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 20(1): 1-16.
99. Prichep, L., John, E., Ferris, S. ve ark. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging* 27(3): 471-481.
100. Slot, R.E., Verfaillie, S.C., Overbeek, J.M. ve ark. (2018). Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCe): study design and first results. *Alzheimer's Research & Therapy* 10(1): 76.
101. Wang, L., Van Belle, G., Crane, P.K. ve ark. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society* 52(12): 2045-2051.
102. Molinuevo, J.L., Rabin, L.A., Amariglio, R. ve ark. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia* 13(3): 296-311.
103. Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Wagner, M. ve ark. (2016). Differential risk of incident Alzheimer's disease dementia in stable versus unstable patterns of subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease* 54(3): 1135-1146.
104. Jorm, A.F., Butterworth, P., Anstey, K. ve ark. (2004). Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological Medicine* 34(8): 1495-1506.

105. Rabin, L.A., Wang, C., Katz, M.J. ve ark. (2012). Predicting Alzheimer's Disease: Neuropsychological Tests, Self-Reports, and Informant Reports of Cognitive Difficulties. *Journal of the American Geriatrics Society* 60(6): 1128-1134.
106. Sikkes, S.A., Van Den Berg, M.T., Knol, D.L. ve ark. (2010). How useful is the IQCODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30(5): 411-416.
107. Meiberth, D., Scheef, L., Wolfsgruber, S. ve ark. (2015). Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 45(1): 139-146.
108. Eliassen, C.F., Reinvang, I., Selnes, P. ve ark. (2017). Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain and Behavior* 7(9): e00776.
109. Ryu, S.Y., Lim, E.Y., Na, S. ve ark. (2017). Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *International Psychogeriatrics* 29(5): 785-792.
110. Fan, L.Y., Lai, Y.M., Chen, T.F. ve ark. (2018). Diminution of context association memory structure in subjects with subjective cognitive decline. *Human Brain Mapping* 39(6): 2549-2562.
111. Yue, L., Wang, T., Wang, J. ve ark. (2018). Asymmetry of hippocampus and amygdala defect in subjective cognitive decline among the community dwelling chinese. *Frontiers in Psychiatry* 9.
112. Verfaillie, S.C., Tijms, B., Versteeg, A. ve ark. (2016). Thinner temporal and parietal cortex is related to incident clinical progression to dementia in patients with subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 5: 43-52.
113. Verfaillie, S.C., Slot, R.E., Tijms, B.M. ve ark. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of Aging* 61: 238-244.
114. Visser, P.J., Verhey, F., Knol, D.L. ve ark. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 8(7): 619-27. doi:10.1016/S1474-4422(09)70139-5
115. Mosconi, L., De Santi, S., Brys, M. ve ark. (2008). Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biological Psychiatry* 63(6): 609-618.
116. Ayhan, Y., Karadağ Çaman, Ö., Karahan, S. ve ark. (2018). "Modifiye-Mini-Mental Testin (3MS) Standardizasyonu ve Demansla İlişkili Bazı Çevresel Risk Etmenlerinin Tespiti için Toplum Temelli Bir Çalışma: Metodoloji ve Örneklem Özellikleri". *Türk Psikiyatri Dergisi* 29(4):238-47. doi:10.5080/u22938



117. Youn, J.C., Kim, K.W., Lee, D.Y. ve ark. (2009). Development of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 27(4): 310-317.
118. Özel-Kızıllı E.T., D.B., Altıntaş Ö., Kırıcı S., Baştuğ G., Baran Z., Altunöz U. (2013). Öznel Bellek Yakınmaları Anketi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Dergisi* 16: 150-154.
119. Teng, E. ve Chui, H. (1987). The modified mini-mental state examination (3MS). *The Canadian Journal of Psychiatry* 41(2): 114-21.
120. Öktem, Ö. (1992). Sözel Bellek Süreçleri Testi: Bir ön çalışma. *Nöropsikoloji Arşivi* 29(4): 196-206.
121. Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19(2): 203-214.
122. Cangöz, B., Karakoç, E. ve Selekler, K. (2007). İz sürme testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi* 10: 73-82.
123. Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18(6): 643.
124. Karakaş, S., Erdoğan, E., Sak, L. ve ark. (1999). Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 2(2): 75-88.
125. Sezgin, N., Baştuğ, G., Karaağaç, S.Y. ve ark. (2017). Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Türkiye Standardizasyonu: Ön Çalışma. *DTCF Dergisi* 54(1).
126. Erden Aki, Özlem., Alkan B. ve Talat, D. (2013). Adaptation of phonemic and semantic verbal fluency tests for Turkish language. Poster sunumu. Paper presented at the World Psychiatric Association International Congress., Viena, Avusturya.
127. Reuter, M., Rosas, H.D. ve Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage* 53(4): 1181-1196.
128. Ségonne, F., Dale, A.M., Busa, E. ve ark. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22(3): 1060-1075.
129. Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E. ve ark. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33(3): 341-355.
130. Fischl, B., Salat, D.H., Van Der Kouwe, A.J. ve ark. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23: S69-S84.
131. Sled, J.G., Zijdenbos, A.P. ve Evans, A.C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging* 17(1): 87-97.

132. Fischl, B., Liu, A. ve Dale, A.M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE transactions on medical imaging* 20(1): 70-80.
133. Ségonne, F., Pacheco, J. ve Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE transactions on medical imaging* 26(4): 518-529.
134. Dale, A.M., Fischl, B. ve Sereno, M.I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9(2): 179-194.
135. Dale, A.M. ve Sereno, M.I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of cognitive neuroscience* 5(2): 162-176.
136. Fischl, B. ve Dale, A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(20): 11050-11055.
137. Fischl, B., Sereno, M.I. ve Dale, A.M. (1999). Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9(2): 195-207.
138. Fischl, B., Sereno, M.I., Tootell, R.B. ve ark. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping* 8(4): 272-284.
139. Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B. ve ark. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31(3): 968-980.
140. Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C. ve ark. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 14(1): 11-22.
141. Iglesias, J.E., Augustinack, J.C., Nguyen, K. ve ark. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* 115: 117-137.
142. Dickerson, B.C., Bakkour, A., Salat, D.H. ve ark. (2008). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex* 19(3): 497-510.
143. Dickerson, B., Stoub, T., Shah, R. ve ark. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology* 76(16): 1395-1402.
144. Bakkour, A., Morris, J.C. ve Dickerson, B.C. (2009). The cortical signature of prodromal AD Regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology* 72(12): 1048-1055.
145. Blennow K., de Leon M.J, ve Zetterberg H. (2006). Alzheimer's Disease. *The Lancet* 368(953): 387-403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7

146. Weston, P.S., Nicholas, J.M., Lehmann, M. ve ark. (2016). Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease A longitudinal MRI study. *Neurology* 87(19): 2050-2057.
147. Schwarz, C.G., Gunter, J.L., Wiste, H.J. ve ark. (2016). A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage: Clinical* 11: 802-812.
148. Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R. ve ark. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 6: 264.
149. Pfefferbaum, A., Mathalon, D.H., Sullivan, E.V. ve ark. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology* 51(9): 874-887.
150. Corraini, P., Olsen, M., Pedersen, L. ve ark. (2017). Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clinical Epidemiology* 9: 331.
151. Julayanont, P. ve Ruthirago, D. (2018). The illiterate brain and the neuropsychological assessment: from the past knowledge to the future new instruments. *Applied Neuropsychology: Adult* 25(2): 174-187.
152. van Harten, A.C., Mielke, M.M., Swenson-Dravis, D.M. ve ark. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 91(4): e300-e312.
153. Koolschijn, P.C.M., van Haren, N.E., Lensvelt-Mulders, G.J. ve ark. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping* 30(11): 3719-3735.
154. Ballmaier, M., Toga, A.W., Blanton, R.E. ve ark. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 161(1): 99-108.
155. Lai, C.H. (2013). Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 211(1): 37-46.
156. Malykhin, N. ve Coupland, N. (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 309: 200-213.
157. Lacerda, A.L., Nicoletti, M.A., Brambilla, P. ve ark. (2003). Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 124(3): 129-140.
158. Pink, A., Przybelski, S.A., Krell-Roesch, J. ve ark. (2016). Cortical thickness and anxiety symptoms among cognitively normal elderly persons: The Mayo Clinic Study of Aging. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 29(1): 60-66.

159. Lim, H.K., Jung, W.S., Ahn, K.J. ve ark. (2012). Regional cortical thickness and subcortical volume changes are associated with cognitive impairments in the drug-naive patients with late-onset depression. *Neuropsychopharmacology* 37(3): 838.
160. Truong, W., Minuzzi, L., Soares, C.N. ve ark. (2013). Changes in cortical thickness across the lifespan in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 214(3): 204-211.
161. Mackin, R.S., Tosun, D., Mueller, S.G. ve ark. (2013). Patterns of reduced cortical thickness in late-life depression and relationship to psychotherapeutic response. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 21(8): 794-802.
162. Tu, P.-C., Chen, L.-F., Hsieh, J.-C. ve ark. (2012). Regional cortical thinning in patients with major depressive disorder: a surface-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 202(3): 206-213. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.07.011.
163. van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A. ve ark. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 4: 18003. doi: 10.1038/nrdp.2018.3
164. Viticchi, G., Falsetti, L., Buratti, L. ve ark. (2015). Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 36(11): 2940-2945. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023.
165. Hooshmand, B., Mangialasche, F., Kalpouzos, G. ve ark. (2016). Association of vitamin B12, folate, and sulfur amino acids with brain magnetic resonance imaging measures in older adults: a longitudinal population-based study. *JAMA Psychiatry* 73(6): 606-613.
166. Vogiatzoglou, A., Refsum, H., Johnston, C. ve ark. (2008). Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 71(11): 826-832. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0274.
167. Karakis, I., Pase, M.P., Beiser, A. ve ark. (2016). Association of serum vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: The Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 51(2): 451-461. doi: 10.3233/JAD-150991.

## EKLER

### Ek-1. ONAM FORMU

#### Hekimin Açıklaması

Alzheimer hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Bilişsel yakınmalar ile Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran kişiler ile yapılacak bu araştırmanın ismi “Farklı Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımlarında Demans Belirteçleri”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki 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, farklı Öznel Bilişsel Bozukluk tanımları ile değerlendirilen kişide bilişsel yakınmalarla ilişkili olarak meydana gelen bedensel değişikliklerin (beyinde bilişsel işlevlerle ilişkili yapılar da küçülme gibi) ne ölçüde ilişkili olduğunu değerlendirmektir. Bu değerlendirme için psikiyatrik değerlendirme ölçekleri, nöropsikolojik testler, biyokimyasal kan tetkikleri ve beyin manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılacaktır. Bu araştırma kapsamında tedaviniz ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Hastalıkları ve Nöroloji Anabilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Ahmet Alp Karakaşlı, Doç. Dr. Yavuz Ayhan veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda tanı için gerekli biyokimya tetkikleri için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda kan hücreleri, sodyum, potasyum, B12 ve D vitamini gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca Psikolog Gamze Elif Genç Akpulat, Psikolog Tuğba Taşdemir ve Psikolog Talat Demirsöz tarafından kâğıt kalem yoluyla psikolojik testler yapılacaktır. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Radyoloji Bölümünde beyin manyetik rezonans görüntüleme yapılacaktır.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

**Manyetik rezonans görüntüleme sırasında oluşabilecek riskler:** MRI tarama prosedürü, kısmen kapalı bir alanda sınırlı kalmanızı gerektirir. Bazı kişiler bunu rahatsız edici bulmaktadır. Bazı sınırlılık, terleme veya diğer küçük rahatsızlıklar dahil olmak üzere klostrofobi belirtileri sergileyebilir. MRI tarayıcının sesi oldukça yüksek olabilir; Gürültüyü en aza indirmek için size özel kulak tıkaçları verilecektir. Ek olarak, makinenin manyetizmi belirli metalleri çeker; Bu nedenle, bu metalleri vücutlarında bulunan kişiler (kalp pili, infüzyon pompası, anevrizma klipsi, metal protez, eklem, çubuk veya plaka gibi) çalışma dışı bırakılacaktır. Diş dolgularında “metal”, manyetizmaya daha az duyarlıdır ve bu nedenle izin verilir. MRI teknisyeni vücudunuzda herhangi bir metaliniz olup olmadığını soracaktır. Vücudunuzdaki herhangi bir metalin çalışmasını yürüten araştırmacıya diş dolguları dışında bir bildirim vermeniz beklenecektir. MRI taramasına maruz kalmanın neden olduğu bilinen başka bir yan etkisi yoktur.

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

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

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.

#### Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Ahmet Alp Karakaşlı 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 ve inaniyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla 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; herhangi bir saatte, Dr. Ahmet Alp Karakaşlı'ya 0 (312) 305 18 73 (iş) veya 0 (530) 051 55 19 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi 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 ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir dūřünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde 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

## Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

### Bölüm 1

I. Katılımcının ismi:

II. Katılımcı kodu:

III. Tarih:

IV. Hastanın kaçınıcı gelişi:

V. Değerlendirici:

VI. Temel geliş sebebi:

- Bilimsel araştırmaya katılmak için.
- Klinik değerlendirme için.
- Her ikisi de.
- Bilinmiyor.
- Diğer(...)

VII. Değerlendirme için yönlendiren:

- Saha çalışmasından çağrıldı
- Saha çalışmasından kendisi başvurdu
- Psikiyatri Polikliniği
- Nöroloji Polikliniği
- Diğer Sağlık Personeli
- Diğer (...)

### Bölüm 2

I. Hastanın doğum ayı ve yılı (gün, ay, yıl):

II. Hastanın cinsiyeti:

- Kadın
- Erkek

III. Katılımcının yaşadığı şehir:

IV. Katılımcının memleketi (Baba):

V. Katılımcının memleketi (Anne):

VI. Katılımcının anadili:

- Türkçe
- Arapça
- Kürtçe
- Diğer(...)

VII. Katılımcının tamamladığı toplam eğitim yılı:

(Lise 11, Ön lisans 13, Lisans 15, Bilinmiyorsa 99)

VIII. Katılımcının şu andaki medeni durumu:

- Evli
- Dul
- Boşanmış

## Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU devamı

- Eşiyle ayrı yaşıyor
- Hiç evlenmemiş (veya evliliği geçersiz sayılmış)
- Evli olmadığı partnerle beraber yaşayan
- Bilinmiyor.

### IX. Katılımcının şu anda yaşadığı yer/kişiler:

- Yalnız yaşıyor
- Başka biriyle yaşıyor: Çocukları
- Başka biriyle yaşıyor: eş veya partner
- Başka biriyle yaşıyor: akraba, arkadaş veya oda arkadaşı
- Eş/partner, akraba veya arkadaş olmayan bir bakım veren ile beraber yaşıyor.
- Bakımevinde yaşıyor.
- Bilinmiyor.
- Diğer

### X. Katılımcının kendine yeterlilik durumu nedir?

- Tamamen bağımsız yaşayabiliyor.
- Kompleks aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyuyor.
- Basit aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyuyor.
- Tamamen bakıma muhtaç.
- Bilinmiyor.
- Diğer(...)

### XI. Katılımcının yaşadığı yer:

- Ev
- Huzurevi
- Bakımevi
- Bilinmiyor
- Diğer(...)

### XII. Katılımcının dominant eli hangisi? (Yazarken veya bir topu fırlatırken hangi elini kullanır?)

- Sağ
- Sol
- Her ikisi de
- Bilinmiyor.

### XIII. Katılımcının mesleği:

- Ev hanımı
- İşçi
- Memur
- Serbest meslek
- Emekli
- İşsiz



## Ek-2. SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU devamı

XIV. Katılımcının çalışma durumu:

- Tam gün
- Yarım gün
- Çalışmıyor.
- Diğer (...)

XV. Katılımcının başka sistemik hastalığı var mı?

- Evet (Evet ise belirtiniz ....)
- Hayır

### Bölüm 3

I. Katılımcıya eşlik eden biri var mı?

- Evet
- Hayır

V. Katılımcıya eşlik edenin hastaya yakınlığı:

- Eş, partner ve benzeri (Eski eş, eski partner, nişanlı, erkek arkadaş, kız arkadaş dahil)
- Çocuğu (Kan bağı yoluyla, evlilik yoluyla veya evlat edinilmiş)
- (Kan bağı yoluyla, evlilik yoluyla kardeşi veya evlat edinilmiş)
- Diğer akraba (Kan bağı yoluyla, evlilik yoluyla veya evlat edinilmiş)
- Arkadaş, komşu, aile yoluyla tanıdığı, iş yerinden veya içinde bulunduğu bir topluluktan tanıdığı
- Profesyonel bakım veren
- Diğer(...)

V. Katılımcı bu eşlik eden kişiyi kaç senedir tanıyor? (Bilinmiyorsa 999)

VI. Eşlik eden kişi katılımcıyla beraber mi yaşıyor?

- Evet
- Hayır

VI. Katılımcı ile ne kadar sıklıkla görüşüyorlar?

- Her gün
- En azından haftada üç kere
- Haftada en az bir
- Ayda en az bir
- Ayda birden az
- Diğer(...)

VII. Katılımcıya bakım verenden alınan bilginin güvenilirliği.

- Yüksek
- Orta
- Düşük

### **Ek-3. 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-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU

### Bölüm 1. Katılımcının Bellek Yakınmaları ile Ek Sorular

1. ÖBYA 5. soruya verilen yanıt evet ise;
  - i. Ne kadar süredir?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
  - ii. Ne sıklıkta?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
2. ÖBYA 6. soruya verilen yanıt evet ise;
  - i. Ne kadar süredir?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
  - ii. Ne sıklıkta?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
3. ÖBYA 7. soruya verilen yanıt evet ise;
  - i. Ne kadar süredir?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
  - ii. Ne sıklıkta?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
4. ÖBYA 8. soruya verilen yanıt evet ise;
  - i. Ne kadar süredir?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
  - ii. Ne sıklıkta?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
5. ÖBYA 9. soruya verilen yanıt evet ise;
  - i. Ne kadar süredir?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün
  - ii. Ne sıklıkta?
    - a. Nadiren- haftada birden daha az
    - b. Bazen - haftada bir kadar
    - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - d. Çok sık – hergün

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU devamı

6. ÖBYA 10. soruya verilen yanıt evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
7. ÖBYA 11. soruya verilen yanıt evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
8. ÖBYA 12. soruya verilen yanıt evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
9. ÖBYA 13. soruya verilen yanıt evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
10. ÖBYA 14. soruya verilen yanıt evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün

## Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU devamı

11. Hafızanız ile ilgili şikayetleriniz nedeniyle endişe duyuyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

12. Hafızanız ile ilgili şikayetleriniz nedeniyle daha önce bir sağlık kurumuna başvurduğunuz mu/başvurmayı düşündünüz mü?

- a. Evet
- b. Hayır

13. Hafızanız ile ilgili şikayetlerinizin ilerleme gösterdiğini düşünüyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

### Bölüm 2. Katılımcının Bellek Dışı Bilişsel Alanlarla İlgili Yakınmaları

**A. Dil ile İlgili Yakınmalar:** “Şimdi size konuşma ve konuşulanları anlama ile ilgili şikayetlerinizi daha iyi anlayabilmek için bazı sorular soracağım.”

1. Bir konuşmada kullanılacak doğru kelimeleri bulmakta güçlük çekiyor musunuz?

- a. Evet
  - b. Hayır
- Evet ise;

- i. Ne kadar süredir?
- ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

2. TV'de izlenen bir programı başkasına anlatmakta güçlük çekiyor musunuz?

- a. Evet
  - b. Hayır
- Evet ise;

- i. Ne kadar süredir?
- ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

3. Sık kullanılan sözcüklerin anlamını hatırlamakta güçlük çekiyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU devamı

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

4. Başkalarının söylemeye çalıştığı şeyleri anlamakta güçlük çekiyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

5. Bir kitaptaki hikâyeyi takip etmekte güçlük çekiyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

6. (1-5.sorularda birden fazla evet yanıtı verildiyse) Konuşma ve konuşulanları anlama ile ilgili bu şikayetleriniz gündelik işlerinizi etkiliyor mu?

- a. Evet
- b. Hayır

7. Konuşma ve konuşulanları anlama ile ilgili bu şikayetlerinizin yaşitlarınıza göre daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

8. Konuşma ve konuşulanları anlama ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle endişe duyuyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU devamı

9. Konuşma ve konuşulanları anlama ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle daha önce bir sağlık kuruluşuna başvurmayı düşündünüz mü/başvurdunuz mu?

- a. Evet
- b. Hayır

**B. Görsel-Uzaysal İşlevlerle İlgili Yakınmalar:** “Şimdi yer-yön bulabilme ile ilgili şikayetlerinizi daha iyi anlayabilmek için bazı sorular soracağım.”

1. Bir yeri bulmak için bir harita takip etmekte güçlük yaşar mısınız?

- a. Evet
  - b. Hayır
- Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

2. Birisine haritaya bakarak yol tarif etmekte güçlük yaşar mısınız?

- a. Evet
  - b. Hayır
- Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

3. Aracı park yerinde bulmakta güçlük yaşar mısınız?

- a. Evet
  - b. Hayır
- Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALARI DEĞERLENDİRME FORMU devamı

4. Anlaşılan buluşma noktasına dönmenin yolunu bulmakta güçlük yaşar mısınız?
- Evet
  - Hayır
- Evet ise;
- Ne kadar süredir?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
  - Ne sıklıkta?
5. Tanıdık bir mahallede yolunuzu bulmakta güçlük yaşar mısınız?
- Evet
  - Hayır
- Evet ise;
- Ne kadar süredir?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
  - Ne sıklıkta?
6. (1-5.sorularda birden fazla evet yanıtı verildiyse) Yer-yön bulabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz gündelik işlerinizi etkiliyor mu?
- Evet
  - Hayır
7. Yer-yön bulabilmek ile ilgili bu şikayetlerinizin yaşıtlarınıza göre daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
8. Yer-yön bulabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle endişe duyuyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
9. Yer-yön bulabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle daha önce bir sağlık kuruluşuna başvurmayı düşündünüz mü/başvurdunuz mu?
- Evet
  - Hayır



#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALAR DEĞERLENDİRME FORMU devamı

**C. Dikkat ve Planlama ile İlgili Yakınmalar:** “Şimdi dikkatinizi toplayabilme ve plan yapabilme ile ilgili şikayetlerinizi daha iyi anlayabilmek için bazı sorular soracağım.”

1. Bir alışveriş gezisinde durakların sıralamasını planlamakta
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - Evet ise;
    - i. Ne kadar süredir?
    - ii. Ne sıklıkta?
      - a. Nadiren- haftada birden daha az
      - b. Bazen - haftada bir kadar
      - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
      - d. Çok sık – hergün
2. Hava değişikliklerini tahmin ederek buna göre plan yapmakta güçlük yaşar mısınız?
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - Evet ise;
    - i. Ne kadar süredir?
    - ii. Ne sıklıkta?
      - a. Nadiren- haftada birden daha az
      - b. Bazen - haftada bir kadar
      - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
      - d. Çok sık – hergün
3. Yaşam ve çalışma alanını derli toplu tutmakta güçlük yaşar mısınız?
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - Evet ise;
    - i. Ne kadar süredir?
    - ii. Ne sıklıkta?
      - a. Nadiren- haftada birden daha az
      - b. Bazen - haftada bir kadar
      - c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
      - d. Çok sık – hergün
4. İlaçlarını organize bir şekilde kullanmakta güçlük yaşar mısınız?
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - Evet ise;

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALAR DEĞERLENDİRME FORMU devamı

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

5. Faturaları zamanında ödemekte güçlük yaşar mısınız?

a. Evet

b. Hayır

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

6. Bir kerede iki şey yapabilmekte güçlük yaşar mısınız?

a. Evet

b. Hayır

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

7. Çevredeki harici şeylerden rahatsız edilmeksizin bir göreve konsantre olmakta güçlük yaşar mısınız?

a. Evet

b. Hayır

Evet ise;

i. Ne kadar süredir?

ii. Ne sıklıkta?

- a. Nadiren- haftada birden daha az
- b. Bazen - haftada bir kadar
- c. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
- d. Çok sık – hergün

#### Ek-4. BİLİŞSEL YAKINMALAR DEĞERLENDİRME FORMU devamı

8. Aynı anda pişirme veya çalışma ve konuşmakta güçlük yaşar mısınız?
- Evet
  - Hayır
- Evet ise;
- Ne kadar süredir?
  - Ne sıklıkta?
    - Nadiren- haftada birden daha az
    - Bazen - haftada bir kadar
    - Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
    - Çok sık – hergün
9. (1-8. sorularda birden fazla evet yanıtı verildiyse) Dikkatinizi toplayabilmek ve plan yapabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz gündelik işlerinizi etkiliyor mu?
- Evet
  - Hayır
10. Dikkatinizi toplayabilmek ve plan yapabilmek ile ilgili bu şikayetlerinizin yaşatlarınıza göre daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
11. Dikkatinizi toplayabilmek ve plan yapabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle endişe duyuyor musunuz?
- Evet
  - Hayır
12. Dikkatinizi toplayabilmek ve plan yapabilmek ile ilgili bu şikayetleriniz nedeniyle daha önce bir sağlık kuruluşuna başvurmayı düşündünüz mü/başvurdunuz mu?
- Evet
  - Hayır

**D. En Çok Güçlük Yaşanan Bilişsel Alan:** Hafıza, konuşma ve konuşulanları anlama, yer-yön bulabilme, dikkati toplama ve plan yapabilme becerileriyle ilgili şikayetlerinizden hangisi sizi daha çok rahatsız ediyor?

- Hafıza
- Dil
- Görsel-uzaysal işlevler
- Dikkat ve planlama

## **Ek-5. KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU:**

### **1. Dahili Hastalık Öyküsü:**

- a. Hipotiroidi:
- b. Hiperlipidemi
- c. Hipertansiyon:
- d. Koroner arter hastalığı veya İnme:
- e. Diabetes Mellitus Tip 2:
- f. Diğer:

### **2. Kullandığı İlaçlar:**

### **3. Alzheimer Hastalığı Dışındaki Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkili Olabilecek Belirtilerin Öyküsü:**

- a. Düşme öyküsü:
- b. Görme varsanısı:
- c. Hareket etme güçlüğü olup olmadığı (yürüme problemleri, bradikinezi, tremor):
- d. REM Uyku Davranış Bozukluğu Öyküsü:
- e. Ortostatik Hipotansiyon:
- f. Konstipasyon:
- g. Üriner inkontinans:
- h. Üriner retansiyon:

### **4. Soygeçmiş Bilgileri:**

- a. Sigara kullanım öyküsü:
- b. Alkol/madde kullanım öyküsü:
- c. Nörodejeneratif hastalık soygeçmiş bilgileri:

### **5. Ruhsal Durum Muayenesi Notları:**

### **6. Fizik Muayene Notları:**

### **7. Nörolojik Muayene Notları:**

## Ek-6. 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 \_\_\_\_ Yığıtlık \_\_\_\_

**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, YIGİTLİK" 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 kaçır? 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/sem/ 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

## Ek-6. MODİFİYE MİNİ MENTAL TEST EĞİTİMLİLER İÇİN HAZIRLANMIŞ FORM devamı

### \_\_\_ 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

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

3 3

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

### \_\_\_ 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

### \_\_\_ İKİNCİ HATIRLAMA

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

# EK-7. MODİFİYE MİNİ MENTAL TEST EĞİTİMSİZLER İÇİN HAZIRLANMIŞ FORM

ID # \_\_\_\_\_ Değerlendiren \_\_\_\_\_  
İsim \_\_\_\_\_ YAŞ \_\_\_\_\_ EĞ \_\_\_\_\_ E K **Eğitimsizler için hazırlanmış form v2 020916**  
Tarih \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Başlama: \_\_\_\_:\_\_\_\_) Test Süresi: \_\_\_\_ d 3MS \_\_\_\_\_ MMSE \_\_\_\_\_  
3MS MMSE 100 30

\_\_\_\_ **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 \_\_\_\_ Çocuk \_\_\_\_  
#2: Etek \_\_\_\_ Bej \_\_\_\_ Komşu \_\_\_\_  
#3: Eldiven \_\_\_\_ Bordo \_\_\_\_ Arkadaş \_\_\_\_

\_\_\_\_ **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

Lütfen haftanın günlerini sayın. Şimdi haftanın günlerini sondan başa doğru söyleyin, pazardan önce cumartesi gelir, cumartesiden önce ne gelir?.

Yaptı \_\_\_\_ Yapamadı \_\_\_\_ İleri doğru yaptı.  
Cmrts Cm Prşmb Çrşm Sl Pzrts 0 1 2 3 4 5

\_\_\_\_ **ÜÇ KELİMEYİ İLK HATIRLAMA**  
9 3

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  
"Bir kişi" d.s 2  
"COCUK,KOMŞU,ARKADAŞ"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 kaççı? Doğru 3  
1 veya 2 gün sapma 2  
3-5 gün sapma 0 1

Bugün günlerden ne?  
Doğru 0 1  
Ayın başı mı, ortası mı, sonu mu? 0 3  
Sabah mı, öğle mi, ikindi mi, akşam mı?\* 0 1

MMSE: Mevsim (1)+ Ay(1)+ Ayın başı-ortası-sonu(1)+ Gün(1)+ Sbh-öğl-İknd-akşm(1)  
3MS: Yıl+ Mevsim+ Ay+ Ayın kaççı (kişi tarihi söyleyemezse ayın başı-ortası-sonu)+ Gün

\_\_\_\_ **YER YÖNELİMİ**  
5 5

**YER YÖNELİMİ** (devam) önceki sayfaya puanlayınız

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  
Başbakanın adı nedir? 0 1

MMSE: Başbakanın adı(1) +Şehir(1)+Mahalle(1)+muayene yeri (1)+ Kat(1)  
3MS: Ülke+Şehir+Mahalle+muayene yeri

\_\_\_\_ **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  
MASA-SANDALYE  
Mobilya 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."  
Her 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)

## Ek-7. MODİFİYE MİNİ MENTAL TEST EĞİTİMSİZLER İÇİN HAZIRLANMIŞ FORM devamı

\_\_\_ OKUMA: Şimdi yüzüme bakıp yaptığımı aynen yapın:  
3 1 GÖZLERİNİZİ KAPATIN  
Yönlendirmeden gözlerinizi kapatır 3  
Yönlendirdikten sonra gözlerinizi kapatır 2  
Komutu kendiliğinden veya yönlendirme sonrası tekrarlar,  
ama gözlerinizi kapatmaz 0 1

\_\_\_ YAZMA  
5 1  
Adımı öğrenmek için hangi soruyu sorarsınız? 0 2  
Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin 0 1 2 3

MMSE: Adımı öğrenmek için hangi soruyu sorarsınız?(1)

\_\_\_ GÖRSEL/ UZAYSAL Bu şeklin aynısını bakarak çizin  
10 1 Daire (15s) 2 1 0  
Eşkenar dörtgen (30s) 2 1 0  
Kare içinde dörtgen (1d)  
Kare: 4 eşit kenar  
4 eşit olmayan (>2:1) kenar 1 0

Dörtgen:  
4 eşit kenar 4  
4 eşit olmayan (>2:1) kenar 3  
Kenarlara dokunan kapalı şekil 2  
Kare içinde herhangi bir şekil 1 0

MMSE: Kare içinde dörtgen (1)

\_\_\_ ÜÇ BASAMAKLI KOMUT (Önce komutu bitir)  
3 3

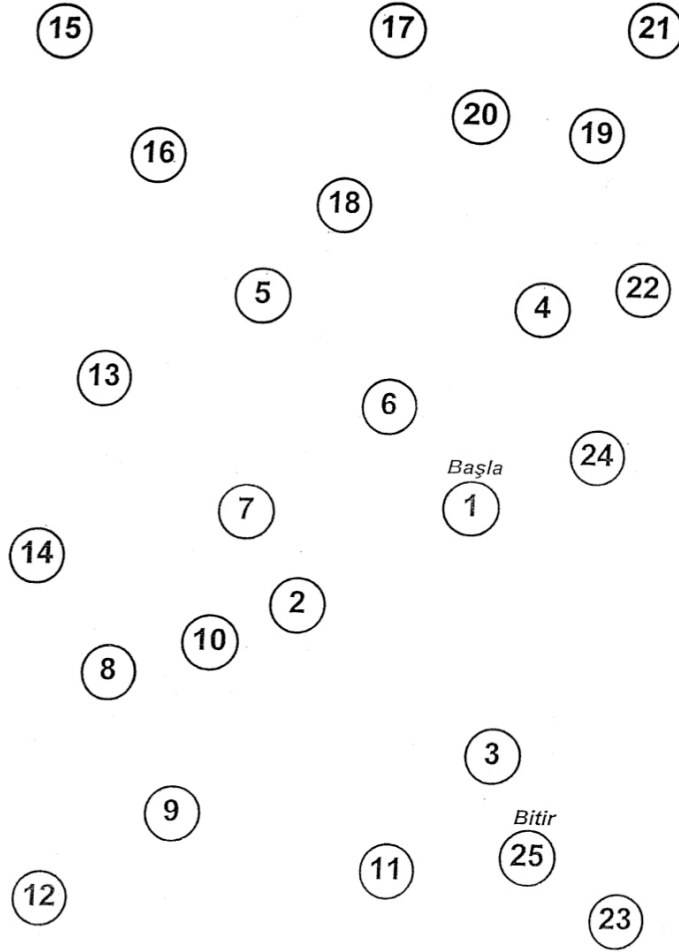
\_\_\_ (Bu kağıdı sağ/sol elinizle alın  
\_\_\_ İkiye katlayın ve  
\_\_\_ Bana geri verin.

\_\_\_ İKİNCİ HATIRLAMA  
9  
Giyecek 0 1 2 3  
Bir renk 0 1 2 3  
Bir kişi 0 1 2 3

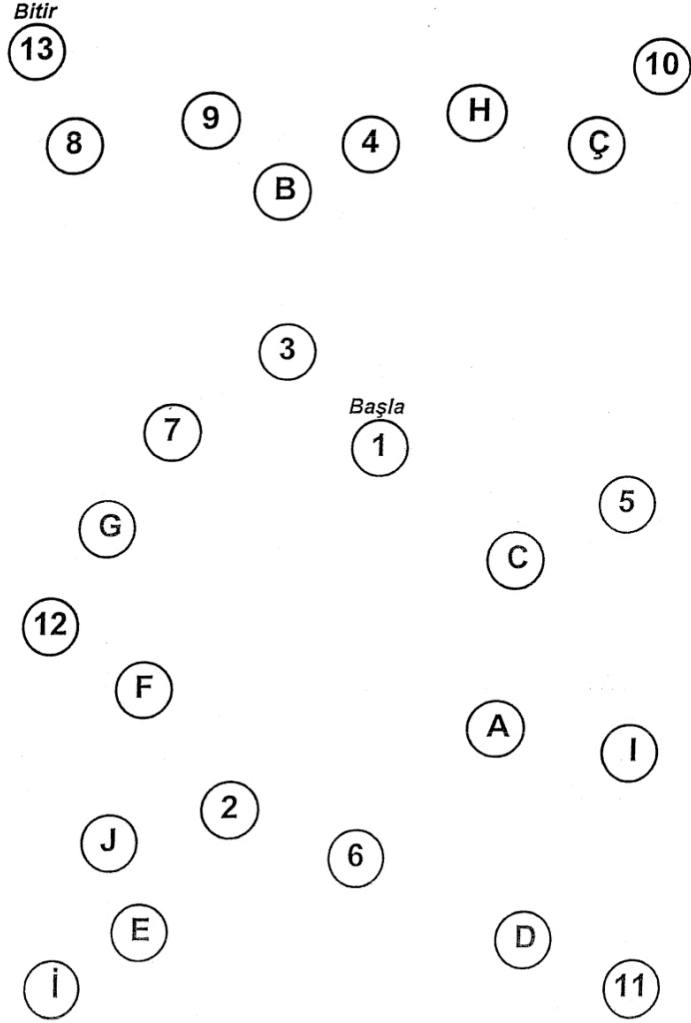




## Ek-9. İZ SÜRME TESTİ A FORMU



Ek-10. İZ SÜRME TESTİ B FORMU



## Ek-11. Stroop TESTİ TBAG FORMU

1. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

2. Kart ve 5. Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

3. Kart



4. Kart

kadar	zayıf	ise	orta
orta	kadar	zayıf	ise
orta	ise	kadar	zayıf
ise	orta	zayıf	kadar
zayıf	ise	orta	kadar
ise	kadar	zayıf	orta

# EK-12. 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 6-9-4			1.	2-4 5-8
2.	6-4-3-9 7-2-8-6			2.	6-2-9 4-1-5
3.	4-2-7-3-1 7-5-8-3-6			3.	3-2-7-9 4-9-6-8
4.	6-1-9-4-7-3 3-9-2-4-8-7			4.	1-5-2-8-6 6-1-8-4-3
5.	5-9-1-7-4-2-8 4-1-7-9-3-8-6			5.	5-3-9-4-1-8 7-2-4-8-5-6
6.	5-8-1-9-2-6-4-7 3-8-2-9-5-1-7-4			6.	8-1-2-9-3-6-5 4-7-3-9-1-2-8
7.	2-7-5-8-6-2-5-8-4 7-1-3-9-4-2-5-6-8			7.	9-4-3-7-6-2-5-8 7-2-8-1-9-6-5-3
<b>Total Forward</b>			Max=14	<b>Total Backward</b>	

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

<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">Forward</td> </tr> </table>	Forward	+	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">Backward</td> </tr> </table>	Backward	=	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="text-align: center;">Total</td> </tr> </table>	Total
Forward							
Backward							
Total							
				Max=21			

## Ek-13. SÖZEL VE SEMANTİK AKICILIK TESTLERİ

### Sözel Akıcılık Testleri

#### A. Kontrollü Kelime Çağrışım 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; bir, beş gibi sayılar; Bülent, Burcu gibi insan adları olmayacak' denilecek)

1. Anladınız mı? Peki, şimdi ben başla deyince bana sayabileceğiniz kadar çok 'S' harfi ile başlayan kelimeler saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başlayın.
2. Şimdi size gene 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 gene 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 gene bir dakika süreniz var. Bu sefer sayabildiğiniz kadar çok hayvan adı saymanızı istiyorum, hangi harfle başladığı önemli değil, hayvan adı olsun yeter. Hazır mısınız? Başla.
5. Şimdi de sayabildiğinizi kadar çok insan adı saymanızı istiyorum. Hangi harfle başladığı önemli değil, hazır mısınız? Başla.
6. Gene bir dakika süreniz var. Bu sefer bir hayvan-bir insan-bir hayvan-bir insan adı saymanızı istiyorum. Hazır mısınız? Başla.