



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALZEİMER TANILI HASTALARDA KRİTİK TİTREŞİM
FREKANSI (CFF) TESTİ DEĞERİNİN NORMAL
POPULASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Azar ABİYEV
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK**

MAYIS- 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALZEİMER TANILI HASTALARDA KRİTİK TİTREŞİM
FREKANSI (CFF) TESTİ DEĞERİNİN NORMAL
POPULASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Azar ABİYEV
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK**

MAYIS- 2019

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Alzheimer tanılı hastalarda kritik titreşim frekansı (CFF) testi değerinin normal popülasyonla karşılaştırılması

Dr. Azar Abiyev

23.05.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ

2. Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

3. Dr. Öğr. Üyesi Nimet YILMAZ

4. Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

5. Doç. Dr. Suzan TABUR

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmeme vesile olan, sevgili aileme ve eşime teşekkür eder, biricik oğlum Ahmet'e sevgilerimi sunarım.

Dr. Azar ABİYEY
Gaziantep-MAYIS 2019

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
GRAFİK LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alzheimer hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patoloji.....	2
2.1.4. Patogenez.....	3
2.1.5 Genetik risk faktörleri.....	4
2.1.6. Kazanılmış risk faktörleri.....	5
2.1.7. Klinik özellikler.....	6
2.1.8. Klinik gidiş.....	8
2.1.9. Tanısal değerlendirme.....	8
2.1.10. Tanı.....	11
2.2. Critical flicker frequency test (kritik titreyen füzyon eşiği, CFF).....	13
3.MATERYAL ve METOD.....	14
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	14
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	14
3.3. Çalışmaya alınan gönüllüler.....	14
3.4. Değerlendirme sırasında kullanılan parametreler.....	15
3.5. Metod.....	15
3.5.1. Antropometrik parametreler.....	15
3.5.2. Vücut kompozisyonu.....	15
3.5.3. Critical flicker frequency test (Kritik titreyen füzyon eşiği testi, CFF).....	16
3.5.4. Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri.....	16

3.5.5. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri.....	23
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32



III. ÖZET

ALZEİMER TANILI HASTALARDA KRİTİK TİTREŞİM FREKANSI (CFF) TESTİ DEĞERİNİN NORMAL POPULASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Azar ABİYEV

Uzmanlık tezi, İç Hastalıkları A.D

Tez danışmanı: Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

MAYIS 2019, 36 Sayfa

Giriş ve amaç: Alzheimer hastalığı (AH) demansın yaşlılarda görülen en sık nedenidir. Yeni bilgileri hatırlamada günlük erken evrelerde en sık görülen semptom olmasına karşın hastalık ilerledikçe, kognitif bozukluk derinleşir ve günlük temel yaşam aktiviteleri bozular. Tüm son gelişmelere rağmen AH tedavisi hala yetersiz olsa da, erken evrede hastalığı saptamanın ve tedavi vermenin daha fazla klinik yarar sağladığı görülmüştür. Biz de bu çalışmada, Kritik Titreme Füzyon Eşiği (CFF) testinin Alzheimer hastalığını erken evrede teşhis etmede kullanılabilirliğini amaçladık. CFF, santral sinir sisteminin doğrudan kortikal aktivite ile ilişkili olarak titreşen ışığı algılama yeteneğini ölçen, iyi anlaşılmış bir nörofizyolojik testtir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş üzeri, erken ve orta evre Alzheimer hastalığı tanısı alan, 120 hasta ve 50 kontrol grubu alındı. Görme ve işitme bozukluğu öyküsü, ileri evre kardiovasküler sistem ve solunum sistemi hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı, ağır metabolik bozukluklarla giden hastalıklar, ileri evre demans hastalığı bulunan hastalar ve santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı olan bireyler çalışmadan çıkarıldıktan sonra 58 hastaya ve 25 sağlıklı gönüllüye kapsamlı geriatrik değerlendirme ve CFF testi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 58 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalarda ortalama yaş 70.1 ± 7.6 , erkek kadın oranı 26/32 idi. Kontrol grubunda ortalama yaş 68.5 ± 6.4 , erkek kadın oranı 13/12 idi. Alzheimer grubunun ortalama CFF değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. (sırasıyla, 36.44 ± 7.00 , 44.24 ± 3.82 , $p < 0.001$). Her

iki grupta standartize minimental test skorunda anlamlı fark vardı (sırasıyla, 18.05 ± 5.25 , 25.96 ± 2.85 , $p < 0.001$). Aynı zamanda CFF değeri ve standartize minimental test skoru arasında pozitif korelasyon vardı ($p < 0.001$, $r = 0.459$). AH grubunun 34'ü erken, 24'ü orta evre hasta idi. Hastaları erken ve orta evre AH ve kontrol grubu olarak karşılaştırdığımızda her üç grup arasında CFF değerlerinde anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Erken evre Alzheimer hastalarında ortalama CFF değeri 37.93 ± 7.33 , orta evre hastalarda 34.97 ± 7.43 idi. Hastalık olan ve olmayan grupta yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve kullanılan ilaç sayısına göre CFF ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). CFF kesim noktası belirlenmesi için uygulanan ROC analizinde CFF değişkeni için kesim noktası 39 Hz olarak belirlendi ($p < 0.001$; $AUC = 0.852$; Duyarlılık = 70,69% (95% CI 57,3-81,9); Özgüllük = 92,00% (95% CI 74,00-99,00)).

Sonuç: AH ve sağlıklı grubun CFF değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının erken dönemde teşhis edilmesinde CFF testi önemli rol oynayabilir. Çalışmamız, literatürde Alzheimer hastalığında CFF için kesim noktası değeri veren ilk ve tek çalışmadır. Testin önemli özellikleri uygulanabilirliğinin basit ve pratik olması, invaziv olmaması, maliyetinin düşük olması, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre farklılık göstermemesidir. Öykü ve klinik bulguları göz önüne alınarak Alzheimer hastalığı düşünülen hastalarda CFF testi önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Kritik titreşim frekansı testi

III. ABSTRACT
COMPARISON OF CRITICAL FLICKER FREQUENCY TEST
(CFF) VALUE WITH NORMAL POPULATION IN PATIENTS
WITH ALZHEIMER'S

Azar ABIYEV, M.D.

Specialization thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Zeynel Abidin OZTURK

MAY 2019, 36 pages

Background and aim: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in elderly. Although the difficulty in remembering new information is the most common symptom in early stages, as the disease progresses, cognitive impairment deepens and daily basic life activities deteriorate. AD treatment is still insufficient despite all the recent developments, but early detection and treatment in early stage of disease has been shown to provide more clinical benefit. In this study, we aimed to use the Critical Flicker Fusion Threshold (CFF) test to diagnose Alzheimer's disease in early stage. The CFF is a well understood neurophysiological test that measures the ability of the central nervous system to detect flickering light in relation with direct cortical activity.

Materials and Methods: In this study, 120 patients and 50 control groups were included who admitted to Gaziantep University Sahinbey Research and Application Hospital Geriatrics outpatient clinic and diagnosed as early and middle stage Alzheimer's disease over 65 years of age. A history of visual and hearing impairment, advanced cardiovascular system and respiratory system diseases, chronic liver disease, diseases with severe metabolic disorders, patients with advanced stage dementia and drug use affecting the central nervous system were excluded from the study. The remaining 58 patients and 25 healthy volunteers underwent comprehensive geriatric assessment and CFF testing.

Findings: Fifty eight patients and twenty five healthy volunteers were enrolled in this study. The mean age of patients was 70.1 ± 7.6 and the male to female ratio was

26/32. The mean age of control group was 68.5 ± 6.4 and the male to female ratio was 13/12. The mean of CFF of AD group was significantly lower than control group (36.44 ± 7.00 vs 44.24 ± 3.82 , $p < 0.001$, respectively). There was a significant difference in standardized mini-mental test score in both groups (18.05 ± 5.25 vs 25.96 ± 2.85 , $p < 0.001$, respectively). There was also a positive correlation between CFF value and standardized mini-mental test score ($p < 0.001$, $r = 0.459$). Thirty four were early stage and twenty four were mid-stage of AD group. There was a significant difference in CFF values between the three groups when we compared the patients as early and mid-stage Alzheimer's and control groups ($p < 0.001$). The mean CFF value in early-stage Alzheimer's patients was 37.93 ± 7.33 . It was 34.97 ± 7.43 in the middle-stage patients. The mean age, gender, education level and the number of drugs used did not show a statistically significant difference in both groups ($p > 0.05$). The cut-off value for the CFF variable was determined as 39 in the ROC analysis. ($p < 0,001$; $AUC = 0,852$; Sensitivity=70,69% (95% CI 57,3-81,9); Specificity=92,00% (95% CI 74,00-99,00)).

Results: There is a significant difference between AD and healthy group's mean CFF values. CFF may play an important role in diagnosis of Alzheimer's disease in the early stage. Our study is the first and only study in literature which gives a cut-off value for CFF in AD. The important advantages of the test are that the applicability is simple and practical as well as noninvasive and cost-effective. It does not differ according to age, gender and education level. CFF testing can be used as an important diagnostic method in patients with Alzheimer's disease, when considering characteristic history and clinical findings.

Keywords: Alzheimer's disease, Critical Flicker Frequency Test

V. SİMGE VE KISALTMALAR

AH	Alzheimer hastalığı
APP	Amiloid prekursor protein
APOE	Apolipoprotein E geni
CFF	Kritik titreşim frekansı testi
FTD	Frontotemporal demans
HBB	Hafif bilişsel bozukluk
GDS	Geriatrik depresyon ölçeği
KYA	Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği
LBYA	Lawton-Brody enstrümental yaşam aktiviteleri ölçeği
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MNA	Mini nutrisyonel değerlendirme aracı
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme testi
PSEN 1	Presenilin 1
PSEN 2	Presenilin 2
SMMT	Standartize minimental test

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Alzheimer hastalığının kazanılmış risk faktörleri.....	5
Tablo 2: Alzheimer hastalığının atipik prezentasyonları.....	8
Tablo 3: NİA-AA kriterleri.....	11
Tablo 4: AH ve kontrol grubundaki bireylerin sosyodemografik özellikleri.....	23
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasında farklı olan bulgular.....	24
Tablo 6: İki grubun CFF ortalaması ile SMMT ve LBYA arasındaki ilişki.....	25
Tablo 7: Baldır çevresi ve LBYA, KYA, Tinetti arasındaki ilişki.....	26
Tablo 8: Erken ve orta evre AH grubu ve kontrol grubunun ortalama CFF değerleri...	26
Tablo 9: Erken ve orta evre AH grubu ve kontrol grubunun bir-biriyle karşılıklı olarak değerlendirilmesi.....	27
Tablo 10: AH ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş grubu, eğitim düzeyi ve kullandıkları ilaç sayısına göre CFF ortalamalarının karşılaştırılması.....	28

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Standartize minimental test.....	18
Şekil 2: TANİTA vücut kompozisyonu ölçümü.....	19
Şekil 3: Üst-orta kol çevresi ölçümü.....	20
Şekil 4 : El kavrama gücü ölçüm testi.....	21

VIII. GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: CFF kesim noktası.....	29
---	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) altta yatan nedenin ve patogenezin tam olarak bilinmediği, özellikle yaşlı bireyleri etkileyen hastalıktır ve demansın en sık nedenidir. AH karakteristik olarak ileri yaş hastalığıdır. AH kliniği, “Kognitif”, “Davranış” ve “Günlük Yaşam Aktiviteleri” nin değişik derecelerde etkilenmesi ile ortaya çıkan, sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın erken evrelerinde sırasıyla kognitif semptomlar, yönetici işlevler, dil ve görsel-mekansal algılamada bozulma olur. Orta evrede apraksi, ileri evrelerde ise agnostik bozukluklar ortaya çıkar.

Alzheimer hastalığı ve demansın diğer türlerinde yaygın ve geri dönüşümsüz beyin hasarı genellikle klinik semptomların başlamasından daha önce ortaya çıkar. AH tedavisi için çeşitli ilaçlar mevcuttur ve bu ilaçlar ne kadar erken verilirse potansiyel klinik yarar o kadar fazla görülür. Bu yüzden erken AH’nı ve ya preklinik AH’nı saptamak için girişimsel olmayan, kullanımı kolay ve ucuz bir tetkik metoduna ihtiyaç vardır. Daha önce yapılmış iki uluslararası çalışmada Kritik Titreşim Frekansı Testi (CFF) eşik değerinin Alzheimer hastalığı olan bireylerde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kritik Titreşim Füzyon Eşiği, genç ve yaşlı sağlıklı gönüllülerde yoğun olarak çalışılmış ve merkezi sinir sisteminin titreyen ışığı algılama yeteneğinin bir ölçüsü olan ve titreyen alginın nörofizyolojik temelini iyi bir şekilde tanımlandığı iyi kurulmuş bir psikometrik ölçüdür. Yapılan literatür taramasında Türkiyede Alzheimer hastalığında CFF ile ilgili çalışma olmadığı ve dolayısıyla AH için standartize edilmiş bazal CFF değerine rastlanmadığı görüldü. Yapılan çalışmalarda CFF testinin Gastroenteroloji klinikleri tarafından minimal hepatik ensefalopatiyi erken saptamada kullanıldığı ve CFF testi <39 Hz saptanması durumunda minimal hepatik ensefalopati tanısı açısından anlamlı olarak kabul edildiği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, Alzheimer hastalığını saptamada pratik ve kolay kullanılabilir bir tetkik olan CFF testinin önemini göstermeyi ve Türkiyede CFF testi için standartize edilmiş bazal değerleri ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer hastalığı

2.1.1. Tanım

Yaşlılarda morbidite ve mortaliteye neden olabilen demans, en önemli geriatric sendromlardan birisidir. Yaşlı popülasyonda demansın en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). İlk bulgusu hafıza kaybı olan hastalıkta, ileri evrelerde kişi temel yaşam aktivitelerinde bağımlı hale gelir. Olguların %90-95'i 65 yaş ve üzerindeki bireylerden oluşmaktadır, ancak gençlerde görülebilen genetik geçiş özelliğine sahip %3-5-lik bir grup da mevcuttur (1). Hiperfosforile edilmiş tau (p-tau) proteininin hücre içi birikiminden oluşan nörofibriler yumak ve hücre dışı amiloid beta birikimi ile karakterize yaygın ve nöritik plaklar AH'nın ayırt edici nöropatolojik bulgularıdır. AH'nın epidemiyolojik çalışması in vivo olarak bu tür nöropatolojik değişiklikleri ölçmek için yeni biyobelirteç teknolojilerinin mevcudiyetini saptamaya yöneliktir. Büyük randomize klinik çalışmalar, görüntüleme veya beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerini kullanarak AH'nın tedavisi ve önlenmesi için anti-amiloid ve diğer hasta kaynaklı tedavileri değerlendirmektedir (2). Yürütülen tüm çalışmaların amacı Alzheimer hastalığını erken evrede teşhis etmek ve etkin bir tedavi verebilmektir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığının prevalansı ilerleyen yaşla beraber artmaktadır ve yaşlanan nüfusta mortalite ve morbiditenin başta gelen sebeplerinden biridir. Dünyada yaklaşık 47 milyon insan bu hastalıktan etkilenmiştir ve bu rakamın 2050 yılına kadar her 20 yılda bir ikiye katlanarak artacağı tahmin edilmektedir(3). Türkiye'de ise toplumda yaşayan, 70 yaş üzeri, 1019 olguda yapılan kesitsel bir çalışmada prevalans olası AH için %11 ve demans için %20 olarak saptanmıştır(4). Genel olarak demans prevalansı çoğu gelişmiş ülkede yüzde 5 ila 7 arasında değişmektedir(5,6).

2.1.3. Patoloji

AH'da bazı temel nöropatolojik değişiklikler mevcuttur(7-9). Bunlar:

- sıklıkla fosfo-tau immünoreaktiviteye sahip olan amiloid beta artı distrofik nöritlerden oluşan amiloidle karakterize ve nöronal hasarın eşlik ettiği nöronal plaklar
- amiloid beta peptidlerin hücre dışı birikimleri
- nörofibriler dejenerasyon

Alzheimer hastalarında bu temel bulgulara ek olarak çeşitli patolojik değişiklikler de görülmüştür(10,11).

- Serebral amiloid anjiyopati (parankimal amiloid beta birikimleri bulunan durumlarda)(12)

•Lewy cisimcikleri olarak bilinen alfa-sinüklein birikiminden oluşan inkluzyonlar bazı erken başlangıçlı Alzheimer vakalarında görülün temel nöropatolojik değişikliklerdir. AH'daki Lewy cisimcikleri genellikle amigdalada yaygın birikim gösterir(13).

- Vasküler beyin hasarı AH'lı beyinlerde sıklıkla görülür. Beynin farklı bölgelerindeki farklı çaptaki damarların neden olduğu hipoksemi veya iskemi vasküler beyin hasarının patolojik değişiklikleridir.

AH'daki Hipokampal skleroz (HS), AH nöropatolojik değişimiyle orantılı olmayan hipokampal oluşumdaki piramidal hücre kaybı ve gliosis ile tanımlanır.

2.1.4. Patogenezi

AH'nın patogenezi tam olarak bilinmese de, çalışmalarda AH'nın tüm formlarında histopatolojik olarak hücre dışı senil plaklar ve hücre içi nörofibriler yumaklar saptandığı gösterilmiştir(14). Senil plakların oluşmasına neden amiloid beta peptidlerinin aşırı üretimi ve/veya klirensinin azalmasıdır. Amiloid beta peptidleri, amiloid prekürsör protein (APP) geninden çevrilmiş ve beta-sekretaz ve gama-sekretaz tarafından bölünen olgun proteinin endoproteolitik bölünmesiyle üretilir. Presenilin, gama-sekretaz kompleksinin bir parçasını oluşturur ve presenilin 1 (PSEN1) veya presenilin 2'deki (PSEN2) mutasyonlar, genel olarak amiloid beta üretimini veya amiloid beta nörotoksik formlarının daha fazla üretildiğini gösterir. Ve bu nörotoksik amiloid beta peptidlerin birikmesi de inflamasyon, oksidatif stres ve tau proteinin

hiperfosforilasyonu ile sonuçlanır(15). AH'da nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau proteininin birikimiyle oluşmaktadır ve bu da AH'nın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Tau, mikrotübül oluşumu ve stabilizasyonuna yardımcı olan mikrotubule bağlı bir proteindir. AH'da tau, hiperfosforile olur ve nöronal sitoplazmada nörofibriler yumağın ana bileşeni olan eşleşmiş helikal filament (EHF) oluşturmak üzere toplanır. Bu değiştirilmiş proteinin birikimi deneysel modellerde nöronlar için toksiktir. Ek olarak, nöronlar arasında tau patolojik formlarının iletiminin, AH'nın beyin bölgeleri arasında yayılımı ile benzer olduğu gösterilmiştir(16). Yine tau ve amiloid beta peptidinden başka, kolinerjik, glutamaterjik, serotoninergik, histaminergik, dopaminergik ve noradrenergik nörotransmitter yollarında da bozukluklar meydana geldiği görülmüştür(17).

Alzheimer hastalığı patogeneğinde yer alan çeşitli risk genleri mevcuttur. Bir örnek olarak, insan apolipoprotein E (APOE) geni, diğerleri arasında kolesterol taşınması, gelişimi, sinaptik plastisite ve immün düzenlenmesi dahil olmak üzere çoklu hücrel süreçlerde yer alan bir pleiotropik lipoproteindir. Epsilon 2 (e2), e3 ve e4 olarak adlandırılan üç APOE alleli vardır ve kodlanmış izoformları da çeşitli aktivitelerde değişiklik gösterir. APOE e4'ün kalıtsal mutasyonu beyinden amiloid beta klirensini azaltarak AH riskini artırabileceği gösterilmiştir(18).

2.1.5. Genetik risk faktörleri

Yaşın yanı sıra, AH için en açık şekilde belirlenmiş risk faktörleri, ailede demans öyküsü, beyindeki amiloidi etkileyen genlerde nadir görülen kalıtsal mutasyonlar ve apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 (e4) allelidir. Hastalık, %75 oranında sporadik, %15-20 oranında karmaşık kalıtsal ailesel, %5'ten daha az oranlarda da tek gen kalıtsal olarak ortaya çıkmaktadır.

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı – hastalığın bu formunda otozomal dominant kalıtım ön plana çıkar. Vakaların daha azını oluştursa da erken başlangıçlı formunda AH'nin temeli daha iyi anlaşılmıştır. Erken başlangıçlı AH, amiloid öncü proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) dahil olmak üzere amiloid beta protein üretimini, toplanmasını veya eliminasyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlarla ilgili otozomal dominant kalıtım paterni gösterir. Bu tür mutasyonlar

oldukça penetrandır, bu da taşıyıcıların yaşamları boyunca hastalığı geliştirme riskinin yaklaşık yüzde 100 olduğu anlamına gelir.

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı - Geç başlangıçlı AH'nın genetik temeli daha karmaşıktır; en iyi bilinen risk faktörü APOE geninin varlığıdır. Genetik faktörler daha az penetran olsa da çevresel etkilerle etkileşime girme olasılığı daha yüksektir.

Aile öyküsü - Demans aile öyküsü de AH gelişimi için risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarında demans olanlarda risk %10-30 oranında artmıştır. Geç başlangıçlı AH'a sahip iki veya daha fazla etkilenen kardeşi olan ailelerde bireylerin genel popülasyona kıyasla üç kat artan AH riski vardır(19).

2.1.6. Kazanılmış risk faktörleri

Hipertansiyon, dislipidemi, serebrovasküler hastalık, bozulmuş glukoz metabolizması ve beyin travması gibi çeşitli poligenik veya kazanılmış faktörler, AH riskini etkileyebilir. Bir çalışmada, orta yaşta iki veya daha fazla vasküler risk faktörü olan bireylerin, geç yaşta gelişenlere nazaran beyinde amiloid birikimi olasılığı üç kat daha fazla saptanmıştır(20). Bu nedenle, orta yaşta vasküler risk faktörlerinin agresif yönetimi, AH'nın ve diğer demans türlerinin riskini, ilerlemesini ve ciddiyetini azaltmak açısından önemlidir. Dünyadaki AH vakalarının üçte birine kadarının diyabet, hipertansiyon ve sedanter yaşam tarzı gibi değiştirilebilir risk faktörlerine bağlı olabileceği tahmin edilmektedir(21). Alzheimer hastalığı için kazanılmış risk faktörleri aşağıdaki tabloda(Tablo 1) özetlenmiştir:

Tablo 1. Alzheimer hastalığının kazanılmış risk faktörleri

- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Serebrovasküler hastalık
- Periferik aterosklerozis
- Tip 2 diabetes mellitus
- Obezite
- Sedanter yaşam tarzı
- Beyin travması
- İlaçlar (benzodiazepinler, atikolinerjikler, opiatlar vs.)

2.1.7. Klinik özellikler

AH yakın hafıza bozukluğu ile giden, sinsi başlangıçlı bir hastalıktır(2). En sık başlangıç bulgusu hafıza kaybıdır.

Başlangıç yaşı –AH'nın 60 yaşından önce görülmesi istisnai bir durumdur. AH'nın insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artar ve 65 yaşından sonra her 5 yılda bir prevalansı iki katına çıkar. Erken başlangıçlı AH (65 yaşından önce semptomların başlangıcı) olağandışıdır ve bu hastaların çoğu iş performansı ile ilgili endişeler nedeniyle değerlendirme için başvururlar. Bu hastaların birçoğunun ailesel patterni yoktur ve bu nedenle bazıları ailesel kümelenme gösterse de, sporadik olarak kabul edilir. Erken başlangıçlı AH'lı bireyler genellikle dil, görsel veya ruh hali-davranış değişiklikleri gibi atipik semptomlar gösterir.

Ana semptomlar – Alzheimer hastalığındaki bilişsel değişikliklerin karakteristik bir gelişim sıralaması vardır, hafıza bozukluğu ile başlar ve daha sonra konuşma bozukluğu, görsel-mekansal kayıplar ortaya çıkar. Ancak Alzheimer hastalarının yaklaşık 20%'si kelime bulma güçlüğü ve organizasyonel ve ya yer bulma ile ilgili şikayetler gibi bellek dışı şikayetlerle başvururlar.

A.Erken evre - Hastalığın erken dönemlerinde bellek kaybı farkedilmeyebilir. Bellek kaybı günlük aktiviteleri etkilemeye başlayınca veya standart bellek testlerindeki normalin 1.5 standart sapma altına düşünce hastalık HBB(hafif bilişsel bozukluk) olarak tanımlanır. HBB'lu bireylerin yaklaşık yarısı 5 yıl içinde AH'a ilerler. İlk olarak olaylar ve içeriklerle ilgili olan epizodik bellek, sonra ise kelime dağarcığı ve kavramlarla ilgili semantik bellek etkilenir. Yeni olayları hatırlama bozulmuştur. Araba kullanırken ve ev işlerinde problemler yaşanması, seyahat ve alışveriş becerilerinde bozulma, kelime bulmada güçlük görülür. Hastaların bazıları bu güçlüklerin farkında olmaz (anozognozi): bazılarının ise kısmen içgörüsü vardır. Bu hastalar için çevre değişikliği rahatsız edici olabilir. Hasta yürürken ve ya araba kullanırken kaybolabilir.

B.Orta Evre - AH'nın orta evrelerinde hasta çalışamaz, kolaylıkla kaybolur ve günlük gözetime ihtiyaç duyar. Dilde bozulma görülür. Önce isimlendirme, sonra kavrama, daha sonra akıcılık etkilenir. Hastalar az sayıda kelimeyle konuşmaya çalışırlar ve sözel akıcılıkları bozulmuştur. Bazı hastalarda afazi erken ve belirgin özelliğdir. Düğme ilikleme, ayakkabı bağlama, anahtar kullanma gibi önceden iyi bilinen ve pratik uygulanan becerilerde bozulma yani apraksi ortaya çıkar. Hastalar basit hesaplamaları yapamaz ve zamanı söyleyemezler. Aynı zamanda bu evrede, geceleri artan huzursuzluk ve uykusuzluk, uzak akraba ve arkadaşları hatırlayamama, davranış bozuklukları, amaçsız gezinme, halüsinasyon, şüphecilik ve ajitasyon bulguları ortaya çıkabilir.

C.İleri Evre - Son evre AH'da hastalar rijid, sessiz, yatağa bağımlı hale gelirler ve idrar ve gayta inkontinansı vardır. Günlük temel aktivitelerinde tamamen bağımlı hale gelir ve yemek yeme, giyinme ve tuvalet fonksiyonları gibi en basit işlevlerde bile yardım gerekebilir. Yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu, malnutrisyon, konuşamama gelişir. Hiperaktif tendon refleksleri görülebilir. Generalize nöbetler gelişebilir. Ölüm sıklıkla malnütrisyon, ikincil enfeksiyonlar, pulmoner emboli veya kalp hastalığına bağılı olarak gelişir. AH'nın tipik seyri 8-10 yıldır ama bu süre 1-25 yıl arasında değişkenlik gösterebilir(22).

Atipik prezentasyonlar – AH tanılı bir grup hasta klasik ilerleyen amnestik demansın aksine görme bozukluğu, konuşma bozukluğu, algılama bozukluğu gibi nedenlerle başvurur. Bu vakaları demansın diğer nedenlerinden ayırt etmek zor olabilir. Bazı vaka serilerinde, bu atipik formların erken başlangıçlı olgularda (65 yaş öncesi) daha yaygın olduğu fikri öne sürülmektedir. Ve bu hastalarda herhangi bir otozomal mutasyon saptanmamıştır(23-25). Atipik prezentasyonla başlayan AH tipleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(Tablo 2):

Tablo 2. AH'nın atipik prezentasyonları

- Posterior kortikal atrofi – ilerleyici kortikal görme bozukluğu ön plandadır. Simultagnozi, optik ataksi ve oküler apraksi saptanır.
- Primer progressif afazi - erken dönemde konuşma bozukluğu ile ortaya çıkar. Hastalarda genellikle gramer ve algılama bozukluğu olmadan kelime bulma güçlüğü nedeniyle duraksamalar olur.
- Frontal tip - yürütücü fonksiyonlarda bozulma ön planda olur.
- Biparyetal tip - nadir görülür, dispraksi ile prezente olur, giyinme gibi basit bimanuel görevleri yerine getirmede güçlük mevcuttur.

2.1.8. Klinik gidiş

AH ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın gelişimi Standartize minimal test (SMMT), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ve klinik demans derecelendirme ölçeği gibi zihinsel durum ölçekleriyle ölçülebilir. Bu tür ölçeklerle ölçülen klinik seyir mutlaka lineer olmasa da, bazı çalışmalarda hastaların SMMT'de her yıl ortalama 3 ila 3,5 puan azaldığı saptanmıştır, 10%'dan az bir grupta ise yıllık SMMT'de 5 ila 6 puanlık daha hızlı bir düşüş görülmüştür(26-28). Daha büyük bir AH başlangıç yaşı (> 80 yaş), genç hastalara kıyasla daha yavaş bir düşüş oranı ile ilişkili olabilir. Buna karşın, psikoz, ajitasyon ve saldırganlık dahil olmak üzere erken nöropsikiyatrik semptomlar daha hızlı bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Hayatta kalmak aynı zamanda semptomların başlangıcındaki yaşla da ilgilidir. Hastalar genellikle dehidratasyon, yetersiz beslenme ve enfeksiyon gibi son dönem komplikasyonları ile karşılaşır (29,30).

2.1.9. Tanısal değerlendirme

Tanısal değerlendirme süreci, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Hastanın eğitim seviyesi, sosyokültürel düzeyi ve kiminle yaşadığı sorgulanır(31). Pek çok klinisyen tanıda yardımcı olan nöropsikiyatrik değerlendirme testlerinden

yararlanır. Bunlar arasında en sık kullanılanı Standartize mini-mental testtir (SMMT). SMMT oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yeteneklerini test eder. Kolay, pratik ve hızlı uygulanabilir bir testtir. SMMT 30 puan üzerinden değerlendirilir. 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur (32). Montreal Kognitif Değerlendirme testi (MOCA) biraz daha uzun sürmekle birlikte daha duyarlıdır. SMMT gibi diğer kısa testlerle karşılaştırıldığında yönetici işlev ve dil işlevi bozukluğu için daha iyi bir duyarlılığa sahip olsa da eğitimsiz bireylerde değerlendirme sınırlıdır. İz sürme, şekil çizme, saat çizme, isimlendirme, bellek, dikkat, cümle tekrarı, sözel akıcılık, soyut düşünme ve gecikmeli hatırlama test edilir. 30 puan üzerinden değerlendirilen bu testte 25 ve altı anormal kabul edilir.

Tanısal değerlendirmenin en önemli kısmı, eğer mümkünse hastadan ayrı olarak görüşülen bir hasta yakını ve ya hasta bakıcının bakış açısını içeren ayrıntılı bir öyküdür.

Nöropsikolojik testlerin rolü - Nöropsikolojik değerlendirme, bilişsel bozukluğu ve demansı olan bireylerin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Demografik olarak uygun normlar kullanılarak standartlaştırılmış koşullar altında yapılan bilişsel testler, özellikle yürütme işlevindeki bozulmalarda, bozulmaların varlığına karşı daha hassastır. Nöropsikolojik değerlendirme, çeşitli ortamlarda yararlı olabilir:

- Hastayı zaman içerisinde takip edebilmek için temel oluşturmak
- Farklı nörodejeneratif demans formları arasında veya nörodejeneratif demans ve serebrovasküler hastalık veya depresyon gibi bilişsel bozukluğun diğer etiyolojileri arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak.
- Yeterlilikleri değerlendirmek ve günlük yaşam aktivitelerinde eksikliğe yönelik denetleme ihtiyacına ilişkin önerileri yönlendirmek
- Destek veya rehabilitatif tedavi stratejileri için fırsatları belirlemek

Nörogörüntüleme - Beyin görüntüleme olası serebrovasküler hastalık, kronik subdural hematom, tümör, normal basınçlı hidrosefali ve frontotemporal demans (FTD) gibi durumların varlığının tespit edilmesi için önerilmektedir(33). MR görüntülemesi tercih

edilmektedir ancak klinik olarak kuvvetle AH düşünölen yaşlı bir hastada kontrastsız bilgisayarlı tomografi de yeterli olmaktadır. AH'daki yapısal MRG bulguları hem jeneralize, hem de fokal atrofiyi ve ayrıca beyaz cevher lezyonlarını içerir. Genel olarak, bu bulgular spesifik değildir. AH'da en karakteristik odak bulgusu, hipokampal volüm kaybı veya medial temporal lob atrofisidir ancak bu bulgular spesifik değildir(34). Hipokampal hacimler normal yaşlanmada azaldığı için yaşa özel kriterler gereklidir(35,36).

18-F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) veya singlephoton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile fonksiyonel beyin görüntöleme AH'da hipometabolizm (PET) ve hipoperfüzyonun (SPECT) farklı bölgelerini ortaya koymaktadır. Bu bölgeler arasında hipokampus, mesial parietal loblar ve lateral parietal ve posterior temporal korteks bulunur. Uygulamada, FDG-PET, atipik prezentasyonlu hastalarda AH'nın FTD'dan ayrılmasında ve depresyon gibi nörodejeneratif olmayan durumlardan ayırt edilmesinde en faydalı olabilir. FDG-PET ve SPECT, klinik kullanım için şu anda oldukça yaygın olan tek fonksiyonel nörogörüntöleme yöntemidir(37,38).

Beyindeki amiloid lezyonu yükünü ölçen amiloid PET izleyiciler (F18-florbetapir, F18-flutemetamol, F18 florbetaben), AH'nı in vivo teşhis etmede yardımcı olabilen, AH'nı diğer demans nedenlerinden ayıran araçlar olarak geliştirilmiştir(39). Bu izleyiciler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ve diğer yerlerdeki düzenleyici kurumlar tarafından beta amiloid (A β) plak yoğunluğunun nitel değerlendirmeleri olarak onaylanmıştır. Semptomatik bir demans hastasında, pozitif tarama, kişinin amiloid plak patolojisine sahip olduğunu gösterir, ancak böyle bir bulgunun eşlik eden başka bir patolojiyi dışlamadığını akılda tutmak önemlidir.

Tau PET görüntöleme izleyicileri de gelişme aşamasındadır ve AH'nın tauopatisinin in vivo belirteçleri gibi potansiyel taşımaktadırlar, ancak şu anda sadece araştırma çalışmaları yoluyla mevcuttur ve herhangi bir klinik kullanımdan önce ek doğrulama gerektirmektedir(40).

Biyobelirteçler - AH'nın moleküler ve dejeneratif süreci için AH tanısını destekleyebilecek ancak henüz rutin tanısal amaçlar için tavsiye edilmeyen çok sayıda araştırılmış biyobelirteç vardır(41). Bu testler, AH'nın klinik tanısına artan bir güven

ekleyebilir ve ayırıcı tanının FTD gibi diğer amiloid olmayan nörodejeneratif hastalıkları içerdiği erken başlangıçlı demans ve AH'nın atipik sunumları dahil olmak üzere bazı durumlarda yararlı olabilir. A β protein birikiminin moleküler biyobelirteçleri şunları içerir:

- Düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) A β 42 düzeyi (veya A β 42: A β 40 oranı)
- Amiloid PET izleyicilerinden birini kullanarak pozitif amiloid PET görüntüleme
- Artmış BOS toplam tau ve fosfo-tau düzeyi

2.1.10. Tanı

AH'nın kesin tanısını koymak için nadiren histopatolojik inceleme gerekir. Günlük klinik uygulamada klinik esas alınarak nöropsikiyatrik testler ve tanı kriterlerinin yardımıyla Alzheimer hastalığı tanısı konulmaktadır. AH'nın tanısı için aşağıdaki klinik kriterler göz önüne alınır. Hafızada sinsi başlayan, ilerleyici bir bozulma ve fonksiyon bozukluğuna neden olan en az bir bilişsel bozulma olan her yaşlı erişkinde AH'dan şüphelenilmelidir. Klinisyenler ayrıca demans sendromuna ilacın, depresyonun ve metabolik bozuklukların ve eksikliklerin olumsuz etkileri gibi potansiyel katkıları da düşünmelidir(42,43).

Tablo 3. NİA-AA kriterleri

Demans Tanısı Ana Kriterleri

Kognitif veya davranışsal semptomlar

1. İş yaşamında veya olağan aktivitelerde bozulma
2. Önceki fonksiyonellik ve beceri kapasitesinde düşme
3. Durumun deliryum veya majör psikiyatrik hastalıkla açıklanamaması
4. Aşağıdakilerin kombinasyonu ile aranan ve tanısı konulan kognitif bozukluk:
 - a) Hastadan ve yakınından alınan anamnez
 - b) Objektif bir kognitif değerlendirme: Yatak başı mental durum muayenesi veya

nöropsikiyatrik testler ile kognitif bozukluğun tespiti

5. Kognitif ya da davranışsal bozulma alanlarından en az iki alanda görülen kognitif bozukluk

- a) Yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama becerisinde bozulma
- b) Kompleks görevleri yerine getirme, değerlendirme yetisinde bozulma
- c) Görsel – uzaysal becerilerde bozulma
- d) Dil fonksiyonunda bozulma
- e) Kişilik değişikliği, davranış problemleri

Olası AH Ana Kriterleri

1. Demans kriterlerinin karşılanmasına ek olarak aşağıdaki özellikler:

- A. Sinsi başlangıç
- B. Açıkça belirtilen kognitif kötüleşme
- C. Başlangıç ve en belirgin kognitif bozukluğun aşağıdakilerden biri olması
 - a) Amnestik prezentasyon: öğrenmede ve yeni öğrenilen bilgiyi geri çağırmada bozulma
 - b) Non amnestik prezentasyon: dil; görsel-uzaysal; yürütücü işlev bozukluğu
- D. Serebrovasküler hastalık kanıtı, Lewy cisimcikli demans kriterleri, frontotemporal demansın davranışsal varyantının veya primer progresif afazinin semantik-nonfluent/agramatik varyantlarının belirgin bulguları veya kognitif fonksiyona etki edebilecek diğer nörolojik ve non-nörolojik hastalık veya ilaç kullanımının olmaması

Kesinliği arttıran kriterler

- 1. Kognitif bozulmanın kanıtlanması
- 2. AH'a yol açan genetik mutasyon varlığı (APP, PSEN1, PSEN2)

Mümkün (Possible) AH Ana Kriterleri

1. Atipik seyir:

Kognitif bozukluklar ile ilgili ana kriterler karşılanmış

Ancak, kognitif bozuklukta ani bir kötüleşme veya yetersiz hikaye veya progresif düşüşün objektif kanıtının olmaması veya

2. Etiyolojik olarak karma prezentasyon:

Ana kriterlerin tamamı karşılanmış

Ancak, ek olarak eşlik eden Serebrovasküler hastalık, Lewy cisimcikli demans özellikleri veya kognitif fonksiyonu etkileyebilecek nörolojik-medikal komorbidite

veya ilaç kullanımı olması

AH patofizyolojik süreci kanıtı olan Olası AH

Olası AH ana tanı kriterlerinin karşılanmasına ek olarak biyobelirteçlerin pozitifliği (Rutin pratikte önerilmiyor)

AH patofizyolojik süreci kanıtı olan Mümkün AH

Klinik olarak AH dışı demansın kriterlerinin karşılanmasına karşın AH ilişkili biyobelirteç veya patoloji pozitifliği olması

2.2. Critical flicker frequency test (kritik titreyen füzyon eşiği, CFF)

Karaciğer sirozu hastalarında minimal hepatik ensefalopatiji saptamak ve bazı psikoaktif ilaçların beyindeki etkilerini öğrenmek için kullanılan CFF testi Alzheimer hastalığının tanısı için kullanılmıştır. CFF, santral sinir sisteminin doğrudan kortikal aktivite ile ilişkili olarak titreşen ışığı algılama yeteneğini ölçen, iyi anlaşılmış bir nörofizyolojik testtir. CFF, görsel sinyal işlemlerinden bilişsel işlevlere kadar uzanan geniş bir spektruma sahip olan nörofizyolojik anormallikleri saptaya bilmektedir. Curran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada uygulaması kolay ve pratik bir araştırma aracı olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre bilişsel değişimin zaman içerisinde izlenmesi için uygun bir yöntem olabilir, ancak daha fazla geniş çaplı çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu teknik aynı zamanda AH'nın erken tespitine de katkıda bulunabilir. Bu uygulama özellikle hastalığın seyri sırasında nörolojik hasar çok ilerlemeden önce erken dönemde etkili farmakoterapilere başlayabilmeleri için olanak sağlar ve bunun hastalar için önemli yararları olur(44).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu kesitsel çalışma, 01.01.2019 ile 01.03.2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran Alzheimer tanısı ile izlenen hastalar ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşlenmiş sağlıklı kişiler üzerinde yapıldı.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06/03/2019 tarihli 2019/37 nolu kararına göre çalışılmaya uygun görülmüştür.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

>65 yaş olması

Erken ve orta evre Alzheimer hastalığı tanısı almış olması

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Görme ve işitme bozukluğu öyküsü olması

İleri evre kardiovasküler sistem ve solunum sistemi hastalıkları

Kronik karaciğer hastalığı

Ağır metabolik bozukluklarla giden hastalıklar

İleri evre demans hastalığı bulunan hastalar

Santral sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı

3.3. Çalışmaya alınan gönüllüler:

NİA-AA tanı kriterlerine göre Alzheimer tanısı alan 120 hasta ve 50 sağlıklı birey değerlendirildi. Klinikteki değerlendirmeler arasında psikiyatrik öykü ve zihinsel durum muayenesi, fizik muayene ve kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri vardı. Ayrıca hasta yakınından ve hasta bakıcıdan ek bilgi alınmıştır. Ek araştırmalar, ör. EKG ve görüntülemeler yalnızca klinik olarak belirtilmişse yapıldı. Hasta yakını veya hasta bakıcı, çalışma hakkında bir bilgi formu aldı ve yazılı onaylarını verdi. Çalışmaya alınacak hastalar ve sağlıklı kontrollerde; bilinci etkileyebilecek ilaç veya alkol kullanımı, bilinci etkileyebilecek diğer bir hastalık ve nöropsikolojik testlerin yapılabilmesi için görme ve işitme durumu dikkate alındı. Hasta grubundaki 44 hastada aşağıda da belirtilen görme bozukluğu gibi çalışma dışı bırakılma kriterleri vardı, 10 hasta tetkikleri tamamlamadı, 8 hastanın ise CFF testi sonucunda standart sapma yüksek

olduğu için değerlendirme anlamlı kabul edilmedi. Kontrol grubunda 20 hastada çalışma dışı bırakılma kriteri vardı ve 5 hasta tetkikleri tamamlamadı. Sonuç olarak, çalışmaya 58 Alzheimer hastası ve 25 sağlıklı birey dahil edildi. Alzheimer hastaları da erken ve orta evre olarak iki gruba ayrıldı. 34 hasta erken evre, 24 hasta orta evre olarak belirlendi.

3.4. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler:

Her iki gruptaki bireylere antropometrik ölçümler, biyoimpedans analizle vücut kompozisyonu ölçümü, CFF testi ve sarkopeni, demans, malnutrisyon ve düşme gibi geriatrik sendromlar açısından kapsamlı geriatrik değerlendirme yapıldı(Şekil 1-4).

3.5. Metod

3.5.1. Antropometrik parametreler

Tüm katılımcıların mevcut ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), iki taraflı üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ve baldır çevresi (BÇ) 0,1 kg doğrulukla dijital bir skala ve 0,1 cm doğrulukla standartize bir stadiometre kullanılarak ölçüldü. Katılımcılar ölçüm yapılmadan önce çorap, ayakkabı ve ağır kıyafetleri çıkardılar. VKİ hesaplamak için kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden yükseklik karesine bölündü. BÇ, obez kişilerde en küçük karın bölgesindeki veya ortadaki en düşük kaburga ile iliak krest arasında ölçüldü. KÇ, kalçalarda veya kalçalarda en büyük lateral uzama noktasında yatay olarak ölçüldü. Katılımcılar ayakta dururken en geniş baldır çevresi seviyesinde BÇ ölçüldü. ÜOKÇ, akromiyon ile olekranon arasındaki orta noktada, kolu yükseltirken ve içten döndürürken ölçülmüştür. Tüm ölçümler eğitimli bir personel tarafından yapıldı.

3.5.2. Vücut kompozisyonu

Vücut kompozisyonu parametrelerini değerlendirmek için biyoelektrik empedans analizörü (Tanita SA165 A-0950U-3) kullanıldı. BIA açlıktan sonra en az 2 saat ve boş bir mesaneyle yapıldı. Bioelektrik direnç, vücut dokularının az miktardaki zararsız bir elektrik akımına direncinin ölçülmesidir. Elektrik akımları suyun çok olduğu vücut

dokularından (kan, idrar ve kaslar) diğer dokulara nazaran (kemik, yağ veya hava gibi) daha kolay geçer. Bu yöntemle vücuttan geçen elektrik akımlarının hızı ve gücü ölçülür ve bu sonuçlar boy, kilo, cinsiyet gibi bilgiler ile kişinin vücut yağ oranının belirlenmesinde kullanılır.

3.5.3. Critical flicker frequency test (Kritik titreyen füzyon eşiği testi, CFF)

CFF testinden önce, bireye testin nasıl yapılacağı anlatıldı. Kullanılan CFF ekipmanı taşınabilir ve kullanımı basittir. CFF cihazı bilgisayara bağlıdır ve bilgisayar programı ile yönetilir. Test yapılan bireye aynı cihaza bağlı olan görsel uyarıların iletildiği gözlük ve kaydetmeyi durdurmak için kullanılan bir buton verilir. Gözlüğün orta kısmında değişken frekansla titreyen kırmızı ışık bulunur. Çalışmada, hastalara ve sağlıklı bireylere psikometrik test, iyi aydınlatılmış, sessiz bir odada uygulandı. Testin uygulama süresi her hasta ya da sağlıklı kontrol için 10-15 dakika civarında idi. CFF eşiği, kırmızı ışık yayan diyotla binoküler foveal stimülasyon uygulanarak ölçüldü. Sürekli psikofiziksel limit metodu kullanıldı. Işığın frekansı 60 Hz'den aşağı doğru azaltıldı(azalan mod). Kırmızı ışık titriyor gibi görüldüğünde bireyin düğmeye basması istendi. Işığın titreşen ışık olarak algılandığı frekans CFF eşiği olarak kararlaştırıldı. Bu test her hasta için toplam 8 kez uygulandı ve saptanan değerlerin ortalaması alındı.

3.5.4. Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri

Hastalara tam ve standart bir kapsamlı geriatrik değerlendirme yapıldı. 15 soru içeren geriatrik depresyon ölçeği (GDS)(GDS puanları 5 ve üstü depresyonu göstermektedir), standartize mini-mental durum muayenesi (SMMT), Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (KYA), Lawton-Brody enstrümantal yaşam aktiviteleri ölçeği (LBYA), Mini Nutrisyonel Değerlendirme Aracı'nın (MNA-SF) kısa formu, Tinetti performansına dayalı denge ve yürüme ölçeği ve Zamanlı kalk ve yürü testi gibi çeşitli klinik test yöntemleri kullanılarak ayrıntılı hasta geçmişi toplandı.

Standartize minimal test - SMMT bilişsel bozukluğun şiddetini tahmin etmek için kullanılan kısa, standart bir zihinsel durum muayenesidir. Test genellikle 10 dakikadan fazla sürmez. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak

üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Düşük puanlar bilişsel bozulmanın bir göstergesidir. Yapılmış çalışmalarda 24 ve altındaki SMMT skorlarının Türk yaşlılarında hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Katz günlük yaşam aktiviteleri ölçeği – KYA, yaşlı bireylerin fiziksel engelinin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu ölçek, banyo yapma, giyinme, tuvalet yapma, transfer, kontinans ve beslenme işlemlerini içerir. Skorlar 0 ile 6 arasında değişebilir ve daha yüksek puanlar daha yüksek bağımsızlığı gösterir.

Lawton-Brody enstrümantal yaşam aktiviteleri ölçeği - Bu ölçek aşağıdaki faaliyetlerde bireyin performansını bulmayı amaçlamaktadır; çamaşır yıkamak, alışveriş yapmak, ilaç almak, ev işlerini yapmak, yemek hazırlamak, telefonu kullanmak, ulaştırmak ve parayı yönetmek. Daha yüksek puanlar daha yüksek bağımsızlığı gösterir.

Mini Nutrisyonel Değerlendirme – Yaşlı bireylerin beslenme durumunun belirlenmesi için kullanılır. Beslenme riski için basit ve onaylanmış bir tarama aracıdır ve eğer puan ≤ 7 ise yetersiz beslenme olarak kabul edilir.

Tinetti performansa dayalı denge ve yürüme ölçeği - Düşme riskini değerlendirmek için kullanılır. Tinetti'nin iki alt testi var; ilki denge, ikincisi ise yürüyüş içindir. 24'ten büyük iki bölümden oluşan bir birleşik puan düşük bir düşme riski ile ilişkilendirilir, 19 ila 23 bir puan orta dereceli bir düşme riskiyle ilişkilendirilir ve son olarak 19'dan az bir puan alan bireylerde düşme riski daha yüksek olur.

Zamanlı kalk ve yürü testi – Bu testte hastalara bir sandalyeden kalkmaları, normal hızlarında 3 metre yürümeleri, arkasına dönmeleri, sandalyelere geri dönmeleri ve oturmaları söylenir. Hastaların yürüme yardımı kullanmasına izin verilir. Aktivitenin ortalama süresi kaydedilir.

Şekil 1. Standartize minimental test



Şekil 2. TANİTA vücut kompozisyonu ölçümü



Şekil 3. Üst-orta kol çevresi ölçümü



Şekil 4. El kavrama gücü ölçüm testi



3.4.5. İstatistiksel Analiz

Gruplara ait parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan gruplarda sürekli yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, uymayan gruplarda ise medyan ve yüzdelik değerleri verilmiştir. Kategorik yapıdaki parametreler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Demans hastalığı olan ve olmayan katılımcıların cinsiyet, yaş grubu, eğitim durumu ve kullandıkları ilaç sayısına göre CFF ortalamalarını karşılaştırmada student t testi kullanılmıştır. Test sonuçlarının karşılaştırmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Ayrıca hastalık durumuna göre CFF kesim noktası belirlemek için ROC analizi uygulanmıştır. Gruplar ile kategorik yapıdaki parametreler arasındaki ilişkilere ki kare analizi ile bakılmıştır. İstatistik anlamlılıkta $p < 0.05$ alınmıştır. İstatistik analizlerde SPSS 11. paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Genel Özellikleri

Çalışmaya 58 hasta ve 25 sağlıklı birey alındı. 58 hastanın 26'sı erkek, 32'si kadındı. Hastalarda ortalama yaş 70.1 ± 7.6 idi. Kontrol grubunun 13'ü erkek, 12'si kadındı. Kontrol grubunda ortalama yaş 68.5 ± 6.4 idi. Aynı zamanda Alzheimer hastaları da erken ve orta evre olarak iki gruba ayrıldı. 34 hasta erken evre, 24 hasta orta evre olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin medeni hali, eğitim düzeyleri ve alışkanlıkları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Her iki gruptaki bireylerin sosyodemografik özellikleri

		AH grubu	Kontrol grubu	Toplam
Eğitim düzeyi (sayı ve yüzde ile)	Eğitimsiz	23 (79.3%)	6 (20.7%)	29
	İlkokul	25 (71.4%)	10 (28.6%)	35
	Orta okul	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4
	Lise	5 (55.6%)	4 (44.4%)	9
	Üniversite	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6
Medeni hali (sayı ve yüzde ile)	Evli	39 (67.2%)	19 (32.8%)	58
	Dul	19 (76.0%)	6 (24.0%)	25
Sigara kullanımı (sayı ve yüzde ile)	Evet	16 (64.0%)	9 (36.0%)	25
	Hayır	42 (72.4%)	16 (27.6%)	58
Alkol kullanımı (sayı ve yüzde ile)	Evet	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6
	Hayır	55 (71.4 %)	22 (30.1%)	77

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Alzheimer tanılı hastalar ve sağlıklı grubun CFF ortalaması arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hasta grubunun ortalama CFF değeri 36.44 ± 7.00 , kontrol grubunun ise 44.24 ± 3.82 idi. Her iki grupta standartize minimental test skorunda anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Alzheimer tanılı grupta standartize minimental test skoru 18.05 ± 5.25 , sağlıklı grupta ise bu skor 25.96 ± 2.85 idi. Her iki grubun CFF ortalaması, SMMT ile pozitif olarak ilişkiliydi ($p<0.001$, $r=0.459$). İki grup arasında Katz günlük yaşam aktivitesi ölçeğinde anlamlı fark olmasa da ($p>0.05$), Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktivitesi skorunda belirgin fark vardı ($p<0.001$). Hasta grubunda ortalama LBYA skoru 4.6 ± 2.2 , sağlıklı grupta 6.6 ± 1.9 idi. Her iki grubun CFF ortalaması ile LBYA skoru arasında pozitif istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$, $r=0.231$). Hasta ve kontrol grubunun bulgularının karşılaştırılması tablo 5’de, CFF ile SMMT ve LBYA ölçeği arasındaki ilişkisi ise tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Her iki grup arasında farklı olan bulgular

	Hasta grubu (n=58)	Kontrol grubu (n=25)	P**
CFF ortalaması (Hz)	36.44 ± 7.00	44.24 ± 3.82	<0.001
Yaş	70.14 ± 7.640	68.56 ± 6.417	0.369 (AD*)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.49 ± 5.33	28.78 ± 4.93	0.819 (AD)
Baldır çevresi (sm)	39.18 ± 6.46	43.04 ± 6.59	0.018
El gücü (kg)	20.29 ± 11.24	28.35 ± 15.32	0.012
Katz günlük yaşam aktivitesi	5.28 ± 1.07	5.72 ± 0.89	0.073 (AD)
Lawton-Brody enstrümental yaşam aktivitesi skoru	4.62 ± 2.27	6.68 ± 1.95	<0.001
Standartize minimental	18.06 ± 5.25	25.96 ± 2.85	<0.001

test skoru			
Yesavage depresyon skoru	5.18±3.95	4.25±2.52	0.293 (AD)
Mini-nutrisyonel form	10.47±2.58	11.52±2.12	0.076 (AD)
Tinetti performans dayalı denge ve yürüme testi	21.59±6.25	23.84±5.61	0.125 (AD)

*AD: anlamlı değil

Tablo 6. Her iki grubun CFF ortalaması ile SMMT ve LBYA arasındaki ilişki

		SMMT	LBYA
Pearson korelasyonu		0.459**	0.231*
CFF ortalaması (Hz)	P	<0.001	0.036
	N	83	83

Her iki grubun vücut kitle indeksleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak baldır çevresi ölçümünde her iki grup arasında fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubunda baldır çevresi 39.1 ± 6.4 sm, sağlıklı grupta ise 43.04 ± 6.59 sm idi. Kontrol grubunun el gücü hasta grubuna nazaran daha fazlaydı ($p<0.05$). Hasta grubunda ortalama el gücü 20.2 ± 11.2 kg, sağlıklı grupta ise 28.3 ± 15.3 kg idi.

Her iki grupta yaş arttıkça vücut kitle indeksinde azalma ($p=0.017$, $r=-0.268$), baldır çevresinde azalma ($p=0.003$, $r=-0.339$), LBYA skorunda azalma ($p=0.022$, $r=-0.251$), Tinetti skorunda azalma ($p=0.008$, $r=-0.288$) izlendi ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı.

Polifarmasinin tanımına göre katılımcılar iki gruba ayrıldı. 5 ve üzeri ilaç kullanımı polifarmasi olarak değerlendirildi. Her iki grupta polifarmasi ile düşme sayısı arasında pozitif korelasyon ($p=0.010$, $r=0.588$), KYA skoru ($p=0.006$, $r=-0.321$) ve LBYA skoru ($p=0.001$, $r=-0.365$) arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 7’de gösterildiği gibi hastaların baldır çevresi çapı ile günlük temel yaşam aktiviteleri arasında pozitif istatistiksel anlamlı ilişki vardı ve bireyler günlük yaşam aktivitelerinde ne kadar bağımsız ise, Tinetti performansına dayalı denge ve yürüme testi skoru($p<0.001$, $r=0.600$) o kadar yüksekti.

Tablo 7. Baldır çevresi ve LBYA, KYA, Tinetti arasındaki ilişki

		LBYA	KYA	Tinetti
	Pearson korelasyonu	0.254	0.296	0.418
Baldır çevresi (sm)	P	0.028	0.010	<0.001
	N	83	83	83

Çalışmamızda bireylerin günlük temel yaşam aktivitelerini etkileyen bir diğer faktör mental durumları idi. Her iki grupta standartize minimal test skoru ile LBYA skoru ($p=0.002$, $r=0.340$) ve KYA skoru ($p<0.001$, $r=0.495$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Katılımcılar erken evre AH, orta evre AH ve kontrol grubu olarak 3 grupta değerlendirildi ve Post Hoc analiz yapıldı. 3 grubun ortalama CFF değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$). (Tablo 8) 3 grup karşılıklı değerlendirildiğinde kontrol grubu ile erken evre AH grubu ve orta evre AH grubunun ortalama CFF değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak erken ve orta evre AH hasta grupları bir-biriyle karşılaştırıldığında ortalama CFF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 9)

Tablo 8. Erken ve orta evre AH grubu ve kontrol grubunun ortalama CFF değerleri

	Erken evre AH (n=34)	Orta evre AH (n=24)	Kontrol grubu (n=25)	P**
CFF ortalaması (Hz)	37.93±7.33	34.97±7.43	44.24±3.82	<0.001

Tablo 9. 3 grubunun bir-biriyle karşılıklı olarak değerlendirilmesi

		Ortalama fark	Std.Sapma	P	95% Güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
Kontrol	Erken evre AH	4,4588*	1,6784	0,026	0,451	8,467
	Orta evre AH	7,4138*	1,8791	<0.001	2,926	11,901
Erken evre AH Kontrol		-4,4588*	1,6784	0,026	-8,467	-0,451
Orta evre AH		2,9551	1,8548	0,254	-1,474	7,384
Orta evre AH	Kontrol	-7,4138*	1,8791	<0.001	-11,901	-2,926
	Erken evre AH	-2,9551	1,8548	0,254	-7,384	1,474

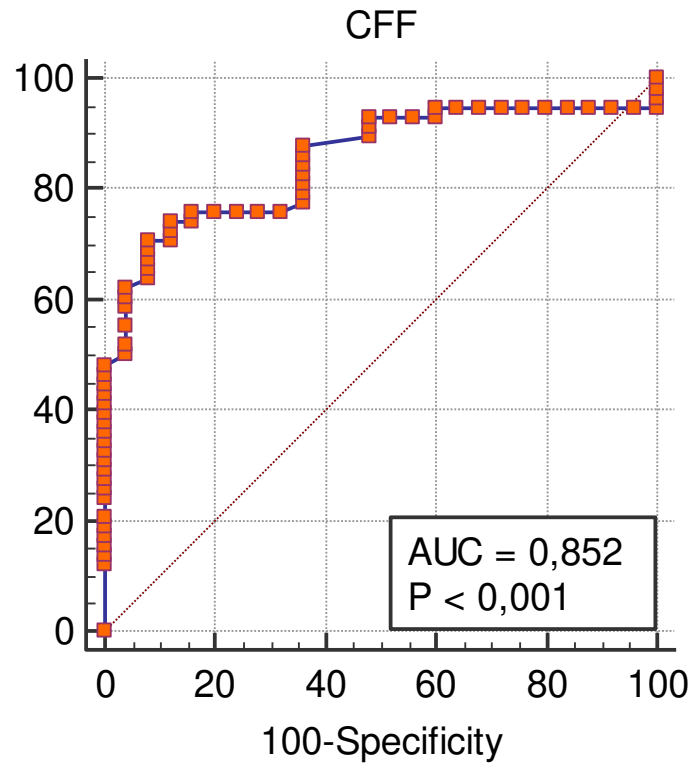
Alzheimer hastalığı olan ve olmayan katılımcıların cinsiyet, yaş grubu, eğitim düzeyi ve kullandıkları ilaç sayısına göre CFF ortalamaları karşılaştırıldı. Hastalık olan ve olmayan grupta cinsiyete, yaş grubuna, eğitim düzeyine ve kullandıkları ilaç sayısına göre CFF ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10. AH ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş grubu, eğitim düzeyi ve kullandıkları ilaç sayısına göre CFF ortalamalarının karşılaştırılması

			AH grubu	Kontrol grubu
CFF ortalaması	Cinsiyet	Erkek	37.75±8.50 (n=26)	43.94±3.84 (n=13)
		Kadın	35.38±5.41 (n=32)	44.57±3.94 (n=12)
		p	0.203	0.686
	Yaş	<70	36.56±6.07 (n=29)	43.23±3.50 (n=16)
		≥70	36.34±7.94 (n=29)	46.06±3.88 (n=9)
		p	0.907	0.075
	Kullandığı ilaç sayısı	<5	36.96±7.09 (n=26)	44.41±3.98 (n=14)
		≥5	35.80±7.90 (n=25)	43.77±4.18 (n=8)
		p	0.584	0.729
	Eğitim düzeyi	Okuma-yazma yok	35.57±6.67 (n=23)	44.82±3.66 (n=6)
		İlkokul	37.62±6.71 (n=25)	43.81±3.69 (n=10)
		Orta okul ve üzeri	35.55±8.67 (n=10)	44.34±4.43 (n=9)
		p	0.550	0.883

CFF değişkeni için kesim noktası belirlenirken ROC analizinden yararlanıldı ve kesim noktası 39 Hz olarak belirlendi ($p<0,001$; AUC=0,852; Sensitivite= 70,69% (95% CI 57,3-81,9); Spesifite=92,00% (95% CI 74,00-99,00)). (Grafik 1)

Grafik 1. CFF kesim noktası



5. TARTIŞMA

CFF, tahminen 50 yıl kadar önce psikoaktif ilaçların sağlıklı gönüllülerde etkilerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmış ve son zamanlarda karaciğer sirozu hastalarında minimal hepatik ensefalopatinin saptanmasında önemi gösterilmiştir. Testin eğitimsel faktörlerden etkilenmemesi, ekonomik ve aynı zamanda yönetiminin kolay ve hızlı olması “ideal” bir değerlendirme aracı olmasını sağlar. Ayrıca, nispeten az eğitilmiş personel tarafından kolaylıkla uygulanabilir. Sonuç olarak, şu anda psikometrik araştırmalarda en popüler tekniklerden biridir. CFF artan ve azalan eşik olarak iki farklı şekilde ölçülebilir. Artan eşik, titremenin durduğu görüne kadar bir ışık kaynağının frekansını arttırmayı içerir. Azalan eşikte ise ışığın frekansı, titremenin başlaması görüne kadar yüksek bir seviyeden düşürülür. Sonuç olarak, artan ve azalan eşiklerin ortalaması alınır. Daha önce yapılan bir çalışmada, AH tanılı hastalarda CFF'nin kontrollere kıyasla anlamlı olarak bozulmuş olduğu gösterilmiştir. (44) Ek olarak, AH tanılı hastalarda azalan eşik değerleri belirgin şekilde daha düşük olarak saptanmış ve bunun da AH'nın karakteristik bir özelliği olabileceği ifade edilmiştir. Bu yüzden biz çalışmamızda, AH ve kontrol grubunda CFF'in azalan eşik değerlerini hesapladık. AH grubunda ortalama CFF değerleri kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla, 36.44 ± 7.00 , 44.24 ± 3.8 , $p < 0.001$). Her iki gruptaki bireyler yaş, cinsiyet, kullandığı ilaç sayısı, eğitim düzeyi ve temel yaşam alışkanlıklarına göre homojen dağılmıştı. Ve bu faktörler ile CFF skoru arasında bir ilişki yoktu ($p > 0.05$). AH grubunun standartize minimal test skoru kontrol grubundan anlamlı derecede düşük idi (sırasıyla, 18.05 ± 5.25 , 25.96 ± 2.85 , $p < 0.001$). SMMT skoru CFF ortalaması ile pozitif olarak korele idi ($p < 0.001$, $r = 0.459$). Aynı zamanda çalışmaya alınan Alzheimer hastaları da erken ve orta evre olarak iki gruba ayrıldı. 34 hasta erken evre, 24 hasta ise orta evre idi. 3 grup karşılıklı değerlendirildikçe kontrol grubu ile erken evre AH grubu ve orta evre AH grubunun ortalama CFF değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla, 44.24 ± 3.82 , 37.93 ± 7.33 , 44.24 ± 3.82 , $p < 0.001$). Hastalık evresi arttıkça CFF skorunda azalma vardı. SMMT ve CFF ilişkisi dışında çalışmamızda bazı önemli bulgular da saptandı. CFF ve LBYA arasında pozitif korelasyon vardı. AH grubunda baldır çapı, el gücü kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü. Aynı ilişki LBYA indeksi için de söz konusu idi. Bu da, daha önce yapılan çalışmalarda gibi sarkopeni ve günlük temel yaşam aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır(45). Diğer bir bulgu

kullanılan ilaç sayısı ile düşme sayısı arasındaki ilişki idi. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça düşme sayısı da artıyor ($p=0.010$, $r=0.588$). Yapılan bir çok çalışmada polifarmasi ile düşme arasındaki ilişki gösterilmiştir(46,47). Çalışmamızda ROC analizi yapılarak CFF değişkeni için kesim noktası hesaplandı. Kesim noktası, 70,69% duyarlılık ve 92,00% özgüllükle 39 Hz olarak belirlendi ($p<0,001$). Daha önce dünya literatüründe Alzheimer hastalığında CFF için kesim noktası belirlenmemiştir. Sadece İspanyada yapılan bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda $CFF<38$ Hz anormal olarak kabul edilmiştir (48). Benzer şekilde karaciğer sirozlu diğer çalışmalarda da minimal hepatik ensefalopatide CFF için kesim değeri 39 Hz olarak kabul edilmiştir (49).

CFF testi şu anda psikofarmakolojik araştırmalarda en popüler tekniklerden biridir. Bizim çalışmamızda sonuçlar, sağlıklı yaşlı bireylerde CFF puanlarının normal dağıldığını ve yaş arttıkça anlamlı bir şekilde değişmediğini göstermektedir. Testin uygulanabilmesi için asgari eğitim gerekmesi ve nispeten hızlı ve yönetiminin kolay olması testin diğer avantajlarıdır. Ayrıca, CFF testi AH gelişme riski yüksek olan hastaları daha düzenli olarak izlemek için de kullanılabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak araştırmamızda AH ve sağlıklı grubun CFF değerleri arasında anlamlı farklılık saptadık. Alzheimer hastalığının erken dönemde teşhis edilmesinde CFF testi önemli rol oynayabilir. Çalışmamız, literatürde Alzheimer hastalığında CFF için kesim noktası değeri veren ilk ve tek çalışmadır. Testin önemli özellikleri uygulanabilirliğinin basit ve pratik olması, invaziv olmaması, maliyetinin düşük olması, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre farklılık göstermemesidir. Öykü ve klinik bulguları göz önüne alınarak Alzheimer hastalığı düşünülen hastalarda CFF testi önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Aynı zamanda klinik ve diğer bilgilerle birleştirildiğinde, olası herhangi bir klinik faydayı en üst düzeye çıkarmak maksadıyla hastalara bir antedemans ilacına erken veya muhtemelen preklinal bir aşamada başlatma kararını bildirmede yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Işık AT. Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı. İstanbul:Som Kitap; 2012.
2. Gandy S, DeKosky ST. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu Rev Med* 2013; 64:367.
3. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (Accessed on October 30, 2015).
4. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008;23(1):67-76.
5. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43:600.
6. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013; 80:1778.
7. Masliah E, Terry RD, Mallory M, et al. Diffuse plaques do not accentuate synapse loss in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1990; 137:1293.
8. Masliah E, Mallory M, Deerinck T, et al. Re-evaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:619.
9. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30:572.
10. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239.
11. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006; 112:389.
12. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30:637.
13. Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, et al. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype. *Arch Neurol* 2006; 63:370.

14. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81(2):741-66.
15. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2):195-203.
16. Guo JL, Lee VM. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *J Biol Chem* 2011; 286:15317.
17. Godyń J, Jończyk J, Panek D, Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol Rep* 2016;68(1): 127-38.
18. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med* 2011; 3:89ra57.
19. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S13.
20. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA* 2017; 317:1443.
21. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13:788.
22. Gürvit Hİ. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı Ve Alzheimer Dışı Demanslar 2010
23. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123 Pt 3:484.
24. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11:868.
25. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology* 2012; 79:80
26. Adak S, Illouz K, Gorman W, et al. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63:108.

27. Nourhashémi F, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. A 2-year follow-up of 233 very mild (CDR 0.5) Alzheimer's disease patients (REAL.FR cohort). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:460.
28. Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the minimental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:231.
29. Bernick C, Cummings J, Raman R, et al. Age and rate of cognitive decline in Alzheimer disease: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 2012; 69:901.
30. Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry* 2015
31. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:263.
32. Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
33. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143.
34. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16:427.
35. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006; 66:236.
36. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology* 2007; 69:1521.
37. Duara R, Grady C, Haxby J, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36:879.
38. Hu WT, Wang Z, Lee VM, et al. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLN and AD. *Neurology* 2010;75:881.

39. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLT. *Neurology* 2011; 77:2034.
40. Xia C, Makaretz SJ, Caso C, et al. Association of In Vivo [18F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2017; 74:427.
41. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:263.
42. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239.
43. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18:S1.
44. Curran S, Wattis J. Critical Flicker Fusion Threshold: A Potentially Useful Measure for the Early Detection of Alzheimer's Disease *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 15, 103±112 (2000)
45. SV Rocha, SS dos Santos, LRC Vasconcelos, CA dos Santos. Strength and ability to implement the activities of daily living in elderly resident in rural areas. *Colomb Med(Cali)*. 2016 Jul-Sep; 47(3); 167-171.
46. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017 Oct 16;7(10):e016358.
47. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: Balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med*. 2015 Apr;127(3):330-7.
48. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
49. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease. Mette Munk Lauridsen & Peter Jepsen & Hendrik Vilstrup. *Metab Brain Dis* (2011) 26:135–13.

