



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**YAŞLI BİREYLERDE FARKLI FORMÜLLERLE HESAPLANAN
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI İLE KOGNİTİF
FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ**

Dr. Fahri CEYHAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2025**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

YAŞLI BİREYLERDE FARKLI FORMÜLLERLE HESAPLANAN
GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI İLE KOGNİTİF
FONKSİYONLARIN İLİŞKİSİ

Dr. Fahri CEYHAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU

ANKARA
2025

TEŐEKKÖR

Tez alıŐması sűrecinde bana her zaman destek olan ve bana yol gűsteren çok deęerli tez danıŐmanım Prof. Dr. Burcu Balam DOęU hocama,

Bu asistanlık eęitimi sűresince űzerimde emeęi olan ve bilgi birikimlerini aktaran tűm deęerli hocalarıma, birlikte çalıŐtıęım baŐta Dr. Feza Balcı ve Dr. Oęuzalp Kavruk olmak űzere tűm kıymetli arkadaŐlarıma,

Tezin ilk hazırlanıŐından sonuna kadar bana değerli emeklerini ve zamanını ayıran Uzman Dr. Okan TURHAN'a,

Bugűnlere gelmeme vesile olan, her anımda yanımda olup bana destek olan canım annem Zűleyha Ceyhan, babam Oktay Ceyhan, ablalarım Tuęba Ŭnsal ve AyŐe Cantűrk'e,

Bu zorlu sűrete hep varlıęını yanımda hissettięim, yűkűmű alıp kendi omuzlarında taŐıyan, bana inanan ve gűvenen sevgili niŐanlım Ecem Ŭzkan'a

Sonsuz teŐekkűr ederim.

Dr. Fahri CEYHAN

Ankara, 2025

ÖZET

Ceyhan, F., Yaşlı Bireylerde Farklı Formüllerle Hesaplanan Glomerüler Filtrasyon Hızı İle Kognitif Fonksiyonların İlişkisi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2025.

Yaşlı bireylerde kognitif fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek hastalığı (KBH) görülme sıklığı artmaktadır. Bu çalışmanın amacı yaşlı bireylerde görülen kognitif fonksiyon bozukluğunun kronik böbrek hastalığı ile bir ilişkisinin olup olmadığını incelemek ve eğer bir ilişkisi varsa da bunun hangi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) formülü ile araştırılmasının daha doğru bir klinik ön görü vereceğini araştırmaktır. Bu çalışmaya HÜTF Hastanesi Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilmiş bulunan 65 yaş üstü bireylerden poliklinik kontrollerinde Standardize Mini Mental Test (S-MMSE) ve Quick Mild Cognitive Impairment –TR (QMCI-TR) uygulanmış olan 299 hasta dahil edildi. Bu bireylerin elde edilen kognitif test bulguları ile birlikte kreatinin bazlı formüllerden oluşan FAS (Full Age Spectrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülleri ile GFR değerleri hesaplandı. Bu hesaplamalar doğrultusundan hastaların kognitif fonksiyon sonuçları ile GFR arasındaki ilişki incelendi. Katılımcıların yaşları 65 ile 91 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 75 olarak tespit edildi. Katılımcıların %55,9'unun kadın olduğu görüldü. Standardize Mini Mental Testi sonucunda katılımcıların %33,1'inde (n=99) bilişsel bozukluk, QMCI-TR ile %33,8'inde (n=101) bilişsel bozukluk izlendi. Erken evre KBH'de bilişsel tarama için FAS formülü ile S-MMSE kombinasyonu daha duyarlı bir yaklaşım sunarken, özellikle kırılmalı ve malnütrisyonlu hastalarda daha derinlemesine bir değerlendirme için MDRD veya BIS1 ile QMCI-TR kombinasyonu, altta yatan geriatrik sendromlarla ilişkili bilişsel bozulmayı saptamada öne çıktığı görüldü. Bu sonuçlara göre hastaların kognitif bozukluk açısından erken tanınması, bilişsel bozukluk öncesi dönem veya erken evrelerinde saptanmasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kognitif fonksiyon, bilişsel bozukluk, kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Ceyhan, F., The Relationship Between Glomerular Filtration Rate Calculated by Different Formulas and Cognitive Functions in Older Adults; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialty Thesis; Ankara, 2025. The prevalence of cognitive impairment and chronic kidney disease (CKD) increases in older adults. The aim of this study was to investigate whether there is an association between cognitive impairment and CKD in older individuals and, if such a relationship exists, to determine which glomerular filtration rate (GFR) formula provides the most accurate clinical prediction. This study included 299 patients aged 65 years and older who were admitted to Geriatric Medicine Outpatient Clinic of Hacettepe University Faculty. Patients who had undergone both the Standardized Mini-Mental State Examination (S-MMSE) and the Quick Mild Cognitive Impairment-TR (QMCI-TR) tests during their routine visits were enrolled. GFR was calculated using creatinine-based formulas including FAS (Full Age Spectrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), and MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). The relationship between the patients' cognitive test results and their GFR values was then analyzed.

Participants' ages ranged from 65 to 91 years, with a median age of 75. Of the participants, 55.9% were female. According to the Standardized Mini-Mental State Examination, cognitive impairment was observed in 33.1% (n=99) of participants, while QMCI-TR identified cognitive impairment in 33.8% (n=101). In the early stages of CKD, the combination of the FAS formula and S-MMSE provided a more sensitive approach for general cognitive screening. However, in patients with frailty or malnutrition, the combination of MDRD or BIS1 formulas with QMCI-TR was found to be more effective in detecting cognitive impairment associated with underlying geriatric syndromes. Based on these findings, early screening for cognitive impairment may enable detection in the preclinical or early stages of cognitive decline.

Keywords: Cognitive function, cognitive impairment, chronic kidney disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ VE HEDEFLER.....	3
2.1. Araştırmanın Genel Amacı	3
2.2. Alt Amaçlar	3
2.3. Araştırma Sorusu.....	3
2.4. Bilimsel ve Klinik Katkılar	4
2.5. Literatürdeki Boşluk ve Bu Tezin Özgünlüğü.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Böbrek Fonksiyonları ve Kronik Böbrek Hastalığı	5
3.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tanımı	6
3.1.2. Evrelendirme.....	6
3.1.3. Epidemiyoloji.....	7
3.1.4. Etiyoloji.....	9
3.1.5. Klinik.....	11
3.1.6. Takip ve Tedavi.....	12
3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı	13
3.2.1. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formülü	15
3.2.2. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formülü.....	16
3.2.3. BIS1 (Berlin Initiative Study 1) Formülü	17
3.2.4. FAS (Full Age Spectrum) Formülü	18
3.3. Yaşlanma Süreci	19
3.4. Kognitif Fonksiyonlar	21

3.4.1. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Epidemiyolojisi	21
3.4.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirmesinde Kullanılan Testler	23
3.4.2.1. QMCI-TR (Quick Mild Cognitive Impairment - Türkçe Versiyonu).....	23
3.4.2.2. Standardize Mini Mental Test - Türkçe (S-MMSE-TR).....	24
3.4.3. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Sınıflandırılması.....	25
3.4.4. Demans'ın Tanımı	29
3.4.5. Demans Epidemiyolojisi	30
3.4.6. Demans Etiyolojisi ve Patofizyolojisi	31
3.4.7. Demans Tipleri	33
3.4.7.1. Alzheimer Hastalığı	33
3.4.7.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisi.....	43
3.4.7.2. Vasküler Demans	44
3.4.7.3. Lewy Cisimcikli Demans	46
3.4.7.4. Frontotemporal Demans	47
3.5. Böbrek Fonksiyonları ile Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki	49
4. GEREÇ VE YÖNTEM	50
4.1. Araştırmanın Türü.....	50
4.2. Araştırmanın Yeri	50
4.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni	50
4.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları.....	52
4.4.1. Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	52
4.4.2. Böbrek Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	53
4.5. İstatistiksel Analiz.....	53
5. BULGULAR.....	55
5.1. S-MMSE ile Bulgular	55
5.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler	55

5.1.2. eGFR Formüllerine Göre Bilişsel Durumun Değerlendirilmesi	58
5.1.3. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	59
5.1.4. S-MMSE Alt Alan Skorlarının eGFR Kategorilerine Göre Dağılımı.....	60
5.2. QMCI-TR ile Bulgular	61
5.2.1. Gruplar Arasındaki Demografik Özellikler.....	61
5.2.2. Klinik Değişkenlerle İlişki	63
5.2.3. eGFR Formüllerine Göre Bilişsel Bozukluk Durumu.....	63
5.2.4. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları	64
5.2.6. Post-Hoc Analizlerin Değerlendirilmesi	66
6. TARTIŞMA.....	68
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
8. KAYNAKLAR.....	81
9. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADPKD	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
AH	Alzheimer Hastalığı
aMCI	Amnestik Tip Hafif Kognitif Bozukluk
ApoE	Apolipoprotein E
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BIS1	Berlin Initiative Study 1
BMI	Body Mass Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CFS	Clinical Frailty Scale
CREDIT	Chronic Renal Disease in Turkey
Cys-C	Sistatin-C
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5
FAS	Full Age Spectrum
FDA	Food Drug Administration-Gıda İlaç Dairesi
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FTD	Frontotemporal Demans
GBD	Global Burden of Disease
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
ICD-11	International Classification of Diseases - 11
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LCD	Lewy Cisimcikli Demans

MCI	Mild Cognitive Impairment
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIA-AA	Ulusal Yaşlanma ve Alzheimer Derneği Enstitüsü
NKF	National Kidney Foundation
NSAİİ	Non-steroidal Antiinflatuar İlaç
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSEN1	Presinilin 1
PSEN2	Presinilin 2
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT-2	Sodium–Glucose Cotransporter 2 İnhibitor
S-MMSE-TR	Standardize Mini Mental Test – Türkçe
TBH	Travmatik Beyin Hasarı
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TÜRDEM	Türkiye Demans Prevalans Çalışması
VaD	Vasküler Demans
VKI	Vücut Kitle İndeksi
QMCI-TR	Quick Mild Cognitive Impairment - Türkçe Versiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar	51
---	----

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: GFR ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu: KDIGO 2012.....	7
Tablo 2: DSM-5 Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri	27
Tablo 3: Peterson-Mayo Klinik Hafif Bilişsel Bozukluk Kriterleri.....	27
Tablo 4: MCI Alt Tipleri, Etkilenen Alanlar ve İlerleme Riski.....	28
Tablo 5: S-MMSE Gruplarına Göre Özellikler	56
Tablo 6: S-MMSE Alt Alan Skorlarının eGFR Kategorilerine Göre Karşılaştırılması	58
Tablo 7: eGFR Formüllerinin Ayarlanmış Lojistik Regresyon Modellerinde Bilişsel Bozukluk (S-MMSE< 24) ile İlişkisi	60
Tablo 8: S-MMSE Alt Alanları İçin Bonferroni Düzeltmeli Post-Hoc Analizi p-değerleri.....	61
Tablo 9: QMCI-TR Gruplarına Göre Özellikler	62
Tablo 10: eGFR Formüllerinin QMCI ile Saptanan Bilişsel Bozukluk Riski Üzerine Ayarlanmış Etkileri	64
Tablo 11: eGFR Formüllerinin QMCI Alt Alanları Üzerindeki Detaylı Etkisi.....	66
Tablo 12: QMCI Alt Alanları İçin Bonferroni Düzeltmeli Post-Hoc Analizi p- değerleri	67
Tablo 13: Bilişsel Testler, eGFR Formülleri, Etkin Evre ve Bağımsız Risk Faktörleri Arasındaki İlişki.....	78

1. GİRİŞ

Yaşlanma, insan organizmasında hem fizyolojik hem de patofizyolojik birçok değişikliği beraberinde getiren, kompleks ve kaçınılmaz bir süreçtir. Yaşlanma ile birlikte birçok sistemde olduğu gibi renal, kardiyovasküler gibi sistemlerde de gerileme meydana gelir. Bu fizyolojik gerilemenin aksine doğal süreçte kognitif özelliklerde gerileme beklenmez. Risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile kognitif gerileme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Kognitif gerilemeye sebep olan birçok faktörün içerisinde böbrek fonksiyonlarında azalmanın da olduğu yolunda kanıtlar giderek artmaktadır. Yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarının azalması ve kognitif performansta bozulma, sağlık sistemi üzerindeki yükü artırmakta ve bireyin yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), yaşlı popülasyonda oldukça sık görülmekte olup, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalması ile tanımlanır. GFR, böbreklerin toksik maddeleri temizleme kapasitesinin en önemli göstergelerindedir. GFR'nin düşüklüğü, sadece renal komplikasyonlarla sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, anemi, mineral kemik hastalıkları ve kognitif bozulma gibi birçok sistemik etkilerle de ilişkilidir. Bu nedenle yaşlı bireylerde GFR'nin doğru değerlendirilmesi, sadece nefrolojik değil, nörolojik ve kapsamlı geriatric değerlendirme açısından da kritik öneme sahiptir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, azalmış renal fonksiyonun kognitif işlevler üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle vasküler demans ve Alzheimer tipi demansla GFR düzeyleri arasında ilişki kuran çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu ilişki, büyük ölçüde sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, üremik toksin birikimi, oksidatif stres ve serebral perfüzyonun azalması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.

Bu bağlamda, hem böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan GFR formüllerinin (MDRD, CKD-EPI, BIS1, FAS) yaşlı bireylerdeki geçerliliği, hem de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan testlerin (Q-MCI-TR,

Standardize Mini Mental Test gibi) uygunluğu, çalışmanın temel yapı taşlarını oluşturmaktadır.

2. AMAÇ VE HEDEFLER

2.1. Araştırmanın Genel Amacı

Bu çalışmanın genel amacı, yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonları (glomerüler filtrasyon hızı - GFR) ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu ilişki, yaşlılık döneminde sık karşılaşılan böbrek fonksiyon kaybı ve bilişsel gerilemenin ortak biyolojik mekanizmalar üzerinden bağlantılı olabileceği hipotezine dayanmaktadır. Ayrıca, farklı GFR hesaplama yöntemlerinin (MDRD, CKD-EPI, BIS1, FAS) kognitif fonksiyonlarla olan korelasyon gücünü karşılaştırarak, yaşlı bireylerde hangi formülün bu ilişkiyi daha doğru yansıttığını belirlemek de bu çalışmanın hedeflerinden biridir.

2.2. Alt Amaçlar

Yaşlı bireylerde GFR ile kognitif fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek,

Bu ilişkinin şiddetini ve yönünü değerlendirmek,

Farklı GFR formülleri (MDRD, CKD-EPI, BIS1, FAS) kullanılarak elde edilen GFR değerlerinin, kognitif test skorları ile korelasyonunu karşılaştırmak,

Yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonları ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki mevcutsa, bu ilişkinin hangi GFR formülüyle daha doğru yansıtıldığını saptamak,

Klinik pratikte yaşlı bireylerin bütüncül değerlendirilmesine katkı sunacak önerilerde bulunmak.

2.3. Araştırma Sorusu

“Yaşlı bireylerde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile kognitif fonksiyonlar arasında bir ilişki var mıdır ve bu ilişkiyi en doğru yansıtan GFR hesaplama yöntemi hangisidir?”

2.4. Bilimsel ve Klinik Katkıları

Bu çalışmanın elde edeceği bulguların, yaşlı bireylerde erken kognitif bozulmanın tanınmasına yardımcı olacak böbrek fonksiyon göstergelerinin belirlenmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Ayrıca, yaşlı bireylerde kullanılacak GFR hesaplama yönteminin seçilmesi konusunda klinisyenlere yol gösterici olması amaçlanmaktadır. GFR ile kognitif performans arasındaki ilişkinin netleştirilmesi, yaşlı hastaların klinik takibinde multidisipliner yaklaşımın geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

2.5. Literatürdeki Boşluk ve Bu Tezin Özgünlüğü

Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalar, GFR düşüklüğünün bilişsel bozulmayla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (1)-(2)). Ancak bu çalışmaların çoğu genel erişkin popülasyon üzerine odaklanmış olup, yaşlı bireylerde GFR-kognisyon ilişkisini spesifik olarak değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Dahası, yaşlı bireylerde farklı GFR formüllerinin bilişsel fonksiyonlarla olan ilişkisini karşılaştırmalı olarak değerlendiren özgün çalışma sayısı oldukça azdır. Bu tez, söz konusu boşluğu doldurmayı hedeflemektedir.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Böbrek Fonksiyonları ve Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrekler homeostazın sağlanmasında, sıvı-elektrolit dengesi, asit-baz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, endokrin fonksiyonlar ve toksin eliminasyonu gibi birçok yaşamsal fonksiyonda rol oynar. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede en temel parametrelerden biri GFR'dir. GFR, böbreklerde glomerüllerden süzülen plazma miktarını yansıtır ve genellikle mL/dk/1,73 m² birimiyle ifade edilir. GFR'nin doğru değerlendirilmesi, kronik böbrek hastalığının (KBH) evrelendirilmesi, ilaç doz ayarlamaları ve prognozun belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Yaşlanma ile birlikte böbreklerde glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklere bağlı olarak GFR'de yıllar içinde fizyolojik bir azalma gözlenir. Rule ve arkadaşları, 20 yaşından itibaren dekad başına %6 civarında GFR kaybı olduğunu bildirmiştir (3). Ancak bu azalma bireysel farklılıklar gösterebilir ve her yaşlı bireyde anlamlı böbrek yetmezliği gelişmeyebilir.

Yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma, serum kreatinin düzeylerini yanıltıcı hale getirebilir. Kreatinin, kas dokusu kaynaklı bir metabolit olduğundan düşük kas kütlesine sahip yaşlı bireylerde normal veya düşük serum kreatinin değerleri saptanabilir. Bu da gerçek GFR'nin olduğundan yüksek tahmin edilmesine neden olabilir. Bu nedenle, yaşlı bireylerde serum kreatinin düzeyine dayalı doğrudan GFR değerlendirmesi yetersizdir; yerine çeşitli matematiksel tahmin formülleri kullanılmaktadır (4). Yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kognitif işlevlerle olan ilişkiyi anlayabilmek açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, çalışmamızda yaşlı bireylerde kullanılan farklı eGFR (Estimate Glomerular Filtration Rate) formüllerinin kognitif fonksiyonlarla olan ilişkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amaçlanmaktadır.

3.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı'nın Tanımı

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli nedenlere bağlı olarak nefronların kronik (3 aydan daha uzun süren), ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanması ile oluşan hastalıktır (5). KBH'nın tanım ve sınıflandırmasına ilişkin ilk rehber 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayımlanmıştır. Bu rehbere göre; KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR 60 mL/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bu bulgular arasında; persistan albüminüri, idrar sediment anormallikleri (eritrosit ve lökosit silindirleri), görüntüleme anormallikleri (böbrek boyut, şekil ve yapısındaki anormallikler), böbrek biyopsisindeki patolojik anormallikler (vasküler, glomerüler veya tübülointerstisyel hastalıklara ait kanıtların varlığı) ve böbrek transplantasyonu öyküsü bulunur.

3.1.2. Evrelendirme

Serum kreatinininden hesaplanan tahmini GFR ve/veya başta proteinüri/albuminüri olmak üzere böbrek hasarı göstergelerine göre yapılmıştır (Tablo-1). Beş evreli bir süreç olan KBH evreleri; Evre 1: GFR (mL/dk/1,73 m²) >90 + böbrek hasarı, Evre2; GFR 89-60 + böbrek hasarı, Evre 3; GFR: 59-30 (3a: 59-45, 3b: 44-30), Evre 4; GFR: 29-15, Evre5; GFR: <15 (veya diyaliz) olarak tanımlanmıştır. 2012'de KDIGO tarafından önerilen yeni KBH evrelendirmesi, KBH'nın nedeni, GFR'nın evresi (G kategorisi) ve albuminürinin evresine (A kategorisi) göre yapılmaktadır. KBH'nın nedeninin tanımlanması, ileri hasarın önlenmesine yönelik özgün tedavilerin yapılmasını olası kılar. Böbrek hastalığının nedeninin belirlenmesi progresyon hızı ve komplikasyon riski açısından da önemlidir.

Tablo 1: GFR ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu: KDIGO 2012(6)

GFR (ml/dk/1,73 m ²) Evrenmesi	Albümin Evreleri		
	A1 Normal-Hafif Artmış <30 mg/g	A2 Orta derecede artmış 30-300 mg/g	A3 Ciddi derecede artmış >300 mg/g
G1 Normal veya artma	≥90		
G2 Hafif azalma	60-89		
G3a Hafif-orta azalma	45-59		
G3b Orta-ciddi azalma	30-44		
G4 Ciddi azalma	15-29		
G5 Böbrek Yetmezliği (Veya diyaliz)	<15		

*GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Yeşil: düşük risk (başka böbrek hastalığı belirteci yoksa KBH yok); Sarı: orta derecede artmış risk; Turuncu: yüksek risk; Kırmızı: çok yüksek risk

3.1.3. Epidemiyoloji

Son yirmi yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, KBH'nin dünya genelinde prevalansının arttığını göstermektedir. 2017 yılında yayımlanan Global Burden of Disease (GBD) çalışmasına göre, KBH dünya çapında 697,5 milyon kişiyi etkilemekte ve tüm nedenlere bağlı ölümler arasında on ikinci sırada yer almaktadır (7). Dünya genelinde yaşanan nüfus, obezite ve diyabetin artışı, KBH'nin prevalans ve insidansında da artışa neden olmaktadır. GBD projeksiyonlarına göre, 2040 yılına kadar KBH, dünya çapında ölüme en sık neden olan beşinci hastalık haline gelebilir (8). Bu nedenle, erken tanı, risk faktörlerinin kontrolü ve toplum temelli tarama programlarının geliştirilmesi KBH ile mücadelede öncelikli stratejiler arasında yer almalıdır.

Prevalans çalışmaları, erişkin nüfusta KBH prevalansının genellikle %8 ila %16 arasında değiştiğini göstermektedir (9). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üzeri erişkin nüfusta KBH prevalansı %14,8 olarak tahmin edilmiştir (10). Bu oran yaşla

birlikte artmakta, 60 yaş üzeri bireylerde %30'lara kadar ulaşabilmektedir. Avrupa'da yapılan European CKD Burden Consortium çalışması, KBH prevalansının bazı ülkelerde %10'un altındayken, bazılarında %15'i aştığını göstermiştir. Bu farklılıklar; kullanılan tanı kriterleri, ölçüm yöntemleri, yaş dağılımı ve sağlık hizmetlerine erişim gibi etkenlere bağlıdır (11).

Türkiye'de ise epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte, CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması bu konuda önemli bir kaynak sunmaktadır. 2009 yılında yayımlanan CREDIT çalışmasında, 18 yaş üzeri 10.748 bireyde yapılan değerlendirme sonucunda, Türkiye'de KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur (12). Bu oran, Türkiye'nin de gelişmiş ülkelerle benzer düzeyde bir KBH yükü taşıdığını göstermektedir. Çalışmada ayrıca, ileri yaş, hipertansiyon, diyabet ve obezitenin KBH için önemli risk faktörleri olduğu vurgulanmıştır. 65 yaş üstü bireylerde KBH sıklığının %35-40 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Yaş ve cinsiyetle ilgili dağılımda KBH prevalansının yaşla birlikte belirgin şekilde arttığı izlenmiştir. GFR yaşla birlikte fizyolojik olarak azaldığı için yaşlı bireylerde düşük GFR'ye daha sık rastlanmaktadır (13). Ancak bu fizyolojik değişim ile patolojik KBH'yi ayırt etmek klinik olarak önemlidir. Cinsiyet açısından bakıldığında, kadınlarda KBH prevalansı erkeklere göre daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, erkeklerin hastalığın ilerleyen evrelerine daha hızlı ulaştığı bildirilmiştir (14). Bu durum biyolojik, hormonal ve sosyo-kültürel farklılıklarla ilişkilendirilmektedir.

KBH gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü, obezite, ileri yaş, ailesel yatkınlık, sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı, düşük sosyoekonomik düzey, etnik farklılıklar ve nefrotoksik ajanlara maruziyet yer alır (15). Özellikle düşük gelirli ülkelerde KBH'nin farkındalık düzeyi oldukça düşüktür ve hastalık genellikle geç evrede tanı almaktadır. Bu durum hem hastalığın prognozunu kötüleştirmekte hem de tedavi maliyetlerini artırmaktadır.

KBH, kardiyovasküler hastalık riskini artırarak morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde yükseltir. Erken evrelerde dahi kardiyovasküler olay riski artmaktadır.

KBH'nin son evresi olan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), genellikle diyaliz ya da böbrek nakli gibi yüksek maliyetli tedavileri gerektirir ve yaşam beklentisini ciddi ölçüde düşürür (16).

3.1.4. Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, birçok farklı nedenin böbrek parankiminde kalıcı hasara yol açması sonucu gelişen, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bir hastalıktır. KBH etiyojisi, bireyin yaşına, genetik özelliklerine, yaşam tarzına, çevresel faktörlere ve eşlik eden hastalıklarına göre değişkenlik gösterebilir. KBH'ye yol açan nedenler, genellikle primer glomerüler hastalıklar, tübülointerstisyel nedenler, vasküler nedenler, sistemik hastalıklar ve konjenital–herediter bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak pratikte, en yaygın nedenler arasında diyabet, hipertansiyon ve glomerülo nefritler yer almaktadır (17).

Diyabet, dünya genelinde KBH'nin en sık nedenidir. Diyabetik nefropati, özellikle tip 2 diyabetli hastalarda daha sık görülür ve tüm son dönem böbrek yetmezliği vakalarının yaklaşık %40'ından sorumludur (18). Diyabete bağlı glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler bazal membran kalınlaşması, mezangial genişleme ve nodüler glomerüloskleroz gibi yapısal değişikliklerle karakterizedir. Erken dönemde mikroalbuminüri ile kendini gösteren süreç, zamanla makroalbuminüri, azalan GFR ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Hipertansiyon, KBH'nin hem nedeni hem de sonucu olabilen bir durumdur. Uzun süreli ve kontrolsüz hipertansiyon, böbreklerde vasküler yapıları etkileyerek benign veya malign nefroskleroz gelişimine yol açar. Bu durum özellikle yaşlı, siyah ırktan bireylerde ve diyabetiklerde daha sık gözlenir (19). Hipertansif nefroskleroz, arteriyoskleroz, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis gibi patolojik bulgularla karakterizedir.

Primer veya sekonder glomerüler hastalıklar, tüm KBH vakalarının %10-15'ini oluşturur. İmmün kompleks birikimi veya otoimmün süreçler sonucu glomerül yapılar zarar görür. En sık rastlanan glomerüler hastalıklar arasında IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranöz nefropati, lupus nefriti ve

postinfeksiyöz glomerülonefrit sayılabilir (20). Bu hastalıkların çoğu proteinüri ile seyrederek ve tedavi edilmediğinde böbrek fonksiyonlarında kalıcı bozulmaya yol açabilir.

Tübülointerstisyel nefritler, ilaçlar (örneğin NSAİİ'ler, proton pompa inhibitörleri, antibiyotikler), enfeksiyonlar, toksinler ve metabolik hastalıklar gibi nedenlerle gelişebilir. Akut tubülointerstisyel nefrit tedavi edilebilir olsa da, kronikleşmesi durumunda interstisyel fibrozis ve atrofik tubüller ile karakterize kalıcı böbrek hasarına neden olur (21).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), genetik geçişli KBH nedenleri arasında en sık rastlanandır ve genellikle 30-40 yaşlarından sonra belirti verir. PKD1 veya PKD2 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. ADPKD, kistik genişlemelere, böbrek büyümesine ve zamanla böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olur (22). Diğer kalıtsal nedenler arasında Alport sendromu, nefronofizi, Fabry hastalığı, medüller kistik hastalıklar ve konjenital nefropatiler yer alır.

Üriner sistem obstrüksiyonları, KBH'nin geri dönüşlü nedenleri arasında yer alır. Prostat hiperplazisi, ürolitiazis, vezikoüreteral reflü, üreteropelvik bileşke darlığı gibi nedenlerle gelişen kronik obstrüksiyon, hidronefroz ve böbrek parankiminde atrofiye neden olarak KBH'ye yol açabilir (23).

Sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, skleroderma, amiloidoz, vaskülitler gibi bağ dokusu hastalıkları da böbrek tutulumuna yol açabilir. Bu durumlarda glomerüller, tübülointerstisyel veya vasküler tutulum gözlenebilir. Bu hastalıkların erken tanınması ve tedavisi, KBH gelişimini önleyebilir.

Aminoglikozidler, amfoterisin B, sefalosporinler, sitotoksik ajanlar, radyokontrast maddeler gibi çeşitli ajanlar, doza ve süreye bağlı olarak böbreklerde geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Ayrıca kurşun, kadmiyum, arsenik gibi ağır metallerin kronik maruziyeti de nefrotoksik etki gösterir (24).

Hepatit B, Hepatit C, HIV gibi kronik viral enfeksiyonlar, doğrudan nefrotropik etkileri ya da immün kompleks birikimi yoluyla KBH'ye neden olabilirler. Özellikle HIV ile ilişkili nefropatiler, hızlı progresyon gösteren bir KBH formudur (25).

3.1.5. Klinik

Kronik böbrek hastalığı, genellikle sinsi seyreden, erken evrelerinde sessiz kalabilen bir hastalık olmakla birlikte, ilerleyen dönemlerde çok sayıda sistemik belirti ve bulguyla kendini gösterebilir. Klinik prezentasyon, hastalığın etiolojisine, evresine, eşlik eden komorbiditelere ve hastanın yaşına göre farklılık gösterebilir. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına paralel olarak semptomların sayısı ve şiddeti artmaktadır (26).

KBH'nin erken evrelerinde (evre 1–2), hastaların çoğu asemptomatiktir. Bu dönemde hastalık genellikle başka nedenlerle yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanan proteinüri, hematüri veya azalmış GFR ile ortaya çıkar. Yorgunluk, hipertansiyon, geçici ödem, noktüri, proteinüri görülebilmekte olup bu belirtiler genellikle non-spesifiktir ve birçok hasta farkında olmadan hastalığın daha ileri evrelerine geçer.

GFR'nin 30-59 mL/dk/1,73 m²'ye düştüğü bu dönemde semptomlar daha belirgin hale gelir. Böbreğin metabolik, hematolojik ve endokrin işlevlerindeki bozulmalarla ilişkili sistemik bulgular ortaya çıkar. Yorgunluk ile halsizlik artar ve anemi ile üremik toksinlerden kaynaklanır (27). Malnütrisyon ve anoreksi sonucunda kilo kaybı gelişir. Gastrointestinal sistemin üremik toksinlerinden dolayı iştahsızlık ve bulantı gelişir. Hipertansiyon, KBH'nin hem nedeni hem sonucu olabilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve sıvı retansiyonu ile ilişkilidir (19). Volüm yüklenmesi, dispne, çarpıntı gibi konjestif kalp yetmezliği bulguları gelişir. Trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle kanamaya eğilim artar. Elektrolit bozuklukları ilerledikçe kardiyak aritmilere, kas zayıflığına ve nörolojik belirtilere yol açabilir (28).

GFR <15 mL/dk/1,73 m² olan bu evrede üremik sendrom gelişir. Böbreklerin toksinleri yeterli şekilde atamaması ve tüm sistemlerin etkilenmesi sonucu birçok sistemik belirti tabloya eklenir. Üremik ensefalopati (konsantrasyon bozukluğu,

konfüzyon, huzursuzluk, koma), Üremik perikardit (göğüs ağrısı, perikardiyal sürtünme sesi), kaşıntı (üremik pruritus) görülür. Ürokrom birikimine bağlı hiperpigmentasyon görülür. İmmün kompleks kayıplarına bağlı enfeksiyona yatkınlık görülür.

3.1.6. Takip ve Tedavi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir seyir izleyebilen sistemik bir hastalık olup, etkili bir takip ve tedavi stratejisi ile hastalığın ilerleyişi yavaşlatılabilir, komplikasyonlar önlenir ve yaşam kalitesi artırılabilir. KBH'nin tedavisi, sadece böbrek fonksiyonlarının korunmasına değil; aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, aneminin yönetimi, kemik mineral bozukluklarının düzeltilmesi ve son dönem böbrek yetmezliğine geçişin geciktirilmesine de odaklanmalıdır (29).

KBH tanısı alan bireyler, hastalığın evresine, etiyolojisine ve eşlik eden risk faktörlerine göre düzenli aralıklarla izlenmelidir. Hastalığın takibinde kontrollerde Tam Kan sayımı, anemi parametreleri, GFR, idrarda albümin/protein, elektrolitler, lipid profili, kan basıncı gibi parametreler muhakkak bakılmalıdır.

Evre 1–2 KBH: Her 6–12 ayda bir, Evre 3: Her 3–6 ayda bir, Evre 4: Her 3 ayda bir, Evre 5: Her 1–3 ayda bir aralıklarıyla izlenmelidir (17).

KBH'nin tedavisinde hedef, altta yatan nedenin kontrolü, GFR'nin korunması ve komplikasyonların önlenmesidir. Bu amaçla multidisipliner yaklaşım esastır. Tuz kısıtlaması, günde <2,3 g sodyum önerilir. Protein alımı erken evrelerde 0,8–1,0 g/kg/gün, ileri evrelerde 0,6–0,8 g/kg/gün önerilir (30). Sigaranın bırakılması, kilo kontrolü, düzenli fiziksel aktivite önerilir.

Hipertansiyonun etkin kontrolü, KBH progresyonunun yavaşlatılmasında kilit öneme sahiptir. KBH + albuminüri varsa: <130/80 mmHg / Albuminüri yoksa: <140/90 mmHg tutulması önerilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri (ACE inhibitörleri veya ARB'ler), özellikle proteinürik hastalarda ilk tercih olmalıdır (31).

Diyabetik bireylerde HbA1c hedefi %7 civarındadır. SGLT2 inhibitörleri (ör. dapagliflozin, empagliflozin), hem glisemik kontrol sağlar hem de böbrek koruyucu etki gösterir (32).

Statin tedavisi, özellikle GFR <60 mL/dk/1,73 m² olan ve kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda önerilir (33).

Sodyum bikarbonat ile serum bikarbonat düzeyi 22–26 mmol/L aralığında tutulmalıdır.

GFR <15 mL/dk/1,73 m²'ye düştüğünde ve üremik semptomlar geliştiğinde, renal replasman tedavisi (RRT) gündeme gelir. Periton diyalizi veya hemodiyaliz haftada 3-4 kez uygulanması önerilir.

Renal nakil KBH'nin kesin tedavi seçeneğidir. GFR <20 mL/dk/1,73 m² olan uygun hastalarda, preemtif nakil planlaması önerilir. Yaşam süresini uzatır ve yaşam kalitesini artırır (34).

3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbreklerin temel işlevlerinden biri olan glomerüler filtrasyon sürecinin kantitatif bir göstergesidir. GFR, birim zamanda (genellikle dakika) her iki böbrekteki glomerüllerden süzülen plazma miktarını ifade eder ve mililitre/dakika (mL/dk) cinsinden ölçülür. Klinik pratikte, GFR hem böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart bir parametre olarak kabul edilir hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) evrelemede temel ölçütlerden biridir (35).

Glomerüler filtrasyonun fizyolojisine bakılacak olursa, glomerüler kapiller duvarından Bowman kapsülüne sıvı ve çözülmüş maddelerin geçişiyle gerçekleşir. Bu süreç, başlıca üç fizyolojik faktöre bağlıdır:

- Glomerüler kapiller hidrostatik basınç (PGC): Filtrasyonu destekleyen ana itici güçtür.
- Bowman kapsülü hidrostatik basıncı (PBS): Filtrasyona karşı direnç gösterir.

- Onkotik basınç (π_{GC}): Glomerüler kapillerlerdeki proteinler nedeniyle sıvının filtrasyonuna karşı koyar.

Net filtrasyon basıncı (NFP) şu şekilde hesaplanır:

$$NFP = P_{GC} - (P_{BS} + \pi_{GC})$$

Bu net basınç, glomerüler filtrasyon oranını belirleyen temel fizyolojik mekanizmadır (36).

GFR, otonöregülasyon mekanizmaları sayesinde geniş bir arteriyel basınç aralığında sabit kalır. Bu düzenleme başlıca:

- Miyojenik mekanizma (afferent arteriyol düz kaslarının intrinsek yanıtı),
- Tübüloglomerüler feedback (makula densa hücreleri aracılığıyla NaCl konsantrasyonunun algılanması)

gibi mekanizmalarla sağlanır (37).

Doğrudan GFR ölçümü, plazmadan glomerüler filtrasyona uğrayan ancak tübüler sekresyon veya reabsorbsiyona uğramayan maddelerin klirensine dayanır. Bu amaçla kullanılan maddeler:

- İnülin: Altın standarttır, ancak pahalı ve zahmetlidir.
- İyotalamat, iohexol, $^{51}\text{Cr-EDTA}$: Nükleer tıp veya HPLC gibi ileri teknikler gerektirir (38).

Bu yöntemler araştırma ortamında geçerli olup, klinik pratikte nadiren kullanılır.

Endojen kreatinin, kas metabolizmasının bir ürünü olup böbrekler yoluyla atılır. Endojen kreatinin klirensi:

$$\text{Kreatinin klirensi} = (U_{Cr} \times V) / P_{Cr}$$

formülüyle hesaplanır. Ancak, kreatinin tübüler sekresyona uğradığından gerçek GFR'yi değerinden biraz yüksek eder (39).

GFR hesaplamasında kullanılacak formüller:

3.2.1. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formülü

MDRD formülü, 1999 yılında Levey ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve ırk değişkenlerini içeren bir regresyon modelidir (40). Formülün yaygın olarak kullanılan versiyonu şu şekildedir:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Serum kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Yaş})^{-0,203} \times (0,742 \text{ [kadınlar için]}) \times (1,212 \text{ [siyah ırk için]})$$

MDRD formülü, GFR'si <60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda daha yüksek doğruluğa sahiptir ancak yüksek GFR düzeylerinde (<90) tahmin gücü azalır ve GFR'yi olduğundan düşük gösterebilir (41).

Avantajları: Klinik kullanım kolaylığı, yaygın laboratuvar testlerine dayanır (kreatinin, yaş, cinsiyet). KBH tanı ve evrelemesinde uzun yıllar referans formül olarak kullanılmıştır. GFR <60 mL/dk/1,73 m² düzeylerinde doğruluğu yüksektir. Bu özellikleri nedeniyle 2002–2012 yılları arasında birçok kılavuzda ilk tercih olarak MDRD önerilmiştir (42).

Dezavantajları: MDRD formülü, normal veya hafif azalmış GFR değerlerinde (≥ 60 mL/dk/1,73 m²) genellikle GFR'yi olduğundan düşük tahmin eder. Bu da yanlış KBH tanılarına yol açabilir (yanlış pozitiflik) (43). Yaşlı bireylerde serum kreatinin düzeyi, kas kütesinin azalması nedeniyle gerçekte düşük GFR'ye rağmen normal sınırlarda olabilir. Bu durumda MDRD, GFR'yi olduğundan yüksek tahmin edebilir (yanlış negatiflik) (44). Afrika kökenli Amerikalılar için geliştirilen ırksal düzeltme çarpanı (1,212) günümüzde etik ve bilimsel nedenlerle kaldırılmıştır. Bu durum formülün yeniden değerlendirilmesini gündeme getirmiştir (45).

MDRD formülü, 1628 kronik böbrek hastalığı olan bireyin verilerine dayanılarak geliştirilmiştir. Bu bireylerin çoğu 18–70 yaş arasında, ortalama GFR'si ise 40 mL/dk/1,73 m² civarındadır. Bu durum, formülün orta ve ileri evre KBH tanısında güçlü olmasına rağmen, normal veya yüksek GFR seviyelerinde doğruluğunun azalmasına neden olur (46).

3.2.2. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formülü

CKD-EPI formülü, MDRD'nin sınırlılıklarını aşmak amacıyla 2009 yılında geliştirilmiştir. Bu formül, geniş hasta popülasyonunda test edilerek hem düşük hem de yüksek GFR düzeylerinde daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (40). CKD-EPI, yaşlı bireylerde de yaygın olarak kullanılmakta olup, kronik böbrek hastalığı tanısında yalancı pozitifliği azaltarak yanlış tanı riskini düşürür. Özellikle 60 mL/dk/1,73 m² üzerindeki GFR düzeylerinde CKD-EPI'nin doğruluğu MDRD'ye göre daha yüksektir. Bu yönüyle genel popülasyonda tercih edilmektedir (47).

$$eGFR = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times [1.018 \text{ if female}]$$

- Scr: Serum kreatinin (mg/dL)
- κ (kappa): Kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9
- α (alfa): Kadınlar için -0.329, erkekler için -0.411
- min/max: Scr/ κ oranının 1 ile karşılaştırılmasıyla belirlenir
- Age: Yaş (yıl)
- 1.018: Kadınlarda cinsiyete göre düzeltme faktörü

Avantajları: Özellikle GFR >60 mL/dk/1,73m² olan bireylerde daha yüksek doğruluk ve kesinlik oranları izlenmekte. Daha düşük sapma oranı vardır.

Dezavantajları: Serum kreatinin, kas kütesinden etkilenir; yaşlı, sarkopenik bireylerde GFR'yi olduğundan yüksek tahmin edebilir. İdrar kreatinin ölçümü içermez, bu nedenle renal sekresyonlar göz ardı edilir.

CKD-EPI formülü, serum kreatinine dayalı olarak GFR tahmini için en yaygın ve güvenilir yöntemlerden biridir. Klinik doğruluğu, özellikle normal veya hafif azalmış böbrek fonksiyonu olan bireylerde yüksektir. Bununla birlikte, yaşlı ve kas kitlesi düşük hastalarda dikkatli yorumlanmalıdır.

3.2.3. BIS1 (Berlin Initiative Study 1) Formülü

BIS1 formülü, 70 yaş ve üzeri bireylerde GFR tahmini amacıyla geliştirilmiştir ve özellikle yaşlı popülasyonda tahmin doğruluğu yüksek olan nadir formüllerden biridir. Kreatinin düzeyinin yanı sıra yaş ve cinsiyet değişkenlerini de içerir. Sarkopenik bireylerde kreatinine dayalı hataları minimize etmesi nedeniyle yaşlılar için daha uygundur(48). Berlin Initiative Study, Almanya’da yaşayan 70 yaş ve üzerindeki 5700’den fazla bireyden elde edilen verilerle yürütülmüştür. Bu yönüyle BIS1, yalnızca yaşlı bireylerden elde edilen ampirik verilere dayalı olarak geliştirilmiş ilk eGFR formülüdür.

Çalışmalarda BIS1’in, CKD-EPI ve MDRD’ye göre yaşlılarda GFR’yi daha doğru yansıttığı ve kognitif bozulma gibi durumlarla olan ilişkilerde daha anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (49).

$$eGFR_{BIS1} = 3736 \times Scr^{-0.87} \times Age^{-0.95} \times 0.82 \text{ (if female)}$$

- eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m²)
- Scr: Serum kreatinin (mg/dL)
- Age: Yaş (yıl)
- 0.82: Kadınlar için düzeltme faktörü

Avantajı ise: BIS1 formülü, 70 yaş ve üzeri bireylerin fizyolojik ve biyokimyasal farklılıklarını dikkate alarak geliştirildiği için, yaşlı popülasyonda MDRD ve CKD-EPI’ye göre daha az sistematik sapma ve daha yüksek doğruluk sağlamaktadır (50).

GFR <60 mL/dk/1,73 m² olan yaşlı bireylerde, CKD tanısı ve evrelemesinde yanlış pozitif oranını azaltır. MDRD ve CKD-EPI, bu bireylerde GFR’yi olduğundan düşük tahmin ederek aşırı tanıya neden olabilir (51).

Dezavantajına bakılacak olursa: 70 yaş altı bireyler için geçerli değildir, genç erişkinlerde kullanımı önerilmez. Cystatin C kullanılmaz, kreatinine dayalı olması sebebiyle kas kütesinden etkilenmeye devam ettiği anlamına gelir.

3.2.4. FAS (Full Age Spectrum) Formülü

FAS formülü, tüm yaş aralıklarında geçerli olabilecek şekilde geliştirilen yenilikçi bir modeldir. Kreatininin yaş ve cinsiyete göre normalize edilmiş değeri üzerinden GFR hesaplar. Çocuklardan yaşlılara kadar tüm yaş gruplarında kullanılabilmesi bu formülün özgün yönüdür (52). Yaşlı bireylerdeki doğruluk düzeyi de CKD-EPI ve MDRD ile karşılaştırılabilir düzeydedir (53). Özellikle 75 yaş üzerindeki bireylerde yapılan çalışmalarda, BIS1 formülüne benzer düzeyde doğruluk göstermiştir.

GFR, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde temel bir parametredir. Ancak yaşlı bireylerde bu ölçümün yorumlanması daha karmaşık hale gelir. Gerek yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, gerekse kreatininin kas kütlelerine bağımlı olması nedeniyle, yaşlılar için geliştirilen özel formüller kullanılarak daha doğru sonuçlara ulaşılabilir. Bu parametrelerin doğru şekilde kullanılması, yalnızca böbrek sağlığı açısından değil, aynı zamanda bilişsel işlevler, yaşam kalitesi ve mortalite açısından da kritik önem taşır.

$$eGFR_{FAS_j} = 107.3 / (Scr / Q)$$

- eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m²)
- Scr: Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)
- Q: Yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal referans kreatinin değeri
- 107.3: Sabit çarpan; sağlıklı bireylerde GFR'nin üst sınırını temsil eder

Q değerleri (mg/dL): ≥18 yaş (kadın): 0,70; ≥18 yaş (erkek): 0,90

Avantajları: FAS, doğumdan yaşlılığa kadar aynı yapıyla GFR tahmini yapılmasına olanak sağlar. Bu yönüyle çocuk, erişkin ve geriatric hastaların takiplerinde formül değişimi gereksinimini ortadan kaldırır. Yaşlılarda kas kütleleri azaldıkça serum kreatinin düşer, bu da eGFR'yi olduğundan yüksek gösterebilir. FAS, Q katsayısı ile bu sapmayı düzeltir ve özellikle yaşlı bireylerde daha doğru sonuçlar verir (54). Formül oldukça basit bir yapıya sahiptir, serum kreatinin ve Q değerine ulaşılması yeterlidir. Geniş yaş aralığında klinik uygulamada kullanılabilecek tek parametrelili en sade formüldür. Özellikle çocuklar ve yaşlı

bireyler gibi klasik formüllerin zayıf performans gösterdiği gruplarda daha iyi sonuçlar vermiştir (55).

Dezavantajları: Q değerinin doğru belirlenmesi zor olabilir, laboratuvarların yaşa ve cinsiyete özgü referans değerleriyle uyumsuzluk olabilir. Kreatinin dışı belirteçleri (örn. Cystatin-C) içermemesi, özellikle sarkopenik yaşlılarda GFR'nin fazla tahmin edilmesine neden olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde tanınırlığı daha sınırlıdır, yaygın olarak CKD-EPI ve MDRD kullanılmaktadır.

3.3. Yaşlanma Süreci

Yaşlanma, organizmanın zaman içerisinde yapısal ve işlevsel değişikliklere uğrayarak homeostatik mekanizmalarının giderek bozulduğu, biyolojik rezervlerin azaldığı ve çevresel stres faktörlerine karşı duyarlılığın arttığı ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir süreçtir (56, 57). Bu süreç sadece hücresel düzeyde değil, sistemik ve davranışsal düzeyde de kendini gösteren kompleks bir biyolojik olaydır.

Dünya nüfusu gittikçe artan bir oranda hızla yaşlanmaktadır(58). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2019 yılında 60 yaş ve üzeri nüfus 1 milyar olup, bu sayının 2030'a kadar 1,4 milyar ve 2050'ye kadar 2,1 milyara ulaşacağı düşünülmektedir (59). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2016 yılında %8,3 iken 2021 yılında %9,7'ye ve 2024 yılında %10,6'ya yükselmiştir(60). Yaşlanma, yaşam süresinin ilerlemesiyle birlikte hücresel, doku düzeyinde ve sistemik düzeyde meydana gelen geri dönüşümsüz biyolojik değişikliklerin bütünüdür. Bu süreç yalnızca zamanın geçmesiyle açıklanamaz; genetik, çevresel ve yaşam tarzına bağlı etkenlerin etkileşimiyle şekillenen kompleks bir fenomendir.

Biyolojik yaşlanma, organizmanın homeostazı sürdürme kapasitesinin azalması ve fizyolojik rezervlerin giderek tükenmesi ile karakterizedir. Biyolojik yaşlanma (hücresel yaşlanma) temel mekanizmaları, 2013 yılında López-Otín ve arkadaşları tarafından tanımlanan “yaşlanmanın dokuz belirteci (hallmarks of aging)” başlığı altında toplanmıştır. Bu belirteçler arasında genetik kararsızlık, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, proteostazın bozulması, mitokondriyal

disfonksiyon, hücrel senesens, kök hücre tükenmesi, hücre dışı iletişimde değişiklikler ve nutrient sensing yollarında bozulmalar yer almaktadır (61).

Yaşlanma ile birlikte organizmanın birçok sisteminde işlevsel değişiklikler ortaya çıkar. Kardiyovasküler, solunum, immün, sinir ve üriner sistemlerdeki bu değişiklikler bireylerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyerek yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir. Bu bağlamda yaşlı bireylerde sık karşılaşılan,, multifaktöriyel nedenlerle oluşan ve genellikle tek bir hastalıkla açıklanamayan ve birbirleri ile etkileşim halinde bulunan klinik durumlar geriatrik sendromlar olarak tanımlanır(62).

Başlıca geriatrik sendromlar şunlardır: Düşmeler ve denge bozuklukları, Frailty (kırılganlık) sendromu, Deliryum, İnkontinans (idrar kaçırma), Malnütrisyon, Sarkopeni, Düşmeler, Senil osteoporoz, Bası yaraları, Polifarmasi, Bilişsel bozulmalar (hafif bilişsel bozulma ve demans), geriatrik depresyon ve uygunsuz ilaç kullanımı. Bu sendromların birçok ortak risk faktörü bulunur: yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler, çoklu/uygunsuz ilaç kullanımı, multimorbidite, yetersiz beslenme, duyu kayıpları ve çevresel faktörler. Geriatrik sendromlar, kümülatif etkiyle bireyin fonksiyonel kapasitesini bozarak bağımlılığa ve morbiditeye yol açabilir. Bu nedenle geriatrik sendromların erken tanınması ve interdisipliner/multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi önem taşır (63) (64). Bu bağlamda, yaşlanma sürecinde ortaya çıkan geriatrik sendromlardan biri olan bilişsel bozulma, yaşlı bireylerin genel sağlık durumu ile yakından ilişkilidir.

Fizyolojik yaşlanma kas kütlesi ve gücünde azalma (sarkopeni), kemik yoğunluğunda kayıp (osteopeni), bilişsel işlevlerde bozulma, immün sistemde yaşlanma (immünosenesens), böbrek fonksiyonlarında gerileme, kardiyovasküler uyumda azalma gibi çoklu sistem etkileri ile kendini gösterir (65, 66). Bu değişiklikler, bireylerin günlük yaşam aktivitelerini sürdürme kapasitesini ve genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir.

Psikososyal açıdan yaşlanma ise bireyin toplumsal rollerinde, sosyal ilişkilerinde ve yaşam doyumunda meydana gelen değişimleri kapsar. Bu yönüyle yaşlanma yalnızca biyolojik bir süreç değil, aynı zamanda sosyal ve psikolojik bir

olgudur (67). Sonuç olarak yaşlanma, çok boyutlu bir süreç olup biyolojik, fizyolojik, psikolojik ve sosyal düzeylerde farklılıklar gösteren karmaşık bir olaydır.

Bu nedenle yaşlanmanın tanımlanması ve değerlendirilmesi disiplinler arası bir yaklaşım gerektirir.

3.4. Kognitif Fonksiyonlar

Latince kökenli İngilizce "cognition" terimi, Türkçe'de "kognisyon" ya da "biliş" olarak kullanılır ve "bilme veya anlama yetisi" anlamını taşır. Kognisyon, zihinsel süreçlerin bütününe kapsayan geniş bir kavramdır ve dikkat, bellek, yürütücü işlevler, dil ve görsel-mekansal beceriler gibi birçok alt bileşeni içerir. Yaşlanma süreciyle birlikte bu işlevlerde belirli düzeyde azalma gözlenebilir. Ancak bu azalma patolojik düzeyde olduğunda bilişsel bozukluklardan bahsedilir.

Kognitif bozulma, spektrum halinde değerlendirilir ve subjektif hafıza bozukluğundan hafif bilişsel bozulmaya (Mild Cognitive Impairment, MCI) ve Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerine kadar ilerleyebilir. MCI, bireyin bilişsel yetilerinde belirgin bir azalma olmasına rağmen günlük yaşam aktivitelerinin büyük ölçüde korunmuş olduğu, ancak demans gelişme riskinin arttığı bir durumdur. Bu nedenle, kognitif bozulmanın erken tanınması, ilerleyici demans tablolarının önlenmesi açısından önemlidir. Yaşlanmayla birlikte özellikle işleyen bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde gerileme görülürken, bazı bireylerde bu süreç patolojik hale gelerek hafif bilişsel bozulma veya demans düzeyine ulaşabilir (68).

3.4.1. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Kognitif bozuklukların yaygınlığı yaşla birlikte belirgin şekilde artar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 55 milyon kişi demanslı yaşamakta olup, bu sayının 2050 yılına kadar yaklaşık 139 milyona ulaşması beklenmektedir (69). Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır.

Hafif bilişsel bozulma ise demansa göre daha yaygın olup, toplumda 60 yaş üstü bireyler arasında prevalansı %10–20 arasında değişmektedir (70). MCI, her yıl yaklaşık %10–15 oranında demansa ilerleyebilir.

Yaş, kognitif bozuklukların en önemli risk faktörüdür. 65–74 yaş grubunda demans prevalansı %3–5, 75–84 yaş grubunda %15–20, 85 yaş üstünde %30–50'ye ulaşmaktadır(71).

Kadınlarda demans prevalansı erkeklere göre daha yüksektir. Bu fark, hem kadınların daha uzun yaşaması hem de olası hormonal ve biyolojik farklılıklarla ilişkilidir (72).

Türkiye’de kognitif bozukluklara ilişkin epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, yaşlı nüfusun artışıyla birlikte bu hastalıkların önemli bir sağlık sorunu haline geldiği bilinmektedir. 2023 TÜİK verilerine göre Türkiye’de 65 yaş üstü nüfus oranı %10’u aşmıştır. TÜRDEM (Türkiye Demans Prevalans Çalışması) gibi bölgesel araştırmalar, 65 yaş üzeri bireylerde demans prevalansını %8,5–10,8 arasında bildirmiştir (73). Aynı yaş grubunda MCI oranları ise %15–25 arasında tahmin edilmektedir (74). Türkiye’nin sağlık sisteminin kayıtlı olduğu e-nabız sistemi üzerinden yapılan 2019-2020 verilerini içeren geniş kapsamlı araştırmada Demans prevalansının %2,9 olduğu saptanmıştır (75).

Kognitif bozukluklar sadece bireyin değil, ailesi ve tüm toplumun yaşam kalitesini etkiler. DSÖ’ye göre, demans kadınlarda ölüme yol açan 7. sıradaki hastalıktır. Demans, ayrıca yaşlı bireylerde hastaneye yatış, bakımevine yerleştirme ve bağımlılık oranlarını artırır. 2022 yılı itibarıyla, demansın dünya çapındaki toplam ekonomik yükünün 1,3 trilyon ABD doları olduğu tahmin edilmekte, bu yükün 2030 yılında 2,8 trilyon dolara çıkması beklenmektedir (76).

3.4.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirmesinde Kullanılan Testler

3.4.2.1. QMCI-TR (Quick Mild Cognitive Impairment - Türkçe Versiyonu)

Quick Mild Cognitive Impairment Screen (Q-MCI), hafif bilişsel bozukluğun (Mild Cognitive Impairment, MCI) erken evrede tanınmasını amaçlayan kısa ve pratik bir tarama testidir. İlk olarak O’Caoimh ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (77). Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer demans türlerinin erken evrelerinde tanı koymak zordur; çünkü bu evredeki bilişsel değişiklikler çoğunlukla yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değerlendirilir. Bu nedenle, klinik pratikte zaman açısından uygulanabilir ve yüksek duyarlılık-özgüllüğe sahip tarama testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Q-MCI, özellikle MCI’nin sağlıklı yaşlılardan ayırımını yapma konusunda geliştirilmiştir. Ortalama 3-5 dakika gibi kısa sürede uygulanabilmekte ve uygulayıcıya eğitim düzeyinden daha az etkilenen sonuçlar sunmaktadır (77). Türkçe versiyonu olan Q-MCI-TR’nin geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve sonuçları olumlu bulunmuştur. Q-MCI TR testi 2017 yılında Türkiye demografik yapısına uygun olarak uyarlanmıştır (78). 2020 yılında Türkiye için uyarlanmış cut-off çalışması yapılmıştır (79). Bu çalışmada eğitim düzeyine göre belirlenen cut-off değerleri incelendiğinde; lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip bireylerde amnestik tip hafif kognitif bozukluk (aMCI) ile olası Alzheimer hastalığı (AD) ayırımında ≤ 42 puan, subjektif kognitif yakınma (SCC) ile aMCI ayırımında ise ≤ 63 puan en uygun eşik değer olarak saptanmıştır. İlkokul ve altı eğitim düzeyine sahip bireylerde ise aMCI–AD ayırımı için ≤ 40 puan, SCC–aMCI ayırımı için ≤ 54 puan değerleri duyarlılık ve özgüllük açısından en uygun sınırlar olarak belirlenmiştir. Okuryazar olmayan bireylerde ise, genel test performanslarının daha düşük olduğu gözlenmiş; aMCI–AD ayırımı için ≤ 17 puan, SCC–aMCI ayırımı için $\leq 33,5$ puan cut-off değerleri kullanılmıştır.

Testin yapısında ise, Q-MCI testi toplam 6 alt bileşenden oluşur ve 100 tam puan üzerinden değerlendirilir:

1. Zaman yönelimi (10 puan)
2. Seri çıkarma (10 puan)

3. Anlık kelime hatırlama (20 puan)
4. Gecikmeli hatırlama (20 puan)
5. Dil tekrarı (20 puan)
6. Sözel akıcılık (20 puan)

Bu alt testler sayesinde dikkat, bellek, yürütücü işlev ve dil alanlarında kısa süreli ve etkili bir değerlendirme sağlanır. O’Caoimh ve arkadaşlarının yaptığı orijinal çalışmada Q-MCI’nin MCI ile normal yaşlanma arasındaki ayrımı yapma konusundaki duyarlılığı %85, özgüllüğü %80 olarak bildirilmiştir (77).

Avantajları: Q-MCI testinin en büyük avantajları; kısa sürede tamamlanabilmesi, eğitim düzeyinden daha az etkilenmesi, yüksek duyarlılık-özgüllük oranlarına sahip olması ve özellikle MCI’yi S-MMSE gibi geleneksel testlere göre daha başarılı şekilde tespit etmesidir (80). Klinik uygulamalarda, yoğun hasta trafiği olan geriatrik, nöroloji veya aile hekimliği polikliniklerinde hızlı tarama amacıyla kullanılabilir.

Klinik kullanım yerlerine bakacak olursak, geriatrik değerlendirme, bilişsel tarama, toplum temelli yaşlı sağlığı projeleri gibi çeşitli alanlarda kullanılacak bir testtir. Eğitim düzeyinden daha az etkilenmesi sayesinde, özellikle düşük eğitimli yaşlı bireylerin değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır. MOCA ve S-MMSE gibi testlere göre daha kısa sürede uygulanması ise pratikte önemli bir üstünlük sunmaktadır.

3.4.2.2. Standardize Mini Mental Test - Türkçe (S-MMSE-TR)

Mini Mental Test, dünya genelinde kognitif taramada en yaygın kullanılan testlerden biridir. Test; yönelim, kısa süreli bellek, dikkat ve hesaplama, hatırlama, dil ve görsel-konstrüktif becerileri değerlendirir (81)(Folstein et al., 1975). Bu test Molloy ve Standish tarafından yeniden düzenlenilerek Standardize Mini Mental Test (S-MMSE) olarak geliştirilmiştir (82). Türkçe versiyonu, Güngen ve arkadaşları tarafından uyarlanmış ve yaşlı Türk toplumunda geçerlik-güvenirliliği gösterilmiştir (83). S-MMSE, demans tanısı koymak amacıyla değil, olası kognitif bozuklukları taramak amacıyla kullanılır.

S-MMSE, aşağıdaki alt alanları değerlendiren toplam 30 puanlık bir testtir:

1. Zaman ve mekâna yönelim (10 puan)
2. Kayıt (anında geri çağırma) (3 puan)
3. Dikkat ve hesaplama (5 puan) (örneğin, 100'den geriye doğru 7'şer saymak)
4. Hatırlama (gecikmiş hatırlama) (3 puan)
5. Dil – algı – praksis (8 puan) (isimlendirme, tekrar etme, üç emir verme ve yerine getirme, okuma, yazma, çizme)

Testin tamamlanması ortalama 10–15 dakika sürer. Toplam puan üzerinden değerlendirme yapılır.

Sonuçlar ise şu şekilde değerlendirilmektedir:

- 24–30 puan: Normal
- 18–23 puan: Kognitif bozukluk ile uyumlu

Avantajları: Hızlı ve kolay uygulanabilir. Geniş hasta grubuna uygundur. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kısıtlılıkları: Eğitim düzeyi, kültürel yapı ve dil farklarından yüksek oranda etkilenir. MCI tanımada duyarlılığı düşüktür (84). Tek başına tanı aracı olarak yeterli değildir; diğer testlerle desteklenmelidir.

S-MMSE-TR, Türkiye'de en yaygın kullanılan bilişsel tarama testlerinden biridir. Başta geriatri poliklinikler, nöroloji, psikiyatri ve aile hekimliği birimleri olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Bununla birlikte S-MMSE-TR, özellikle MCI tanısında daha duyarsız kalabilir. Bu nedenle MCI taramalarında MOCA veya Q-MCI gibi testlerle desteklenmesi önerilmektedir.

3.4.3. Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Sınıflandırılması

Kognitif fonksiyon bozuklukları, bellek, dikkat, yürütücü işlevler, dil, görsel-mekânsal algı ve sosyal biliş gibi bir veya birden fazla bilişsel alanda bozulma ile karakterize klinik tablolarıdır. Bu bozuklukların sınıflandırılmasında

bozukluğun şiddeti, süresi, etiyolojisi ve ilerleyici olup olmaması gibi birçok faktör dikkate alınır (85).

Literatüre 1960'lı yıllarda girmiş olup ilk kez 1999'de Mayo Klinikte Petersen ve arkadaşları tarafından karakterize edilmiştir. Günümüzde kognitif bozuklukların sınıflandırılmasında, başta DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. baskı) ve ICD-11 (International Classification of Diseases, 11. baskı) olmak üzere uluslararası sınıflandırma sistemlerinden yararlanılmaktadır (Tablo-2 ve Tablo-3).

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2013 yılında yayımladığı DSM-5, "deliryum", "hafif nörokognitif bozukluk (mild neurocognitive disorder, NCD)" ve "majör nörokognitif bozukluk (major NCD)" olmak üzere üç temel kategori tanımlamaktadır (86).

Deliryum: Bilinç düzeyinde dalgalanmalar, dikkat ve farkındalıkta ani gelişen bozulma ile karakterizedir. Genellikle altta yatan akut tıbbi bir duruma sekonder gelişir. Kısa sürelidir ve geri dönüşümlüdür.

Hafif Nörokognitif Bozukluk: Kişinin bağımsız yaşam aktivitelerini sürdürebildiği ancak objektif kognitif testlerle saptanabilen hafif düzeyde bozulma mevcuttur. Bellek, yürütücü işlev, dikkat, dil, sosyal biliş veya görsel-algısal alanlardan birinde etkilenme vardır. Bu tablo, Alzheimer hastalığının öncüsü olan "hafif kognitif bozulma (MCI)" kavramı ile örtüşür (87).

Majör Nörokognitif Bozukluk: Bireyin bağımsız yaşam aktivitelerini sürdüremeyecek düzeyde belirgin kognitif işlev kaybı vardır. Kognitif gerileme bir ya da birden fazla alanda belirgindir. Bu tanı, klasik "demans" kavramı ile örtüşmektedir.

Tablo 2: DSM-5 Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri

- A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda daha önceki yeterlik düzeyine göre çok belirgin olmayan gerileme; kişinin kendisi, yakını ya da hekim tarafından fark edilir ve nicel olarak yapılan değerlendirmelerdeki bozulma çok önemli ölçüde değildir.
- B. Bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde kendi başına bağımsız davranmayı engellemez.
- C. Bilişsel eksiklikler sadece deliryum sırasında ortaya çıkmaz.
- D. Başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Hafif Bilişsel Bozulma (Mild Cognitive Impairment, MCI), bireyin yaşına ve eğitim düzeyine göre beklenenin üzerinde bir bilişsel gerileme göstermesi, ancak günlük yaşam aktivitelerinde anlamlı bir bozulma olmamasıyla karakterize edilen, demans gelişimi açısından ara bir klinik durumdur (87). MCI, özellikle Alzheimer hastalığının prodromal evresi olarak kabul edilmekte olup, ilerleyici nörodejeneratif süreçlerin erken belirteci olarak önemlidir (88).

MCI ilk olarak 1999 yılında Petersen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve zamanla bu kavramın alt tipleri geliştirilmiştir.

Tablo 3: Peterson-Mayo Klinik Hafif Bilişsel Bozukluk Kriterleri

1. Kişinin kendi beyanı veya yakınıca fark edilen bilişsel yakınma
2. Objektif olarak gösterilebilen bilişsel bozulma (özellikle bellek alanında)
3. Genel bilişsel işlevlerin korunmuş olması
4. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın büyük oranda korunmuş olması
5. Demans kriterlerini karşılamaması

Bu kriterler zamanla genişletilmiş ve farklı bilişsel alanlardaki bozulmaları da kapsayacak şekilde güncellenmiştir.

MCI alt tipleri, bilişsel bozulmanın etkilendiği alana göre iki ana gruba, bu gruplar da kendi içinde alt sınıflara ayrılır:

1. Amnestik MCI (aMCI): Amnestik MCI, bellek bozulmasının belirgin olduğu durumdur. En sık görülen MCI alt tipidir ve Alzheimer hastalığına dönüşme riski en yüksek olan tiptir. Amnestik MCI’da lisan, dikkat, hesap yapma ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlar etkilenmez (89). Tek alanlı amnestik MCI’da yalnızca bellek

işlevlerinde bozulma vardır. Çok alanlı amnestik **MCI**'da belleğe ek olarak diğer bilişsel alanlarda da bozulma (örn. dikkat, yürütücü işlev) bulunur.

2. Non-amnestik MCI (naMCI): Non-amnestik MCI'da bellek dışı bilişsel alanlarda (dikkat, yürütücü işlevler, dil, görsel-mekânsal beceriler vb.) bozulma vardır. Tek alanlı non-amnestik MCI'da yalnızca bir bellek dışı bilişsel alanda bozulma mevcuttur. Çok alanlı non-amnestik MCI'da birden fazla bellek dışı bilişsel alanda bozulma gözlenir.

Bu ayırım hem klinik gidişat hem de etioloji açısından önemlidir. Örneğin, amnestik MCI tipik olarak Alzheimer hastalığına ilerleme riski taşırken, non-amnestik MCI vasküler demans ya da frontotemporal demans gibi diğer nörodejeneratif süreçlere ilerleyebilir (90, 91).

MCI prevalansı toplumda yaşla birlikte artmaktadır. 65 yaş üzerindeki bireylerde MCI sıklığı %10-20 arasında değişmektedir. Klinik izlem çalışmaları, MCI'li bireylerin yılda ortalama %10-15'inin Alzheimer hastalığına dönüştüğünü göstermektedir. Buna karşın bazı bireylerde MCI stabil kalabilir ya da gerileyebilir (92) (Tablo-4).

Tablo 4: MCI Alt Tipleri, Etkilenen Alanlar ve İlerleme Riski

Alt Tip	Etkilenen Alanlar	İlerleme Riski
Amnestik tek alanlı	Bellek	Yüksek risk – Alzheimer
Amnestik çok alanlı	Bellek + diğer bilişsel alanlar	Daha yüksek risk – Alzheimer
Non-amnestik tek alanlı	Dikkat, yürütücü işlev, dil	Vasküler / diğer nedenli demans
Non-amnestik çok alanlı	Çoklu non-bellek işlevleri	Frontotemporal / Lewy cisimcikli demans

MCI, bilişsel gerilemenin erken tanınmasını sağlayarak tedavi yaklaşımlarının zamanında başlatılmasına olanak tanıyan kritik bir fırsat dönemidir. Bu nedenle bireylerin bilişsel durumları periyodik olarak Q-MCI, MoCA veya S-MMSE gibi testlerle değerlendirilebilir. MCI tespit edildiğinde, hipertansiyon, diyabet, depresyon ve fiziksel hareketsizlik gibi risk faktörleri erken ve etkin bir şekilde yönetilmelidir.

MCI tanısı konulduktan sonra, altta yatan ve potansiyel olarak düzeltilebilir nedenlerin araştırılması gereklidir. Bu kapsamda; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, tiroid stimüle edici hormon (TSH), B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin değerlendirilmesi, psikiyatrik hastalıklar özellikle de depresyon açısından değerlendirme önem taşır. Ayrıca, klinik şüphe var ise beyinle ilişkili yapısal bozuklukların tespiti amacıyla kraniyal BT ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinden faydalanılabilir. Bu görüntüleme teknikleri, intrakraniyal lezyonların ortaya konulmasında, normal basınçlı hidrosefali olasılığının dışlanmasında, beyin damar yapılarının değerlendirilmesinde ve serebral atrofi ile hipokampus hacmindeki küçülmenin incelenmesinde kullanılmaktadır.

Eğer MCI'ya neden olabilecek geri dönüşümlü bir faktör saptanamazsa, bu bireylerin zaman içerisinde demansa ilerleme olasılığı göz önünde bulundurularak, düzenli aralıklarla nöropsikiyatrik değerlendirmeler ve klinik izlem ile takip edilmeleri demansa ilerlediğinde erken tanı koyabilmek için önerilir.

3.4.4. Demans'ın Tanımı

Demans kelimesi Latince zihin anlamına gelen 'mens' kelimesinden türetilmiştir. Edinilmiş olan zihnin yitilmesi anlamına gelmektedir (93). 'Demans' kelimesi ilk olarak milattan sonra (M.S) 600 civarında insanlık kayıtlarında görülmekte olup Sevilla başpiskoposu Aziz Isidore (M.S 560-636), 'demans' terimini ilk kez 'Etimolojiler' adlı kitabında kullanmıştır (94). 1797'de Fransız doktor Philippe Pinel (1745-1826) tarafından demans, tıbbi bir terim olarak kabul edilmiştir (95).

Demans, kazanılmış ve genellikle ilerleyici nitelikte olan, bireyin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak sürdürebilme yetisini bozacak düzeyde birden fazla bilişsel alanın (özellikle bellek, dikkat, algı, dil, yürütücü işlevler, görsel-mekânsal beceriler ve sosyal biliş) bozulması ile karakterize edilen klinik bir sendromdur (96). Demans bir hastalık değil, farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişebilen nörodejeneratif ya da sekonder süreçlerin ortak bilişsel sonucu olan bir durumdur (97).

Demans tanısında temel ölçüt, bireyin önceki işlevsellik düzeyine göre belirgin bir gerilemenin olmasıdır. Bu gerileme yalnızca bellek kaybı ile sınırlı olmayıp, dil

(afazi), öğrenme ve hatırlama, yürütücü işlevler, dikkat, görsel algı ve sosyal biliş gibi alanlarda da kendini gösterebilir (86). Bu bilişsel bozulmalar, deliryum gibi akut bilinç değişikliklerinden ayırt edilmelidir; çünkü demans, genellikle aylar veya yıllar içinde ilerleyen kronik bir süreci ifade eder. Demans çoğunlukla yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir durumdur. En sık nedeni Alzheimer hastalığı olmakla birlikte vasküler demans, frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans ve Parkinson hastalığına bağlı demans gibi çeşitli Alzheimer dışı tipleri de bulunmaktadır (98). Bu nedenle, demansın tanımlanması kadar altta yatan etiyolojinin ayırt edilmesi de önemlidir.

3.4.5. Demans Epidemiyolojisi

Demans, dünya genelinde hızla artan yaşlı nüfusla birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya genelinde 2021 yılı itibarıyla yaklaşık 55 milyon kişinin demansla yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030'da 78 milyona, 2050 yılında ise 139 milyona ulaşması beklenmektedir (99). Demans prevalansı yaşla birlikte belirgin artış gösterir. 65–69 yaş aralığında prevalans %1–2 civarındayken, 85 yaş üstü bireylerde bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır (100).

Demans insidansı da yaşla artmaktadır. Yapılan büyük kohort çalışmalara göre, demans insidansı 65 yaş üzeri bireylerde her 5 yılda bir iki katına çıkmaktadır. 65–69 yaş aralığında yıllık insidans 2–3/1.000 iken, 85 yaş üstü grupta bu oran 40–60/1.000 kişiye yükselmektedir (101).

Demans kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Bu farkın kısmen kadınların daha uzun yaşam süresine sahip olması ile açıklanabileceği öne sürülmektedir. Ancak bazı çalışmalar, Alzheimer hastalığının kadınlarda erkeklere göre daha hızlı ilerlediğini de göstermiştir (72).

Demans prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. En yüksek prevalans Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve bazı yüksek gelirli Asya ülkelerinde gözlemlenirken; demans yükü en hızlı şekilde düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır. Dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık üçte ikisi bu ülkelerde görülmektedir ve bu oranın 2050'ye kadar %70'in üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir (102).

3.4.6. Demans Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Demans, tek bir hastalıktan ziyade, birçok farklı hastalık sürecinin ortak klinik sonucu olan bir sendromdur. Bu nedenle etiyolojisi oldukça çeşitlidir ve nörodejeneratif, vasküler, enfeksiyöz, metabolik, toksik, travmatik ve neoplastik nedenler başta olmak üzere birçok faktör demansa yol açabilir (103).

Nörodejeneratif hastalıklar, demansın en sık görülen nedenleridir. Bu hastalıklarda anormal protein birikimi ve nöronal dejenerasyon ön plandadır. Alzheimer hastalığı (AH), tüm demans olgularının yaklaşık %60–70'ini oluşturur. Karakteristik olarak amiloid- β plakları ve hiperfosforile tau proteinlerinin oluşturduğu nörofibriller yumaklar görülür. Lewy cisimcikli demans, Frontotemporal demans, Parkinson hastalığı demansı da nörodejeneratif hastalıkları grubunda yer almaktadır.

Vasküler demans (VaD), beyin kan damarlarındaki bozukluklara bağlı olarak gelişir. Küçük damar hastalığı, çoklu infarktlar, stratejik infarktlar ve hipoperfüzyon gibi nedenlerle oluşan iskemik hasar sonucu bilişsel fonksiyonlar bozulur. VaD, Alzheimer hastalığı sonrası ikinci en yaygın demans nedenidir (104).

Karışık Tip (Miks) Demans, yaşlı bireylerde oldukça yaygındır. En sık kombinasyon Alzheimer hastalığı ile vasküler patolojilerin birlikteliğidir. Postmortem çalışmalarda yaşlı bireylerin çoğunda birden fazla patolojiye rastlanmıştır (105).

Enfeksiyonlar santral sinir sisteminde kalıcı hasar oluşturarak demansa yol açabilir. HIV ilişkili nörobilişsel bozukluklar, Sifilitik nöropsikiyatrik sendromlar (nörosifiliz), Prion hastalıkları (ör. Creutzfeldt-Jakob hastalığı), Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) gibi hastalıkları bu grupta görülebilmektedir.

Metabolik ve endokrin nedenler potansiyel olarak geri dönüşümlü demans tablolarına yol açabilir ve erken tanı ile bilişsel gerilemenin durdurulması/yavaşlatılması mümkün olabilir (103). B12 vitamini eksikliği, hipoglisemi/hiperglisemi, hipotiroidi, karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlı ensefalopatiler gibi nedenler bulunmaktadır.

Kronik alkol kullanımı (Wernicke-Korsakoff sendromu), ağır metal zehirlenmeleri (kurşun, cıva) ve bazı ilaçlar (antikolinergikler, benzodiazepinler) demans benzeri tablolar oluşturabilir. Toksik nedenlerin ortadan kaldırılması ile kısmen düzelme sağlanabilir. Tekrarlayan kafa travmalarına bağlı gelişen kronik travmatik ensefalopati (CTE) özellikle boksörler, futbolcular ve askerlerde görülmektedir. Subdural hematomlar özellikle yaşlılarda yavaş gelişip demansa benzer tablolar yaratabilir. Primer ya da metastatik beyin tümörleri doğrudan beyin dokusuna zarar vererek; paraneoplastik süreçler ise otoimmün mekanizmalarla demansla sonuçlanabilir.

Demans nedenleri dejeneratif ve dejeneratif olmayan olarak iki başlık altında incelenmektedir:

Dejeneratif hastalıklar:

- Alzheimer Hastalığı
- Vasküler Demans
- Lewy Cisimcikli Demans
- Frontotemporal Demans
- Parkinson Hastalığı Demansı
- Kortikobazal dejenerasyon
- Progresif Supranükleer Paralizi
- Multisistem Atrofi
- Huntington Demansı

Dejeneratif olmayan Demans Nedenleri:

- Normal Basıncılı Hidrosefali
- Subdural Hematom
- İnfeksiyonlar
- Beyin tümörleri
- Toksik metabolik hastalıklar
- Alkole bağlı demans
- Multiple Skleroz
- Santral sinir sistemi vaskülitler

3.4.7. Demans Tipleri

3.4.7.1. Alzheimer Hastalığı

Demans alanında çok değerli çalışmaları olan Alman bilim insanı Emil Kraepelin'in (1856-1926) öğrencisi olan Alois Alzheimer (1864-1915), Augusto Deter isimli 51 yaşında bir hastada hafıza kaybı ve davranışlar semptomlar izlemiş, hastayı öldükten sonra nöropatolojik olarak incelemiş ve 'Presenil Dementia' tablosunu tanımlamıştır. Klinik olarak demansın nöropatolojik özelliklerini tanımlayan Alzheimer'a ithafen bu hastalığa Alzheimer hastalığı ismi verilmiştir (106).

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın nedeni olup, tüm vakaların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Hem birey hem de toplum düzeyinde ciddi etkiler yaratan bu tablo, küresel ölçekte büyüyen bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde en sık görülen demans tipi olan AH, bu yaş grubundaki demans olgularının önemli bir çoğunluğunu teşkil etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise ölüme neden olan altıncı hastalık olarak bildirilmektedir (107).

Nörodegeneratif bir süreç olarak ilerleyen AH, bireylerde bilişsel yetilerde azalmaya ve davranışsal bozukluklara yol açarak günlük yaşam aktivitelerinde giderek artan kısıtlılığa neden olmaktadır. Dünya genelinde demans ile yaşayan kişi sayısının 50 milyonu aştığı tahmin edilmekte olup, bu kişilerin çoğunluğunu AH hastaları oluşturmaktadır. 2050 yılına kadar demans vaka sayısının üç katına çıkacağı öngörülmektedir (108).

Alzheimer hastalığı yalnızca bireysel bir sağlık sorunu olmakla kalmayıp, aynı zamanda bakım gereksinimi, üretkenlik kaybı ve sosyal destek ihtiyacı gibi pek çok açıdan hem aileye hem de topluma ciddi ekonomik ve sosyal yük getirmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalara göre, ileri yaşta — özellikle emeklilik dönemindeki yetişkinler arasında — AH demansı yaklaşık %3 ila %4 oranında görülmektedir. Demans sıklığının en yüksek olduğu bölgeler arasında Kuzey Amerika (%6,4) ve Batı Avrupa (%5,4) başı çekmekte; bu bölgeleri Latin Amerika (%4,9), Çin ve Pasifik ülkeleri takip etmektedir (109).

Tüm nedenlerle oluşan demans vakaları, 2016 yılı verilerine göre dünya genelindeki ölümlerin %4,4'ünü oluşturarak ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almıştır. Avrupa'da ise 2013 yılı itibarıyla Alzheimer hastalığına bağlı demans nedeniyle ölüm oranı 100.000 kişide 45,2 olarak bildirilmiştir (110).

Çoğu hastalıkta olduğu gibi AH'da da risk faktörleri vardır. Bunlar ise değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır.

1. Değiştirilemez risk faktörleri: Alzheimer hastalığı (AH) riski, özellikle 65 yaş üstü bireylerde yaşla birlikte artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan iki ayrı çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde AH insidansı yıllık 1000 kişide 15,0 olarak rapor edilmiştir. Bu oran, erkeklerde 13,0; kadınlarda ise 16,9 düzeyindedir (111, 112). Kadınlarda herhangi bir demans türünün gelişme olasılığı erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla iken, AH özelinde bu riskin üç katına kadar çıkabildiği bildirilmektedir (112). Çin'de yürütülen bir çalışmada da benzer şekilde, kadınlarda AH'ya bağlı demans prevalansının erkeklere kıyasla ortalama iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (112).

Bu cinsiyet farklılığı çeşitli biyolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Östrojenin sinir hücreleri üzerindeki nöroprotektif ve nörotrofik etkileri bilinmektedir; ancak menopoza sonrası dönemde östrojen düzeylerinin azalması, demans riskini artırabilmektedir. Erkeklerde ise androjenlerin yaşam boyu östrojene dönüşümünün devam etmesi nedeniyle kısmen koruyucu bir etki sunduğu düşünülmektedir (113). Bununla birlikte, östrojen replasman tedavisi, artan malignite ve demans riski nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

AH açısından değerlendirildiğinde, değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olan genetik yatkınlık, oldukça önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli araştırmalarda, birinci derece akrabalarında AH bulunan bireylerde yaşam boyu hastalık gelişme riskinin toplum geneline göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (114). Genetik etmenlerin hastalığın ortaya çıkışındaki payının yaklaşık %70 civarında olduğu kabul edilmektedir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, genellikle APP, presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlara bağlıdır. Geç başlangıçlı formlar ise sıklıkla Apolipoprotein E (ApoE) genindeki polimorfizmler,

özellikle $\epsilon 4$ aleli ile ilişkilendirilmiştir (115, 116). ApoE $\epsilon 4$ aleline sahip olmak hastalığa duyarlılığı artırmakla birlikte, tek başına hastalığın ortaya çıkması için yeterli değildir. Ancak bu alelin taşıyıcı sayısı arttıkça, hastalık gelişme riski de paralel olarak yükselmektedir (117). ApoE proteini, 19. kromozom üzerinde kodlanır ve lipid metabolizmasında görev alır. Bu protein, hem plazmada hem de merkezi sinir sisteminde lipid taşıyıcı işlev görür ve sinirsel onarım süreçlerinde önemli rol oynar (118, 119). ApoE geninin üç farklı izoformu ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$) tanımlanmıştır. Bunlar arasında AH ile en güçlü ilişkili olan $\epsilon 4$ alelidir ve majör genetik risk faktörü olarak kabul edilmektedir (120). $\epsilon 4$ alelini heterozigot taşıyan bireylerde AH gelişme riski 3 kat, homozigot taşıyanlarda ise yaklaşık 12 kat artmaktadır. Buna karşılık $\epsilon 2$ alelinin hastalığa karşı koruyucu bir etkisi olduğu belirtilmektedir (121).

ApoE $\epsilon 4$, amiloid beta ($A\beta$) peptidine bağlanarak bu peptidin fibril formuna polimerize olmasını ve beyinde birikmesini teşvik eder. Diğer iki izoform olan ApoE $\epsilon 2$ ve $\epsilon 3$ ise $A\beta$ 'nin temizlenmesini kolaylaştırarak parankimal birikimini azaltıcı rol oynar (122). Özellikle $\epsilon 2$ izoformunun $A\beta$ fragmanlarının uzaklaştırılmasında önemli bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

AH olgularının çoğunluğunu geç başlangıçlı, yani sporadik formlar oluşturmasına rağmen; hastalık, kalıtsal geçiş oranı açısından (%70'e varan) genetik temeli en güçlü hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (123). 1980'li yıllara kadar AH ile ilişkili genetik etkenler net olarak tanımlanamamışken, sonraki yıllarda APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinin erken başlangıçlı formlarda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (115). Bu üç genin, otozomal dominant geçişli ve erken yaşta ortaya çıkan ailevi Alzheimer sendromlarına yol açtığı tespit edilmiştir. PSEN1 geni 14. kromozomda, PSEN2 geni 1. kromozomda ve APP ise 21. kromozomda yer almaktadır. Bu mutasyonlar sadece klasik demans belirtileriyle değil, aynı zamanda erken davranışsal bozukluklar, miyoklonus ve epileptik nöbetlerle de prezente olabilmektedir. PSEN2 mutasyonu taşıyan bireylerde hastalık yavaş seyirli iken, PSEN1 mutasyonu taşıyanlarda daha hızlı ilerleyen ve ağır seyirli tablolar görülmektedir.

Bu genlerdeki mutasyonlar, APP'nin yıkımında görevli olan γ -sekretaz enziminin aktivitesini etkileyerek daha toksik olan A β -42 formunun üretimini artırmakta ve beyinde amiloid plak oluşumuna zemin hazırlamaktadır (124).

Down sendromlu bireylerde ise, APP genini içeren 21. kromozomun fazladan bir kopyasının bulunması, AH gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. Bu bireylerin %50'sinden fazlasında 50'li ya da 60'lı yaşlarda AH semptomlarının ortaya çıkması beklenmektedir (124).

2009 yılında yayımlanan iki büyük genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS), AH'nin genetik yatkınlığına ilişkin anlayışta bir dönüm noktası olmuş ve hastalıkla ilişkili yeni genetik risk faktörlerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır (125). Bu alandaki genetik araştırmalar günümüzde de yoğun biçimde devam etmektedir.

2. Değiştirilebilir risk faktörleri: AH önüne geçebilmek veya ortaya çıkışını geciktirebilmek için önüne geçilmesi gereken önemli bir spektrumu kapsamaktadır. Lancet'in 2024'te yayınladığı yeni bilgiler ışında AH engellenmesine yönelik gösterilen 12 risk faktörüne (kan glukozu kontrolü, hipertansiyonun kontrol altında tutulması -Sistolik kan basıncı >130 mmHg-, sigaranın bırakılması, ortalama vücut kitle indeksinin doğal aralıklarda tutulması, hava kirliliğinden kaçınılması, depresyonun önüne geçilmesi veya tedavi edilmesi, kava travmalarının önlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, alkol kullanımının azaltılması, eğitim düzeyi veya bilişsel aktivitelerin önemi, duyu kaybının önüne geçilmesi, sosyal hayata katılması) ek olarak iki faktör daha eklemiştir. Bu faktörler kolesterol düzeyinin düşürülmesi ve görme kaybının önüne geçilmesidir (126).

Serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı (AH) ile pek çok ortak risk faktörüne sahip olmaları nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Beyin yapılarının korunması ve bütünlüğünün sağlanması açısından serebrovasküler sistem ile nörovasküler kontrol mekanizmalarının sürekli bir serebral perfüzyon sağlaması kritik öneme sahiptir (127). Bu yapıların zarar görmesi, serebral kan akımının azalmasına ve dolayısıyla beyin fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır (128). Perfüzyonun yetersizliği sonucunda meydana gelen hemorajik veya iskemik enfarktüsler, beyaz

cevher değişikliklerine neden olarak demans riskini artırabilmektedir. AH hastalarının postmortem beyin incelemelerinde parankimal vasküler patolojilerin (A β peptidine bağlı amiloid anjiyopati ve küçük damar ateroskleroza) sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir (129).

“Çift inme” hipotezine göre, ilk aşamada meydana gelen vasküler hasar kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozmakta ve serebral perfüzyon azalmasına yol açmaktadır. Bu süreç sonucunda nörotoksik maddelerin birikimi artmakta, fokal iskemiler gelişmekte, hipoksinin tetiklediği APP ekspresyonu yükselmekte ve A β peptidi üretimi artış göstermektedir (130). İkinci aşama ise beyinde amiloid birikiminin başlaması olarak tanımlanır ve bu olay nörodejeneratif süreci hızlandırmaktadır. Hem A β birikimi hem de serebral hipoperfüzyon, tau proteininin aşırı fosforilasyonuna yol açarak nörofibriller yumakların (NFY) oluşumunu kolaylaştırmaktadır (131).

Kan basıncı ile AH arasındaki ilişki olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. HT'nin mikrovasküler hasara ve hipoksiye neden olarak presenilin ekspresyonu ile A β üretimini artırabileceği düşünülmektedir (132). Ayrıca HT'nin kan-beyin bariyerinde de hasara yol açtığı bildirilmektedir. Buna karşılık, demansın başlangıcından itibaren vücut ağırlığında düşüş ve inaktivite nedeniyle kan basıncının da azaldığını, bu nedenle hipotansiyon ile demans arasında ilişki olabileceğini öne süren araştırmalar da vardır (133).

Diabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin direnci sonucu gelişen hiperglisemi ile seyreden bir endokrin hastalıktır ve AH ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir (134). Hiperglisemi, ileri glikolizasyon ürünlerinin birikimine yol açarak inflamasyonu ve vasküler hasarı artırmaktadır. İnsülinin, PI3K aracılığıyla GSK-3 β enzimini inhibe ettiği; insülin eksikliğinde veya direncinde ise GSK-3 β aktivasyonunun artarak tau proteininin hiperfosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (135).

Sigara kullanımı da AH için önemli risk faktörlerinden biridir. Sigaranın oksidatif stres ve inflamasyonu tetiklediği, reaktif oksijen radikallerini artırarak süreci

hızlandırdığı bilinmektedir. Sigara içenlerde beyindeki amiloid yükünün, içilen paket-yıl ile ilişkili olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (136).

Uyku bozuklukları, hem AH hem de diğer bilişsel bozukluklar için önemli risk faktörlerindedir. Yaşlı bireyler, genç yetişkinlere kıyasla daha kısa süre uyumakta ve daha fazla uyku problemi yaşamaktadır (137). AH'nın kendisi de uyku düzenini bozabildiği için bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır. Uyku sorunları olan kişilerde Aβ üretimi ve birikimi artarken, bu peptidin temizlenmesinde azalma olduğu insan ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (138). Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) da hipoksi, nöronal apoptozis ve hipokampal atrofi yoluyla bu süreci hızlandırabilmektedir (139).

Vücut ağırlığı (VA) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile AH arasındaki ilişki karmaşık bir yapıya sahiptir. Hem çok düşük hem de çok yüksek vücut ağırlığının bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği, ileri yaşta ölçülen yüksek VKİ ve abdominal obezitenin AH riski ile daha belirgin şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir (110).

Dislipidemi ile AH arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda çelişkili ifadeler içerirken Lancet 2024 kılavuzunun yayınlanmasından sonra artık kesin risk faktörü olarak görülmektedir. Bu bilgiye ek olarak Birleşik Krallık'ta toplam 1.138.488 katılımcı ile üç kohort çalışmasının meta analizinde, 12 aydan fazla takip edilen 65 yaşından küçük yetişkinlerde LDL analiz edilmiş olup LDL kolesteroldeki her 1 mmol/L artışın tüm nedenlere bağlı demans insidansında %8'lik bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir (140).

Depresyon, hem AH hem de diğer bilişsel bozukluklar için risk oluşturan bir durumdur (80). Ancak depresyonun hastalık için bir öncül belirti mi yoksa bağımsız bir risk faktörü mü olduğu kesinlik kazanmamıştır. Depresyonun hipokampus ve adenohipofizer aks üzerindeki stres aracılı etkilerinin bu ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir (141).

Travmatik beyin hasarı (TBH) öyküsü olan bireylerde demans gelişme olasılığının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (142). Bilinç kaybının eşlik ettiği

TBH'lerde bu risk daha da yükselmektedir. Travmanın tau patolojisini artırdığı, BOS A β düzeylerini yükselttiği ve APP üretimini uyardığı gösterilmiştir (143).

Lancet dergisinde 2020, 2022 ve 2023 yıllarında yayımlanan demansın önlenabilirliği ve risk faktörlerine yönelik çalışmalar, yaşamın orta evrelerinde ortaya çıkan işitme kaybının demans riskini 1,9 kat artırdığını göstermiştir (144). Subklinik düzeyde, 25 dB altında işitme kaybının dahi bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (145). Orta yaşlardaki işitme kaybının, hipokampus ve entorhinal korteks gibi temporal lob yapılarına zarar vererek atrofiye yol açabileceği bildirilmiştir (146).

Son yıllarda hava kirliliği de AH için yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Özellikle azot monoksit (NO) ve karbon monoksit (CO) maruziyetinin A β birikimini artırarak nörodejeneratif süreçleri hızlandırdığı öne sürülmektedir (147).

Bunların dışında, küçük kafa çevresi, hipotiroidi, elektromanyetik alanlara maruziyet, östrojen replasmanı ve fiziksel inaktivite de risk artırıcı durumlar olarak tanımlanmaktadır (98).

Koruyucu faktörler incelendiğinde, sosyal ve entelektüel aktivitelerin başı çektiği görülmektedir. Bilişsel rezervi artıran zihinsel aktiviteler, AH riskini azaltabilmektedir. Bu nedenle yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerde hastalık sıklığının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Öğrenme, kitap okuma veya oyun oynama gibi zihinsel aktivitelerde bulunan bireylerde demans gelişme riskinin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (148).

Beslenme alışkanlıkları da koruyucu faktörler arasında yer almaktadır. Sebze ve meyve açısından zengin, balık ve antioksidanlardan yüksek, E ve C vitaminleri ile çoklu doymamış yağ asitlerini (ÇDYA) yeterli miktarda içeren diyetlerin bilişsel gerilemeyi azalttığı gösterilmiştir (149). Akdeniz tipi diyet (MeDi) ise bol yeşil yapraklı sebze, balık, orta derecede şarap ve düşük kırmızı et tüketimiyle karakterizedir ve AH ile diğer bilişsel bozuklukların riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir (150).

Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi ise birçok yolağı içerisinde barındırmaktadır. Alzheimer hastalığı (AH), nöropatolojik açıdan nöritik

plaklar ve nörofibriller yumakların (NFY) birikimi ile tanımlanan bir hastalıktır. Nöritik plaklar, merkezinde amiloid protein birikimi bulunan ve çevresinde astrositler, mikrogliya hücreleri ile dejeneratif değişiklikler gösteren nöritlerin yer aldığı yapılar olarak tanımlanır. NFY ise hücre gövdelerinde ve dendritlere doğru uzanan, anormal şekilde fosforile olmuş tau proteininden oluşan çift sarmallı filamentler içerir.

Beta-amiloid öncül proteini (APP) geninin 21. kromozom üzerinde yer aldığı bilinmektedir. Nöritik plaklarda görülen beta-amiloid birikimi, lipid oksidasyonu ve hücre zarlarının bütünlüğünün bozulması ile birlikte hücresel ölüm mekanizmalarının aktive olmasına yol açar.

AH ayrıca sinaptik yoğunlukta azalma, nöronal kayıplar ve hipokampal nöronlarda görülen granülovakuolar dejenerasyon ile de karakterizedir. Hastalıkta beyin sapındaki bazal nükleus, locus coeruleus ve raphe çekirdeklerinde meydana gelen nöronal kayıplar veya atrofi; sırasıyla kolinerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik nörotransmitterlerin düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır (151).

Alzheimer hastalığının evrenmesi, hem bilişsel bozulmanın şiddeti hem de günlük yaşam aktivitelerindeki kayıp üzerinden yapılır. Demans evresi genellikle Erken (Hafif), Orta ve İleri evre Alzheimer Hastalığı olarak sınıflandırılır.

Erken Evre Demans: Bellek kaybı ön plandadır. Karmaşık günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma vardır (finans yönetimi, alışveriş, yol bulma). Kelime bulma güçlüğü, hafif anomi, basit cümlelerle konuşma mevcuttur. Kişilik değişiklikleri, depresyon ve irritabilite sık görülür. Hasta genellikle tam farkındalığına sahiptir ve bu durum anksiyeteyi artırabilir.

Orta Evre Demans: Bellek kaybı belirginleşir; uzak geçmiş de silinmeye başlar. Afazi, apraksi ve agnozi artar; basit motor görevlerde dahi hata yapar. Karmaşık ve temel günlük yaşam aktivitelerinde yardıma bağımlı hale gelir. Halüsinasyonlar, paranoid hezeyanlar, ajitasyon ve agresyon sıktır. Uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma belirginleşir.

İleri Evre Demans: İleri düzey bilişsel yıkım vardır; konuşma tek heceli sözcüklerle sınırlıdır. Tam bağımlılık vardır; yürüme yetisi kaybolabilir. Yutma

güçlüğü, inkontinans, malnütrisyon ve enfeksiyonlar sık görülür. Ölüm genellikle komplikasyonlar (pnömoni, sepsis, malnütrisyon) sonucunda gelişir (152).

Alzheimer hastalığının evrenmesinde klinik pratikte çeşitli ölçekler kullanılır. Global Detoriasyon Skalası, 1982 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Hastalarda demans derecesini evrelemek için kullanılmaktadır. Birden yediye kadar evrelendirme yapılır. Evre 1-3 arası demans-öncesi dönem, evre 4-7 arası demans olarak değerlendirilir (153).

Klinik Demans Derecelendirme ölçeği, 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bellek, oryantasyon, muhakeme ve problem çözme, toplum meseleleri, ev ve hobi, kişisel bakım kategorilerinin değerlendirildiği 5 evreden oluşmaktadır. (0: kognitif yeterlilik, 0.5: hafif bilişsel bozukluk, 1: hafif demans, 2: orta demans, 3: şiddetli demans) (154).

Functional Assessment Staging (FAST), 1984 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Günlük yaşam aktivitelerine bağımlılığı değerlendirir. İşlevsel değerlendirme aracı, fiziksel yetenekler, dil yetenekleri (hafıza ve tanıma), hareketlilik veya kendilerini besleme gibi aktiviteler ve diğer birçok görev dahil olmak üzere fonksiyonel yetenekleri değerlendirmek için kullanılır. 1'den 7'ye kadar hastalar fonksiyonel kapasiteleri açısından değerlendirilir.

Klinik bilişsel bozulmayı değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi ise 1993 yılında Washington Üniversitesi tarafından geliştirilen Clinical Dementia Rating Scale (CDR) ölçeğidir (155). Bu sınıflandırmaya göre;

CDR-0: Bilişsel bozukluk yok

CDR-0.5: Hafif bilişsel bozulma

CDR-1: Erken evre demans

CDR-2: Orta evre demans

CDR-3: İleri evre demans evrelerini göstermektedir.

AH'da nöropatolojik değişikler klinik semptomlar ortaya çıkmadan neredeyse 20 yıl önce başlamaktadır (156). AH için kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Bu nedenle hastalığı erken aşamalarda tanımak büyük önem arz etmektedir. Günümüzde bu çaba artarak devam etmektedir.

2011 yılında Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ile Alzheimer Derneği (NIA-AA), Alzheimer hastalığını (AH) diğer demans türlerinden ayıran ve hastalığın klinik öncesi dönemini de kapsayan "AH sürekliliği" kavramını tanımlamıştır. Bu kavram, AH biyolojik tanısı konmuş, hastalığa özgü patolojik değişiklikler gösteren tüm bireyleri kapsamaktadır. NIA-AA, 2018 yılında yaptığı güncelleme ile AH sürekliliği içinde yer alan bireyleri bilişsel açıdan altı ayrı evreye ayırmıştır.

Buna yönelik 2024 yılında Alzheimer Derneği (AA) yeni bir tanı kılavuzu yayınlamıştır. Bu kılavuzda yedi evreye ayırmıştır: (157)

Evre 0 Asemptomatik Evre: Klinik değişikliğe dair kanıt yok. Biyobelirteçler normal aralıkta.

Evre 1 Asemptomatik Evre (Sadece Biyobelirteçler pozitif): Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta performans göstermekte. Yakın zamanda bilişsel gerileme veya yeni semptomlara dair bir kanıt yok.

Evre 2 Hafif Tespit Edilebilir Evre, Günlük işlerde minimum düşüş: Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta normal performans göstermekte. Bilişsel veya nörolojik işlevlerin önceki düzeyinden düşüş, son 1 ila 3 yıl içinde bireyin başlangıç düzeyinden itibaren bir değişimi temsil eder ve en az 6 aydır devam etmektedir. Bilişsel testlerde hafif bir düşüşe dair kanıtlarla belgelenebilir. Bu hafızayı veya diğer bilişsel alanları içerebilir ancak performans hala normal aralıktadır. Normal yaşantısıyla açıklanamayan ruh hali, kaygı, motivasyonda yakın zamanda başlayan değişikliklerle belgelenebilir. Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) üzerinde hiçbir veya minimum işlevsel etki olmaksızın tamamen bağımsız kalır.

Evre 3 Bilişsel bozukluk ile birlikte izlenen işlevsel kapasitede azalma: Objektif bilişsel testlerde bozulmuş/anormal aralıkta performans. Bireyin test sonuçlarıyla, gözlemcinin (örneğin çalışma partnerinin) raporuyla ya da bilişsel testlerde veya nörolojik davranışsal değerlendirmelerde meydana gelen değişikliklerle belgelenen, başlangıç seviyesinden düşüşe dair kanıt. Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirir ancak bilişsel zorluk, karmaşık günlük yaşam aktiviteleri üzerinde fark edilebilir işlevsel etkilere neden olabilir (yani, daha fazla zaman alabilir veya daha az verimli olabilir ancak yine de tamamlanabilir-kendi kendine bildirilen veya bir gözlemci tarafından doğrulanan).

Evre 4 Demans ile birlikte MCI: Enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bilişsel ve hafif fonksiyonel bozukluk, temel günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık.

Evre 5 Demans ile birlikte Orta Düzeyde işlevsel bozukluk: Temel günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bilişsel ve orta düzeyde işlevsel bozukluk, yardıma ihtiyaç duyulmaktadır.

Evre 6 Demans ile birlikte İleri derece işlevsel bozukluk: İlerleyen bilişsel ve işlevsel bozukluk ve temel günlük yaşam aktivitelerine tam bağımlılık.

3.4.7.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisi

Alzheimer hastalığının (AH) tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubu kolinesteraz inhibitörleri (ChEi) olmuştur. Bu ajanlar asetilkolinin yıkımını engelleyerek beyindeki asetilkolin düzeyini artırır. AH'da görülen kolinerjik kayıp, bellek ve dikkat gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığından, kolinerjik açığın kapatılması bu işlevlerde olumlu etkiler sağlamaktadır. Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin bu grupta yer alan ilaçlardır. Rivastigmin transdermal yolla uygulanabilirken, uzun yarı ömrü sayesinde Donepezil günde tek doz kullanılabilir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. ChEi'lerin erken evre AH (EAH), orta evre ve ileri evre AH'de kullanımı önerilmekte, ancak hafif bilişsel bozuklukta (HBB) önerilmemektedir (158).

İkinci ilaç grubu olan Memantin, orta ve ileri evre AH'de kullanılmaktadır. Glutamat aracılı nöronal toksisiteyi azaltmak amacıyla geliştirilen bu molekül, orta evrede bilişsel işlevler ve nöropsikiyatrik belirtiler üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (159). Ancak erken evre AH'de kullanım için önerilmemektedir.

Günümüzde AH'nin farmakolojik tedavisinde ChEi ve NMDA reseptör antagonisti Memantin temel seçenekler olmakla birlikte, hastalığı modifiye edici tedaviler uzun yıllar boyunca mevcut değildi. Son beş yılda amiloid beta (A β) ve taupatolojilerine yönelik monoklonal antikör tedavileri gündeme gelmiş ve erken evrede tedaviye başlanmasının önemi artmıştır. İlk olarak A β 'nin N-terminal bölgesine bağlanacak şekilde geliştirilen Aducanumab (IgG1 sınıfı bir insan antikoru), prelinik ve hafif evredeki hastalarda S-MMSE ve CDR skorlarında iyileşme sağlamıştır (160). 2021 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından prodromal ve erken evre AH için onaylanması ile tedavide yeni bir döneme girilmiştir.

A β proteininin 1-16. aminoasit bölgesine bağlanarak etki gösteren bir diğer monoklonal antikör olan Lecanemab, 2023 yılında MCI ve erken evre AH için FDA onayı almıştır. Çalışmalarda S-MMSE skorlarında iyileşme ve klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (161). 2024 Temmuz ayında ise Donanemab, MCI ve erken evre AH tedavisinde FDA onayı almış ve plaseboya kıyasla bilişsel ve fonksiyonel gerilemede belirgin yavaşlama sağladığı bildirilmiştir (162). Henüz FDA onayı almamış olmakla birlikte, hedefe yönelik yeni moleküller üzerinde faz çalışmaları devam etmektedir.

3.4.7.2. Vasküler Demans

Vasküler demans (VaD), beyin damar hastalıklarına bağlı olarak gelişen edinilmiş ve ilerleyici bilişsel bozukluk tablosudur. Klinik bulgular, beynin iskemik, hemorajik veya hipoperfüzyon sonucu oluşan damarsal lezyonları ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen demans nedenidir ve tüm demans vakalarının %10–20'sini oluşturur (104). VaD, genellikle heterojen bir klinik tabloya sahiptir ve multipl infarktlar, tek stratejik infarkt, subkortikal iskemik hastalık, mikrokanamalar, beyaz cevher lezyonları veya bunların kombinasyonları ile ilişkilidir.

Prevalans, yaşla birlikte artar. 65 yaş üstünde %1–4 oranında görülürken 80 yaş üstünde %15'e kadar çıkabilir (163). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık bildirilmiştir. Coğrafi farklılıklar vardır; Asya ülkelerinde VaD, Alzheimer hastalığına kıyasla daha yüksek oranda görülür (128). Alzheimer hastalığı ile sık sık miks demans tablosu oluşturur. Otopsi çalışmalarında VaD'li bireylerin %50'ye yakınında Alzheimer patolojisi de bulunmuştur (105).

Román ve arkadaşlarının (1993) tanımlamasına göre VaD üç ana alt tipe ayrılır:

- 1- Kortikal (multi-infarkt) demans: Çoklu kortikal infarktların sonucu gelişir. Ani başlangıç ve basamaklı ilerleyiş tipiktir.
- 2- Subkortikal iskemik demans (Binswanger hastalığı): Beyaz cevher lezyonları ve laküner infarktlar ön plandadır. Yavaş ilerleyen bilişsel bozulma ve yürüyüş bozuklukları görülür.
- 3- Stratejik infarkt demansı: Hipokampus, talamus, angüler girus gibi stratejik bölgelerde tek infarkt sonrası ani bilişsel bozulma gelişir.

VaD tanısında çeşitli kriterler geliştirilmiştir:

- NINDS-AIREN kriterleri : Klinik demans, serebrovasküler hastalık bulguları ve aralarında ilişki aranır.
- DSM-5: Bilişsel bozukluk + damarsal patoloji + nedensellik ilişkisi aranır.
- Vas-Cog Society kriterleri: Güncel, daha esnek ve biyobelirteç destekli tanım önerir.
- 2011 yılında Gorelick ve arkadaşları vasküler demans tanısı için genel kriterler yayınlamıştır (164):
 - a) En az iki alanda bazal bilişsel düzeye göre gerileme
 - b) Bilişsel düzeydeki gerilemenin günlük yaşam aktivitelerinde bozukluğa yol açması
 - c) Yürütücü işlev, dikkat, bellek, dil ve görsel uzaysal işlevleri içeren bilişsel testlerde gerileme
 - d) Günlük yaşam aktivitelerindeki gerilemenin vasküler olayın motor ve duyuusal sonuçlarından bağımsız olması

Tedavisinde farmakolojik tedavi olmayıp vasküler risk faktörlerinin önlenmesi ve kontrolü temel yaklaşımdır. Antiplateletler ve statinler sekonder inme önleme için kullanılır. Kan basıncı, glukoz ve lipid kontrolü esastır (128). Kognitif rehabilitasyon, fiziksel egzersiz programları, depresyon ve emosyonel bozuklukların tedavisi önerilir.

VaD genellikle Alzheimer hastalığından daha hızlı ilerleyebilir. Komorbid vasküler olaylar mortaliteyi artırır.

3.4.7.3. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığı ve vasküler demanstan sonra en sık görülen primer nörodejeneratif demans tiplerinden biridir. Klinik olarak dalgalı bilişsel bozukluk, görsel halüsinasyonlar ve parkinsonizm bulguları ile karakterizedir (165). Patolojik olarak alfa-sinüklein içeren sitoplazmik inklüzyonlar (Lewy cisimcikleri) ve nöronal dejenerasyon LCD'nin temel özelliğidir. LCD, Parkinson hastalığı demansından (PDD) ayırt edilmelidir: LCD'de bilişsel bozukluk motor semptomlardan önce veya en geç 1 yıl içinde başlarken, PDD'de motor bulgular bilişsel bozukluktan en az 1 yıl önce başlar (1 yıl kuralı) (166).

LCD, tüm demans vakalarının %10–15'ini oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 70–75'tir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. Alzheimer hastalığı ile sıklıkla miks patoloji gösterir; otopsi çalışmalarında LCD olgularının %50'ye yakınında Alzheimer patolojisi de bulunmuştur (167).

LCD, alfa-sinükleinopatiler grubunda yer alır. Alfa-sinüklein proteini nöron sitoplazmasında ubikuitin ile birlikte birikir ve Lewy cisimcikleri oluşturur. Özellikle korteks, limbik sistem, substantia nigra ve otonomik ganglionlarda belirgindir. Substantia nigra dejenerasyonu parkinsonizme yol açar. Bazal önbeyin ve limbik yapılarda kayıplar bilişsel ve davranışsal semptomlarla ilişkilidir. Alzheimer patolojisi ile sıklıkla birlikte görülür; β -amiloid ve tau patolojisi bilişsel bozukluğu hızlandırabilir (167).

Alzheimer hastalığından farklı olarak dikkat, yürütücü işlev ve görsel-mekânsal işlevler erken dönemde etkilenir. Bellek bozukluğu genellikle daha geç evrelerde belirginleşir. Dakikalar ile günler arasında değişebilen dikkat ve uyanıklık

düzeyindeki dalgalanmalar tipiktir (168). Sıklıkla ayrıntılı, renkli ve tekrar eden görsel halüsinasyonlar LCD'nin ayırt edici özelliğidir. REM uykusunda kas atonisinin kaybolması ile karakterizedir.

Dopamin transporter (DaT) SPECT'te striatal dopamin transporter alımında azalma izlenir. MIBG kardiyak sintigrafisinde kardiyak sempatik innervasyonda azalma gözlemlenir. Polisomnografide REM uyku davranış bozukluğunun görülmesi objektif kanıttır.

Donepezil ve rivastigmin LCD'de bilişsel ve davranışsal semptomlarda faydalıdır (169). Antipsikotikler, yalnızca şiddetli psikozda kullanılır. Tipik antipsikotikler (haloperidol) kontrendikedir; atipikler (quetiapin, klozapin) düşük dozda tercih edilebilir. REM uyku davranış bozukluğu için klonazepam veya melatonin kullanılabilir. Otonomik disfonksiyon, depresyon ve uyku bozukluklarının yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir.

3.4.7.4. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD), frontal ve/veya temporal loblarda progresif nöronal dejenerasyon ile karakterize, genellikle erken yaşlarda başlayan bir grup nörodejeneratif demans sendromudur (170). FTD, tipik olarak davranışsal bozukluklar, yürütücü işlev kaybı ve/veya dil bozuklukları ile kendini gösterir.

FTD, tau proteinopati, TDP-43 proteinopati veya nadiren FUS proteinopati şeklinde patolojik alt gruplara ayrılır. Alzheimer hastalığından farklı olarak bellek ve görsel-mekânsal işlevler hastalığın erken dönemlerinde görece korunmuştur.

Tüm demans vakalarının yaklaşık %5–10'unu oluşturur, ancak erken başlangıçlı demanslarda (65 yaş altı) prevalansı %10–20'ye kadar çıkabilir (171). Ortalama başlangıç yaşı 45–65'tir, ancak 20–80 yaş arasında görülebilir. Cinsiyet dağılımı genellikle eşittir.

FTD olgularının yaklaşık %30–40'ında aile öyküsü mevcuttur. MAPT (mikrotübül ilişkili tau proteini) mutasyonları Tau patolojisine neden olur. GRN

(progranulin) mutasyonları TDP-43 patolojisi ile ilişkilidir. 9orf72 genindeki GGGGCC tekrar genişlemesi FTD ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) birlikteliği ile ilişkilidir (172).

FTD üç ana klinik alt tipe ayrılır (173):

1. Davranışsal Varyant FTD (bvFTD): En sık görülen formdur (%50–60). Frontal lob disfonksiyonu ön plandadır. Apati veya disinhibisyon, sosyal uygunsuzluk, empati kaybı, tekrarlayıcı davranışlar ve kompulsiyonlar, diyet değişiklikleri ve hiperoralite, yürütücü işlev bozukluğu (planlama, organizasyon, soyutlama) görülür.
2. Primer Progresif Afazi (PPA): Dil bozukluğunun ön planda olduğu FTD varyantıdır. Üç alt tipe ayrılır:
 - a) Nonfluent/agrammatik varyant (nfvPPA): Dil akıcılığı azalır, agrammatizm, apraksi
 - b) Semantik varyant (svPPA): Kelime anlamı kaybı, isimlendirme bozukluğu
 - c) Logopenik varyant (lvPPA): Kelime bulma güçlüğü, konuşmada duraklamalar
3. Motor Nöron Hastalığı ile Birlikte FTD (FTD-ALS): C9orf72 mutasyonu ile ilişkilidir. Motor nöron bulguları (kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar) bilişsel ve davranışsal semptomlara eşlik eder.

2011 Rascovsky kriterleri bvFTD tanısı için kullanılır. Olası bvFTD: 3 veya daha fazla çekirdek belirti (disinhibisyon, apati, empati kaybı, kompulsiyonlar, hiperoralite, yürütücü işlev bozukluğu).

Kesin bvFTD: Olası bvFTD + görüntüleme ile frontal/temporal atrofi veya patolojik/genetik kanıt.

Tedavide kolinerjik ilaçlar (donepezil, rivastigmin), Alzheimer'daki gibi etkili değildir, hatta davranışsal semptomları kötüleştirebilir. SSRI'lar Apati, disinhibisyon

ve kompulsiyonlarda faydalıdır. Antipsikotikler ajitasyon ve agresyon durumlarında düşük dozda kullanılabilir.

3.5. Böbrek Fonksiyonları ile Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişki

Böbrek ve beyin, mikrovasküler yapılar açısından benzer özelliklere sahip iki organdır ve her ikisi de sistemik damar hasarına karşı duyarlıdır. Kronik böbrek hastalığı, sistemik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres, anemi ve üremik toksinlerin birikimi gibi patofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla beyin fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (1, 174).

GFR'nin azalmasıyla birlikte beyindeki periventriküler beyaz cevher lezyonlarının ve serebral atrofilerin arttığı gösterilmiştir. KBH hastalarında bilişsel bozulmanın sıklığı artmakta olup, bu bireylerde dikkat, yürütücü işlev ve hafıza alanlarında belirgin defisitler gözlenmektedir (2).

Özellikle eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan bireylerde kognitif performansın anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin düzeyi kullanılan GFR hesaplama yöntemine göre değişebilmektedir. MDRD, CKD-EPI, BIS1 ve FAS gibi farklı formüller arasında özellikle yaşlı bireylerde uyum düzeyleri değişmekte ve bu nedenle kognitif fonksiyonlarla olan korelasyonları farklılık gösterebilmektedir. Bu bağlamda, yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonu ile kognitif performans arasındaki ilişkinin en iyi hangi GFR tahmin formülü ile yansıtıldığını belirlemek önem arz etmektedir.

Bu nedenle çalışmada, eGFR hesaplamasında kullanılan formüllerin yaşlı bireylerde bilişsel durumla olan ilişkisini doğrudan karşılaştırarak, en güvenilir yöntemi ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böylece hem klinik karar süreçlerine katkı sağlanması hem de geriatric değerlendirmelerin daha bütüncül hale getirilmesi hedeflenmektedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Araştırmanın Türü

Araştırma Retrospektif çalışma olarak tasarlanmıştır.

4.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

4.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni

Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra arşivden alınan bilgilerle 01.06.2024-01.03.2025 tarihleri arası taranmıştır (Şekil-1). 65 yaş ve üzeri hastaların Geriatri Bilim Dalı polikliniğinde değerlendirildiğinde alınan sonuçlar kayıt edilmiştir. Çalışmaya 299 hasta dahil edilmiştir. Araştırma kapsamında hastalar dahil etme / dışlama kriterleri ile değerlendirilmişlerdir.

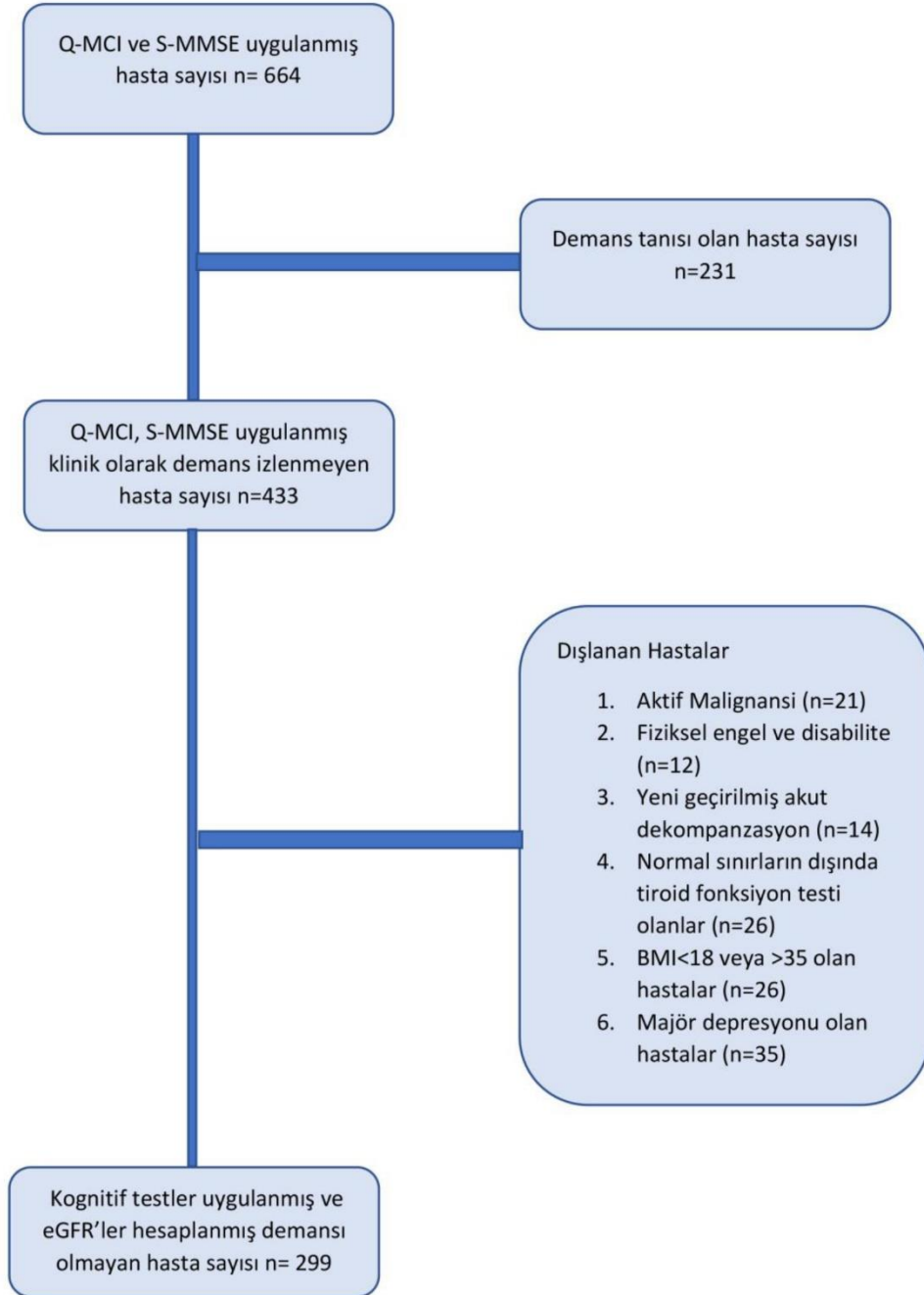
Dahil Edilme Kriterleri:

- (1) 65 yaş ve üstü olmak
- (2) S-MMSE ve Q-MCI TR verileri olan hastalar
- (3) CKD-EIP, MDRD, BIS1, FAS ile eGFR hesaplanmış olan hastalar

Dışlanma kriterleri:

- (1) Aktif malignansi olan
- (2) Fiziksel engelleri ve disabilitesi olan hastalar (ekstremitte amputasyonları, inmeye bağlı sekel, konuşamayan, işitme sorunları olan)
- (3) Akut böbrek hasarı ile izlenen hastalar
- (4) Akut hastalıkları olan (dekompanse konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü/inme, KOAH alevlenmesi)
- (5) Son 1 ay içerisinde hastane yatışı olan veya ameliyat geçiren hastalar
- (6) Demans tanısı olan hastalar

- (7) Normal sınırların dışında tiroid fonksiyon testi olanlar
- (8) Psikoaffektif bozukluğu ve dejeneratif kognitif hastalığı olan hastalar
- (9) BMI değerleri <18 veya >35 olan hastalar
- (10) Majör Depresyonu olan hastalar



Şekil 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

4.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Belirtilen arşiv aralığında Geriatri polikliniğinde değerlendirilmiş ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme verileri, kognitif değerlendirme sonuçları, laboratuvar sonuçları kayıt edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hasta popülasyonunun S-MMSE, Q-MCI TR test sonuçları baz alınarak kognitif fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hastalar eGFR sonuçları doğrultusunda Evre 1-2 (Evre-1 GFR>90 ml/dk/1,73 m², Evre-2 GFR 60-90 ml/dk/1,73m²), Evre 3A (GFR 45-60 ml/dk/1,73m²), Evre 3B (GFR 30-45 ml/dk/1,73m²) ve Evre 4 (GFR 15-30 ml/dk/1,73m²) olarak gruplanmıştır. Hastaların GFR hesaplamaları yapılırken kreatinin bazlı formüller kullanılmış olup bu kreatinin değeri hastaların bilişsel fonksiyon ölçümlerinin yapıldığı tarihteki değeri kullanılmış olup bu tarihten öncesindeki ve sonrasındaki 3 aylık değerlerine bakılarak akut böbrek hasarı veya kreatinin değerlerinde dalgalanmalar izlenen hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların KBH evrelemeleri CKD-EPI, BIS1, FAS, MDRD hesaplama yöntemlerine göre ayrı ayrı ölçülmüş ve kayıt edilmiştir.

4.4.1. Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Hastaların kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Q-MCI TR ve S-MMSE-TR testleri kullanılmıştır(82). Poliklinik muayenesinde kognitif bozukluk açısından riskli veya S-MMSE-TR skorunun 24'ün altında olan hastalar kognitif bozukluğu işaret etmekte olup Q-MCI TR ile değerlendirilmiştir.

Q-MCI TR testi Türkçe'ye uyarlanmış, geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş, farklı yaş ve eğitim gruplarına göre kesim noktaları belirlenmiş olan bir kognitif tarama testidir (175). Q-MCI TR testinde yönelim, kelime kayıt etme, saat çizme, gecikmiş geri çağırma, sözel akıcılık, mantıksal bellek alanları değerlendirilmektedir. Hastalar bilişsel bozukluğu olan ve normal olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastanın eğitim durumu Eğitimsiz/İlkokul/Lise ve yaşa göre kesim değerlerine ayrılmıştır: aMCI-AD için 75 ve üzeri≤ 35, 75 yaş ve altı≤ 42, Lise/+≤ 42, İlkokul/-≤ 40, Eğitimsiz≤ 17; SCC-aMCI için ise 75 yaş ve üzeri≤ 56, 75 yaş ve altı≤ 54, Lise/+≤ 63,

İlkokul/ ≤ 54 , Eğitimsiz $\leq 33,5$ olarak belirtilmiştir (79). Bu kesim değerlerine göre ise hastalar kategorize edilmiştir.

4.4.2. Böbrek Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

KBH evrelemesi için kullan eGFR değerlerinin hesabında BIS1, FAS, MDRD, CKD-EPI ölçüm formülleri kullanılmıştır.

MDRD formülü, 1999 yılında Levey ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve ırk değişkenlerini içeren bir regresyon modelidir (40).

BIS1 formülü 2012 yılında geliştirilmiş olup 70 yaş ve üzeri bireylerde GFR tahmini amacıyla geliştirilmiştir ve özellikle yaşlı popülasyonda tahmin doğruluğu yüksek olan nadir formüllerden biridir. Kreatinin düzeyinin yanı sıra yaş ve cinsiyet değişkenlerini de içerir. Sarkopenik bireylerde kreatinine dayalı hataları minimize etmesi nedeniyle yaşlılar için daha uygundur(48).

FAS formülü, tüm yaş aralıklarında geçerli olabilecek şekilde geliştirilen yenilikçi bir modeldir. Kreatininin yaş ve cinsiyete göre normalize edilmiş değeri üzerinden GFR hesaplar. Çocuklardan yaşlılara kadar tüm yaş gruplarında kullanılabilmesi bu formülün özgün yönüdür (52).

CKD-EPI formülü, MDRD'nin sınırlılıklarını aşmak amacıyla 2009 yılında geliştirilmiştir. Bu formül, geniş hasta popülasyonunda test edilerek hem düşük hem de yüksek GFR düzeylerinde daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (40). CKD-EPI, yaşlı bireylerde de yaygın olarak kullanılmakta olup, kronik böbrek hastalığı tanısında yalancı pozitifliği azaltarak yanlış tanı riskini düşürür.

4.5. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada dört farklı eGFR hesaplama formülünün (BIS1, MDRD, FAS, CKD-EPI) kognitif fonksiyonlarla olan ilişkisi araştırılmıştır. Veri tabanındaki laboratuvar, ırk, yaş, cinsiyet verilerine göre ilgili formüllerle eGFR hesaplanmıştır.

Verilerin analiz kısmında öncelikle tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Bilişsel olarak normal ve bilişsel bozukluk olan gruplar arasındaki temel özelliklerin karşılaştırılması amacıyla tek değişkenli analizler yapılmıştır. Kategorik değişkenler için Ki-Kare (Chi-Square) veya Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra, normal dağılanlar için Bağımsız Örneklem T-Testi (Independent Samples T-Test), normal dağılmayanlar için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistik sonrasında Bilişsel Alt Alan Analizleri uygulanmıştır. eGFR evrelerinin (3 kategori) normal dağılmayan bilişsel alt alan skorları üzerindeki etkisini incelemek için non-parametrik Kruskal-Wallis H Testi kullanılmıştır. Bu testin anlamlı çıktığı durumlarda ($p < 0,05$), hangi gruplar arasında fark olduğunu saptamak amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanmış, ikili Mann-Whitney U testleri post-hoc analizi olarak yapılmıştır. Düzeltilmiş anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ ($0,05 / 3$) olarak kabul edilmiştir. Çok Değişkenli Regresyon Analizi ise eGFR'nin bilişsel bozukluk üzerindeki bağımsız etkisini değerlendirmek için çok değişkenli modeller kurulmuştur. Ana sonuç değişkenleri (S-MMSE <24 , QMCI eğitim düzeyine göre belirlenmiş olan kesim değerlerine göre düşük bozuk) için İkili Lojistik Regresyon (Binary Logistic Regression) kullanılmıştır. Modele dahil edilecek kontrol değişkenlerini (karıştırıcı faktörleri) belirlemek için iki farklı strateji izlenmiştir. S-MMSE modeli için, değişken başına vaka sayısı (EPV) oranını korumak ve modelin istikrarını sağlamak amacıyla daha katı bir $p < 0,05$ kuralı kullanılmıştır. EPV sorunu olmayan QMCI-TR modeli için ise potansiyel karıştırıcıları kaçırmamak adına daha esnek bir $p < 0,25$ kuralı benimsenmiştir.

Ayırt Edici Güç Analizi kullanılmış olup Dört eGFR formülünün, bilişsel olarak normal ve bozuk hastaları birbirinden ayırt etme yeteneğini karşılaştırmak için ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi Analizi yapılmıştır. Formüllerin performansı, Eğrinin Altında Kalan Alan (Area Under the Curve - AUC) değeri ile değerlendirilmiştir. Bu analizde eGFR değerleri sürekli değişken olarak kullanılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. S-MMSE ile Bulgular

5.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya toplam 299 yaşlı birey dâhil edilmiştir. Katılımcıların yaşları 65 ile 91 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 75 olarak tespit edilmiştir. S-MMSE sonuçlarına göre katılımcıların %33,1'inde bilişsel bozukluk saptanmıştır. Tablo-1'de S-MMSE'ye göre bilişsel olarak normal ve bilişsel bozukluk olan gruplar olarak ayrılmıştır. Bilişsel olarak normal grubun medyan yaşı 74, bilişsel bozukluk grubunun ise 78 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). (Tablo-5).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %55,9'unun kadın olduğu görülmüştür. Bilişsel bozukluk grubunda kadın oranı %68,7 iken, bilişsel olarak normal grubun %49,5'ini kadınlar oluşturmuştur ($p=0,002$).

Katılımcıların ortalama Beden Kitle İndeksi (BMI) değeri $28,2 \pm 3,7$ kg/m² olup, genel olarak yaşlı popülasyonda "hafifkilolu" aralığındadır. Ancak bilişsel bozukluk grubunda ortalama BMI $29,2 \pm 4,0$ kg/m² olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$).

Eğitim düzeyinde ise katılımcıların %72,9'u düşük, %11,0'ı orta, %16,1'i yüksek eğitim düzeyine sahiptir. Bilişsel bozukluk grubunda düşük eğitim seviyesi oranı %94,9 olup, bu oran bilişsel olarak normal olan gruptan anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$).

Kronik hastalarda katılımcıların komorbidite profili incelendiğinde, en sık görülen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%76,9), diabetes mellitus (%41,5), koroner arter hastalığı (%37,5), KOAH veya astım (%15,4), kalp yetmezliği (%13,0) ve serebrovasküler olay (%9,7) olarak belirlenmiştir.

Kırılğan birey oranı bilişsel olarak bozuk grupta %39,4, normal grupta ise %13,5 izlendi ($p<0,001$). Benzer biçimde, malnütrisyon riski veya varlığı bilişsel olarak bozuk grupta %34,3 iken, normal grupta %20,0 olarak saptanmıştır ($p=0,007$).

Anemi sıklığı bilişsel bozukluk grubunda %27,3 iken, normal grupta %11,5'tir ($p=0,001$). Ortalama hemoglobin düzeyi de bilişsel bozukluk grubunda $13,1 \pm 1,6$ g/dL olup, normal gruptan anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$).

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, serum kreatinin düzeyi bilişsel bozukluk grubunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). Buna paralel olarak, tüm eGFR formülleriyle hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları bilişsel bozukluk grubunda daha düşük saptanmıştır.

MDRD formülüne göre ortalama eGFR $74,3 \pm 20,0$ ml/dk/1,73 m² (normal) ve $65,1 \pm 19,8$ ml/dk/1,73 m² (bilişsel bozuk); FAS formülüne göre $64,6 \pm 16,0$ ve $55,8 \pm 15,5$; CKD-EPI formülüne göre medyan değerler $75,1$ [34,8–99,3] ve $64,9$ [31,0–99,0]; BIS1 formülüne göre $67,6$ [35,4–113,1] ve $61,4$ [35,5–118,5] olarak saptanmıştır (tüm $p<0,001$).

Tablo 5: S-MMSE Gruplarına Göre Özellikler

Özellik	Toplam (N=299)	Normal (N=200)	Bilişsel Bozukluk (N=99)	p-değeri
Yaş, Medyan [Min-Maks]	75 [65-91]	74 [65-91]	78 [65-91]	< 0,001
Cinsiyet (Kadın), n (%)	167 (%55,9)	99 (%49,5)	68 (%68,7)	0,002
BMI, Ortalama \pm SS	$28,2 \pm 3,7$	$27,7 \pm 3,5$	$29,2 \pm 4,0$	0,001
Eğitim Durumu, n (%)				< 0,001 ¹
Düşük	218 (%72,9)	124 (%62,0)	94 (%94,9)	
Orta	33 (%11,0)	33 (%16,5)	0 (%0,0)	
Yüksek	48 (%16,1)	43 (%21,5)	5 (%5,1)	
Eğitim Durumu (orta/yüksek)	81 (%27,1)	76 (%93,8)	5 (%6,2)	< 0,001
Diabetes Mellitus	124 (%41,5)	80 (%40,0)	44 (%44,4)	0,463
Hipertansiyon	230 (%76,9)	149 (%74,5)	81 (%81,8)	0,158
KOAH-Astım	46 (%15,4)	31 (%15,5)	15 (%15,2)	0,937
Koroner Arter Hast. (KAH)	112 (%37,5)	70 (%35,0)	42 (%42,4)	0,212
Kalp Yetmezliği (KKY)	39 (%13,0)	24 (%12,0)	15 (%15,2)	0,446
Serebrovasküler Olay (SVO)	29 (%9,7)	20 (%10,0)	9 (%9,1)	0,803

Kırılganlık (CFS Frail), n (%)	66 (%22,1)	27 (%13,5)	39 (%39,4)	< 0,001
Malnütrisyon (MNA riskli/var), n (%)	74 (%24,7)	40 (%20,0)	34 (%34,3)	0,007
Depresyon (Yesavage)	75 (%25,1)	44 (%22,0)	31 (%31,3)	0,08
İnsomnia	74 (%24,7)	51 (%25,5)	23 (%23,2)	0,669
Anemi, n (%)	50 (%16,7)	23 (%11,5)	27 (%27,3)	0,001
Hemoglobin (g/dL), Ort. ± SS	13,7 ± 1,6	14,0 ± 1,5	13,1 ± 1,6	< 0,001
TSH, Medyan [Min-Maks]	2,07 [0,05-5,31]	1,84 [0,05-5,31]	1,76 [0,39-5,12]	0,722
B12, Medyan [Min-Maks]	440 [50-1501]	351,5 [50-1500]	323,0 [84-1501]	0,505
Kreatinin (mg/dL), Ort. ± SS	0,94 ± 0,25	0,92 ± 0,24	0,99 ± 0,26	0,044
eGFR Kategorileri, n (%)				
MDRD Kategorisi				0,003 ²
≥60	203 (%67,9)	147 (%73,5)	56 (%56,6)	
45-59,9	70 (%23,4)	42 (%21,0)	28 (%28,3)	
30-44,9	26 (%8,7)	11 (%5,5)	15 (%15,2)	
FAS Kategorisi				< 0,001 ³
≥60	156 (%52,2)	123 (%61,5)	33 (%33,3)	
45-59,9	86 (%28,8)	48 (%24,0)	38 (%38,4)	
30-44,9	57 (%19,1)	29 (%14,5)	28 (%28,3)	
CKD-EPI Kategorisi				0,004 ⁴
≥60	205 (%68,6)	149 (%74,5)	56 (%56,6)	
45-59,9	68 (%22,7)	39 (%19,5)	29 (%29,3)	
30-44,9	26 (%8,7)	12 (%6,0)	14 (%14,1)	
BIS1 Kategorisi				0,068
≥60	189 (%63,2)	134 (%67,0)	55 (%55,6)	
45-59,9	91 (%30,4)	57 (%28,5)	34 (%34,3)	
30-44,9	19 (%6,4)	9 (%4,5)	10 (%10,1)	
Sürekli eGFR Değerleri				
MDRD, Ort. ± SS	71,2 ± 20,4	74,3 ± 20,0	65,1 ± 19,8	< 0,001
FAS, Ort. ± SS	61,7 ± 16,3	64,6 ± 16,0	55,8 ± 15,5	< 0,001
CKD-EPI, Medyan [Min-Maks]	71,2 [31,0-99,3]	75,1 [34,8-99,3]	64,9 [31,0-99,0]	< 0,001
BIS1, Medyan [Min-Maks]	65,8 [35,4-118,5]	67,6 [35,4-113,1]	61,4 [35,5-118,5]	0,001

*BMI(Body Mass Index), KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı), MNA (Mini Nutritional Assessment), TSH (Tiroid Stimulan Hormon), eGFR (estimated Glomeruler Filtration Rate), MDRD (Modification of diet in renal disease), FAS (Full Age Spektrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Hastanın eğitim durumu Eğitimsiz/İlkokul/Lise ve yaşa göre kesim değerlerine ayrılmıştır: aMCI-AD için 75 ve üzeri≤ 35, 75 yaş ve altı≤ 42, Lise/+≤ 42, İlkokul/-≤ 40, Eğitimsiz≤ 17; SCC-aMCI için ise 75 yaş ve üzeri≤ 56, 75 yaş ve altı≤ 54, Lise/+≤ 63, İlkokul/-≤ 54, Eğitimsiz≤ 33,5 olarak belirtilmiştir.

5.1.2. eGFR Formüllerine Göre Bilişsel Durumun Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonları dört farklı formül (MDRD, CKD-EPI, BIS1, FAS) ile hesaplanmıştır (Tablo-6). Sürekli değişken olarak incelendiğinde, tüm formüllerle hesaplanan ortalama eGFR değerleri bilişsel olarak bozuk grupta anlamlı biçimde daha düşüktür (tüm $p < 0,001$).

Kategorik değerlendirmelerde ise fark en belirgin biçimde FAS formülünde gözlenmiştir. FAS'a göre eGFR değeri < 60 ml/dk/1.73 m² olan bireylerde bilişsel bozukluk oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). MDRD ve CKD-EPI formülleri de benzer eğilim göstermiş olsa da, istatistiksel anlamlılık FAS formülünde daha belirgindir.

Tablo 6: S-MMSE Alt Alan Skorlarının eGFR Kategorilerine Göre Karşılaştırılması

eGFR Formülü	Oryantasyon	Hafıza (Kayıt)	Dikkat ve Hesaplama	Hatırlama	Lisan	Motor Fonksiyon
MDRD						
G1	10.0 (2-10)	3.0(0-3)	5.0 (0-5)	2.0 (0-3)	3.0 (2-3)	6.0(2-6)
G2	8.5 (2-10)	3.0 (0-3)	4.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (1-3)	5.0(2-6)
G3	8.0 (4-10)	3.0 (1-3)	2.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (2-3)	5.0(3-6)
<i>p-değeri</i>	$< 0,001$	0,726	$< 0,001$	0,162	0,883	0,107
<i>Anlamlı Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^a	-	G3 ^{ab}	-	-	-
FAS						
G1	10.0 (4-10)	3.0 (0-3)	5.0 (0-5)	2.0 (0-3)	3.0 (2-3)	6.0 (3-6)
G2	9.0 (2-10)	3.0 (1-3)	4.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (2-3)	5.0 (2-6)
G3	8.0 (2-10)	3.0 (0-3)	3.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (1-3)	5.0 (2-6)
<i>p-değeri</i>	$< 0,001$	0,422	$< 0,001$	0,007	0,461	0,023
<i>Anlamlı Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^a	-	G3 ^a	G3 ^a	-	-
CKD-EPI						
G1	10.0 (4-10)	3.0 (0-3)	5.0 (0-5)	2.0 (0-3)	3.0 (2-3)	6.0 (2-6)
G2	8.5 (2-10)	3.0 (0-3)	4.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (1-3)	5.0 (2-6)
G3	8.0 (4-10)	3.0 (1-3)	2.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (2-3)	5.0 (3-6)

<i>p</i> -değeri	< 0,001	0,673	< 0,001	0,097	0,893	0,017
<i>Anlamlı Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^a	-	G3 ^a	-	-	G2 ^a
BIS1						
G1	10.0 (2-10)	3.0 (0-3)	4.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (2-3)	6.0 (2-6)
G2	9.0 (2-10)	3.0 (1-3)	4.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (1-3)	5.0 (2-6)
G3	8.0 (3-10)	3.0 (0-3)	3.0 (0-5)	1.0 (0-3)	3.0 (2-3)	5.0 (3-6)
<i>p</i> -değeri	0,005	0,276	0,023	0,068	0,674	0,333
<i>Anlamlı Farklar</i>	G2 ^a	-	G3 ^a	-	-	-

***Medyan Skorlar:** Sırasıyla eGFR ≥ 60 (G1), 45-59,9 (G2) ve 30-44,9 (G3) gruplarının medyan skorlarını göstermektedir. Parantez içerisindeki değerler o alt grubun minimum-maximum değerlerini yansıtmaktadır. **p-değeri:** Gruplar arasında genel bir fark olup olmadığını gösteren Kruskal-Wallis testi sonucudur. **Anlamlı Farklar:** Bonferroni düzeltilmeli ($p < 0,0167$) Mann-Whitney U post-hoc testi sonuçlarını gösterir: ^a: G1 (≥ 60) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skor. ^b: G2 (45-59,9) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skor.

5.1.3. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

S-MMSE ile saptanan bilişsel bozukluk için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, modeller yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, BMI, kırılgnalık, anemi ve malnütrisyon değişkenlerine göre ayarlanmıştır. Sonuçlar Tablo-7’de sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, bilişsel bozukluk için en güçlü ve bağımsız belirleyiciler:

- Düşük eğitim düzeyi (OR $\approx 8,5$; $p < 0,001$),
- Yaş (her 1 yıl artış için OR $\approx 1,07$; $p < 0,015$),
- BMI (her bir birim artış için OR $\approx 1,11$; $p < 0,015$) olarak saptanmıştır.

Böbrek fonksiyonu formülleri açısından, FAS formülü tek başına anlamlı ilişki göstermiştir. FAS’a göre eGFR değeri 45–59,9 ml/dk/1,73 m² olan bireylerin bilişsel bozukluk riski, eGFR’si ≥ 60 olanlara göre 2,14 kat daha yüksektir ($p = 0,028$). Aynı formül < 60 olarak dikotomize edildiğinde risk 1,97 kat artmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır ($p = 0,030$). MDRD, CKD-EPI ve BIS1 formüllerinde ise anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo-7).

Tablo 7: eGFR Formüllerinin Ayarlanmış Lojistik Regresyon Modellerinde Bilişsel Bozukluk (S-MMSE < 24) ile İlişkisi

eGFR Formülü	Kategori (ml/dk/1,73 m ²)	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (CI)	p- değeri
MDRD	45-59,9	1,22	0,63 - 2,35	0,555
	30-44,9	1,52	0,58 - 3,98	0,399
CKD-EPI	45-59,9	1,17	0,60 - 2,27	0,648
	30-44,9	1,24	0,47 - 3,27	0,666
BIS1	45-59,9	1,17	0,62 - 2,21	0,622
	30-44,9	2,22	0,64 - 7,71	0,209
FAS (3 Kategori)	45-59,9	2,14	1,08 - 4,22	0,028
	30-44,9	1,73	0,80 - 3,73	0,166
FAS (Dikotomize)	< 60	1,97	1,07 - 3,63	0,030

*Tüm modeller yaş, cinsiyet, eğitim durumu, BMI, kırılgenlik, anemi ve malnütrisyon için düzeltilmiştir. eGFR (estimated Glomeruler Filtration Rate), MDRD (Modification of diet in renal disease), FAS (Full Age Spektrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Düzeltilmiş modellerde, bilişsel bozukluk için en güçlü ve tutarlı bağımsız belirleyicilerin eğitim durumu (düşük eğitim) (OR \approx 8,5; $p < 0,001$), yaş (her bir yıl artış için OR \approx 1,07; $p < 0,015$) ve BMI (her bir birim artış için OR \approx 1,11; $p < 0,015$) olduğu görülmüştür.

5.1.4. S-MMSE Alt Alan Skorlarının eGFR Kategorilerine Göre Dağılımı

S-MMSE alt alan skorlarının (oryantasyon, dikkat ve hesaplama, hatırlama, dil, motor fonksiyon) eGFR kategorilerine göre dağılımı incelendiğinde, özellikle oryantasyon, dikkat-hesaplama ve hatırlama alanlarında belirgin farklar saptanmıştır (Tablo-8).

Tablo 8: S-MMSE Alt Alanları İçin Bonferroni Düzeltmeli Post-Hoc Analizi p-değerleri

eGFR Formülü	Karşılaştırma	Oryantasyon	Dikkat Hesaplama	Hatırlama	Motor Fonksiyon
MDRD	G1 vs G2	0,001	0,139	0,162	0,107
	G1 vs G3	< 0,001	< 0,001		
	G2 vs G3	0,171	0,003		
FAS	G1 vs G2	< 0,001	0,027	0,036	0,040
	G1 vs G3	< 0,001	< 0,001	0,003	0,017
	G2 vs G3	0,248	0,032	0,442	0,585
CKD-EPI	G1 vs G2	< 0,001	0,047	0,097	0,010
	G1 vs G3	< 0,001	< 0,001		0,099
	G2 vs G3	0,177	0,023		0,942
BIS1	G1 vs G2	0,008	0,395	0,068	0,333
	G1 vs G3	0,024	0,006		
	G2 vs G3	0,303	0,037		

Genel Kruskal-Wallis testi anlamlı olmadığı için post-hoc analizi yorumlanmamıştır. Boş bırakılan hücrelerde de genel test anlamsızdır. eGFR (estimated Glomeruler Filtration Rate), MDRD (Modification of diet in renal disease), FAS (Full Age Spektrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

5.2. QMCI-TR ile Bulgular

Bu çalışmada, bilişsel işlevler aynı zamanda QMCI-TR testiyle de değerlendirilmiştir. QMCI testi, hafif bilişsel bozukluğu erken dönemde saptamada daha duyarlı bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Katılımcıların %33,8'inde (n=101) QMCI ile bilişsel bozukluk saptanmıştır.

5.2.1. Gruplar Arasındaki Demografik Özellikler

QMCI-TR skorlarına göre bilişsel durumu bozuk ve normal olan bireyler arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve BMI açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grubun medyan yaşı 75 [65–91] olup, yaş ortalamaları birbirine oldukça yakındır ($p=0,838$). Kadın oranı bilişsel bozuk grupta %57,4, normal grupta %55,1 olarak bulunmuştur ($p=0,696$). Eğitim düzeyine göre dağılımda anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,319$) (Tablo-9).

Tablo 9: QMCI-TR Gruplarına Göre Özellikler

Özellik	Toplam (N=299)	Normal (N=198)	Bilişsel Bozukluk (N=101)	p-değeri
Yaş, Medyan [Min-Maks]	75 [65-91]	75 [65-91]	75 [65-91]	0,838
Cinsiyet (Kadın), n (%)	167 (%55,9)	109 (%55,1)	58 (%57,4)	0,696
BMI, Ortalama \pm SS	28,2 \pm 3,7	28,2 \pm 3,7	28,2 \pm 3,8	0,999
Eğitim Durumu, n (%)				0,319
Düşük	218 (%72,9)	148 (%74,7)	70 (%69,3)	
Orta	33 (%11,0)	18 (%9,1)	15 (%14,9)	
Yüksek	48 (%16,1)	32 (%16,2)	16 (%15,8)	
Eğitim durumu, (orta-yüksek)	81 (%27,1)	50 (%61,7)	31 (%38,3)	
Diabetes Mellitus	124 (%41,5)	77 (%38,9)	47 (%46,5)	0,204
Hipertansiyon	230 (%76,9)	153 (%77,3)	77 (%76,2)	0,841
KOAH-Astım	46 (%15,4)	33 (%16,7)	13 (%12,9)	0,39
Koroner Arter Hast. (KAH)	112 (%37,5)	73 (%36,9)	39 (%38,6)	0,768
Kalp Yetmezliği (KKY)	39 (%13,0)	24 (%12,1)	15 (%14,9)	0,507
Serebrovasküler Olay (SVO)	29 (%9,7)	17 (%8,6)	12 (%11,9)	0,362
Kırılganlık (CFS Frail), n (%)	66 (%22,1)	29 (%14,6)	37 (%36,6)	< 0,001
Malnütrisyon (MNA riskli/var), n (%)	74 (%24,7)	36 (%18,2)	38 (%37,6)	< 0,001
Depresyon (Yesavage)	75 (%25,1)	44 (%22,2)	31 (%30,7)	0,11
İnsomnia	74 (%24,7)	50 (%25,3)	24 (%23,8)	0,778
Anemi, n (%)	50 (%16,7)	27 (%13,6)	23 (%22,8)	0,045
Hemoglobin (g/dL), Ort. \pm SS	13,7 \pm 1,6	13,8 \pm 1,6	13,4 \pm 1,6	0,056
TSH, Medyan [Min-Maks]	2,07 [0,05-5,31]	1,88 [0,05-5,31]	1,66 [0,39-5,12]	0,065
B12, Medyan [Min-Maks]	440 [50-1501]	363,0[68-1501]	302,0 [50-1500]	0,077
Kreatinin (mg/dL), Ort. \pm SS	0,94 \pm 0,25	0,93 \pm 0,24	0,98 \pm 0,27	0,119
eGFR Kategorileri, n (%)				
MDRD Kategori				0,018 ⁵
≥ 60	203 (%67,9)	142 (%71,7)	61 (%60,4)	
45-59,9	70 (%23,4)	45 (%22,7)	25 (%24,8)	
30-44,9	26 (%8,7)	11 (%5,6)	15 (%14,9)	
FAS Kategori				0,088
≥ 60	156 (%52,2)	110 (%55,6)	46 (%45,5)	
45-59,9	86 (%28,8)	57 (%28,8)	29 (%28,7)	
30-44,9	57 (%19,1)	31 (%15,7)	26 (%25,7)	
CKD-EPI Kategori				0,061
≥ 60	205 (%68,6)	142 (%71,7)	63 (%62,4)	
45-59,9	68 (%22,7)	44 (%22,2)	24 (%23,8)	

30-44,9	26 (%8,7)	12 (%6,1)	14 (%13,9)	
BIS1 Kategorisi				0,07
≥60	189 (%63,2)	129 (%65,2)	60 (%59,4)	
45-59,9	91 (%30,4)	61 (%30,8)	30 (%29,7)	
30-44,9	19 (%6,4)	8 (%4,0)	11 (%10,9)	
Sürekli eGFR Değerleri				
MDRD, Ort. ± SS	71,2 ± 20,4	72,3 ± 19,7	69,1 ± 21,5	0,188
FAS, Ort. ± SS	61,7 ± 16,3	62,6 ± 15,8	60,0 ± 17,3	0,186
CKD-EPI, Medyan [Min-Maks]	71,2 [31,0-99,3]	72,7 [34,2-99,3]	67,7 [31,0-99,0]	0,137
BIS1, Medyan [Min-Maks]	65,8 [35,4-118,5]	65,8 [35,4-113,1]	65,5 [35,5-118,5]	0,192

*BMI(Body Mass Index), KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı), MNA (Mini Nutritional Assessment), TSH (Tiroid Stimulan Hormon), eGFR (estimated Glomeruler Filtration Rate), MDRD (Modification of diet in renal disease), FAS (Full Age Spektrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Hastanın eğitim durumu Eğitimsiz/İlkokul/Lise ve yaşa göre kesim değerlerine ayrılmıştır: aMCI-AD için 75 ve üzeri ≤ 35, 75 yaş ve altı ≤ 42, Lise/+ ≤ 42, İlkokul/- ≤ 40, Eğitimsiz ≤ 17; SCC-aMCI için ise 75 yaş ve üzeri ≤ 56, 75 yaş ve altı ≤ 54, Lise/+ ≤ 63, İlkokul/- ≤ 54, Eğitimsiz ≤ 33,5 olarak belirtilmiştir.

5.2.2. Klinik Değişkenlerle İlişki

Kırılgnlık ve beslenme durumu, QMCI sonuçlarıyla güçlü biçimde ilişkilendirilmiştir. Kırılgn birey oranı bilişsel bozuk grupta %36,6, normal grupta ise %14,6 olarak saptanmıştır. Malnütrisyon riski veya varlığı QMCI bozuk grubunda %37,6, normal grupta %18,2'dir.

Anemi sıklığı, bilişsel bozuk grupta %22,8 olup, normal gruba göre anlamlı düzeyde yüksektir. Ortalama hemoglobin düzeyi 13,4 ± 1,6 g/dL olup, sınırdaki düşük değer göstermektedir.

5.2.3. eGFR Formüllerine Göre Bilişsel Bozukluk Durumu

eGFR kategorileri incelendiğinde, MDRD formülünde anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,018$). MDRD'ye göre eGFR'si 30–44,9 ml/dk/1,73 m² olan bireylerin bilişsel bozukluk oranı %14,9, normal grupta ise %5,6 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu farkın özellikle ileri evre kronik böbrek hastalığında (KBH) belirginleştiği görülmektedir.

FAS, CKD-EPI ve BIS1 formüllerinde de eGFR azaldıkça bilişsel bozukluk oranında artış izlenmiştir, ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$). Sürekli değişken olarak değerlendirilen eGFR değerleri, bilişsel olarak bozuk grupta daha düşük eğilim göstermiş olmakla birlikte anlamlı düzeyde farklı değildir (ör. FAS için $p=0,186$)(Tablo-10).

Tablo 10: eGFR Formüllerinin QMCI ile Saptanan Bilişsel Bozukluk Riski Üzerine Ayarlanmış Etkileri

Değişken	Kategori	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (CI)	p-değeri
Kırılgnlık (CFS)	Frail vs. Robust	2,7	1,4 - 5,3	< 0,005
Malnütrisyon (MNA)	Riskli vs. Yok	2,0	1,1 - 3,9	< 0,035
MDRD	45-59,9	1,29	0,68 - 2,44	0,431
	30-44,9	2,64	1,03 - 6,76	0,044
FAS	45-59,9	1,22	0,64 - 2,33	0,547
	30-44,9	2,00	0,96 - 4,17	0,066
CKD-EPI	45-59,9	1,10	0,57 - 2,13	0,767
	30-44,9	2,19	0,85 - 5,61	0,103
BIS1	45-59,9	1,11	0,61 - 2,03	0,738
	30-44,9	3,71	1,14 - 12,03	0,029

Not: Kırılgnlık ve Malnütrisyon için sunulan OR ve CI değerleri, dört modeldeki sonuçların ortalamasını temsil etmektedir. eGFR (estimated Glomeruler Filtration Rate), MDRD (Modification of diet in renal disease), FAS (Full Age Spektrum), BIS1 (Berlin Initiative Study 1), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MNA (Mini Nutritional Assessment), CFS (Clinical Frailty Scale)

5.2.4. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

QMCI'ye göre bilişsel bozukluk ile eGFR arasındaki bağımsız ilişkiyi incelemek amacıyla, yaş, cinsiyet, diyabet, depresyon, TSH, B12, anemi, kırılgnlık ve malnütrisyon değişkenlerine göre ayarlanmış çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kurulmuştur.

Analiz sonuçlarına göre, bilişsel bozukluk için en güçlü bağımsız belirleyiciler kırılgnlık ve malnütrisyon olmuştur:

- Kırılgnlık (CFS frail): OR \approx 2,6–2,8 ($p<0,005$),

- Malnütrisyon (MNA riskli/var): OR \approx 2,0 ($p<0,035$).

Böbrek fonksiyon formülleri açısından, yalnızca ileri evre böbrek fonksiyon kaybında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.

- MDRD formülünde, eGFR'si 30–44,9 ml/dk/1,73 m² olan bireylerde bilişsel bozukluk riski 2,64 kat artmıştır ($p=0,044$).
- BIS1 formülünde, aynı kategorideki bireylerde risk 3,71 kat artmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). FAS ve CKD-EPI formülleri için bu artış eğilimi görülse de anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$).

5.2.5. QMCI Alt Alan Skorlarının eGFR Kategorilerine Göre Dağılımı

QMCI alt alanları (yönelim, kelime kaydı, saat çizme, gecikmeli geri çağırma, sözel akıcılık, mantıksal bellek) incelendiğinde, böbrek fonksiyonundaki azalmayla birlikte birden fazla bilişsel alt alanda performans düşüşü gözlenmiştir (Tablo-11).

- Yönelim, sözel akıcılık ve saat çizme alanlarında fark en belirgin olup (MDRD, FAS, CKD-EPI formüllerinde $p<0,001$),
- Mantıksal bellek ve kelime kaydı skorlarında da ileri evrelerde belirgin düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

FAS ve CKD-EPI formülleri, bu alt alan farklılıklarını en geniş biçimde yansıtmıştır. Özellikle FAS'a göre eGFR'si <60 olan bireylerde yönelim, sözel akıcılık ve mantıksal bellek skorları belirgin biçimde düşüktür (Tablo-11).

Tablo 11: eGFR Formüllerinin QMCI Alt Alanları Üzerindeki Detaylı Etkisi

eGFR Formülü	Yönelim	Kelime Kayıt Etme	Saat Çizme	Gecikmeli Geri Çağırma	Sözel Akıcılık	Mantıksal Bellek
MDRD						
G1	10.0 (1-10)	4.0 (1-5)	12.0 (0-15)	16.0 (0-20)	7.0 (0-14)	10.0 (0-26)
G2	10.0 (2-10)	4.0 (1-5)	11.0 (0-15)	12.0 (0-20)	6.0 (2-14)	8.0 (0-20)
G3	7.5 (2-10)	3.0 (1-5)	3.0 (0-14)	12.0 (0-20)	5.0 (2-7)	7.0 (0-16)
<i>p-değeri</i>	< 0,001	0,006	< 0,001	0,073	< 0,001	0,048
<i>Anlamli Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^{ab}	G3 ^a	G3 ^{ab}	-	G3 ^{ab}	-
FAS						
G1	10.0 (1-10)	4.0 (1-5)	12.0 (0-15)	16.0 (0-20)	7.0 (0-14)	10.0 (0-26)
G2	9.0 (1-10)	4.0 (1-5)	10.0 (0-15)	14.0 (0-20)	7.0 (2-14)	8.0 (0-20)
G3	9.0 (2-10)	3.0 (1-5)	9.0 (0-14)	12.0 (0-20)	6.0 (2-10)	8.0 (0-16)
<i>p-değeri</i>	< 0,001	0,011	< 0,001	0,005	< 0,001	0,001
<i>Anlamli Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^a	G3 ^a	G2 ^a , G3 ^a	G3 ^a	G3 ^{ab}	G3 ^a
CKD-EPI						
G1	10.0 (1-10)	4.0 (1-5)	12.0 (0-15)	16.0 (0-20)	7.0 (0-14)	10.0 (0-26)
G2	10.0 (1-10)	4.0 (1-5)	10.0 (0-15)	12.0 (0-20)	6.0 (2-11)	8.0 (0-20)
G3	8.0 (2-10)	3.0 (1-5)	6.5 (0-14)	12.0 (0-20)	5.0 (2-8)	7.0 (0-16)
<i>p-değeri</i>	< 0,001	0,001	0,001	0,067	< 0,001	0,019
<i>Anlamli Farklar</i>	G2 ^a , G3 ^{ab}	G3 ^a	G3 ^a	-	G2 ^a , G3 ^a	G3 ^a
BIS1						
G1	10.0 (1-10)	4.0 (1-5)	12.0 (0-15)	16.0 (0-20)	7.0 (0-14)	10.0 (0-26)
G2	9.0 (2-10)	4.0 (1-5)	10.0 (0-15)	12.0 (0-20)	6.0 (2-14)	8.0 (0-20)
G3	9.0 (3-10)	3.0 (1-5)	10.0 (0-14)	12.0 (0-20)	6.0 (3-9)	6.0 (0-14)
<i>p-değeri</i>	0,006	0,008	0,237	0,009	0,018	0,011
<i>Anlamli Farklar</i>	G2 ^a	G3 ^{ab}	-	-	-	G3 ^a

*Medyan Skorlar: Sırasıyla eGFR ≥ 60 (G1), 45-59,9 (G2) ve 30-44,9 (G3) gruplarının medyan skorlarını göstermektedir. Parantez içerisindeki değerler o alt grubun minimum-mximum değerlerini yansıtmaktadır. *p*-değeri: Gruplar arasında genel bir fark olup olmadığını gösteren Kruskal-Wallis testi sonucudur. *Anlamli Farklar*: Bonferroni düzeltmeli ($p < 0,0167$) Mann-Whitney U post-hoc testi sonuçlarını gösterir: ^aG1 (≥ 60) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skor; ^b: G2 (45-59,9) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skor.

5.2.6. Post-Hoc Analizlerin Değerlendirilmesi

Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizlerde, QMCI alt alanlarında eGFR düşüşüne paralel olarak kademeli bir bilişsel gerileme gözlenmiştir (Tablo-12). Özellikle yönelim ve sözel akıcılık alanlarında hem G1–G2 hem de G2–G3 grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,01$). Saat çizme ve mantıksal bellek alanlarındaki bozulmalar ise genellikle ileri evrede (eGFR < 45) belirginleşmiştir.

Tablo 12: QMCI Alt Alanları İçin Bonferroni Düzeltmeli Post-Hoc Analizi p-değerleri

eGFR Formülü	Karşılaştırma	Yönelim	Kelime Kayıt Etme	Saat Çizme	Gecikmeli Geri Çağırma	Sözel Akıcılık	Mantıksal Bellek
MDRD	G1 vs G2	0,006	0,165	0,049	0,073	0,026	0,048
	G1 vs G3	< 0,001	0,002	< 0,001		< 0,001	0,021
	G2 vs G3	0,009	0,033	0,014		0,002	0,250
FAS	G1 vs G2	< 0,001	0,350	0,014	0,028	0,049	0,049
	G1 vs G3	< 0,001	0,002	< 0,001	0,004	< 0,001	< 0,001
	G2 vs G3	0,276	0,050	0,088	0,258	0,001	0,121
CKD-EPI	G1 vs G2	0,003	0,023	0,014	0,067	0,003	0,072
	G1 vs G3	< 0,001	0,001	0,001		< 0,001	0,014
	G2 vs G3	0,016	0,047	0,096		0,026	0,338
BIS1	G1 vs G2	0,003	0,724	0,237	0,018	0,035	0,122
	G1 vs G3	0,082	0,002		0,023	0,027	0,005
	G2 vs G3	0,818	0,005		0,165	0,263	0,060

6. TARTIŞMA

Bu çalışma, yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarının bilişsel performans ile ilişkisini hem S-MMSE hem de QMCI-TR testleriyle değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir. Prevalansı yüksek, ancak tanınması geciken kognitif bozulmanın geriatri pratiğine özgül klinik belirleyiciler eşliğinde anlaşılması, özellikle kırılğan popülasyonda kritik öneme sahiptir.

Çalışmaya 299 hasta dahil edilip kognitif fonksiyonları QMCI-TR ve S-MMSE ile değerlendirildi. Hastaların eGFR'ye göre KBH evrelendirilmesi FAS, CKD-EPI, BIS1 ve MDRD formülleri ile yapıldı. Yapılan bu değerlendirmeler neticesinde böbrek fonksiyonu ile bilişsel performans arasındaki ilişkinin test türüne ve hangi eGFR formülüne duyarlı olduğu incelendi. FAS formülü, S-MMSE'ye göre yapılan analizlerde en güçlü ve tutarlı ilişkiyi göstermiştir. MDRD ve BIS1 formülleri, QMCI'ye göre yapılan analizlerde ileri evre böbrek yetmezliği (eGFR 30–44,9) grubunda anlamlı ilişki ortaya koymuştur.

Literatürdeki birçok çalışma diyaliz hastalarında, akut hasta popülasyonlarında veya hastane yatışı sırasında uygulanmış testlerle yürütülmüş olup; bu durum akut enfeksiyon, elektrolit dengesizlikleri, inflamatuvar yük, deliryum riski, sedatif/antikolinergik ilaç kullanımı ve uyku bozukluğu gibi kognisyonu sekonder olarak bozan geçici faktörlerin sonuçlara karışmasına yol açmaktadır. Literatür, KBH popülasyonunda bilişsel bozukluk prevalansının yüksekliğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır; Pépin ve arkadaşları (176) bu oranın %10 ila %40 arasında değiştiğini belirtirken, Pei ve arkadaşları (177) tarafından yürütülen güncel bir meta-analiz, KBH ilerledikçe bu oranın eGFR <30 ml/dk/1,73 m² düzeyinde %60'ı aştığını göstermiştir. Çalışmamızda saptanan yaklaşık %33'lük bilişsel bozulma oranı, Pei ve arkadaşlarının meta-analizinde diyaliz hastalarını da içeren genel KBH popülasyonu için bildirdiği %40'lık orandan beklendiği gibi daha düşüktür. Ancak ilginç bir şekilde, bizim popülasyonumuza daha yakın olan ve eGFR'si 30-60 ml/dk/1,73 m² aralığında olan hastalar için bildirdikleri %47,3'lük orandan da düşüktür. Bu fark, kullanılan farklı bilişsel testlerden veya bizim çalışmamızın akut hastalıkların karıştırıcı etkisinden arındırılmış, daha stabil bir klinik profile sahip olmasından kaynaklanabilir. Bu tür

etkenlerin yokluğu, bizim çalışmamızda ayaktan, stabil klinikte değerlendirilen yaşlı bireylerin incelenmiş olması nedeniyle belirgin bir metodolojik üstünlük oluşturmaktadır. Böylece çalışmamızda gözlenen bilişsel farkların akut durumların değil, gerçek ve kronik kognitif maruziyetin yansıması olduğu söylenebilir.

Literatürde sıklıkla tek bir bilişsel değerlendirme aracı kullanılmışken, bu çalışmada hem S-MMSE hem de QMCI ile çift düzlemlilik değerlendirilmemiş, böbrek fonksiyonları ile kognitif bozulmanın test-spesifik duyarlılıklarını karşılaştırma imkânı sağlamış; böylece kognitif etkilenimin sadece global değil, alt alan düzeyinde de seçici başlangıç paternlerinin yakalanmasına olanak tanımıştır. S-MMSE ile saptanan bilişsel bozulma için bir risk faktörü olan düşük eğitim düzeyi, Pei ve arkadaşlarının meta-analizinde de en güçlü belirleyicilerden biri olarak rapor edilmiştir (OR 2.59), bu da bilişsel rezerv hipotezinin KBH popülasyonunda da geçerliliğini teyit etmektedir. Bu test-spesifik fenotipleme, sistematik derlemelerde raporlanan “evre ilerledikçe artan kognitif etkilenim” paternini alan-spesifik düzeyde görünür kılmaktadır (177). Ancak çalışmamızın asıl ayırt edici bulgusu, QMCI testi ile saptanan bilişsel bozulmanın, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kırılabilirlik ve malnütrisyon ile olan güçlü bağıdır. Bu bulgu, Pépin ve arkadaşlarının KBH'de bilişsel bozulmanın çok faktörlü doğasına ve geriatrik sendromların bu karmaşık denklemin merkezindeki rolüne dikkat çeken derlemesiyle paralellik göstermektedir. Bulgularımız, bu geriatrik sendromların böbrek-beyin eksenindeki hasarı aktif olarak şiddetlendiren patofizyolojik süreçler olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, bulgularımız geriatrik sendromlar ile bilişsel bozulma arasındaki karmaşık ilişkiye dair literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

Literatürde genellikle formül olarak MDRD veya CKD-EPI ile renal fonksiyon değerlendirmişken, bu çalışmada FAS, BIS1, CKD-EPI ve MDRD'yi karşılaştırmalı şekilde kullanılması, yaşlı popülasyonda hangi formülün bilişsel bozulmayla ilişkide daha klinik olarak anlamlı sonuç verdiğini doğrudan test etme imkânı sağlamıştır. Bu da çalışmayı literatürdeki standart yaklaşımların ötesine taşıyan niteliksel bir özgünlük sunmaktadır. Bu çalışmadaki gibi en yakın karşılaştırma, bizim gibi dört farklı eGFR formülünü (CKD-EPI, Cockcroft-Gault, BIS1, FAS) doğrudan karşılaştıran Pierpaoli ve arkadaşlarının (178) çalışmasıdır. Söz konusu çalışmada, genel bilişsel bozulma

(MMSE < 24) ile yalnızca CKD-EPI formülü ilişkili bulunurken, bu çalışmada ise S-MMSE ile yalnızca FAS formülü anlamlı bir ilişki göstermiştir. Bu farklılık, iki çalışmanın popülasyonları arasındaki temel farkla açıklanabilir. Pierpaoli ve arkadaşlarının akut yatan hasta popülasyonunda deliryum, sistemik inflamasyon ve hemodinamik instabilite gibi karıştırıcı faktörler, böbrek fonksiyonu ile kronik bilişsel durum arasındaki "saf" ilişkiyi maskeleyebilir. Bu çalışmanın stabil bir ayaktan hasta kohortunda yapılmış olması, bu karıştırıcı etkileri minimize ederek, FAS formülünün erken evre KBH'deki kronik bilişsel değişiklikleri saptamadaki özgün duyarlılığını ortaya çıkarmıştır. Bu durum, bulguların tesadüfi bir farklılık değil, metodolojik üstünlüğünün bir yansıması olduğunu düşündürmektedir.

Diyaliz özelinde intradialitik hemodinamik değişiklik ve serebral perfüzyon değişimleri literatürde iyi tanımlanmıştır; hatta soğuk diyalizat gibi basit müdahalelerin intradialitik hipotansiyonu ve muhtemel "mikro-zedelenmeyi" azalttığına dair bulgular vardır (176). Bu çalışmada ayaktan, stabil bir yaşlı örnekleme yürütülmüş olması; akut etkenlerden arındırılmış "kronik kognitif durum"u yakalama açısından anlamlı metodolojik üstünlüktür. Bu nedenle gözlenen farklar "hastane etkisi" değil, gerçek yaşam kognitif yükünü daha iyi yansıtır.

Böbrek fonksiyonundaki azalma ile bilişsel performans arasındaki ilişkinin tek boyutlu olmadığı bilinmektedir; renal disfonksiyonun beyin üzerine etkisi inflamasyon, üremik toksin birikimi, mikrovasküler disregülasyon, oksidatif stres, kan-beyin bariyerinde geçirgenlik artışı ve metabolik homeostaz kaybı gibi çoklu patofizyolojik aksların kesişiminde ortaya çıkmaktadır. Bu eksen, özellikle yaşlı bireylerde eşlik eden kırılgenlik, malnütrisyon ve anemi varlığında amplifiye olmakta; bu çalışmada da bilişsel bozuklukla en güçlü ilişkili klinik belirleyicilerin aynı zamanda bu aksı besleyen değişkenler (kırılgenlik, malnütrisyon, anemi) olması bu biyolojik çerçeveyi doğrulamaktadır. Literatürdeki birçok çalışma bu mekanizmaları teorik veya biyobelirteç temelli modellemelerle tanımlamakla birlikte, klinik pratikte bilişsel düşüşün gerçek dünyadaki fenotipik karşılıklarının (kırılgenlik–malnütrisyon–anemi üçlüsü) aynı bireyde eşzamanlı gösterildiği veri görece sınırlıdır; bu çalışmada bu birlikteliğin istatistiksel ve klinik karşılığının açıkça gösterilmiş olması çalışmanın çok yönlü gücünü artıran unsurlardan biridir (176). Ayrıca renal fonksiyon azalmasının

ilk etapta özellikle oryantasyon, dikkat ve yürütücü işlev alanlarını etkilemesi, renal–beyin eksenine ilişkin literatürde tanımlanan subkortikal–frontal ağ duyarlılığı ile uyumludur; bu uyum, çalışmanın bulgularını salt istatistiksel bir gözlem olmaktan çıkarıp patofizyolojik modele yerleştirmekte ve yorum değerini güçlendirmektedir (179). Anemi bilişsel bozuklukla ilişkili önemli bir bulgu olarak öne çıkmıştır. Bilişsel bozukluk grubunda %27,3 iken, normal grupta %11,5'tir. Yapılan bir meta-analizde, 16 çalışmanın birleştirilmiş verileri incelendiğinde anemisi bulunan bireylerde kognitif bozulma riskinin anemisi olmayanlara göre yaklaşık 1,5-2 kat arttığı saptanmıştır (180). Bu bulgular, beyin oksijenlenmesi ve nörometabolik süreçlerdeki azalmaların bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabileceğini desteklemektedir.

Böbrek fonksiyonu değerlendirmesinde, özellikle FAS formülü ile eGFR <60 ml/dk/1,73 m² sınıflamasında anlamlı biçimde artmış; FAS, S-MMSE'deki global ve oryantasyon/dikkat–hesaplama alanlarıyla en tutarlı sonuçları vermiştir. Bu çalışmada FAS ile <60ml/dk/1,73m² eşliğinde S-MMSE'ye yansıyan erken/orta evre duyarlılık; buna karşın MDRD/BIS1'de QMCI ile ileri evre (>G3b) belirginliği, bu kuramsal çerçeveye uyumludur (evre yükseldikçe kognitif etkilenim artar) (177). Bu tipte formül–spesifik ayrışma, tek formül kullanan çalışmalarda görünmeyebilir ve sonuçların “evreye duyarlılık” profilini maskeleyebilir. Oryantasyon bozukluğu erken evrede (eGFR < 60) başlarken, Dikkat ve Hesaplama bozukluğu daha ileri evrede (eGFR < 45) belirginleşmektedir. FAS formülü, bu temel bulgulara ek olarak ileri evredeki hatırlama bozukluğunu da saptayarak en hassas formül olduğunu düşündürmektedir.

Kronik böbrek hastalığı izlenen hasta popülasyonun baz alındığı kognisyon çalışmalarında albüminürinin önemli bir yer edindiği görülmektedir. Albüminürinin yalnızca böbrek hasarının bir göstergesi değil, aynı zamanda sistemik endotel disfonksiyonu ve serebrovasküler bütünlüğün bozulmasının da bir yansıması olabileceğini ortaya koymuştur. Nitekim 16 çalışmayı içeren kapsamlı bir meta-analizde, albüminürisi olan bireylerde kognitif bozulma veya demans gelişme riskinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (OR = 1.20; %95 GA: 1.12–1.28). Alt grup analizlerinde bu ilişkinin hem kognitif bozulma (OR = 1.18; %95 GA: 1.09–1.27) hem de demans (OR = 1.32; %95 GA: 1.10–1.58) açısından belirgin olduğu, ayrıca hem

Alzheimer tipi demans (AD: OR = 1.33; %95 GA: 1.06–1.67) hem de vasküler demans (VaD: OR = 2.32; %95 GA: 1.59–3.38) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (181). Bu bulgular, albüminürinin beyindeki mikrovasküler hasar, endotelial geçirgenlik artışı, nöroinflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmalar yoluyla kognitif gerilemeye katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Albüminüri, ayrıca kardiyorenal-metabolik eksen üzerinden beyine giden perfüzyonun azalması ve kronik hipoksi ile de ilişkili olabilir. Dolayısıyla, yaşlı bireylerde idrarda albümin atılımının değerlendirilmesi, yalnızca renal fonksiyon izlemi açısından değil, aynı zamanda kognitif bozulmanın erken belirteci olarak da klinik önem taşımaktadır. Böbrek fonksiyonuna ilişkin anlamlı farklılıklar ileri evre aralıklarda belirginleşmiş; özellikle MDRD ve BIS1 ile 30–44,9 ml/dk/1,73 m² grubunda risk artışı ortaya koymuştur. Bu çalışmada albüminürinin değerlendirilmemiş olunması literatürde kognitif bozukluk veya demans gelişim riski açısından oldukça yüksek düzeyde anlamlı bulunan bir parametrenin değerlendirilememesine neden olması sebebiyle çalışma içinde önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Bu çalışmanın devamı niteliğindeki çalışmalarda bu parametrenin de eklenmesi literatüre katkıda bulunabilir.

KBH olan hastalarda Sistatin-C (Cys C), yalnızca glomerüler filtrasyon hızının duyarlı bir belirteci değil, aynı zamanda nörodejeneratif süreçlerde rol oynayabilen çok yönlü bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. 12 çalışmayı ve toplam 2.433 MCI hastası ile 1.034 kontrolü içeren bir meta-analizde, Cys C düzeylerinin artışı ile hafif kognitif bozulma (MCI) riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (SMD = 2.39; %95 GA: 0.22–4.57) (182). Alt grup analizlerinde, bu ilişkinin özellikle Asya popülasyonunda belirgin olduğu (SMD = 1.63; %95 GA: 0.44–2.82), buna karşın Kafkas popülasyonunda anlamlı bulunmadığı (SMD = 2.80; %95 GA: –0.66–6.26) bildirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda özellikle kas kütlesi azalmış yaşlı bireylerde kreatinine kıyasla daha anlamlı sonuçlar gösterebildiği gibi etnik kökene bağlı değişkenlik göstermesi sebebiyle kısıtlılıkları da mevcuttur. Bu bulgular ışığında gelecekteki çalışmalarda kreatinin ile birlikte sistatin-C konfirmasyonu yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmada klinik değişkenler açısından, kırılabilirlik (CFS) ve malnütrisyon (MNA) her iki testte de bilişsel bozuklukla anlamlı biçimde ilişkili

bulunmuştur, ancak bu ilişki QMCI’de daha güçlüdür. Bu bulgu, QMCI’nin özellikle fizyolojik dayanıklılıkla ilişkili kognitif etkilenmeleri daha iyi yansıttığını düşündürmektedir.

Kırılgan birey oranı QMCI testine göre bilişsel bozuk grupta %36,6, normal grupta ise %14,6 olarak saptanmıştır. QMCI ve CFS karşılaştırılması daha önce Çin’de yaşlı bireyler ile araştırılmış olup Yangfan Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada anlamlı bulunmuştur (183). S-MMSE sonuçlarına göre kırılgan birey oranı bilişsel olarak bozuk grupta %39,4, normal grupta ise %13,5 izlendi.

Malnütrisyon riski veya varlığı S-MMSE’ye göre bilişsel olarak bozuk grupta %34,3 iken, normal grupta %20,0 olarak saptanmıştır. Malnütrisyon riski veya varlığı QMCI bozuk grubunda %37,6, normal grupta %18,2’dir. Rotonid ve arkadaşlarının hemodiyaliz almakta olan hastalarda malnütrisyon ile MCI ilişkisini araştırdığı çalışmada malnütrisyonu bulunan hastaların %85’inde MCI saptanırken, iyi beslenmiş grupta bu oran %70 olarak bulunmuş (184). Bu yüksek oran MCI ilişkisi desteklese de SDBY’de olan hastalarda multiple karıştırıcı faktörlerin de dahil olması sebebiyle tahmin edilenden daha yüksek oranlar göstermektedir. Bu bulgular yetersiz beslenmenin bilişsel fonksiyonlar üzerinde doğrudan etkili olabileceğini ve bu iki faktörün bilişsel bozulmanın hem nedeni hem de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Bilişsel bozukluk grubunda ortalama BMI $29,2 \pm 4,0$ kg/m² olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan bulgular ile uyuşmayacak şekilde yapılan bir kohort çalışmasında (n=4792) başlangıçta normal kognisyona sahip bireylerin uzun dönem takibinde, BMI ile kognitif bozulma arasında ters J-şeklinde bir ilişki saptanmıştır (p=0.005). Buna göre, fazla kilolu (HR=0.79; %95 GA: 0.66–0.95) ve obez (HR=0.72; %95 GA: 0.54–0.96) bireylerde kognitif bozulma riski azalmışken, düşük kilolu bireylerde bu risk anlamlı şekilde artmıştır (HR=1.42; %95 GA: 1.21–1.66). Bu bulgular, ileri yaşta düşük BMI’nin malnütrisyon, sarkopeni, inflamasyon ve beyin rezervinde azalma gibi mekanizmalar üzerinden kognitif performansı olumsuz etkileyebileceğini; buna karşılık hafif-orta düzeyde fazla kilonun nöroprotektif bir “enerji rezervi” veya metabolik tamponlama etkisi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmada, sağlıklı bitkisel beslenme modeli yüksek olan bireylerde fazla kilonun koruyucu etkisinin daha belirgin olması, beslenme kalitesinin

BMI ile kognitif sağlık arasındaki ilişkinin önemli bir belirleyicisi olabileceğini ortaya koymaktadır (185).

S-MMSE'e göre katılımcıların %33,1'inde bilişsel bozukluk izlendi. Bilişsel olarak normal değerlendirilen grubun medyan yaşı 74, bilişsel bozuk olan grubun medyan yaşı 78 izlenmiş olup bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. QMCI skorlarına göre katılımcıların %33,8'inde (n=101) QMCI ile bilişsel bozukluk saptanmıştır. Bu sonuç, bilişsel işlevlerin yaşla birlikte kademeli olarak azaldığını ve yaşın bilişsel performans üzerinde belirleyici bir etken olduğunu göstermektedir (70).

Bilişsel bozukluk için en güçlü ve tutarlı bağımsız belirleyicilerin eğitim durumu (düşük eğitim) (OR \approx 8,5; $p < 0,001$), yaş (her bir yıl artış için OR \approx 1,07; $p < 0,015$) ve BMI (her bir birim artış için OR \approx 1,11; $p < 0,015$) olduğu görüldü.

S-MMSE'de düşük eğitim grubunda bilişsel bozukluk oranı %94,9 izlendi. Ayrıca, orta-yüksek eğitim grubunda bilişsel bozukluk oranı sadece %6,2 olarak bulunmuştur. Kolombiya'da yürütülen geniş ölçekli bir toplum temelli çalışmada, 60 yaş ve üzerindeki bireylerde eğitim düzeyi ile hafif kognitif bozulma (MCI) arasındaki ilişki incelenmiş ve düşük eğitim düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek kognitif bozulma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada eğitimi olmayan erkeklerde MCI riski %25, kadınlarda ise %36 iken; en az ortaöğretim düzeyine sahip bireylerde bu oran sırasıyla %8 ve %7'ye kadar düşmüştür. Eğitim düzeyinin bilişsel rezerv üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu sonuç bilişsel rezerv hipotezini desteklemektedir (186). S-MMSE sonuçlarının aksine, QMCI testinin bilişsel bozukluğu demografik değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirdiğini göstermektedir. Eğitim düzeyine göre dağılımda da anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,319$). Bu durum, QMCI'nin eğitim düzeyinden daha az etkilenen, daha saf bilişsel performans ölçütü olabileceğini düşündürmektedir.

KBH hastalarında (özellikle eGFR'si 30–44,9 ml/dk/1,73 m²) BIS1 ve MDRD formülleri ile bakıldığında sırasıyla bilişsel bozukluk riski 3,71 ve 2,64 kat artmış olduğu izlenmiştir. Bu bulgular, QMCI'nin özellikle ileri evre KBH'nin bilişsel etkilerini daha duyarlı şekilde yansıttığını, ancak erken evrelerde (eGFR 45–60) ilişki saptamadığını göstermektedir.

Post-Hoc analizinde erken evre KBH’da yönelim ve sözel akıcılık alanlarında gerileme izlenirken, ileri evre KBH’da saat çizme ve mantıksal bellek alanlarındaki bozulmalar izlenmiştir. Bu bulgular, bilişsel etkilenmenin tek boyutlu olmadığını, böbrek fonksiyonundaki azalmaya karşı seçici ve alan-spesifik bir duyarlılık olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle QMCI, böbrek fonksiyon bozukluğunun global bilişsel etkilerinden ziyade yürütücü işlev ve dikkat eksenindeki bozulmaları yansıtan bir araç olarak değerlendirilebilir.

Buna karşılık, S-MMSE sonuçları erken evre bilişsel değişiklikleri yakalamada daha duyarlıdır. Özellikle eğitim düzeyi, yaş ve BMI gibi değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde, S-MMSE skorları böbrek fonksiyonundaki hafif düşüşlerle dahi anlamlı biçimde farklılaşmıştır. Bu nedenle S-MMSE, böbrek fonksiyon bozukluğunun “global bilişsel etki”sini, QMCI ise “seçici kognitif alan etkilenimi”ni yansıtmaktadır.

Komorbiditelerin sıklığında ise en sık görülen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%76,9), diabetes mellitus (%41,5), koroner arter hastalığı (%37,5), KOAH veya astım (%15,4), kalp yetmezliği (%13,0) ve serebrovasküler olay (%9,7) olarak görüldü. Bu hastalıkların dağılımı S-MMSE grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (tüm $p>0,05$). Özellikle hipertansiyon ve diyabet oranlarının yüksekliği, yaşlı popülasyonda bilişsel bozukluk riskine zemin hazırlayan vasküler patolojilerin sıklığını yansıtmaktadır (187).

Depresyon sıklığı %25,1, insomnia oranı ise %24,7 olup bu sonuç, çalışmaya katılan bireylerde depresyonun bilişsel performans üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada bulunan depresyon ile alakalı bulguların aksine literatürde yapılan meta-analiz sonuçları MCI tanılı bireylerde depresyon prevalansının yüksek olduğunu (yaklaşık %32) ve bu oranın toplum temelli örneklemelerde %25, klinik örneklemelerde %40’a kadar çıktığını göstermektedir (188). Bu bulgu, depresyonun yalnızca MCI ile eşzamanlı olarak görülmediğini, aynı zamanda MCI gelişiminde bir risk faktörü veya hızlandırıcı etmen olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada majör depresyon hastalarının dahil edilmemesi de benzer sonuçların çıkmamasına sebep vermiş olabileceği düşünülmektedir. Majör depresyon hastaları ile MCI arasında iki yönlü bir ilişki olabilmesi sebebiyle dahil

edilmemiştir. İnsomnia için de daha önce yapılan kapsamlı bir meta-analizde, insomnia ile daha düşük genel kognitif performans arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Hedge's $g = -0.24$; %95 GA: -0.33 ila -0.15 ; $p < 0.0001$). Ayrıntılı alt grup analizlerinde, özellikle algısal süreçler ($g = -0.24$), uyanıklık düzeyi ($g = -0.14$), karmaşık dikkat ($g = -0.36$), çalışma belleği ($g = -0.52$), epizodik bellek ($g = -0.29$) ve problem çözme ($g = -0.39$) alanlarında belirgin bozulmalar bildirilmiştir (189). Bu çalışmanın hasta sayısının azlığının bu çelişkiyi doğurmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Böbrek fonksiyonlarının hesaplanmasında kullanılan dört formülün performansı bilişsel test türüne göre değişmiştir.

- **FAS formülü**, S-MMSE'ye göre yapılan analizlerde en güçlü ve tutarlı ilişkiyi göstermiştir. FAS'a göre eGFR'si <60 ml/dk/1,73 m² olan bireylerde bilişsel bozukluk riski yaklaşık iki kat artmıştır (OR = 1,97; $p=0,030$). Ayrıca FAS formülüyle hesaplanan eGFR değerleri, S-MMSE alt alanlarından özellikle oryantasyon ve dikkat-hesaplama skorlarıyla en yüksek korelasyonu göstermiştir

- **MDRD ve BIS1 formülleri**, QMCI'ye göre yapılan analizlerde ileri evre böbrek yetmezliği (eGFR 30–44,9) grubunda anlamlı ilişki ortaya koymuştur. MDRD için OR = 2,64 ($p=0,044$), BIS1 için OR = 3,71 ($p=0,029$) olup her iki formül de bilişsel bozukluk riskini bu grupta anlamlı biçimde artırmıştır.

Bu sonuç, bu formüllerin ileri evre renal fonksiyon kayıplarını saptamada QMCI ile daha uyumlu olduğunu göstermektedir.

- **CKD-EPI formülü**, her iki testte de benzer yönde sonuçlar verse de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. CKD-EPI'nin kreatinin-temelli yapısının yaşlı bireylerdeki kas kütlesi değişkenliği nedeniyle performansının sınırlı kaldığı düşünülmektedir.

S-MMSE ve QMCI alt alan skorlarının analizleri, böbrek fonksiyon bozukluğunun bilişsel etkisinin alan-spesifik bir seyir izlediğini göstermektedir.

- Erken Etkilenim: eGFR'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesiyle birlikte ilk etkilenen bilişsel alan oryantasyon olmuştur. Bu durum, dikkat ve yönelimden sorumlu frontoparyetal ağların renal disfonksiyonun erken dönemlerinde etkilenmeye başladığını göstermektedir.
- Orta Evre: eGFR 45–59,9 aralığında özellikle dikkat-hesaplama ve sözel akıcılık fonksiyonlarında belirgin düşüş izlenmiştir (FAS ve CKD-EPI'de $p < 0,001$).
- İleri Evre: eGFR 30–44,9 aralığında hatırlama, mantıksal bellek ve yürütücü işlev alanlarında anlamlı düşüşler meydana gelmiştir (özellikle BIS1 ve MDRD'de $p < 0,05$).

Bu bulgular, bilişsel etkilenmenin daha ileri evre KBH'de yaygınlaştığını, ancak erken evrelerde belirli kognitif modüllerle sınırlı kaldığını göstermektedir.

Çalışmanın retrospektif ve kesitsel tasarımı, KBH ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte, bir neden-sonuç ilişkisi kurulmasını engellemektedir. Bu tür bir ilişkiyi netleştirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma retrospektif olmasından dolayı hastalar çalışmaya dahil edilirken kullanılan kreatinin değerinin bazen geçmişe dönük değerlerine ulaşamamış olup hastaların çalışmaya dahil edilirken o dönemde böbrek hasarına maruz kalınıp kalinamadığına elimizde net bilgi bulunmamaktadır. Aynı zamanda bu hastaların o dönemde böbrek fonksiyonlarına etki edebilecek ilaç kullanımından (antibiyotik, diüretik vb.) da emin olunamaması bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi olarak düşünülebilmektedir.

Çalışmada kullanılan formüllerin kreatinin temelli formüller olması özellikle de yaşlı bireylerde kas kütlelerinin azalması sebebiyle doğru klinik sonuçlar veremeyebilir. Bunun yerine gelecekteki çalışmalarda Sistatin-C içeren formülleri kullanmak bu çalışmada yaşanan kısıtlılığın önüne geçmesini sağlayacaktır.

Çalışmada hastalara öncelikle S-MMSE-TR uygulanmış, anlamlı skor elde edilen veya klinisyen tarafından kognitif bozukluk şüphesi bulunan hastalara ek olarak

Q-MCI-TR testi yapılmıştır. Bu durum, Q-MCI-TR testinin daha çok kognitif bozukluk şüphesi bulunan bireylerde uygulanmasına neden olarak çalışmada seçici pozitiflik oluşturmuş olabilir. Bu nedenle sonuçlar yorumlanırken bu metodolojik sınırlılığın göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bu çalışmada spesifik beyin patolojileriyle (amiloid, tau, serebral küçük damar hastalığı) doğrudan ilişkilendirilmesine olanak tanıyacak ileri düzey nörogörüntüleme (MRG) veya biyobelirteç (BOS, kan) verilerinin eksikliği, mekanizma yorumlarını sınırlamaktadır.

Bu çalışmanın bütüncül değerlendirmesi, böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile bilişsel performans arasındaki ilişkinin çok boyutlu ve formül-bağımlı olduğunu ortaya koymuştur.

- FAS formülü, yaşlı bireylerde bilişsel işlevlerle en güçlü ve erken dönemde ilişki gösteren formül olarak öne çıkmıştır. Bu durum, FAS formülünün serum kreatinine ek olarak yaş ve cinsiyeti fizyolojik olarak daha uygun biçimde ölçeklendirmesinden kaynaklanıyor olabilir.
- MDRD ve BIS1 formülleri, sadece ileri evre KBH’de bilişsel bozukluğu öngörebilmiş; bu da QMCI gibi derinlemesine bilişsel testlerle birlikte değerlendirildiğinde anlam kazanmaktadır.
- CKD-EPI, genel popülasyonda yaygın kullanılmasına karşın yaşlı bireylerde düşük duyarlılık göstermiştir.

Bu farklılıklar, böbrek fonksiyonunun bilişsel süreçleri etkileme biçiminin doz-yanıt ilişkisi taşıdığını ve bu etkinin değerlendirilmesinde FAS formülünün klinik üstünlük sağlayabileceğini göstermektedir.

Tablo 13: Bilişsel Testler, eGFR Formülleri, Etkin Evre ve Bağımsız Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

Bilişsel Test	eGFR Formülü	Etkin Evre	Bağımsız Risk Faktörleri
S-MMSE	FAS	Erken / Orta evre KBH	Yaş ↑, Düşük eğitim, Yüksek BMI
QMCI	MDRD, BIS1	İleri evre KBH	Kırılganlık, Malnütrisyon

Tablo 13 her iki testin farklı klinik bağlamlarda tamamlayıcı rol oynayabileceğini göstermektedir. S-MMSE genel bilişsel taramada uygunken, QMCI özellikle kırılğan yaşlılarda yürütücü işlev bozukluklarını ve ileri evre etkilenimleri ortaya koymaktadır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, yaşlı bireylerde böbrek ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin karmaşık, çok yönlü ve kullanılan değerlendirme araçlarına bağlı olduğunu bir kez daha teyit etmiştir. Sonuç olarak, çalışmanın bulguları klinisyenlere ikili bir strateji önermektedir: Erken evre KBH'de genel bilişsel tarama için FAS formülü ile S-MMSE kombinasyonu daha duyarlı bir yaklaşım sunarken, özellikle kırılğan ve malnütrisyonlu hastalarda daha derinlemesine bir değerlendirme için MDRD veya BIS1 ile Q-MCI kombinasyonu, altta yatan geriatric sendromlarla ilişkili bilişsel bozulmayı saptamada öne çıkmaktadır.

Gelecekteki araştırmalar, bu alandaki bilgi boşluklarını doldurmaya odaklanmalıdır. Bu doğrultuda aşağıdaki araştırma yönelimleri önerilmektedir:

- KBH hastalarında bilişsel gerilemenin seyrini, hızını ve belirleyicilerini zaman içinde izlemek amacıyla prospektif ve boylamsal çalışmalar tasarlanmalıdır.

- Böbrek hasarının bilişsel etkilerini daha kapsamlı değerlendirmek için analizlere albüminüri ve sistatin C gibi ek biyobelirteçler dâhil edilmelidir.

Sonuç olarak bu çalışma klinik pratikte yaşlı KBH hastalarını değerlendirilirken uygun eGFR formülünü ve doğru bilişsel tarama testini seçmenin önemini vurgulamakta ve klinik olarak anlamlı sonuçlarla literatüre kazandırmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Etgen T, Chonchol M, Forstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474-82.
2. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011;79(1):14-22.
3. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(12):929-37.
4. Fliser D, Novak J, Thongboonkerd V, Argiles A, Jankowski V, Girolami MA, et al. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1057-71.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
6. Kidney Disease: Improving Global O. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013.
7. Collaborators GRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks. *The Lancet.* 2018:1923–94.
8. Foreman KJ, Marquez, N., Dolgert, A., Fullman, N., McGaughey, M., Pletcher. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries. *The Lancet.* 2018;392(10159):2052–90.
9. Hill NR, Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O’Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016.
10. (CDC) CfDcaP. In: States CKDSSU, editor. 2023.
11. Brück K, Stel, V. S., Gamba, G., Hallan, S., Völzke, H., Ärnlöv, J.,... & Jager, K. J. CKD prevalence varies across the European general population. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(7):2135–47.
12. Süleymanlar G, Utaş, C., Arınsoy, T., Ateş, K., Altıparmak, M. R., Eceder, T., & Turkish Society of Nephrology. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(6):1862–71.

13. Glasscock RJ, & Winearls, C.. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates?. *Nephron Clinical Practice*. 2009;112(4):c39–c45.
14. Carrero JJ, Hecking, M., Chesnaye, N. C., & Jager, K. J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease.. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(3):151–64.
15. Jha V, Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives.. *The Lancet*. 2013;382(9888): 260–72.
16. Tonelli M, Wiebe, N., Culleton, B., House, A., Rabbat, C., Fok, M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review.. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(7):2034–47.
17. Outcomes) KKDIG. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2012;3(1):1–150.
18. Alicic RZ, Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities.. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 12(12):2032–45.
19. Ku E, Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(1):120–31.
20. Floege J, Johnson, R. J., & Feehally, J. (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier. 2016;5th ed.
21. Nash C, Hafner, J., & Strom, J.. Tubulointerstitial nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(11):2809–13.
22. Torres VE, Harris, P. C., & Pirson, Y.. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Lancet*. 2007;369(9569):1287–301.
23. Gibson RN, & Ooi, G. C. Urinary tract obstruction and infection. *Imaging in Nephrology Springer*. 2008.
24. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity.. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(7):1275–83.
25. Szczech LA, Gupta, S. K., Habash, R., Guasch, A., Kalayjian, R., Appel, R.,... & Szczech, L. A. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection.. *Kidney International* 2004;66(3):1145–52.
26. Levey AS, Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005;67(6):2089–100.

27. Stauffer ME, & Fan, T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e84943.
28. Palmer BF, & Clegg, D. J. Electrolyte and acid–base disturbances in chronic kidney disease. *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 2016;32(5):681–708.
29. Stevens PE, Levin, A., & KDIGO Work Group. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the 2021 KDIGO guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(6):808–14.
30. Kalantar-Zadeh K, Kramer, H. M., & Fouque, D.. Dietary restrictions in chronic kidney disease: is there anything left to eat?. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(1):1-3.
31. Bakris GL, Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):141–52.
32. Heerspink HJL, Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436–46.
33. (2013) KLVWG. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease.. *Kidney International Supplements*. 2013;3(3):259–305.
34. Tonelli M, Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes.. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(10):2093–109.
35. Levey AS ea. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003.
36. Guyton AC HJ. *Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. ed.
37. JE. H, editor. *Guyton and Hall Physiology Review*. 4th ed. Elsevier ed2020.
38. Stevens LA ea. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006.
39. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38(10):1933-53.
40. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(11):2426-39.
41. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):874-84.

42. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002.
43. Earley A ea. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012.
44. Weinstein JR AS. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302–7.
45. Delgado C ea. "A unifying approach for GFR estimation: recommendations of a joint task force of the National Kidney Foundation and the American Society of Nephrology. *Am Soc Nephrol.* 2021;32(10):2994–3015.
46. Levey AS CJ. Chronic kidney disease. *Lancet*2012.
47. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):785-95.
48. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-81.
49. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Sciacqua A, Andreozzi F, Perticone F, et al. Elevated hemoglobin glycation index identify non-diabetic individuals at increased risk of kidney dysfunction. *Oncotarget.* 2017;8(45):79576-86.
50. Delanaye P. Creatinine-based GFR estimating equations in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):818.
51. Levey AS ea. Performance of a new GFR estimating equation in older individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012.
52. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):798-806.
53. Delanaye P, Glassock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! *Clin Kidney J.* 2017;10(3):370-4.
54. Pottel H ea. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and a standardized approach. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):857–67.
55. Pottel H ea. The FAS equation: development of a population-adapted GFR estimation formula across all ages. *Clin Biochem.* 2017;50(7-8):419–21.
56. Harman D. The free radical theory of aging.. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2003;5(5):557–61.

57. López-Otín C, Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
58. Ethgen O, Richey F, Gosset C, Hanssens L, Reginster JY. [Prevention of frailty in the elderly: a demographic challenge]. *Rev Med Liege*. 2003;58(4):175-82.
59. Organization WH. 2021.
60. Sonuçları ADNKS. 2022.
61. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
62. Inouye K, Pedrazzani ES. Educational status, social economic status and evaluation of some dimensions of octogenarians' quality of life. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15 Spec No:742-7.
63. Tinetti ME, Bogardus ST, Jr., Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870-4.
64. Morley D, Dummett S, Kelly L, Dawson J, Fitzpatrick R, Jenkinson C. The Oxford Participation and Activities Questionnaire: study protocol. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;5:1-6.
65. Kennedy BK, Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel. Geroscience: Linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709–13.
66. Niccoli T, & Partridge, L. Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology*. 2012;22(17):R741–R52.
67. Baltes PB, & Smith, J. New frontiers in the future of aging: From successful aging of the young old to the dilemmas of the fourth age. *Gerontology*. 2003;49(2):123–35.
68. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737-52.
69. (WHO). WHO. Dementia Fact Sheet. 2023.
70. Petersen RC, Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018;90(3):126–35.
71. Prince M, Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia. Alzheimer’s Disease International. 2015.

72. Beam CR, Kaneshiro, C., Jang, J. Y., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L., & Gatz, M.. Differences between women and men in incidence rates of dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(4):1077–83.
73. Gürvit H, Emre, M., Tunca, Z., & Kocabay, Y. Demans Prevalans Çalışması (TÜRDEM). *Türk Nöroloji Dergisi*. 2008; 14(2):80–5.
74. Doğan O, Uluğ, B., Kaya, D., & Aydın, H.. Demans hastalarında klinik alt tiplerin tanımlanması ve yaygınlıklarının değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Dergisi*. 2014;17(2):145–52.
75. GÜNER MK, MEL TEM; CEYLAN, SERDAR; OKYAR BAŞ. Prevalence and general characteristics of dementia: a nationwide population-based study of electronic health records in Türkiye. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2024.
76. International. AsD. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. 2022.
77. O’Caoimh R GY, Svendova V, Healy L, Kerins DM, Weathers K, Molloy DW. The Quick Mild Cognitive Impairment (Qmci) screen: a short screening tool for detecting mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*. 2012.
78. Yavuz BB VH, O’Caoimh R, Kizilarlanoglu MC. Validation of the Turkish Version of the QuickMild Cognitive Impairment Screen. *American Journal of Alzheimer’s Disease & Other Dementias*. 2017;32-3:145-56.
79. Hacer D. Varan MCK, Cafer Balci, Meltem Halil, Mustafa Cankurtaran, Berna Goker, Burcu B. Yavuz. Comparison of the Accuracy of Short Cognitive Screens Among Adults With Cognitive Complaints in Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020;34:350–356.
80. O’Caoimh R TS, Molloy DW. Screening for mild cognitive impairment: comparison of “MCI-specific” screening instruments. *Alzheimers Dis*. 2016.
81. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
82. Molloy DW AE, Roberts R.. Reliability of a standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental state Examination.. *American Journal of Psychiatry*. 1991;14:102-5.
83. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-81.
84. Arevalo-Rodriguez I SN, Roqué i Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.

85. Sachdev PS, Blacker, D., Blazer, D. G., et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(11):634–42.
86. Association. AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
87. Petersen RC, Caracciolo, B., Brayne, C., et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275(3):214–28.
88. Gauthier S, Reisberg, B., Zaudig, M., et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet*. 2006;367(9518):1262–70.
89. Petersen RC, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42.
90. Petersen RC, Roberts, R. O., Knopman, D. S., et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*. 2009;66(12):1447–55.
91. Winblad B, Palmer, K., Kivipelto, M., et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(3):240–6.
92. Roberts R, & Knopman, D. S. Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(4):753–72.
93. Ferri CP, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
94. Yang HD LS, Young LD. History of Alzheimer's disease. *Dementia and neurocognitive disorders* 2016;15(4):115.
95. Torack R RB. *Alzheimer's Disease: The Standard Reference*. 1983.
96. McKhann GM, Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):263–9.
97. Organization. WH. *Dementia: A Public Health Priority*. Geneva: WHO. 2020.

98. Livingston G, Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413–46.
99. Organization. WH. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: WHO. 2021.
100. International. AsD. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia. London: ADI. 2019.
101. Brookmeyer R, Abdalla, N., Kawas, C. H., & Corrada, M. M. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States.. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(2):121–9.
102. Collaborators. GDF. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105–e25.
103. Knopman DS, DeKosky, S. T., Cummings, J. L., et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia. *Neurology*. 2001;56(9):1143–53.
104. O'Brien JT, & Thomas, A.. Vascular dementia.. *The Lancet*. 2015;386(10004):1698–706.
105. Schneider JA, Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A.. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons.. *Neurology*. 2007;69(24):2197–204.
106. É. E. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal: Tircher. 1838.
107. Kumar A SJ, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer disease. 2018.
108. [Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf2019>.
109. Reitz C BC, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease.. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(3):137-52.
110. Chan KY WW, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al.. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;381(9882):2016-23.
111. Kawas C GS, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of

- Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.. *Neurology*. 2000;54(11):2072-7.
112. Kukull WA HR, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of neurology*. 2002;59(11):1737-46.
 113. SJ B. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease.. *Neurology*. 1997;48(5_suppl_7):36S-41S.
 114. Green RC CL, Go R, Benke KS, Edeki T, Griffith PA, et al.. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(3):329-36.
 115. Cacace R SK, Van Broeckhoven C.. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited.. *Alzheimer's & dementia*. 2016;12(6):733-48.
 116. Giri M ZM, Lü Y.. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clinical interventions in aging*.. 2016. 2016:665-81.
 117. Qiu C KM, Agüero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004;75(6):828-33.
 118. Strittmatter WJ SA, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1977-81.
 119. RW M. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988;240(4852):622-30.
 120. Huang Y WK, Mucke L, Mahley RW. Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience* 2004;23:189-204.
 121. RW M. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *Journal of molecular medicine*. 2016;94:739-46.
 122. Kim J BJ, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303.
 123. Gatz M RC, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al.. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease.. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(2):168-74.

124. 2020 [Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/genetics-and-family-history/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>].
125. Harold D AR, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al.. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2009;41(10):1088-93.
126. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2024.
127. C. I. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(5):347-60.
128. C. I. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66.
129. Love S MJ. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 2016;131:645-58.
130. Silva MVF LC, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MdG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*. 2019;26:1-11.
131. BV. Z. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12(12):723-38.
132. Skoog I GD. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological research*. 2006;28(6):605-11.
133. Qiu C WB, Fratiglioni L.. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology* 2005;4(8):487-99.
134. Biessels GJ SS, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):64-74.
135. N K. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence from animal models.. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):503.
136. Tyas SL WL, Petrovitch H, Ross GW, Foley DJ, Heimovitz HK, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of aging*. 2003;24(4):589-96.
137. Shi L CS-J, Ma M-Y, Bao Y-P, Han Y, Wang Y-M, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis.. *Sleep medicine reviews*. 2018;40:4-16.
138. Spira AP GA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al.. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA neurology*. 2013;70(12):1537-43.

139. Nair D DE, Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea. *PloS one*. 2011;6(5):e19847.
140. Wee JS, S · Bhat, S · et al. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023.
141. Barnes DE AG, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(3):273-9.
142. Mayeux R OR, Maestre G, Ngai C, Tang M-X, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45(3)::555-7.
143. Franz G BR, Kampfl A, Engelhardt K, Schmutzhard E, Ulmer H, et al.. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology*. 2003;60(9)::1457-61.
144. See RS TF, Russell S, Quigley R, Esterman A, Harriss LR, et al. Potentially modifiable dementia risk factors in all Australians and within population groups: an analysis using cross-sectional survey data.. *The Lancet Public Health*. 2023;8(9)::e717-e25.
145. Golub JS BA, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2020;146(1)::57-67.
146. Armstrong NM AY, Doshi J, Erus G, Ferrucci L, Davatzikos C, et al.. Association of midlife hearing impairment with late-life temporal lobe volume loss. *JAMA otolaryngology–head & neck surgery*. 2019;145(9)::794-802.
147. Power MC AS, Yanosky JD, Weuve J.. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: a systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology*. 2016;56::235-53.
148. Carlson MC HM, Steffens DC, Burke JR, Potter GG, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs.. *Alzheimer's & Dementia*. 2008;4(5)::324-31.
149. Morris MC ED, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al.. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama* 2002;287(24)::3230-7.
150. Scarmeas N SY, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA.. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2009;66(2)::216-25.
151. Cummings JLaGC. Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(18): :2335-8.

152. Larson EB, Shadlen, M. F., Wang, L., et al.. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(7):501–9.
153. Reisberg B, Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T.. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia.. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136–9.
154. Hughes CP, Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. A new clinical scale for the staging of dementia.. *The British Journal of Psychiatry*. 1982;140(6):566–72.
155. JC. M. The Clinical Dementia Rating (CDR) current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11)::2412--a.
156. Jack Jr CR BD, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al.. NIA-AA.
157. J. Scott Andrews TGB, Teresa Buracchio, Billy Dunn,. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association Workgroup. 2024.
158. Long JM HD. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*. 2019;179(2)::312-39.
159. McShane R SA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006.
160. Behl T KI, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Makeen HA, et al.. “Aducanumab” making a comeback in Alzheimer’s disease: An old wine in a new bottle. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;148::1127-46.
161. Yadollahikhales G RJ. Anti-amyloid immunotherapies for Alzheimer's disease: a clinical update. *Neurotherapeutics*. 2023;20(4)::914-31.
162. Sims JR ZJ, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al.. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6)::512-27.
163. Kalaria RN, Akinyemi, R., & Ihara, M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia.. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862(5) :915–25.
164. Gorelick PB, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9): :2672-713.
165. McKeith IG, Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al.. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88–100.

166. McKeith IG, Galasko, D., Kosaka, K., et al. Clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies.. *Neurology*. 2005;65(12):1863–72.
167. Irwin DJ, Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q.. Parkinson’s disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies.. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;14(9):626–36.
168. Walker Z, Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004): 1683–97.
169. Emre M, Aarsland, D., Albanese, A., et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson’s disease.. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(24):2509–18.
170. Bang J, Spina, S., & Miller, B. L.. Frontotemporal dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1672–82.
171. Ratnavalli E, Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R.. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(11):1615–21.
172. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in C9ORF72 causes FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245–56.
173. Rascovsky K, Hodges, J. R., Knopman, D., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–77.
174. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):353-63.
175. Disord ADA. 2020 Oct-Dec;;34(4)::350-6.
176. Marion Pépin AK-M, Olivier Godefroy. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease:
Approaches to prevention and treatment. *European Journal of Neurology*. 2023.
177. Xiaohua Peia NBB, Zhan Wangb, Yun Boa, Yao Maa. Kidney function and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. 2025.
178. Elisa Pierpaoli KF, Federica Francesca Lenci, Maddalena Ricci Kidney function and cognitive impairment among older hospitalized patients: a comparison of four glomerular filtration rate equations. *Springer Nature*. 2019.
179. Qianqian Yan ML, Yiling Xie, Yimi Lin, Ping Fu, Yaoyu Pu. Kidney-brain axis in the pathogenesis of cognitive impairment. *Neurobiol Dis*. 2024.

180. Hong-Bae Kim BP, and Jae-Yong Shim. Anemia in Association with Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019.
181. Hongqin Li SZ, Ruiyu Wang, Baoshan Gao The association between cognitive impairment/dementia and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2021.
182. Pallavi Nair SM, Manabesh Nath. Cystatin C and Risk of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2020.
183. Yangfan Xu YL, Lingrong Yi, Zhao Li, Xian L. Screening for Cognitive Frailty Using Short Cognitive Screening Instruments: Comparison of the Chinese Versions of the MoCA and Q mci Screen. *Front Psychol*. 2020.
184. Silverio Rotondi LT, Marzia Pasquali Association between Cognitive Impairment and Malnutrition in Hemodialysis Patients: Two Sides of the Same Coin. *Nutrients*. 2023.
185. Fang Liang JF, Gabrielle Turner-McGrievy, Yechuang Wang. Association of Body Mass Index and Plant-Based Diet with Cognitive Impairment among Older Chinese Adults: A Prospective, Nationwide Cohort Study. *Nutrients*. 2022.
186. O'Donovan GS, Olga L.; Hessel, Philipp. Education and Risk of Mild Cognitive Impairment in Older Adults Displaced by Violence in Colombia. *Epidemiology*. 2022.
187. Ellen Chang Wong HCC. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum*. 2022.
188. Zahinoor Ismail HE, Corinne E. Fischer Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA Psychiatry*. 2017.
189. Sophie Wardle-Pinkston DCS, Daniel J. Taylor. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2019.