

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALARINDA DAVRANIŞSAL
SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Dr. Barış AĞCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT

ZONGULDAK 2014

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALARINDA DAVRANIŞSAL
SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Dr. Barış AĞCA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT

ZONGULDAK 2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Alzheimer Hastalarında Davranışsal Semptomlar ve Klinik Bulgularla İlişkisi

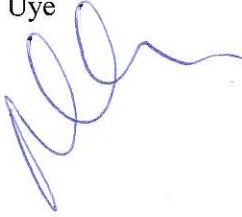
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Barış AĞCA

Tez Savunma Tarihi : 28/12/2013

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT


Prof. Dr. H. Tuğrul ATASOY
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Nida Fatma TAŞCILAR
Üye



Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT
Üye



UYGUNDUR
28/02/2014


Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaştan ve tez çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT'a

Hem mesleki hem de sosyal açıdan vizyon geliştirmemizi sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum, değerli büyüğüm, hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. H.Tuğrul ATASOY'a

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaştan değerli hocam Doç.Dr. Nida Fatma TAŞCILAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Esra ACIMAN DEMİREL'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa AÇIKGÖZ'e, Yrd. Doç. Dr. Ulufer ÇELEBİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Abidin ERDAL'a

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Doç.Dr. Ufuk EMRE'ye

Psikiyatri rotasyonum sırasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nuray ATASOY, Doç. Dr. Levent ATİK, Yrd. Doç. Dr. Özge SARAÇLI'ya

Birlikte çalışma ve tanıma fırsatı bulduğum tüm asistan doktor, hemşire, teknisyen, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Rotasyonum sırasındaki katkılarından dolayı hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

ENMG, EEG laboratuvarımızda beraber çalışmaktan keyif aldığım ve tez çalışmam sırasında emeğini esirgemeyen değerli dostum Yüksel ISLAK ve Elif KILIÇARSLAN'a

İstatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Çağatay BÜYÜKUYSAL'a

Desteklerini her zaman hissettiğim, hep yanımda olan sevgili babacığım, anneciğim, ailem ve yeğenim H.Onuralp'e teşekkür ederim.

Babam'a ithafen...

Dr. Barış AĞCA

Zonguldak 2014

ÖZET

Ağca B. Alzheimer Hastalarında Davranışsal Semptomlar ve Klinik Bulgularla İlişkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşlılarda demansın önde gelen nedenlerindendir. Demans hastalarında davranışsal semptomlar en az kognitif semptomlar kadar önemlidir çünkü hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada AH'da davranışsal semptomlar detaylı olarak araştırılmış ve bu semptomlar arasında en sık ve en sorun yaratıcı davranışsal semptomlardan olan ajitasyon ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu amaçla; çalışmaya hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran DSM-IV'e ve NINCDS-DRDA göre olası AH tanısı almış 30 hasta ve kognitif açıdan sağlıklı 24 kişi dahil edilmiştir. Hastalara Kısa Mini Mental Test (KMMT), Nöropsikiyatrik Envanter (NPE), Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE), Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ), İşlevsel faaliyet anketi (İFA) testleri uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapılmış ve hemoglobin (Hb), tiroid fonksiyon testleri (TFT), vitamin B12, folik asit (FA), ferritin, üre, kreatinin, sodyum (Na) ve potasyumdan (K) oluşan metabolik parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmamızda NPE'e göre en sık gözlenen davranışsal semptom apati olarak bulunmuş bunu ajitasyon takip etmiştir. Hastalar hem NPE hem de CMAE'e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grup diye ikiye ayrılmış ve bu iki grup kendi arasında karşılaştırılmıştır. Hem NPE ajitasyon alt ölçeğine hem de CMAE'e göre daha fazla ajitasyon görülen grubun DKEÖ'e göre daha ileri evrede olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda her iki ajitasyon değerlendirme ölçeğine göre ajitasyonu fazla olan grupta hemoglobin değeri düşük bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunun EEG bulguları ile ajitasyonu yüksek ve düşük olan gruplar arasında EEG bulguları açısından farklılık gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada davranışsal semptomların hastalık ilerledikçe daha fazla görüldüğü, hasta ve bakıcı yükü üzerinde olumsuz etkisi olan ajitasyonun düşük hemoglobin düzeyi gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Kontrole gelen ve

ajitasyon şikayeti ön planda olan hastaların bu açıdan kontrol edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı, davranışsal semptomlar, ajitasyon, EEG, anemi.

ABSTRACT

Agca B. Behavioral Symptoms in Alzheimer's Patients and Its Relationship with Clinical Findings. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurology Thesis, Zonguldak, 2014.

Alzheimer's Disease (AD) is one of the leading causes of dementia in elderly population. Behavioral symptoms are as important as cognitive symptoms in demantia patients because they negatively affect the quality of life of patients and their relatives. In this study, behavioral symptoms in AD, especially agitation as the most frequent and troublesome behavioral symptom, were examined in detail. Thirty diagnosed AD patients, according to DSM-IV and NINCDS-DRDA, and 24 cognitively healthy individual were included to the study. In patient group, Mini-Mental State Examination MMSE, Neuropsychiatric Inventory (NPI), Cohen - Mansfield Agitation Inventory (CMAI), Clinical Dementia Rating Scale (CDR) and Functional Activities Questionnaire (FAQ) were performed. Both in control and patient group, electroencephalography (EEG) and metabolic parameters as haemoglobin (Hb), thyroid function tests (TFT), vitamin B12, folic acid (FA), ferritin, urea, creatinine, sodium (Na), potassium (K) and were evaluated. According to NPI, apathy was found to be the most frequent behavioral symptom, followed by agitation. According to NPI and CMAI, patients were divided into 2 groups as high and low level of agitation group, and these groups were compared. According to NPI agitation subscale and CMAI, the group which had high level of agitation were found to be more advenced stage according to CDR. Furthermore, the group which had high level of agitation according to both agitation rating scales, were found to have lower levels of haemoglobin. There were no significant differences on EEG findings between patient and control groups and high agitation and low agitation groups. As a result, behavioral symptoms were found to be seen more and more as the disease progresses and agitation, which has a negative effect on patients and their caregivers, was found to be related with metabolic disorders such as low hemoglobin levels. It is recommended to control these parameters in patients with agitation.

Key Words: Alzheimer's Disease, behavioral symptoms, agitation, EEG, anemia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alzheimer Hastalığı	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Risk faktörleri	6
2.1.5. Tanı kriterleri	7
2.1.6. Klinik evreleri	10
2.1.7. Alzheimer hastalığında klinik belirtiler	15
2.1.8. AH'da ayırıcı tanı.....	27
2.1.9. AH görüntüleme yöntemleri	31
2.1.10. AH' da elektrofizyolojik incelemeler	34
2.1.11. AH tedavi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Örneklem	39
3.2. Çalışma Tasarımı	39
3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçek, Form ve Ölçümler	40
3.3.1. Kısa mini mental test (KMMT)	40
3.3.2. Nöropsikiyatrik envanter (NPE)	41
3.3.3. Cohen-mansfield ajitasyon envanteri (CMAE)	41
3.3.4. Demansın klinik evrelendirilmesi ölçeği (DKEÖ)	42
3.3.5. İşlevsel faaliyet anketi (İFA).....	42

3.3.6. Elektroensefalografi (EEG).....	43
4. BULGULAR	46
4.1. Demografik Veriler	46
4.2. Hasta Grubunda Klinik Bulgular	47
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	49
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun EEG Bulgularının Karşılaştırılması	50
4.5. Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) Total İle Klinik ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki	51
4.6. NPE Alt Ölçeğine Göre Ajitasyonu Yüksek ve Düşük Olan Grubun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	52
4.7. Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanterine (CMAE) Göre Ajitasyonu Yüksek ve Düşük Olan Grubun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	54
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	85
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	85
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	86
Ek 3: Kısa Mini Mental Test	90
Ek 4: Nöropsikiyatrik Envanter (NPE),.....	94
Ek 5: Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE)	107
Ek 6: Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ)	108
Ek 7: İşlevsel Faaliyet Anketi (İFA)	109

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. AH için olası risk faktörleri (19, 31-33)	7
Tablo 2. NINCDS-ADRDA alzheimer hastalığının klinik tanı kriterleri	8
Tablo 3. DSM-IV alzheimer tipi demans için tanı kriterleri (1)	9
Tablo 4. AH' nın erken evresi (47)	12
Tablo 5. AH' nın orta evresi (47)	13
Tablo 6. AH' nın ileri evresi (47)	14
Tablo 7. AH'da psikoz kriterleri (99)	25
Tablo 8. Depresyona bağlı bilişsel kayıpla AH'na bağlı bilişsel kaybın başlıca farkları (19,109,110).	28
Tablo 9. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	40
Tablo 10. Elektroensefalografi (EEG) skorlaması	44
Tablo 11. Demografik veriler	47
Tablo 12. Hasta grubunda klinik bulgular	48
Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	49
Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa göre düzeltme sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun EEG bulgularının karşılaştırılması	51
Tablo 16. NPE Total ile klinik bulguların karşılaştırılması	52
Tablo 17. NPE ajitasyon alt ölçeğine göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun klinik bulgularının karşılaştırılması	53
Tablo 18. NPE ajitasyon alt ölçeğine göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	53
Tablo 19. CMAE'e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun klinik bulgularının karşılaştırılması	54
Tablo 20. CMAE'e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	55

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1. NPE semptomlarının görülme sıklığı	49
--	----

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	Anterior Singulat Korteks
ACh	Asetilkolin
AH	Alzheimer Hastalığı
AMD	Anormal Motor Davranış
ApoE	Apolipoprotein E
AβPP	Aβ prokürsor proteinin
AP	Amiloid Plaklar
APP	Amiloid Prekürsör Protein Geni
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
dvFTD	Frontotemporal Demansın Davranışsal Varyantı
CMAE	Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri
DKEÖ	Demansın Klinik Evrelendirme Ölçeği
DSM-IV	Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-IV
DUO	Duyusal Uyarılmış Osilasyonlar
EADC	European Alzheimer's Disease Consortium
EEG	Elektroensefalografi
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
FDG	Florodeoksiglukoz
FTLD	Frontotemporal lobar dejenerasyon
GBÖ	Global Bozulma Ölçeği
GYA	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HMPAO	Hexamethylpropyleneamineoxime
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
İFA	İşlevsel Faaliyet Anketi
KMMT	Kısa Mini Mental Test
LCD	Lewy cisimcikli demans

MKG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MKS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MTL	Medial Temporal Lob
NFY	Nörofibriller Yumaklar
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-metil-D aspartat
NPE	Nöropsikiyatrik Envanter
OFC	Orbitofrontal Kortekste
OİO	Olaya İlişkin Osilatuar
OİS	Olaya İlişkin Senkronizasyon
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PSEN	Presenilin Kodlayan Gen
PSP	Progresif Supranükleer Palsi
SORL	Sortilin İlişkili Reseptör
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TGYA	Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
VaD	Vasküler Demans
YİBB	Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH), bilinçte bozulma olmaksızın bellek yıkımı ile başlayan birden fazla kognitif alanın bozulduğu, bununla ilintili olarak eski toplumsal ve mesleki işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemenin görüldüğü, seyri açısından sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir klinik tablodur (1). AH'da erken dönemde limbik lob özellikle hipokampus tutulumu ve buna bağlı bellek ile ilişkili yakınmalar ön plandadır (2,3).

AH'nın kognitif semptomlara neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Çalışmalar göstermektedir ki emosyonel ve kognitif merkezlerin arasında kapsamlı ve karşılıklı nöronal bağlantılar bulunmaktadır ve bu durum AH'nın sadece kognitif semptomlarla değil geniş bir nöropsikiyatrik klinik ile ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4,5).

Yakın zamana dek AH ile ilgili araştırmalarda daha çok kognitif alanla ilgili kayıplara odaklanılmıştır. AH'nın tanımı ve tanısı için öncelikli olarak kognitif belirtiler ele alınmıştır. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda davranışsal ve nöropsikiyatrik belirtilerin; hem hastalığın tanımlanması, hem de altta yatan hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için kognitif belirtiler kadar önemli olduğu vurgulanmaktadır (6).

AH'da başlıca görülen davranışsal belirtiler; agresyon, amaçsız dolaşma, tekrarlayan hareketler, huzursuzluk, ajitasyon ve disinhibisyonudur. Başlıca psikiyatrik belirtiler de depresyon, anksiyete, düşünce ve algı bozukluklarıdır. Davranışsal ve nöropsikiyatrik belirtiler çoğunlukla hastalığın başlangıcından beri vardır; hatta henüz kognitif belirtiler başlamadan kişilerde depresyon ve ilgisizlik gibi psikiyatrik belirtiler görülebilir. Tüm davranışsal semptomlar içinde ajitasyon en sıkıntılı problemdir (7). Bu çalışmanın amacı; takip altında olan ya da yeni tanı alan Alzheimer hastalarında gözlemlenen davranışsal semptomları detaylı bir şekilde incelemek ve bu semptomlar ile hastalığın kognitif semptomları, fonksiyonel etkilenme, metabolik parametreler [Hemoglobin (Hb), Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT), Vitamin B12, Folik Asit (FA), Ferritin, Üre, Kreatinin, Sodyum (Na), Potasyum (K)] ve Elektroensefalografi (EEG) bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı, mesleki ve sosyal işlevselliği ciddi şekilde aksatacak düzeyde bilişsel ve davranışsal bozulma ile giden nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Yaşlı popülasyonda en sık (%60) görülen demans türüdür. ABD’de yaklaşık 4,5 milyon, tüm dünyada da 30 milyondan fazla insanı etkiler (8).

İlk Alzheimer vakası olarak bilinen Deter Auguste’de hastalığı tanımlayan Louis Alzheimer’a duygusal sıkıntı, aldatma sanrıları, aşırı kıskançlık gibi şikayetlerle getirilmiş, hastada bu bulgulara ilaveten hafıza, bellek gelişimi, görsel ve dilsel algılama ile ilişkili problemler gözlenmiştir (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyon için yaşam boyu risk %10-15’tir. Olguların %90’ında hastalık 60 yaş ve üzerinde başlar. Yaşla birlikte AH riski artar; 60 yaşında %1 olan risk sonrasında her 5 yılda iki kat artış gösterir ve 85 yaş itibarı ile yaklaşık %50 olur. Olguların %10’unda ise hastalık 60 yaşından önce başlar ve erken başlangıçlı AH olarak tanımlanır. Erken başlangıç için risk faktörleri genetik presenilin1 ve 2, Amiloid Prekürsör Protein (APP) ve Down Sendromudur (8). Batı ülkelerinde 85 yaşın üzerinde yıllık insidans %6-8, prevalansda % 24-33 olarak bildirilmiştir (10). Gelişmekte olan ülkelerdeki insidans ve prevalans çalışmaları pek iyi tanımlanmamıştır ancak demans hastalarının %60-70’inin gelişmekte olan ülkelere yaşadığı tahmin edilmektedir (11).

Türkiye’den ilk epidemiyolojik çalışma diyebileceğimiz araştırma Gürvit ve ark. (2008) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Türk popülasyonunda demans prevalansını incelemiştir. Örneklemi 70 yaş üzeri 1019 kişinin oluşturduğu çalışmalarında %20 oranında demans vakası ve %11 oranında AH vakası olduğunu göstermişlerdir (12).

Keskinoğlu ve ark. (2009) İzmir bölgesinde düşük sosyoekonomik durumu olan yaşlı popülasyonunda demans prevalansını ve risk faktörlerini incelemişlerdir.

65 yaş üzeri 204 bireyin 46'sına (% 22,9) demans tanısı konulduğunu belirtmişlerdir (13).

AH görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, tüm dünyada AH görülme sıklığının arttığı bir gerçektir. Önümüzdeki 30–40 yıl içerisinde AH olan hasta sayısının 3 katına çıkacağı tahmin edilmektedir. ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırada, yüksek maliyeti açısından değerlendirildiğinde de 3. sırada yer almaktadır (14).

Kadınlarda AH prevalansı az da olsa daha yüksektir ve bunun cinsiyete özgü daha uzun yaşama ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (15).

2.1.2. Etiyoloji

Genetik

Alzheimer hastalığında genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedirler. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalara göre, ikizlerden birinde AH belirtileri görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40'tır. Ancak diğer ikizde Alzheimer hastalığının başlaması daha uzun bir dönemden sonra olur. Bu ve buna benzer çalışmalar AH'da hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir (16).

Hastaların %40'ında aile öyküsü pozitifdir (özellikle erken başlangıçlı olanlarda). Olguların %10 kadarı erken başlangıçlıdır. Erken başlangıçla ilişkili olduğu bulunan genler; 21. kromozomun uzun kolunda bulunan APP'nin geni (Down Sendromunda da bulunan), 14. kromozomda bulunan presenilin 1'i kodlayan gen (PSEN1) (β -amiloid peptid için de olan), 1. kromozomda bulunan presenilin 2'yi kodlayan gendir (PSEN2) (β -amiloid peptid içinde olan). En sık görülen PSEN1 mutasyonudur. Genetik inceleme için gönderilenlerin %10'unda pozitifdir (17).

Geç başlangıçla ilişkili olduğu bulunan gen de 19. kromozomda bulunan APOE4'ü kodlayan gendir. Bir E4 alleli riski 3 kat artırırken, iki E4 alleli 9 kat artırır. Bunun yanısıra olguların %60'ında E4 alleli yoktur. Geç başlangıçlı AH olan ailelerde saptanan diğer bir varyasyon da 11. kromozomda bulunan Nöronal Sortilin İlişkili Reseptörü (SORL1) kodlayan genle ilgilidir. Henüz net olarak

aydınlatılmamış olmakla birlikte hastalığın gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir (18).

2.1.3. Patogenez

2.1.3.1. Nöropatoloji

Demans sendromlarına tanısal yaklaşımda, özellikle son yıllarda, klinisyenin elini güçlendiren çok çeşitli teknolojik araç-gereçler geliştirilmiş olmasına rağmen, AH'nın kesin tanısı otopsi ile konulabilmektedir. Nöron sayısında azalma, sinaptik kayıp, nörotik dentritik uzantılarda küçülme, granülovakuoler dejenerasyon, gliozis, amiloid plaklar (AP) ve nörofibriller yumaklar (NFY), giruslarda atrofi, sulkuslarda genişleşme yaygın olarak karşılaşılan bulgulardır. Ancak demansı çağrıştıran yakınma veya bulgusu olmayan, kognitif açıdan tamamen normal yaşlı bireylerle, AH dışı nörodejeneratif sendromların çoğunda AP ve NFY görülebileceğini belirtmelidir (19).

Amiloid Plaklar: Geniş olarak A β peptidin amiloid filament ya da nonfilamentöz formundan oluşan ekstrasellüler proteinöz depositlerdir. A β peptidi, bir ucu hücre dışında diğeri hücre içinde olmak üzere hücre zarını enlemesine geçen A β prokürsor proteinin (A β PP) çözünür olmayan parçalarıdır. A β PP'nin işlevi yeterince bilinmemektedir. A β PP metabolizması α , β , γ sekretaz olmak üzere üç enzim tarafından gerçekleştirilir. α -sekretazlar A β peptidini orta noktalarından keserler ve böylece hücre dışında, çözünebilir olan Amiloid Prekürsör Protein Geni (APP) parçası ortaya çıkarırlar. β ve γ sekretazlar tarafından ortaya çıkan ürünler ise çözünürlüğü olmayan, amiloid plakların oluşumunda rol oynayan hücre dışı parçalardır (19,20).

Amiloid plakların, içerdikleri A β peptidinin yapısı ve toksisite potansiyeline göre bazı türleri vardır; diffüz, kompakt ve nöritik plak. Diffüz plaklar, toksik etkisi çok sınırlı olan ya da olmayan plaklardır. Pre-amiloid plaklar olarak kabul edilirler ve demansı olmayan yaşlı bireylerde sıklıkla bulunurlar. Diffüz plaklar çeşitli nedenlerle (inflamasyon, serbest radikallerin etkisi, oksidatif stres vs.) kompakt plaklara dönüşebilirler. Kompakt plaklar toksik etkilidir ve nöron dejenerasyonuna yol açarlar. Nöritik plaklar, dejenere olmuş A β peptid içeren dendrit ve akson

parçalarından oluşan ve çoğu nörofibriller yumak içeren oluşumlardır. Hem kompakt hem de nöritik plaklar AH'lı hastalarda yaygın olarak bulunur. Toksik olup olmama potansiyeline bakılmaksızın, plaklar, serebral korteksin limbik yapılarından çok neokortikal bölgelerinde yerleşme eğilimindedirler. Bir başka önemli bulgu da, AH ile ilgili genetik mutasyonların tümünün amiloid plak oluşumu mekanizmaları ile ilintili olmasıdır (19,21,22).

Nörofibriller Yumaklar (NFY): Nöronal inklüzyonlar büyük oranda hiperfosforile tau proteinlerinin filamentöz agregatlarından meydana gelir. Tau, mikrotübüllere bağlıdır ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda, hücre iskeletinin bütünlüğünün korunmasında, aksonal transportta önemli rol oynar. AH sürecinde tau, haddinden fazla fosforile olur ve mikrotübüllere bağlanma kapasitesi azalır. Bağlanmayan tau proteini, çift sarmallı lifler halinde hücre içine çökerek NFY'ları oluştururlar. Akson ve dendritik çıkıntılarda bulunan NFY'lar nöropil iplikler olarak adlandırılırlar. Bu lezyonlarda amiloid plaklar da yer aldığından nöritik plak ortaya çıkmış olur. Hücre içi oluşumlar olan NFY'lar hücre içine artık sığmayacak derecede biriktiğinde hücreyi parçalarlar ve hücre dışına yayılırlar. Bunlara hayalet yumak adı verilir (19,21).

Amiloid plaklarda olduğu gibi NFY'ların dağılım özelliklerinin kendine özgü tarzı vardır. Bu tarz, aynı zamanda, normal yaşlılıktan AH sürecine geçişi ve hastalığın klinik olarak erken evreden ileri evreye doğru nasıl evrildiğini de yansıtmaktadır. Aynı yaşta fakat demansı olan bir bireyde NFY sayısı daima artmıştır. NFY'ların ilk görüldükleri yer entorihinal-transentorihinal korteks bölgesidir. Zamanla hipokampus, amigdala, parahipokampal girus, inferior temporal girus, fusiform girus, posterior paryetal ve prefrontal korteksler ile en nihayet primer motor-duysal alanlar ekseninde yayılırlar (19).

Mesulam, klinik verileri bilinen 100'den fazla olgunun otopsi bulgularından hareketle NFY'ların zamanda ve mekânda dağılım özelliklerine göre AH'nı düşük limbik, yüksek limbik, düşük neokortikal ve yüksek neokortikal olarak evrelere ayırmıştır (19).

2.1.3.2. Nörobiyokimyasal değişiklikler

Birçok nörokimyasal anormallikler, özellikle hastalık ilerlediğinde, otopsilerde ve AH'daki işlevsel nörogörüntülemelerde gösterilmiştir. Hastalık geç dönemde, bu anormallikler asetilkolin (ACh), norepinefrin, serotonin, dopamin, GABA, glutamat, kortikotropin-salıcı hormon ve somatostatindeki yetersizlikleri içerir. Bu nörotransmitterler içinde klinik tablo ile ilişkisi en yüksek olan asetilkolindir. Asetikolin bellek ve dikkat devrelerinin sağlıklı işleminde önemli olan bir nörotransmitterdir (23-25). Beynin asetilkolinerjik innervasyonu bazal önbeyin bölgesinde kümelenmiş nöron grupları tarafından sağlanmaktadır. AH sürecinde tüm kolinerjik çekirdekler etkilenmişse de patolojinin en belirgin olduğu yer Meynert'in bazal çekirdekleridir. AH sürecinde zihinsel işlev bozukluğu ile kolinerjik innervasyon kaybı, aşağı yukarı, paralel seyrederek. Kolinerjik innervasyon azaldıkça zihinsel bozukluk derinleşir. Kortikal kolinerjik kayıp, nöropatolojik lezyonların dağılım tarzını andırır; tüm hastalık seyri boyunca limbik ve paralimbik bölgeler kolinerjik innervasyon kaybından en erken ve en belirgin derecede etkilenen yapılardır. Primer duysal-motor alanların kolinerjik kaybı çok geri plandadır (26).

AH'da, beynin serotonerjik innervasyonunu sağlayan dorsal rafe çekirdeğinde, noradrenerjik innervasyonunu sağlayan lokus seruleus çekirdeğinde ve dopaminerjik innervasyonunu sağlayan substantia nigra çekirdeğinde etkilenme görülmektedir. Dolayısıyla bu nörotransmitterlerinde düzeylerinde azalma görülmektedir. Bu nörotransmitter eksiklikleri, zihinsel işlev bozukluğundan çok psikiyatrik belirtiler (serotonin ve noradrenalin) ile geç dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtilerden sorumludurlar (27).

2.1.4. Risk faktörleri

AH için risk faktörleri arasında birçok faktör sayılmakta ancak yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü bulunmamaktadır (19,28,29).

Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulduğunu araştıran Oregon Brain Aging çalışmasında yaş, hipokampal volüm, eğitim seviyesi, mantıksal düşünme kapasitesi, ApoE ε4 alleli homozigot taşıyıcılığının, kognitif kapasite üzerine etkili olduğu saptanmıştır (30).

Tablo 1. AH için olası risk faktörleri (19, 31-33)

İleri yaş	Miyokard infarktüsü
Aile hikayesi	Homosistein
ApoE ε4 alleli	Vitamin B12 eksikliği
Down Sendromu	Dislipidemiler
Düşük eğitim seviyesi	Hipotiroidizm
Sık kafa travması	İnfeksiyonlar
Kadın cinsiyet	Serum demir yüksekliği
Nörotoksinler, sigara, alkol	Ferritin yüksekliği
Serebrovasküler hastalık	C-reaktif protein yüksekliği
Hipertansiyon	Folat eksikliği
Diabetes Mellitus	Menopoz

2.1.5. Tam kriterleri

AH'nın klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde kullanılan NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ve DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) kriterlerinin her ikisi de bir takım nüanslarına karşın özetle aşağıdaki koşulların doldurulmasını AH'na özgü tipik sendromun tanısı için zorunlu tutmaktadırlar.

Tablo 2. NINCDS-ADRDA alzheimer hastalığının klinik tanı kriterleri (34)

I. Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir: · Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu; · İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma; · Bilinç bozukluğu yok; · Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra; · Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyine ait başka bir hastalık yok.
II. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir: · Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma; · Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme; · Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa); · Laboratuarda: - Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, - EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler, - BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.
III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır: · Hastalığın seyrinde platolar; · Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular; · Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar; · Hastalığın ileri evresinde nöbetler; · Yaş için normal BT.
IV. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır: · İnme tarzında ani başlangıç; · Hemiparezi, duyuşsal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması; · Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;
V. Mümkün Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır: · Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir; · Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir; · Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.
VI. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır: · Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri; · Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Tablo 3. DSM-IV alzheimer tipi demans için tanı kriterleri (1)

A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir: 1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması) 2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri: a. Afazi (dil bozukluğu) b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma) c. Agnozi (duyusal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük) d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama) B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir. C. Aşama aşama başlar ve sürekli kognitif bir düşme görülür. D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir: 1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü) 2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu) 3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır. F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir. Klinik açıdan belirgin bir davranışsal bozukluk olup olmadığına göre kodlayınız: Davranışsal bozukluk olmayan: Kognitif bozukluğa klinik açıdan belirgin bir davranışsal bozukluk eşlik etmiyorsa Davranışsal bozukluk olan: Kognitif bozukluğa klinik açıdan belirgin bir davranışsal bozukluk eşlik ediyorsa (ör: yolu şaşırarak gezinip durma, ajitasyon) Alt tipi belirleyiniz: Erken Başlangıçlı: Başlangıcı 65 yaş ve altında ise Geç Başlangıçlı: Başlangıcı 65 yaş üzerindeyse
--

2.1.6. Klinik evreleri

Alzheimer Hastalığının öncesi demans evreleri normal yaşlanmadan, ‘Yaşla İlintili Bellek Bozukluğu (YİBB)’, ‘Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)’, demansa kadar uzandığı belirtilirdi. 2011’de ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri’nin bir birimi olan Alzheimer Birliği ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü tarafından AH’nin tanısı için geliştirilen yeni kriterler ve rehberlere göre;

- 1) Preklinik (preemptomatik) AH;
- 2) AH’ye bağlı Hafif Kognitif Bozukluk (HKB);
- 3) AH’ye bağlı demans şeklinde 3 AH basamağı tanımlanmıştır (35-38)

1) Preklinik (preemptomatik) AH: Bellek, düşünce ve davranıştaki değişiklikler hastalar ya da klinisyenler tarafından fark edilmeden yıllar önce, beyinde bazı ölçülebilir biyoişaretleyicilerdeki değişiklikler ile ilgili kanıtlar sonucunda tanımlanan yeni bir basamaktır. Bu basamak için şimdilik klinisyenler tarafından kullanılabilecek tanısal kriterler oluşturulmaktan ziyade; yeni çalışmaların gerekliliği belirtilmiştir (38).

2) AH’ye bağlı Hafif Kognitif Bozukluk (HKB): Bu evrede bellek ve düşüncede fark edilebilir hafif değişimler başlamıştır ve mental durum testinde bunlar saptanabilir; ancak bu değişiklikler kişinin günlük yaşamını etkileyecek düzeyde değildir (37).

3) AH’ye bağlı demans: Bu evrede görülen bellek, düşünme ve davranış bozuklukları kişinin günlük yaşamında bağımsız yaşama yetisini azaltmıştır. Bu evre için hazırlanmış rehberde tüm nedenlerden kaynaklanan demans ve özellikle de AH için tanı kriterleri güncellenmiş ve tanımlanmıştır (36).

AH ilerleyici bir hastalıktır. Tanı konduktan sonra beklenen yaşam uzunluğu 8-10 yıldır (1-20 yıl arasında değişebilir) (8). İlerleyici paterni nedeniyle klinisyenler tarafından pratikte kolaylık sağlaması için hastalık evrelere ayrılır. Pratik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan evreleme sistemlerinden biri Reisberg ve ark. (1988) tarafından geliştirilen Global Bozulma Ölçeği (GBÖ)’dir. Bu ölçeğe göre AH yedi evreye ayrılır. GBÖ 1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık

gelirken, GBÖ 2 YİBB'na, GBÖ 3 HKB'a; GBÖ 4-5-6-7 ise sırasıyla hafif, orta, ağır ve çok ağır evre anlamına gelir (39).

Diğer ölçek de Hughes ve ark. (1982) tarafından Alzheimer hastalarında işlevsel yıkımı değerlendirmek amacıyla geliştirilen Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ)'dir. Bu ölçekte hastalar 4 evreye göre değerlendirilir: 0 (hiç yıkım yok), 0,5 (hafif kognitif yetmezlik), 1 (hafif demans), 2 (orta düzeyde demans), 3 (ciddi demans) (40). Ayrıca Kısa Mini Mental Test (KMMT) puanına göre de 20-26, 10-19, 0-9 ve olan hastalar sırasıyla erken ya da hafif evre, orta ve ileri evre kabul edilir.

1. Erken Evre (Hafif) Alzheimer Hastalığı

DKEÖ-1; GBÖ 4; KMMT: 26-20: Hastalık sinsi başlangıçlıdır. Hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz bir kognitif bozukluk yıllarca ilerler; sıklıkla hastalığın başlangıç zamanı kesin olarak söylenemez. Erken evrede en dikkat çeken belirti bellek problemleridir. Hafızaya kısa süreli bilgileri kaydetme gücü vardır. Yakın geçmişte olan olaylar ve konuşulanlar hatırlanamaz. Kişi sorduğu soruları tekrar tekrar sorar, yeni tanıştığı kişilerin isimlerini hatırlayamaz, eşyaları koyduğu yeri unuttur. Uzun süreli bellek ise genellikle etkilenmemiştir. Unutkanlık arttıkça diğer kognitif aktivitelerdeki bozulma belirtileri belirginleşir. Hafif hafif başlayan yer ve zaman yönelim kusurları nedeniyle hasta iyi bildiği yerleri bulmak için bile yönlendirmelere veya tarihi söyleyebilmek için bazı hatırlatmalara ihtiyaç duyar. Dil yeteneğindeki bozulmalar daha çok kelime bulma gücü, objelerin adını hatırlayamama, duraklayarak konuşma, oral veya yazılı ifadenin azalması şeklinde kendini gösterir. Düşünce somutlaşma eğilimindedir. Yargılama ve problem çözme yetisinde bozulmalar; para hesabı yapmada aksaklıklar uygunsuz mali kararlar alınmasına ve yanlış hesaplamalar yapılmasına neden olur (41-43).

Hüzün hali, hastalığı inkâr, umursamazlık hali ve sinirlilik bu evrede görülen belirtilerdendir (41). Hastaların çevreye karşı ilgisi azalmıştır; ancak sosyal ilişkilerini bağımsız olarak sürdürebilirler. Hasta daha "sakin" veya içine kapalı bir duruma gelebilir (44). Nörolojik fonksiyonlar genellikle normaldir, psikiyatrik belirtiler görülebilir (45).

Bazı olgularda depresyon belirtileri vardır ama keder ifadesi gibi affektif belirtilerden ziyade isteksizlik gibi motivasyonel belirtilerle kendisini gösterir. Uyku kalitesinde, cinsel ilgide ve iştahda da bozulmalar başlar (46).

Tablo 4. AH' nin erken evresi (47)

Kognitif yetilerde bozukluk	Fonksiyonlarda bozukluk	Psikiyatrik belirtiler
• Hatırlama	• İş	• Apati
• Sözcük bulma	• Para	• İç kapanma
• Problem çözme	• Ev işi	• Depresyon
• Yargılama	• Konuşma – yazma	• İritabilite
• Hesaplama	• Hobiler	• Uyku bozukluğu
	• Günlük işlevsellik	

Bu evrede günlük yaşam aktivitelerinden kişisel bakımla ilgili olanlar (örn; giyinme, yıkanma, kendine çekidüzen verme ve tuvalet) yardıma ihtiyaç duyulmadan yerine getirilebilir. Yaratıcılık gerektirmeyen tekdüze işler (araba kullanma, yemek yapma, oy verme, arkadaşları ve ailesi ile sosyal aktivitelerde bulunma) de genelde sürdürülebilir, ancak giderek verimlilik düşmeye başlar. Alet kullanma, eşyaların yerini bulma, mali konular, ev bakımı ve karmaşık ev işleri gibi konularda zorlanmalar başlar (41,46).

Sonuç olarak, hafif kısa dönem hafıza bozukluğu, kelime bulma güçlükleri, tekrarlayan soru sormalar, hobi ve diğer ilgi alanlarında kayıplar, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma başlıca özelliklerdir; iş ya da toplumsal etkinlikler gibi alanlarda önemli derecede bozulma olsa da hastanın kişisel bakımı yeterlidir, kısmen bağımsız yaşamını sürdürebilir (8).

2. Orta Evre Alzheimer Hastalığı

DKEÖ –2; GBÖ 5; KMMT: 19–10: Tipik olarak hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı hale gelir. Genelde nörolojik kusur yoktur ancak kognitif yetilerde bozulma daha dikkat çekicidir (45).

Bu evrede yeni öğrenilen bilgiler hızlıca unutulur. Eski olaylar hatırlanabilse de sıklıkla belirgin kusurlar saptanır. Örneğin hastalar yıllar önce ölmüş birinden sanki halen yaşıyormuş gibi bahsedebilir. Yaşayan akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir. İyi bildiği çevrede bile kaybolabilir. Anlama, okuma ve yazma giderek kötüleşir. Muhakeme etme, problem çözme ve yönelim belirgin derecede bozulmuştur. Katastrofik reaksiyonlar görülebilir (45,46).

Tablo 5. AH' nin orta evresi (47)

Kognitif yetilerde bozukluk	Fonksiyonlarda bozukluk	Psikiyatrik belirtiler
• Yakın bellek (uzak bellek normal)	• GYA kayıpları	• Hezeyan
• Dil	• Kaybolma	• Depresyon
• İçgörü	• Kaybetme	• Ajitasyon
• Oryantasyon	• Giyinme güçlüğü	• Uykusuzluk
• Vizyo-spasyal yetiler	• Hijyen güçlüğü	• Amaçsız dolaşma

Bu evrede ev dışındaki bağımsızlık yitirilmiştir. Yalnız dışarı çıkamaz, çıksa da yolunu bulamaz. Bazen evdeki odaları da karıştırdığı olur. Karmaşık aktiviteler terk edilmiştir. Yardım olmadan uygun giysileri seçemez ve doğru sırada giyinemez. Özbakımını yarımsız yapamaz. Hastalık ilerledikçe açlık hissi bozulur dolayısıyla gıdalara ilgi azalır. Öğünleri unutma, sıvı tüketmeme, çatal-kaşık kullanamama gibi durumlarla karşılaşılır (41,44). Davranışsal belirtiler de bu evrede sık görülür. Ajitasyon, huzursuzluk (yerinde duramama dahil), gece gündüz farkındalığının bozulması, uyku bozuklukları, sözlü ve fiziki saldırganlıklar, aşırı şüphecilik, hezeyanlar (örn: koyduğu yeri hatırlayamadığı nesnenin çalındığı gibi yanlış inanışlar) ve halüsinasyonlar hasta yakınları için sıkıntı vericidir. Perseverasyon, dikkatte azalma, anomi, konfabulasyon ve soyut düşüncenin somutlaştırılma eğilimi gibi bulgular görülebilir (41,44).

Sonuç olarak, bilişsel bozulmanın ilerlemesi, afazi, disekzekütif sendrom, bozulmuş temel günlük yaşam aktiviteleri başlıca özelliklerdir. Artık bağımlı olmadan yaşayabilmekte güçlük çekerler, yardım ve yönlendirilme gereklidir (8).

3. İleri Evre AH

DKEÖ-3; GBÖ 6-7; KMMT: 9-0: Bu evrede hastalar neredeyse tamamen bakıcısına bağımlı hale gelir. Sadece bellek parçacıkları kalmıştır. Zaman, yer ve kişi yöneliminde ileri derecede kayıp vardır. Aile bireylerini emosyonel olarak tanımlayabilir ama kimliğin kesin olarak belirlenmesi (yani akrabalık derecesi ve isimler) mümkün değildir. Konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklinde kısıtlanır ve hastanın anlaması sadece basit sözcüklerle sınırlı kalır. Kullandığı kelimeler anlaşılmasız hale gelir (41,44).

Kişisel bakımda ileri derecede bozulma vardır. Giyinmek, yıkanmak, yemek yemek gibi temel günlük yaşam aktiviteleri için bile yardım gerekir. Kendi evinde odaları karıştırır. Amaçsız tekrarlayıcı hareketler ve şiddet uygulama görülebilir. Bu evrede sorun yaratan davranışlar (örn: çılgılık atma) halen görülebilse de hastanın kişiliğinin tüm diğer özellikleri gibi zamanla kaybolur. Üriner ve fekal inkontinans mevcuttur. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Demans ilerledikçe yemek yemek bazı kişiler için büyük bir problem haline dönüşebilir. Terminal döneme yaklaştıkça ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve düşmeler gibi motor komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Tablo 6. AH' nın ileri evresi (47)

Kognitif yetilerde bozukluk	Fonksiyonlarda bozukluk	Psikiyatrik belirtiler
• Bellek	• Temel GYA kayıpları	• Hezeyan
• Dikkat	• Giyinme	• Ajitasyon
• Apraksi	• Özbakım	• Uykusuzluk
• Dil (basit sözcükler, mutizm)	• Yıkanma	
	• Yemek yeme	
	• İdrar, dışkı kontrolü	
	• Yürüme	
	• Motor yavaşlama	

Çok ileri evrede (GBÖ:7): Hasta yatağa bağlı hale gelir, konuşma yoktur, uyku düzeni tamamen bozulmuştur, temel psikomotor yetilerini kaybetmiştir. Bakımın zorlaşması ve hareket azlığı nedeniyle hasta infeksiyon hastalıklarına karşı daha dayanıksız bir hale gelebilir. Hastalar ileri evreye ilerledikten ortalama 2–4 yıl sonra kaybedilir (41). Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur (46).

2.1.7. Alzheimer hastalığında klinik belirtiler

Hastalık çoğunlukla altıncı, yedinci dekada başlar ve belirtiler sinsi bir seyir gösterir. İlk yakınmalar genellikle unutkanlıktır; yavaş yavaş diğer kognitif alanlar tutulur. Hastalığın erken evrelerinde selim unutkanlık sanılabilir; AH'nı tanımak zor olabilir. Hastalık ilerledikçe kişinin duygu ve düşünme biçimlerinde farklılaşma, önceki işlevsellik ve bağımsız yaşama kapasitesinde düşme ile dikkati çeker (41).

2.1.7.1. Kognitif belirtiler

Erken kognitif bozulmalar bilginin kaydedilme sorununa ikincil ortaya çıkan kısa dönem bellek bozukluklarıdır (8). Hastalar öğrenme yeteneğini kaybederler. Hipokampusla ilgili olan epizodik belleğin kaybı başlıca özelliştir. Hastalar ilk dönemlerde eşyalarını nereye koyduklarını hatırlayamama, sordukları soruları tekrar sorma, bir amaç için gittikleri yere ne için gittiklerini unutma gibi hafif unutkanlıktan yakınır. Ya da yakınları bu durumları gözlemlerler. Daha çok sistemli hatırlamada sorunlar görülür. Hastaya ipucu ya da seçenekler verildiğinde hatırlaması kolaylaşır. Zamanla geri çağırma da etkilenmeye başlar. İlk dönemlerde erken yaşantılarla ilgili ve emosyonel yükü fazla olan yakın zaman olayları hatırlanır. Hastalık ilerledikçe semantik bellek ve uzun dönem bellekte de bozulmalar olur (48).

Kişi, yer ve zaman yönelimi de hastalığın seyri boyunca ilerleyici bir şekilde etkilenir. Yönelim bellek açısından da önemli bir yer tutar. Ancak yönelim bozukluğu ne kadar şiddetli olursa olsun hastaların bilinç düzeylerinde bozukluk görülmez (49).

Görsele-mekansal işlevlerde de bozulma görülür. Üçüncü boyutu anlama kusuru; önce yabancı mekanlar, giderek bildik mekanlarda kaybolma; evin içinde odaları karıştırma şeklinde görülür (46).

Afazi: Alzheimer hastalarında sık rastlanan bir bozukluktur. Erken dönemde dil bozukluğu; adlandırma güçlüğü, kelime bulma güçlüğü (leksikal anomni) şeklinde başlayıp (8) zamanla AH'da daha sık görülen anlamanın da bozulduğu bir akıcı afaziye, ya da Primer Progresif Afazide (PPA) daha sık olan gramer yapısının bozulduğu bir tutuk afaziye dönüşebilir (46). Genellikle tekrar etme ve ifade etme sorunları şeklinde görülür. Hastalık ilerledikçe mutizm boyutuna ulaşabilir (8).

Apraksi: Motor sistem sağlam olmasına rağmen motor fonksiyonların yerine getirilememesidir. Bu fonksiyonlar daha çok sonradan öğrenilen, pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketlerdir. Örneğin bu hastalar saçını taramakta, traş olmakta, düğmelerini iliklemede, telefon/kumanda gibi aletler kullanmada vb. hareketlerde güçlükler yaşarlar. Erken dönemlerde hastanın teknik ya da yeni öğrenilmiş bilgi gerektiren karmaşık becerileri bozulur. Hastalık ilerledikçe hastaların giysilerini belli bir sırada giyemediği, çatal kaşıkla yemek bile yiyemediği gözlemlenir. Apraksi sol parietal lob disfonksiyonu ile ilişkilendirilir (48).

Agnozi: Duyusal sistem sağlam olmasına rağmen nesneleri, yüzleri tanıyamamadır. Mekanda bir nesnenin, diğer nesnelere göre pozisyonunun belirlenmesi bozulabilir (46). Alzheimer hastalarında yürütücü işlevlerde bozulma temel özelliklerden biridir. Bu alandaki bozukluklar nedeniyle hastalar zihinsel esnekliklerini kaybetme eğilimindedir. Hastanın soyut kavramları anlama ve kullanma becerisi bozulur, somut düşünme eğilimindedir. Dahası problem çözme, mantıklı çıkarımlar yapma, karar verme ve yargılama yetilerinde belirgin bozulmalar görülür. Kendi hastalığına ait içgörüsü bozulur. Hastalığını ve ilaçlarını kullanmayı reddedebilir. Günlük, mali ve mesleki sorunları çözmede yetersiz kalır. Bireysel ve toplumsal sorunlar üzerine akıl yürütmekte zorlanır; sosyal kural ve ilişkilerle sorunlar yaşayabilirler. Dürtü kontrolü azalabilir. Dili kabalaşabilir, uygunsuz şakalar yapabilir, genel görünüm ve hijyenini ihmal edebilir (46,49).

2.1.7.2. Günlük yaşam aktiviteleri (GYA)

Kognitif bozukluk (yürütücü fonksiyon ve bellek bozukluğu, apraksi, agnozi, disfazi), davranışsal ve psikolojik semptomlar (depresyon, apati, ajitasyon, halüsinasyonlar, başboş dolaşma, amaçsız ve uygun olmayan aktiviteler) GYA’de bozulmanın en önemli nedenidir. Hastalık ağırlaştıkça eklenen motor bozukluklar da önemli etkindir. Ayrıca anemi, malnutrisyon, hipotiroidizm, metabolik bozukluklar, duyuşsal bozukluklar (görme, işitme), azalmış ya da artmış vücut kitle indeksi, sigara gibi komorbid durumlar GYA’ndeki bozulmaya katkıda bulunur. Bakıcı stresi, bağımlılığın pekişmesi, negatif sosyal davranış, evlilik durumu gibi sosyal faktörler de GYA’ni etkiler (50-53).

GYA, temel günlük yaşam aktiviteleri (TGYA) ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) olmak üzere 2 ana grupta değerlendirilir. TGYA, giyinme, banyo, tuvalet, yeme, gezinme gibi kendine bakım becerilerini içerir. EGYA ise para idaresi, telefon kullanma, araba kullanma, yemek hazırlama, alışveriş gibi daha karmaşık becerileri içerir (53).

AH’da problemler önce EGYA’de gözlenmeye başlar ve ardından ilerleyerek daha az karmaşık olan TGYA’deki becerileri etkiler. Hastalığın ileri evrelerinde hastalar neredeyse tamamen bakıcılarına bağımlı hale gelir (53).

2.1.7.3. Motor bozukluklar

Motor bozukluklar arasında özellikle ilerleyici bir yürüyüş bozukluğu; bunun yanında dişli çark belirtisi, donma, istemeden hızlanma, düşme, dengesizlik, hareketlerde yavaşlama, tremor, konuşma ve yutma bozukluğu sayılabilir (46).

2.1.7.4. Davranışsal belirtiler

Kişilik değişiklikleri

AH’nin erken evrelerinden itibaren neredeyse hastaların tümünde kişilik değişiklikleri görülür. Bir çalışmada erken evre demanslı hastaların %71’inde kişilik değişikliği geliştiği bildirilmiştir (54). Kişilik değişiklikleri tanı konmadan önce bile

başlamış olabilir ve hastalık ilerledikçe daha da belirgin hale gelmektedir. Kişilik değişiklikleri özellikleri olarak sıklıkla, apati, aldırmazlık, disinhibisyon, impulsivite, mantıksızlık, irritabilite, şüphecilik, uyumsuzluk ve eleştiricilik izlenebilir (55). Hastaların kişiliklerindeki değişimler en çok yakınları için rahatsız edicidir. Örneğin paranoid hezeyanları olan hastaların yakınlarına karşı tutumları düşmanca olabilir. Kişilik değişimleri hem bakıcı yükünü artırır hem de hastaların yakınları ve tedavi ekibi ile işbirliği kurmasını güçleştirir (56).

Hastalar, hastalık öncesine göre daha içe dönük ve davranışlarının başkaları üzerindeki etkilerine ve başkalarının kendilerine yönelik davranışlarına karşı daha ilgisiz hale gelebilirler. Bu durumu depresyondan ayırt etmek kolay olmayabilir. Ancak bilinç bozukluğu veya duygusal rahatsızlık olmaksızın, motivasyonda azalma veya hedefe yönelik davranışları başlatma yeteneğinde eksiklik ile karakterize olan bu durum apatidir. Duygusal ifadede, karar verme yeteneğinde ve sevgi ifadesinde azalma; içe kapanma, girişkenlikte azalma ve pasif davranış apatinin başlıca belirtileridir ve hastaların yaklaşık 2/3 'ünde görülür. Hatta Rubin ve ark. (1987) erken evre demanslı hastalarında %90 oranında apati göstermiştir (54). Apatisi olan çoğu Alzheimer hastasının depresyonda olduğu düşünülür, çünkü her iki sendrom da anhedoni ve kendi kendine başlatılan aktivitelerde azalma ile ilişkilidir. Ancak bu düşünce doğru değildir (57,58). Apati spektrumundaki hasta giderek daha az spontanite örnekleri sergiler. İnisiyatif gösteremez, kendiliğinden birşey talep etmez, kendisine yönelinmediğinde konuşmaz. Çevresinde olup biten hiçbir şey ilgisini çekmez gibidir (41).

Nörogörüntüleme çalışmaları subkortikal çekirdekler, bilateral putamen ve sol kaudat çekirdekteki azalmış gri madde yoğunluğunun apatinin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bilateral Anterior Singulat Korteks (ACC) ve her iki hemisferin inferior frontal ve orbitofrontal bölgeleri ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (59-62). ACC'nin temel fonksiyonları arasında hedef yönelimli aktiviteler için motivasyon sağlama ve tetikleyicilik bulunur. Bu bölge ile ilgili bir sorun, farklı derecelerde davranışsal ve kognitif durgunluğa neden olur. Apati ventral frontal bölgelerin atrofi ya da işlev bozukluğu ile de ilişkilendirilmiştir (59). Bu bölgenin yürütücü işlevler ve sosyal kognisyonla ilişkili olduğu bilinir (63).

Apati ile ilişkili olduğu gösterilen diğer bir bölge de sol dorsal striatumdur (62). Özellikle kaudat başı, frontostriatal ağın işleyişi için çok önemlidir. Frontostriatal mekanizmalar da planlama, set değiştirme ve stratejik düşünme gibi yürütücü işlevlerin yerine getirilmesinde görev alır (26).

Kısacası hastalığın erken dönemlerinden itibaren; ACC'yi de içerecek şekilde limbik sistem bileşenlerinde, dorsal striatumda ve ventral prefrontal alanlarda atrofi ve işleyiş bozukluğunun apati ile ilişkili olduğu; hastanın motivasyonsuzluğunu, sosyal kognisyonundaki sorunları ve bazı yürütücü işlev bozukluklarını açıklayabileceği öne sürülmüştür (26,59-61,63).

Disinhibisyon

Disinhibisyon, sosyal uygunsuz davranış olarak adlandırılan sosyal konumla bağdaşmayan rahat davranışlar, alışılmadık girişkenlik, şakacılık veya çocuksulukla kendini gösterir. AH'da daha az sıklıkla görülür (45). Bazı hastalarda disinhibisyonun bir parçası olarak uygunsuz seksüel davranışlar ortaya çıkabilir. Hastalarının uygunsuz yerlerde ve zamanlarda engellenemeyen bir şekilde mastürbasyon yapmaya başlaması hasta yakınlarını utandırmakta, hastalarına karşı öfke yaşamalarına sebep olmakta ve hastaların bu davranışları hastalıkları sebebi ile yaptıklarına inanmaz hale gelmelerine sebep olabilmektedir. Kumar ve ark. (1988) bu durumu %7 olarak rapor ederken, bakım verenlerin engellemekte en çok zorlandıkları ve toplumdan uzaklaşmalarına neden olan semptomlar içinde olduğunu bildirmişlerdir (64).

Ajitasyon, Agresyon ve Anormal Motor Davranış

Ajitasyon ve agresyon AH'nın en sık ve en sorun yaratan davranışsal bulgularındandır (65,66). Bu bulgular arasında fiziksel agresyon ve sözel agresyonun yanında; psikomotor huzursuzluk, amaçsız gezinme ve yürüme, bakıcıyı arama, bakıcıyı takip etme, evin etrafında işe yarar bir şey yapmadan dolaşma, aşırı aktivite, gece yürüme, evi terk etme girişimleri gibi anormal motor davranışlarda sık görülür (56,65).

Hastaların %12'sinden %70'ine kadar ajitasyon, agresyon ve anormal motor davranış (AMD) bulguları gözlenebilir (65-67).

Fiziksel agresyon, demanslı hastanın karşısındakine zarar verme amaçlı saldırısı, impulsif olarak ortaya çıkabileceği gibi; psikotik bir alginın sonucu olarak da görülebilir. Bazı durumlarda yüksek sesle bağırmanın demanslı hastalarda depresyonun alışılmadık bir belirtisi ya da sosyal izolasyona tepkisel bir yanıt olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (41).

Ajitasyonun bilişsel durum, GYA'leri, bilişsel bozulma hızı, prognoz ve bakıcı yükü ile negatif yönde korele olduğu bildirilmiştir (68,69).

Cohen-Mansfield sosyal ilişkileri zayıf olan hastalarda fiziksel ve sözel agresyonun daha fazla olduğunu, fiziksel agresyonun erkeklerde daha sık ve ciddi kognitif yıkımla ilişkili olduğunu, sözel agresyonun depresyon ve diğer sağlık problemleri ile ilişkili olduğunu, sözel ama agresif olmayan davranışların kadınlarda ve özellikle depresyonu olan kadınlarda daha fazla görüldüğünü, kronik ağrılara sekonder ortaya çıkabileceğini ve hastaların hafif ve orta derecede kognitif yıkımlarının olduğunu bildirmiştir (70).

Nörogörüntüleme çalışmalarında ajitasyonun sol insula ve bilateral ACC'de atrofinin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

İnsula, temel emosyonların anlaşılmasında ve beden temsiline, emosyon ile ilişkili duyuşal deneyimleri anlayabilmek için duyuşal bilgi ile diğer bilgilerin işlenmesinde görev alır (71). İnsulanın atrofinin AH'da ağrı gibi somatik yakınmaların hastalar tarafından tanınmaması ve ifade edilememesi nedeni ile nedensiz ajitasyon ve abartılı davranış ve tepkilerin, normal yakınmalar ve yardım arama davranışının yerine geçtiği düşünülür (62). Tekin ve ark. (2001a) ajitasyon ve AMD'in orbitofrontal kortekste (OFC) artmış NFY'lerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (72). Bruen ve ark. (2008) ise ajitasyon ve AMD ile OFC'de doku kaybı arasında ilişki bulmamıştır (62).

Sonuç olarak apati ve AMD gibi bulguların frontal kortikal işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Uyku ve Gece Davranışında Değişiklikler

AH'da uyku ve uyku ile ilişkili davranış sorunları sık görülür. Uyku bozukluklarının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; daha az ışığa maruz kalma, çevresel uyaranlara yanıtta azalma, ilaçlar, mood bozuklukları, anksiyete ve beyin sapı, hipotalamus gibi uyku ile ilgili yapıların hastalıktan etkilenmesinin uyku bozukluklarının nedeni olabileceği öne sürülmüştür (41).

AH'da yaklaşık olarak % 45 oranında insomni, gece sık uyanma, uykuya dalma gücü bildirilmiştir. Çalışmalarda yavaş dalga uykusunun azaldığı, gece uyanmalarının sıklık ve süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda normal diurnal yaşam ritmi de bozulmuştur; aşırı gündüz uyuklamaları insomnia ile beraber görülür (73). Başka bir çalışmada diurnal ritim bozuklukları % 25 olarak bildirilmiştir ve gündüz uyaranlarda azalma, sosyal içe çekilme, fiziksel egzersiz eksikliğinin hastalardaki diurnal ritim bozukluğunun nedeni olabileceği belirtilmiştir (66).

Yeme Davranışında Değişiklikler

Alzheimer hastalarında yeme davranışı değişikliği oldukça sıktır. Orta evrelerden itibaren iştahta azalma, artma ve diyet değişiklikleri sık görülür. Bir çalışmada %60 oranında yeme davranışı değişikliği (74), diğer bir çalışmada da %74 oranında artmış veya azalmış iştah bildirilmiştir (44). Hastalıkta tablo ilerledikçe genellikle yemeklere ilgi daha da azalır ve kilo kaybı belirginleşir (41). Demans ilerledikçe yemek yemek bazı kişiler için büyük bir problem haline dönüşebilir. Hasta kimi zaman kendisine verilen yemeği reddederken kimi zaman da yemeği ağzında tutup yutmaz veya geri püskürtür (55).

Hiperfaji, hastanın alışlagelen ağız tadının değişmesi, oburlaşması ve özellikle şekerlemeye düşkünleşmesi şeklinde başlar ve çay poşeti, kendi feçesi gibi yenilmeyecek nesnelerin dahi ağza tıktırılabilirdiği şiddetlere ulaşabilir (75).

2.1.7.5. Duygudurum bozuklukları

Duygudurum bozuklukları arasında depresyon özellikle sık olabilir ve affektif motivasyonel yönleri sorgulanmalıdır. Anksiyete, huzursuzluk, yerinde duramama,

sürekli yer ve mekân değiştirme veya çok çabuk sıkılma şeklinde ortaya çıkabilir. Mani, klasik psikiyatrik tablosundan çok uygunsuz neşe ve/veya öfke, duygudurum dalgalanmaları, grandiozite, saldırganlık şeklindeki gösterilerin bir veya birkaçının toplamı şeklinde görülebilir (76).

Depresyon

AH'da depresyon % 0–87 arasında değişen sıklıkla bildirilmiştir. Ancak çoğu araştırma sonuçları % 40–50 arasındadır (66). Demansı olmayan yaşlı hastalarda ise depresyon oranı % 15 dolaylarındadır. Depresyonun demansın erken evrelerinde daha sıklıkla görüldüğü ileri sürülmüştür. Genellikle üzüntü, ağlama ve hafif vejetatif belirtilerle kendini gösterir. Özellikle hastanın unutkanlığının farkında olduğu ve sosyal, ailevi ve iş yaşantısında yetersizliklerle karşılaştığı dönemlerde depresyon ağırlaşabilir. Orta evrelerde duygusal labilite, ajitasyon, çoğul fiziksel şikayetler, sosyal içe çekilme gibi belirtiler doğrudan depresyona bağlı olabilir. Hastalar için hastadan çok aileleri depresyon belirtilerinden şikâyetçi olurlar. AH'da ağır depresyon tabloları görece olarak daha az görülürken depresif belirtiler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (77,78).

Cummings ve ark. çeşitli depresif belirtilerin AH'da % 20–40 arasında görülebildiğini ileri sürmüşlerdir. Dış çevre stimuluslarına bağlı mood değişiklikleri, ağlama ve üzüntünün dikkatin dağıtılması ile azaltılabilmesi AH'da görülen özelliklerdir. Kilo kaybı, uyku bozukluğu, ilgi-istek kaybı gibi belirtiler AH'da depresyon olmadan da görülebilir. AH'da intihar nadir olarak rastlanan bir durumdur (77-79).

Depresyonun oluşumunda tanımlanan risk faktörleri ise; kadın olmak, dul olmak, yalnız yaşıyor olmak, sosyal destek azlığı, düşük sosyo-ekonomik durum, bilişsel bozukluk ve günlük yaşam aktivitelerinde kendi kendine yeterli olamamak gibi koşullar sıralanmaktadır. Özellikle yaşlanma ile birlikte serotonin, noradrenalin, dopamin ve GABA'nın beyin konsantrasyonlarında bir azalma görülmesi, yaşlıların depresyona olan yatkınlığını artıran nedenlerden birkaçı olarak görülmüştür (80).

Gidişi etkileyen olumlu koşullar arasında ise, iyi işlevsellik, uğraşlarının olması, düzenli sağlık kontrolü, sosyal yönden aktif olma, düzenli beslenme, iyi

görme, iyi bilişsel düzey, eşiyle beraber yaşama, aile bağlarının güçlü olması, iyi gelir düzeyi ve bireyin tanıdık olduğu çevrede bulunması sayılabilir (76).

Bir toplum çalışmasında depresif belirtilerin yalnızca eğitim düzeyi yüksek olan kimselerde kognitif gerilemeyi ve demans olasılığını yansıttığı bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada depresyon puanlarındaki artışın demansın erken belirtileri olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (81). Erken başlangıçlı veya 10 yıl ve üzerinde depresyon öyküsünün olmasının demans için güçlü risk faktörleri olduğu da söylenmiştir (82).

Diğer Mood Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları

İrritabilite, disforik mood, öfori, hipomani ve mani demanslı hastalarda görülebilen depresyon ve anksiyete dışındaki diğer mood bozukluklarıdır. Bu belirtilerin sıklığı %3–17 arasında bildirilmektedir (41).

Rabins ve ark. Alzheimer hastalarının bakımında büyük bir problem olan mood bozukluğuna bağlı katastrofik reaksiyon oranının aileler tarafından %77 olarak ifade edildiğini belirtmiştir (74). Katastrofik reaksiyonlar, ani ve aşırı emosyonel cevaplar ve fiziksel davranışlardır. İleri yaş, ağır kognitif kayıp ve bazı premorbid kişilik özellikleri risk faktörleridir. Ani öfke patlamaları, sözel agresyon, fiziksel saldırı tehdidi, fiziksel agresyon (vurma, ısırma) tarzında görülebilir. Ani öfke patlamaları artmış aktivite ve agresif davranışlarla birlikte. Anksiyete, apati, depresif görünümle ani öfke patlamaları arasında ilişki yoktur. Katastrofik reaksiyonlara yanlış algı, halüsinasyonlar, hezeyanlar tetikleyici olabilmektedir. Swearer ve ark. da AH'da %51 oranında öfke patlamaları, %21 oranında saldırgan davranışlar belirlemişlerdir (41,83,84).

AH'da anksiyete yaklaşık olarak %40 oranında bildirilmiştir. Ancak hastaların sübjektif belirtileri ifade etmeleri güç olduğundan anksiyete insidansı net değildir. Anksiyete kendini ajitasyon, uykusuzluk, huzursuzluk, gelecekteki olayları tolere edememe korkusu, karanlıktan korkma, seyahate çıkma ve yalnızlık korkusu şeklinde gösterebilir. Erken evrelerde daha sık görülür (78,85).

AH'da anksiyetenin yaygın bir biçimi “Godot Sendromu”dur. Hasta olaylarla ilgili ardı arkası kesilmeyen sorular sorar, aynı soruları tekrarlar. Bu durum hastanın

bellek kayıpları ve düşünce kapasitesinin üretkenliğinde azalma ile de açıklanabilir. Godot sendromunun da diğer anksiyete belirtileri gibi aile ve bakıcılar için büyük bir sorun kaynağı olduğu bildirilmektedir (83).

2.1.7.6. Psikotik belirtiler

Alzheimer Hastalığında psikotik belirtiler oldukça sık görülür (86). Psikoza, Alzheimer hastalığındaki bilişsel ve fonksiyonel kapasitedeki hızlı azalmayla ilişkilendirilmiştir (87,88). Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre AH'da psikotik belirti görülme oranları %10 ile %84 arasında değişmekle birlikte; ortalama olarak %28-%38'dir (89-92). Belirtiler ayrı ayrı incelendiğinde de hastaların yaklaşık %20-30'unun halüsinasyonu, %30-40'unun da genellikle sistematik olmayan paranoid ya da persekütuar içerikli hezeyanları olduğu bildirilmiştir (49).

AH'da görülen psikotik belirtiler hezeyanlar, misidentifikasyonlar ve halüsinasyonlardır. Ancak AH'da görülen psikotik belirtilerin özellikleri şizofreni ve diğer psikotik bozukluklardan içerik ve yapı açısından farklıdır (43).

2.1.7.6.1. Hezeyanlar

Hezeyan Alzheimer hastalığında en sık görülen psikotik semptomdur. Hezeyan çok sıklıkla hastaları doktorlara getiren nedendir (93). Hezeyanların medyan prevalansı %36 olarak bulunmuştur (aralık=%9,3-%63) (94).

En sık persekütif hezeyanlar görülür (%7-%40) (95-96). Diğer sık görülen hezeyanlar paranoid hezeyanlar (%14.5-%46) (93), kıskançlık hezeyanları (%1.1-%26) (95-97), referans hezeyanları (%2-%18.7) (95,96) ve somatik hezeyanlardır (%1.3-%3,3) (98).

Hezeyanlar genellikle bizar ve sistematik değildir, paranoid ya da persekütuar içeriklidir, daha az detaylı ve basittir (99).

Bildirilen sanrılar arasında en sık görüleni, hırsızlık yapıldığına dair sanrılardır. Hastalar günlük eşyalarını nereye koyduklarını tam olarak

hatırlayamazlar. Hezeyan çok şiddetli ise, hastalar başkalarının eve girdiklerini eşyalarını sakladıklarını veya çaldıklarını inanırlar (%50,9) (100).

Bir diğer sık izlenen hezeyan tipi hastanın karısını, annesi veya çocuklarını kardeşleri sanması veya bu aile fertlerini hiç tanıyamaması gibi misidentifikasyondur (95). Ek olarak, evin kendi evi olmadığı, aileden bir üyenin yerine başkasının geçtiği ya da o olmadığı (Capgras Fenomeni), evin içinde yabancıların olduğu (Phantom Border), televizyondaki insanların gerçekten evin içinde olduğu (Picture Sign) gibi misidentifikasyon hezeyanları vardır. Ayrıca kişinin kendisini aynada tanıyamaması, ya da kişileri ya da eşyaları yanlış tanımlaması gibi de misidentifikasyon sendromları olabilir. Bu sendromlarla yukarıda bahsedilen misidentifikasyon hezeyanları arasında ilişki olup olmadığı net değildir (41-43, 101). Jeste ve Finkel (2000) AH psikozunun şizofreniden ve diğer birincil ve ikincil psikozlardan farklı olduğu düşüncesiyle özgün tanısal kriterler geliştirmişlerdir (99).

Tablo 7. AH’da psikoz kriterleri (99)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Karakteristik belirtiler: Hezeyan ya da işitsel/görsel halüsinasyonların bulunması2) Birincil tanı: Alzheimer tipi demans tanısının olması3) Kronoloji: Psikotik belirtilerin demansın belirtilerinden sonra ortaya çıkması4) Süre ve şiddet: 1 ay ya da daha fazla süredir; en azından aralıklı olarak devam eden belirtilerin olması; Psikotik belirtilerin şiddetinin hastanın ya da ailesinin işlevselliğini bozuyor olması5) Şizofreni ya da her hangi diğer psikotik bozukluklardan biri, tıbbi duruma bağlı bozukluk, ilaç ya da madde etkisi ve ile açıklanamaması6) Deliryum; Belirtiler ortaya çıktığı süreçte hastanın deliryum tablosunda olmaması |
|--|

Terkedilme hezeyanları; demans hastası sıklıkla terk edileceğine veya bir kuruma yatırılacağına inanır. Hakkında kuruma yatırılması için bir takım komplolar yapıldığını düşünür. Demans tablosu ilerledikçe, entellektüel fonksiyon azalsa da hastaların durumları konusunda bir dereceye kadar içgöruları vardır. Hasta yük olmaya başladığının farkına vardığında bu terk edilme hezeyanları ortaya çıkmaya başlar (102).

Daha nadir olarak Alzheimer hastaları eşlerinin sadakatsiz olduğuna inanırlar. (Alzheimer'in orijinal olarak tanımladığı hasta kıskançlık hezeyanı göstermiştir) (43). Televizyon karakterlerinin gerçek olduğuna ve odada bulunduklarına veya diğer bir fiziksel hastalıklarının olduğuna (somatik hezeyan) inanabilirler (102).

Cummings ve ark. (1998) AH'lı hastalardaki kolinerjik yetmezliğin hezeyanlı bozukluğun ortaya çıkmasında rol oynadığını ileri sürmüşlerdir ve antikolinerjik toksisitesinde ortaya çıkan psikozları örnek göstermişlerdir (58).

İddialardan biri AH'da psikotik belirtilerin özellikle de hezeyanların fronto-temporal bölgenin işleyişiyle ilişkili olduğudur. Lai ve ark. (2001) temporal ve orbitofrontal bölgedeki anormalliklerin bu bölgeler limbik sistemle ilişki içinde olduğundan persekütuar hezeyanlara; frontal sistem anormalliklerinin de yürütücü işlevlerle daha ilişkili olan içerikli/olaylarla ilgili hezeyanlara yol açacağını öne sürmüştür (103).

Yine başka bir çalışmada temporoparietal korteks lezyonlarının bilginin limbik sisteme aktarılmasını engelleyerek hezeyan ve halüsinasyonlara neden olduğu belirtilmiştir (65).

Sultzer ve ark. (2003) ise psikotik belirtiler ve özellikle de hezeyanların frontal sistemle ilgili olduğunu; ancak çalışmaların hezeyan varlığı/yokluğundan ziyade hezeyanların içeriklerine göre değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (104).

Staff ve ark. da (2000) içerikli hezeyanların sağ prefrontal kortekste hipoperfüzyon ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (105).

Benzer şekilde Bruen ve ark. (2008), sağ frontoparietalde; Shanks ve Venneri'de (2004) sağ anterior frontalde atrofi olduğunu; bu bölgeler zihin içeriğinin gerçekle bağdaştırılmasında görev aldığı için, bu atrofilerin misidentifikasyon hezeyanları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (62,106).

Daha önceki verilerden farklı olarak Bruen ve ark. (2008) sol klastrumla da anlamlı ilişki bulmuşlardır; bu alan kognitif deneyim ve duysal algılardan gelen bilgileri senkronize eden bir alan olduğundan, burayla ilgili bir patolojinin misidentifikasyon hezeyanları ya da hatıraları, görüntülerine neden olabileceğini belirtmiştir (62).

2.1.7.6.2. Halüsinasyonlar

Halüsinasyonlar Alzheimer hastalarında hezeyanlar kadar sık görülmez. Halüsinasyonların medyan prevalansı %18 bulunmuştur (aralık=%4-%41). En sık görsel halüsinasyon görülmüştür. Görsel halüsinasyon medyan prevalansı %18,7 bulunmuştur (aralık %4-59). İşitsel halüsinasyonların medyan prevalansı %9.2 bulunmuştur (aralık %1-%29). Diğer halüsinasyon tiplerinin medyan prevalansı %4 olarak bulunmuştur (aralık %0.4-%8) (94).

Halüsinasyonlarla yapılan çalışmalara bakıldığında da AH'da halüsinasyonların bulunması kognisyonda hızlı bozulma ve genellikle daha hızlı kötüleşen bir hastalık seyriyle ilişkilendirilmiştir (107). Tüm psikotik belirtiler daha çok orta evrede görülür. Hastalığın ileri evresinde psikotik belirtiler kaybolma eğilimindedir; ancak bu gerçek bir remisyondan öte sadece görünümüdür. Çünkü bu hastaların hezeyan ve halüsinasyonlarını dile getiremedikleri; ayrıca hezeyanların oluşması için bir miktar nöron bütünlüğünün korunması gerektiği düşünülmektedir (101).

2.1.8. AH'da ayırıcı tanı

AH tanısı koyarken yapılması gerekenlerden biri hastalığın varlığının kanıtlanması, diğeri de hastalığın yol açtığı bilişsel yıkımın derecesinin saptanmasıdır. Eğer hastalık “demans” tablosuna yol açmışsa, bu demansın bilişsel yıkıma yol açan diğer klinik durumlardan ayrılması ve diğer demanslarla da ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Demansa benzer klinik tablolara en önemli iki örnek; demansın görüldüğü yaşlarda oldukça sık olarak karşılaştığımız; deliryum ve depresyona bağlı bilişsel kayıptır. Geç yaş depresyonu AH için bir risk faktörüdür ve demans başlamadan önceki 2 yıla kadar gözlenebilir (108).

Tablo 8. Depresyona bağı bilişsel kayıpla AH'na bağı bilişsel kaybın başlıca farkları (19,109,110).

Demans	Depresyon
Sinsi ve yavaş başlangıç	Ani başlangıç, bazen bir yaşam olayına ikincil
Doktora sıklıkla yakınları getirir	Doktora sıklıkla kendileri başvurur
Yakınmaları ölçülebilen bilişsel kayıplarından az	Yakınmaları kayıplarından daha fazla
Sorulara yanıt vermeye çalışırlar	Sıklıkla “bilmiyorum” yanıtını kullanırlar
Yakın bellek başlangıçta daha çok etkilenmiş	Yakın ve uzak bellek eşit etkilenmiş
Ön planda tutulan alan epizodik bellektir	Ön planda tutulan alan yürütücü işlevlerdir, bellek bozukluğu ikincildir
Dil sorunları olabilir	Dil sorunları gözlenmez
Duygudurum değişkendir	Duygudurum sıklıkla keder yönündedir

AH'ından ayrılması gereken ikinci tablo sıklıkla bu hastalıkla benzer yaşlarda ortaya çıkan ve çoğunlukla eşlik eden bir tıbbi durum, bir operasyon ya da çoklu ilaç kullanımının söz konusu olduğu deliryumdur. Bu tabloda esas bilişsel kayıp dikkat alanındadır. Dikkatin odaklanması, bir objeden diğerine kaydırılması ya da sürdürülmesindeki bozukluk söz konusudur. Bu klinik tablo da hızlı başlangıçlıdır. Beraberinde ajitasyon ya da uykuya eğilim hali gözlenebilir. Dalgalı bir seyir göstermesi de temel özelliklerdendir. Uyku döngüsü bozuklukları sıklıkla eşlik eder. Hastalar gündüz uykuya eğilimli iken gece tamamen uyanık halde olabilirler. Tablonun, ortaya çıkaran durumun düzeltilmesi ile belli oranda düzelebilir olması AH'dan ayırmada yardımcıdır (110-112).

AH söz konusu olduğunda ilk ortaya çıkan ve hastalık boyunca ön planda olan yakınma sıklıkla bellek bozukluğudur. Başlangıçta tek başına olabilen bellek bozukluğuna hastalık ilerledikçe diğer bilişsel alanlarda bozuklukların da eklenmesi söz konusudur. Dikkat, oryantasyon, lisan, görsel uzamsal yetiler ve yürütücü

işlevlerdeki bozukluklar, hastalık ilerledikçe hastadan hastaya değişen bir sıra ve ağırlıkta gözlenir (113).

Nörolojik muayene bulguları açısından AH'ı ileri evrelere kadar oldukça fakir bir hastalıktır. Ancak hastalık ilerleyip nörofibriler yumak patolojisi motor kortekse ulaştığında hastada piramidal bulgular, miyokloni, epileptik nöbetler, hareket kaybı ve inkontinans gözlenebilir (114,115). Hastalığın erken dönemlerinde yürüyüş bozukluğu, düşmeler, inkontinans, nöbet varlığı, fokal nörolojik bulguların muayenede çok belirgin olması AH dışında bir demans nedenini akla getirmelidir.

2.1.8.1. AH'nın diğer demanslardan ayrılan yönleri

2.1.8.1.1. AH ve lewy cisimcikli demans

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), alfa sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin Parkinson hastalığında olduğu gibi subkortikal yapılarda ve buna ek olarak limbik sistem ve neokortikal bölgelerde yerleşmesi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Bununla beraber hafif spontan parkinsonizm (tremor nadir) varlığı, tekrarlayan iyi şekillenmiş görsel halüsinasyonlar, dikkatte, uyanıklıkta ve bilişsel belirtilerde sık gözlenen dalgalanmalar tabloyu AH'dan ayırmakta yardımcıdır (116).

Benzer demans şiddetine sahip hastaların nöropsikolojik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; dikkat, görsel uzamsal yetiler ve yürütücü işlevler; LCD hastalarında daha fazla etkilenmiş olarak bulunmuştur (117).

Bu hasta grubunda yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon kompüterize tomografi (SPECT) tetkiklerinde, yukarıdaki verilerle uyumlu olarak primer görme korteksi ve görsel asosiyasyon korteksinde hipometabolizma ve hipoperfüzyon saptanmıştır (118).

LCD hastalarındaki bellek sorunları AH ile karşılaştırıldığında daha az orandadır. LCD hastaları bellek kaybı göstermelerine karşın, AH'dan daha iyi bir saklama ve geri çağırma performansına sahiptir (119).

2.1.8.1.2. AH ve frontotemporal lobar dejenerasyon

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) aralarında frontotemporal demansın da bulunduğu bir grup hastalığın bir arada olduğu bir tablodur. Dil sorunun ön planda olduğu ve davranışsal sorunların ön planda olduğu iki alt grubu vardır. Bu her iki grubun da ortak özelliği, hastalığın en azından başlangıç aşamalarında gerçek amnezinin tablonun bir parçası olmamasıdır. İlk tablo primer ilerleyici afazi olarak adlandırılırken ikinci tabloya frontotemporal demansın davranışsal varyantı (bvFTD) ismi verilir (120-123).

Frontotemporal demansın davranışsal varyantının erken belirtisi kişilik değişikliğidir. Sosyal ilişkiler bozuk ve uygunsuzdur, içe kapalılık, umursamazlık, disinhibisyon, perseveratif davranışlar, içgörü kaybı, apati ve hiperoralite değişen oranlarda görülür. Konuşmanın akıcılığı çoğu hastada bozuktur. Sonraları yargı bozuklukları, problem çözme sorunları, yürütücü işlev bozuklukları ortaya çıkar. Epizodik bellek ve görsel uzamsal yetiler görece korunmuştur (124).

Ayrıcı tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem ise nörogörüntülemedir. Afazi tablolarında sıklıkla sol perisilviyan dil alanlarında atrofi ve hipometabolizma gözlenirken, bvFTD hastalarında iki taraflı frontal ve anterior temporal atrofi ve hipometabolizma saptanır. AH'da ise klasik mediyal temporal lob atrofisi ve PET'de iki taraflı temporopariyetal ve posterior singulat bölge hipometabolizması saptanır (125-128).

2.1.8.1.3. AH ve vasküler demans

Vasküler demans (VaD), birden çok infarktın birikici etkisine, stratejik bölgelerde yerleşmiş infarktlara, yaygın ak madde iskemisine ya da serebral hemorajilere bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel bozukluktur (129).

Demans sıklıkla inme sonrasındaki birkaç ay içinde ortaya çıkmışsa, yerleşim ani ise ve gidiş basamaksı ise multi infarkt demans tanısı konulur. Bununla beraber daha yaygın olan bir diğer form yaygın subkortikal iske mi ile gider. Bu tablo ilkinin aksine sıklıkla sinsi başlangıçlı ve yavaş gidişlidir. Ek olarak ilk tabloda bilişsel kayıplar sıklıkla tutulan alan ile ilişkili iken (örneğin sol perisilviyan bölge

lezyonlarında afazi oluşması) ikinci tabloda klinik daha çok frontal subkortikal yolların tutulumuna bağlıdır ve yürütücü işlev bozukluğu daha ön plandadır. AH ile karşılaştırıldıklarında epizodik bellek açısından daha iyi durumdadırlar. VaD hastalarının %45'i bellek tutulumundan daha baskın bir yürütücü işlev bozukluğu gösterirken; AH'nın %71'inde yürütücü işlev bozukluğundan daha baskın bir epizodik bellek sorunu saptanmıştır (130,131).

Ayrıcı tanıda kullanılabilecek araçların bir diğeri ise, hastalığın çok erken döneminde var olmaya başlayan ve çoğunluğu gidiş sırasında dinamik değişiklikler gösteren biyokimyasal, yapısal ve işlevsel biyobelirteçlerdir. Alzheimer hastalığında ortaya çıkan biyobelirteçlerin en bilinenleri; prelinik evrede ortaya çıkıp sonradan çok belirgin değişiklik göstermeyen beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid β 1-42 düzey düşüklüğü ve bunun yansıması olan amiloid bağlayan ligandlarla yapılmış PET tetkikidir. Burada kullanılan en bilinen ligand Pittsburgh bileşenidir. Daha sonra ortaya çıkan belirteçler arasında nöronal işlev bozukluğu ve yıkımının göstergeleri olan BOS tau ve fosfotau artışı; sinaptik aktivite azalması ve nörodejenerasyonun bir gösterisi olan florodeoksiglukoz (FDG) PET ile gösterilen posterior singulat bölge ve temporoparietal bölge hipometabolizması sayılabilir. Son olarak ortaya çıkan ancak hastalık boyunca klinik yıkımla en sıkı ilişkiyi gösteren biyobelirteç ise; medial temporal yapılardan başlayıp hastalık ilerledikçe hemen hemen tüm beyine yayılan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilebilen beyin atrofisidir (132).

2.1.9. AH görüntüleme yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri AH'nın doğru tanısı ile hastalığın prelinik evrede saptanmasını sağlamaktadır. Çünkü tek başına klinik testlerin kullanımıyla pre-klinik evre AH'daki nöral kayıp saptanamazken, görüntüleme yöntemleri ile bilişsel performanstaki azalmadan daha önce nöral kayıp gösterilmektedir. Bu sayede tedavi erken evrede başlatılarak hastalığın ilerleyişi yavaşlatılabilmektedir (133).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) AH tanısında kullanılan non-invaziv kesitsel görüntüleme yöntemleridir. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinde tipik kortikal atrofi bulguları ile AH tanısı konulmaktadır. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ve Poziton Emisyon Tomografi (PET), AH tanısında son iki dekada kullanılmaya başlanmış olup her iki

yöntem hafıza yollarındaki metabolik değişiklikleri spesifik olarak tanıyabilmektedir. MRS ve PET gibi metabolik görüntüleme yöntemleri; morfolojik görüntüleme yapan BT ve MRG'ye göre AH tanısında daha yüksek özgüllüğe sahiptir (134).

2.1.9.1. AH'da morfolojik (Anatomik) görüntüleme

2.1.9.1.1. Bilgisayarlı tomografi

BT'de ilk olarak AH ilişkili atrofının medial temporal lob (MTL) korteksinde belirgin olduğu bildirilmiştir (135). Daha sonraki yıllarda AH'da izlenen hipokampus ve MTL atrofisii gibi morfolojik ölçütler tanımlanmıştır (136). BT ile yapılan volümetrik çalışmalarda MTL'yi çevreleyen BOS alanı ölçülerek, temporal lob atrofisii gösterilmiştir. Volümetrik BT'nin AH tanısında doğruluk oranı %88 olarak bulunmuştur (135).

2.1.9.1.2. Konvansiyonel MRG

MRG'nin AH tanısındaki tanısal doğruluğu, BT ile benzer şekilde %87'dir. MRG'de hipokampus aksına dik aksiyal ve koronal kesitler ile parahipokampal fissürdeki genişleme gösterilebilmektedir. Bu fissürel genişleme parahipokampal girus (entorinal korteks ve subikulum) ve hipokampusdaki (kornu ammonis ve dentate girus) atrofiye sekonder oluşmaktadır (137).

MR volümetrik analiz ile; hipokampus, parahipokampus ve amigdala hacimleri ölçülebilmektedir. Vizüel ve rakamsal olarak yapılan ölçümlerin AH olgularında mezial temporal lob atrofisii saptamadaki duyarlılığı (%85) ve seçiciliği (%88) oldukça yüksektir (134,138).

AH'de konuşma merkezinin bulunduğu dominant hemisferdeki hipokampusta hafif dereceli volümetrik kayıp ile verbal öğrenme kaybı ve geri çağırma (recall) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (139).

2.1.9.1.3. Pozitron emisyon tomografi (PET)

Demansa glikoz metabolizmasındaki azalma, azalmış nöron sayısı ve düşük glikoz transportu ile ilişkilidir. Bu yüzden, nöron ve sinaps kaybına bağlı glikoz metabolizması, dolayısıyla da serebral metabolizma azalmaktadır (140).

PET’de kullanılan 18-Flouro-Deoxyglucose (FDG), glikoz metabolizmasının değerlendirilmesini sağlamaktadır. AH’da özellikle temporal ve parietal loblarda dinlenmede azalmış glikoz kullanımı mevcuttur. PET’teki azalmış glikoz metabolizması, klinikte azalmış Kısa Mini Mental Test (KMMT) puanı ve histolojik olarakda nörofibriler yumak/senil plak yoğunluğuyla ilişkilidir (141).

Bu spesifik özelliği ile AH’nın klinik olarak karışabileceği frontotemporal lob demansı gibi diğer demans tiplerinden ayrımı yapılır (142,143).

PET’in duyarlılık ve seçicilik değerleri AH ve normal kontrol grup ayrımında %85-90 arasındadır (134).

AH’da striatum ve hipokampusta senil plaklar ile nörofibriler yumaklar PET ile saptanabilmektedir. Aynı şekilde AH’da bazal önbeyin entorhinal alanda senil plaklar ile nörofibriler yumaklar birikimi kolinerjik nöron ve nikotinik reseptörlerin erken kaybına neden olmaktadır (144). Normalde nikotinik reseptörler nonverbal ve verbal bilginin hafızada tutulması ile ilişkilidir. Bu da AH’da bilişsel fonksiyondaki bozulmayı açıklayan kolinerjik hipotezdir. AH’da kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin mekanizmasını açıklamaktadır. PET ile nikotinik reseptörlerin kaybı 11C-nikotin radyofarmasötüğü kullanılarak saptanabilir. Bu şekilde PET AH’na karşı geliştirilen yeni ilaçların etkisini direkt vizüalize edebilmektedir.

2.1.9.1.4. SPECT

SPECT’de kullanılan temel ajanlar Tc-99m hexamethylpropyleneamineoximedir (Tc-99m HMPAO). Bu radyofarmosötik serebral kan akımını doğru bir şekilde ölçerek, AH’da temporoparietal bölgede azalan kan akımını saptamaktadır (145,146). SPECT’in AH tanısında doğruluğu %92 olup, yalnız başına klinik ölçütler kullanıldığında %74’tür (147).

SPECT’de hipokampus ve temporoparietal bölgede azalmış kan akımı izlenmesi (SPECT pozitif); muhtemel AH tanısını destekler (148).

Yapılan çalışmalarda SPECT pozitifliğinin bilişsel kaybın derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SPECT’de 123 ioflupane (IFP)-CIT (DAT-scan) kullanılarak yapıldığında nigrostriatal dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyonu göstermektedir. Bu yöntemle esansiyel tremorlu hastalar ile parkinsonlu hastalar veya progresif supranükleer palsi (PSP) ayırtedilebilmektedir. Demansta eğer ekstrapiramidal bulgular yoksa DAT kullanımı AH ile Lewy cisimcikli demans (LCD) ayrımı yapılabilmektedir. Çünkü DAT kullanıldığında LCD’de anormal bulgular izlenirken, AH normal izlenmektedir (149,150).

2.1.10. AH’ da elektrofizyolojik incelemeler

2.1.10.1. Spontan EEG

Yüksek zamansal çözünürlüklü ve düşük maliyetli bir yöntem olan EEG ile yapılan çalışmalarda, AH’da istirahat ritmi sırasında düşük frekans gücünde [delta (0.5-4 Hz) ve teta (4-8 Hz)] artış ve yüksek frekans gücünde [alfa (8-13 Hz) ve beta (15-30 Hz)] azalma gözlenmiştir (151-154).

EEG ritimlerindeki yavaşlama genellikle demansın şiddetiyle korelasyon gösterir (155).

AH’ da özellikle limbik, temporal, parietal ve santral bölgelerde kortikal alfa 1 (8-10.5 Hz) gücünde önemli bir azalma olduğu gözlenmiştir (156).

Bununla birlikte AH başlangıç yaşı bu kriteri değiştirebildiği, erken başlangıçlı Alzheimer hastalarında fokal ve diffüz EEG anormalliklerinin geç yaştaki Alzheimer hastalarına göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (157).

Ayrıca amnestik HKB hastalarında parietookspital ve temporal bölgelerde alfa 1 gücünde azalma görülür. HKB/AH spektrumunda EEG analizleri hipokampal hacim ile korelasyon olduğunu belirtmektedir (158). Osipova ve ark., AH’da alfa ritminin parietookspital bölgeden temporal bölgelere kaydığını göstermişlerdir (159).

Diğer spontan EEG çalışmalarında frontal delta ve oksipital teta kaynaklarının HKB hastalarında sağlıklılarından daha yüksek olduğu (160) ve frontal delta kaynaklarıyla Kısa Mini Mental Test (KMMT) negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (161).

Ayrıca, temporal ve parietal alanlarda delta ve teta aktivitesinde artış bildirilirken (162), temporal, parietal ve oksipital bölgelerdeki alfa gücündeki düşüşün hipokampal atrofiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (158).

2.1.10.2. Motor uyarılmış potansiyeller

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile yapılan bir çalışmada, kortekste duyuşal-motor ağ-şebekeye karşılık gelen ipsilateral temporo-parietal ve kontralateral frontosantral alanlarda Alzheimer hastalarının TMS-uyarılmış P30 değerlerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (163).

Yener ve ark.nın (164) yaptıkları çalışmalarda duyuşal-uyarılmış osilatuar yanıtlar primer ve sekonder görsel alanların yer aldığı parietal ve oksipital bölgelerde artmış teta yanıtları gösterirken (165); kognitif görevin uygulandığı olaya ilişkin osilasyon yanıtlarında frontal, santral ve parietal alanda delta yanıtlarında (166) ve teta faz kilitlenmesinde düşüş (167) gözlenmiştir.

2.1.10.3. P300 ve olaya ilişkin potansiyeller

Çok sayıda standart uyarının arasına rastgele olarak dağılmış seyrek hedef uyarandan oluşan “oddball” paradigması sonrasındaki ilk 300 ms’de ortaya çıkan pozitif yanıt olan P300, “algı”, “odaklanmış dikkat”, “öğrenme” ve “işleyen bellek”ten oluşan dört temel kognitif işlev tarafından aktive olur (168,169).

Bu potansiyeller, kognitif uyarana zaman ve faz açısından kilitli olan EEG’ nin ortalamasından elde edilir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar HKB ve AH’da P300 ve N200 latansında artış (170-171) ve N200 genliğinde azalma olduğunu göstermiştir (172).

P300 latansındaki artış, kognitif skorla ilişkili bulunmuş ve abeta42 düzeyi düşük olan AH'na dönüşme riski yüksek HKB hastalarında N200 latansında belirgin uzama gözlenmiştir (173). Benzer değişiklikler somatosensoriyel modalitede de gözlenmiştir (174).

HKB hastalarında kelime tekrar etkisinde gözlenen anormal/azalmış N400 ve P600 değerleri %87-88 olasılıkla 3 yıl içinde demans geliştirme riskini ortaya koyabilmektedir (175).

Preseptomatik taşıyıcılar taşıyıcı olmayan kontrol grubuna göre sağ inferior-temporal ve medial singulat alanlarda azalmış N400 jeneratör gücü ve sol hipokampal ve parahipokampal alanlarda artmış N400 jeneratör gücü göstermişlerdir (176).

2.1.10.4. Duyusal uyarılmış osilasyonlar (DUO)

Duyusal-uyarılmış osilatuar (DUO) yanıtlar, duyuusal uyarının verilmesiyle beliren “uyarılmış potansiyel”in delta, teta, alfa, beta ve gama gibi frekans bantlarının dijital olarak filtrelenmesinden elde edilir. Tedavi almayan AH grubunun parietookspital teta-uyarılmış osilatuar yanıtları tedavi alan AH grubu ve sağlıklı kontrollerinkine göre daha yüksek bulunmuştur (164).

Osipova ve ark. (159), Yener ve ark. (164), van Deursen ve ark. (177) ve Haupt ve ark.(178) duyuusal uyarının verilmesinden sonra ortaya çıkan duyuusal uyarılmış osilasyonların AH'da yüksek olduğunu göstermiştir.

2.1.10.5. Olaya İlişkin Osilatuar (OİO) Yanıtlar

Olaya ilişkin senkronizasyon (OİS) kognitif görev sırasında elde edilen, faz-kilitli olmayan ancak zaman-kilitli olan indüklenmiş yanıtı gösterir. Missonnier ve ark., HKB hastalarında OİS'in-geri (n-back) işleyen bellek görev uygulaması ile analiz ettikleri boylamsal bir çalışma yürütmüşlerdir (179).

Sonuçlar %87 duyarlılık ve %60 özgüllük oranıyla, ilerleyen HKB deneklerinin, stabil HKB deneklerine göre daha yavaş teta senkronizasyonuna sahip

olduklarını göstermiştir. Aynı grubun ilerleyen ve stabil HKB denekleriyle yürüttükleri boylamsal çalışma, ilerleyen HKB olgularının stabil HKB olgularına kıyasla yüksek gama fraktal boyut değeri gösterdiğini açığa çıkarmıştır (180).

2.1.10.6. Duyusal uyarılmış koheranslar ve olaya ilişkin koheranslar

Koherans (181) ya da faz kilitlenmesi istatistikleri (182) nöral topluluklar arasındaki ilişkileri değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemlerdir. Koherans değerleri 0 ve 1 arasında sınıflandırılmakta ve yüksek değerleri iki yapı arasındaki daha güçlü bağıntıyı işaret etmektedir.

Sauseng ve ark. (183) sağlıklı bir grupta vizyospasyal çalışma belleği görevi sırasındaki koherans faaliyetini hesaplamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yürütücü işlevlerde prefrontal bölgelerin rolü, yüksek alfada anterior bölgede kısa menzil bağlantısında azalmaya ve buna paralel olarak frontoparietal uzun aralıklı koheranstaki artışa yansımaktadır.

Güntekin, Saatçi ve Yener (184) görsel seyrek uyaran paradigması kullanarak hafif AH'daki olaya ilişkin koheransları incelemişlerdir. AH grubu ilaçsız ve ilaçlı (kolinerjik) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Yazarlar ilaçsız AH grubuna kıyasla kontrol grubunun “delta”, “teta” ve “alfa” bantlarında daha yüksek Oİ koheransı gösterdiğini bulmuşlardır. Alfa Oİ koherans değerleri ilaçsız AH grubuna göre ilaçlı grupta daha yüksektir. Bu bulgular, AH'da kolinerjik ilaç kullanımıyla bağlantırlığın arttığını göstermektedir.

2.1.11. AH tedavisi

Alzheimer hastalığı (AH) tedavisinde amaç geri dönüşümsüz beyin hasarı ortaya çıkmadan erken evrede hastalığı tedavi etmektir.

2.1.11.1. Kolinesteraz inhibitörleri

Nörokimyasal çalışmalar, AH'da bazal önbeyinde asetilkolinde azalma ve buna bağlı olarak da kolinerjik aktivitede kayıp olduğunu göstermiştir (185). Meynert'in Bazal Nukleusu belleğin idamesinde temel role sahiptir. AH'da temel bozukluk bu alandaki

kolinerjik nöronlardaki azalmadır. Asetilkolin prökürsörleri veya kolinerjik reseptör agonistleri ya yeterince efektif olmadıklarından ya da yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile tedavide kendilerine yer bulamamaları da günümüzde kolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin hastalığın semptomatik tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (186).Yapılan meta-analiz çalışmaları ile bu üç ilaç etkililik açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark gözlenmezken, yan etkiler açısından ele alındıklarında donepezilin daha az, rivastigminin ise daha çok yan etki gösterdiği gözlemlenmiştir (187).

2.1.11.2. NMDA glutamat reseptör antagonisti: memantin

Glutamat reseptör blokörleri kullanılırken amaç anormal glutamat iletimini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan glutaminerjik “N-metil-D aspartat (NMDA)” reseptörlerinin nonkompetitif antagonisti memantin ile yapılan meta-analizlerde, hastalığın semptomlarını gidermede plaseboya göre oldukça etkili bulunmuştur (188).

2.1.11.3. Vasküler korunma

Serebrovasküler ataklardan sonra optimal dozlarda kullanılan antihipertansif tedavi hastaların kognitif fonksiyonlarındaki kayıpları azaltmıştır (189).

Bir çalışmada ise, vasküler risk faktörlerinin tedavisinin kognitif bozulmayı yavaşlattığı görülmüştür (190,191).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmamıza Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak, yerel etik kurul olan Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 22/01/2013 tarih ve 2013/02 no'lu toplantı kararında alınan onay sonrası başlanmıştır.

Bu çalışmaya, Ocak 2013 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran DSM IV'e ve NINCDS-DRDA tanı kriterlerine göre olası Alzheimer hastalığı tanısı alan 30 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 56 ile 87 arasında değişmektedir. Kontrol grubuna yaşları 53 ile 72 arasında olan sağlıklı 24 kişi alınmıştır. Çalışma için hastalara ve hasta yakınlarına gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.2. Çalışma Tasarımı

Ocak 2013 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran DSM-IV'e ve NINCDS-DRDA göre olası Alzheimer hastalığı tanısı almış kişilerle görüşülmüştür. Görüşmeler ya başvuru sırasında ya da telefonla ulaşılarak davet etmek suretiyle gönüllülük esasına dayalı olarak yapılmıştır. Kontrol grubuna nöroloji polikliniğine karpal tünel sendromu, bel-boyun ağrısı gibi laboratuvar ve elektroensefalografi (EEG) parametrelerini etkilemeyen rahatsızlıkları olan, kognitif açıdan normal benzer yaş grubunda 24 kişi dahil edilmiştir. Hastalara Kısa Mini Mental Test (KMMT), Nöropsikiyatrik Envanter (NPE), Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE), Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ), İşlevsel Faaliyet Anketi (İFA) uygulanmıştır. KMMT, NPE, CMAE, İFA'nın Türk popülasyonuna geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır [KMMT(193), NPE(195), CMAE (197), İFA'nın (200)]. Daha sonra hasta ve kontrol grubunun son 1 ay içerisinde istenen rutin laboratuvar parametreleri [hemoglobin (Hb), tiroid fonksiyon testleri (TFT), vitamin B12, folik asit (FA), ferritin, üre, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K) kaydedilmiş ve her iki gruba EEG incelemesi yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri ve EEG bulguları karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda NPE'den elde edilen sonuçlarla

klirik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Alzheimer hastalığında önemli bir problem olan ajitasyon bu çalışmada detaylı olarak incelenmiş ve hastalar NPE ajitasyon skorları yüksek ve düşük olarak 2 gruba ayrılmıştır. Ajitasyon skoru yüksek ve düşük olan grupta KMMT, DKE, İFA, laboratuvar parametreleri ve EEG açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

Tablo 9. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1-Serebrovasküler hastalık geçirmiş olanlar, serebral palsi ve/veya mental retardasyonu olanlar,
2-Alzheimer hastalığı dışındaki demans nedenleri (vasküler demans, parkinson demansı, frontotemporal demans) olanlar,
3-Nörodejeneratif hastalığı (epilepsi, multiple skleroz, parkinson hastalığı,vb) bulunanlar,
4-Terminal dönem hastalığı olanlar (malignite, vs...),
5-Son 1 ay içinde akut sistemik hastalık öyküsü olanlar,
6-Düzeltilemeyen işitme ve/veya görme kaybı olanlar.

3.3. Araştırmada Kullanılan lek, Form ve lmler

3.3.1. Kısa mini mental test (KMMT)

Mini-Mental Durum Muayenesi testi 1975'te ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (192). Test global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Kısa Mini Mental Test (KMMT), kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30

üzerinden değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve ark. tarafından yapılmıştır (193). Geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında 23/24 eşik değerinin Kısa Mini Mental Test (KMMT) Türk yaşlılarında hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur.

3.3.2. Nöropsikiyatrik envanter (NPE)

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak sıklıkla kullanılan bir ölçektir (194). Hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12 davranışsal alan (1. Hezeyanlar, 2. Halüsinasyonlar 3. Ajitasyon/Saldırganlık, 4. Depresyon/Disfori, 5. Anksiyete, 6. Elasyon/Öfori, 7. Apati/Kayıtsızlık, 8. Disinhibisyon, 9. İritabilite/Labilite, 10. Anormal Motor Davranış, 11. Uyku/Gece Davranışları, 12. İştah ve Yeme Değişmeleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili belirtinin bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o belirtinin varlığını teyit ederse, o alana ait daha detaylı sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da belirtinin sıklığı (“1 nadir”den, “4 çok sık-hergün”e) ve şiddeti (“1 hafif”ten, “3 ağır”a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin puanını oluşturur. Azami puan 144 olabilir. Türkçe uyarlaması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması Akça-Kalem ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (195).

3.3.3. Cohen-mansfield ajitasyon envanteri (CMAE)

Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE) demans hastalarında ajitasyon sıklığını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan özgül bir ölçektir. Ajitasyon davranışlarının şiddetinin bu davranışların sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (196). Bu sonuçtan yola çıkılarak, CMAE’de ajitasyon davranışlarının şiddeti bu belirtilerin sıklığı ile değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması E. Tuğba Özel Kızıl ve ark. tarafından yapılmıştır (197). Ölçekten alınabilecek toplam puan 29-181 arasında değişmektedir.

3.3.4. Demansın klinik evrelendirilmesi ölçeği (DKEÖ)

Klinik Demans Evreleme Ölçeği: Bu ölçek, AH olanlarda demans derecesinin klinik açıdan değerlendirilmesini sağlar. Dört farklı düzeyde (0, 0.5, 1, 2, 3; yok, belirsiz, hafif, orta, ağır) olmak üzere sınıflamaktadır. Yarı yapılandırılmış bir görüşme ile klinisyen bilişsel işlevlerdeki 6 alanı değerlendirir; bellek, yönelim, yargılama, sorun çözme, toplumsal katılım, ev ve hobiler ve kendine bakım (198).

3.3.5. İşlevsel faaliyet anketi (İFA)

AH'da bellek başta olmak üzere diğer bilişsel yeteneklerde giderek artan bozulma, hastaların günlük hayat aktivitelerine de yansımaktadır (199).

İşlevsel Faaliyet Anketi (İFA), AH'nın erken evrelerinde bozulmaya başladığı bilinen ve hastaların ilerlemesiyle, giderek daha fazla etkilenen günlük hayat faaliyetlerini içeren maddelerden oluşmaktadır. İFA'nın Türk kültürü için 50 yaş ve üstü grup üzerindeki norm çalışması yapılmıştır (200).

İFA'da yer alan faaliyetler (anket maddeleri) sırasıyla şunlardır:

1. Fatura ödemek, gelir ve giderleri dengelemek, para hesabı yapmak,
2. Vergi, aidat, elektrik-su-telefon makbuzlarını, KDV fişlerini, işine ait evrakları tasnif etmek,
3. Giyecek, ev ihtiyaçları veya yiyecek almak için tek başına alışverişe çıkmak,
4. Beceri gerektiren bir oyun oynamak, bir hobiyle uğraşmak (örn. tavla, iskambil vb. oynamak, yün örmek)
5. Su kaynatmak, bir bardak hazır kahve ya da çay yapmak, ocağı söndürmek,
6. Besin dengesi olan bir öğün yemek hazırlamak,
7. Güncel olayları takip etmek,
8. Bir TV programını, kitabı veya gazeteyi dikkatle izlemek, ya da okumak, anlamak, tartışmak,

9. Randevuları, ailenin özel günlerini, tatilleri, ilaç dozlarını veya zamanlarını hatırlamak,

10.Şehir- içi ulaşım araçları ile bulunduğu semtin dışına seyahat etmek, otobüsten yer ayırtmak veya otomobil kullanmak.

Hasta yakınları, hastalarının İFA’da yer alan anket maddelerinden herbirine ilişkin performansına 0 ile 3 arasında bir puan verir. Anketteki (0 puan): “Başarılı” veya “işlevi hiçbir zaman yapmadı; ancak istendiğinde yapabilir”, (1 puan): “Güçlük çekmesine rağmen işlevi yapmayı başarıyor” veya “işlevi hiçbir zaman yapmadı; ancak istendiğinde güçlük de olsa yapabilir”, (2 puan): “Yardımla yapabilir”, (3 puan): “Başarısız” ifadelerine karşılık gelmektedir. Buna göre, ankette alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30’dur. İFA’da yer alan 10 adet faaliyetin üç ya da daha fazlasından, 9 ya da daha fazla puan almak bağımlılığın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu durum işlevsel bozulma/bağımlılığa ve daha ileri tanısal bir değerlendirmenin gerekliliğine işaret eder. Sayılan işlevlerde zamanla meydana gelen değişim ve değişim hızının derecesi, demans tanısı ile ilgili olabilecek işlevlerin değerlendirilmesinde klinisyen açısından önemlidir (201,202).

3.3.6. Elektroensefalografi (EEG)

EEG; santral sinir sistemi tarafından oluşturulan elektriksel aktiviteyi ölçen cihazdır. Genellikle beyin dokusundaki saptanabilir yapısal değişikliklerle ilgili olmayan anormallikler belgelenmek istendiğinde, anatomik görüntüleme yöntemlerinin tamamlayıcısı ve zaman içindeki serebral fonksiyonun tek sürekli ölçөгüdür (203).

3.3.6.1. Elektroensefalografik kayıt teknikleri

Uluslararası 10-20 sistemine göre bir seri küçük altın, gümüş ya da gümüş-gümüş klorid diskler standart lokalizasyonlarda simetrik olarak başın her iki yanında skalp üzerine yerleştirilir. Bu kayıt elektrottan zincirler halinde eşleşir ve elektrot çifti arasındaki potansiyel farkı kaydedilir. Pratikte, 16'dan 20'ye kadar ya da daha fazla EEG aktivitesi kanalı eşzamanlı olarak kaydedilir (204-206). Elektrot çiftleri, beyin elektriksel aktivitesinin detaylı bir incelemesinin yapılabilmesi için montaj denilen değişik ayarlamalarla eşleştirilir. Tipik olarak, montajların tasarısı, aynı hemisferdeki

anterior ile posterior alanlar ya da parasagital ile temporal alanlar kadar iki hemisferdeki simetrik alanları da karşılaştırabilecek şekildedir (204-206). Spontan beyin dalgalarının aktivitesi 20 ile 30 dakika boyunca kaydedilir. Rutinde hiperventilasyon ve fotik stimülasyon şeklinde iki aktivasyon prosedürü uygulanır. Aktivasyon teknikleri tanısal önemi olan ve aksi halde saptanamayan bazı anormal fokal ya da jeneralize değişiklikleri provoke edebilir. Uyku esnasında ve uyku deprivasyonunu takiben yapılan kayıt ve diğer kayıt alanlarına yerleştirilen ek elektrotlar değişik epileptiform potansiyellerin saptanmasında faydalıdır (207, 208).

3.3.6.2. Elektroensefalografi (EEG) skorlaması

Hasta subgruplarının ve kontrollerinin EEG değişiklikleri aşağıdaki şekilde gruplandırılarak skorlanmıştır (209-211). EEG skoruna normalin bir varyantı olan diffüz hızlı aktiviteden oluşan zemin ritmi düzensizliği de eklenmiştir (212, 213).

Tablo 10. Elektroensefalografi (EEG) skorlaması

EEG skorlaması	
0	Normal.
1	Diffüz hızlı aktiviteden oluşan zemin ritmi düzensizliği.
2	Hafif düzeyde anormallik (yaygın veya frontal simetrik teta dalgalar).
3	Orta düzeyde anormallik (teta ve delta dalgaları, asimetrik fokal teta veya delta dalgaları, yaygın simetrik teta ve delta aktiviteli keskin dalga veya faz karşılaştırmalı dalgalar).
4	Ciddi düzeyde anormal (orta düzeydeki anormalliklerle birlikte veya yalnız, diken ve /veya çoklu diken dalga boşalmaları olan aktiviteler, epileptik aktivite olması).

3.3.7. İstatistiksel yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Yates ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Ajitasyona etki edeceği düşünülen risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya hasta grubunda 30, kontrol grubunda 24 olmak üzere 54 kişi dahil edildi. Hasta grubu 56-87 yaş arası (ortalama $75,13 \pm 6,96$) toplam 30, kontrol grubu 53-72 yaş arası (ortalama $63,08 \pm 4,79$) toplam 24 kişi idi. Hasta grubu ile kontrol grubu yaş açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Hastaların % 76,7'si kadın ($n=23$), %23,3'ü erkek ($n=7$), kontrol grubunun %70,8'i kadın ($n=17$), % 29,2'si erkek ($n=7$) idi. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi ($p = 0.862$) (Tablo 11).

Hasta grubunda %56,7 okur-yazar değil ($n=17$), %6,7 okur-yazar ($n=2$), %26,7 ilkokul mezunu ($n=8$), %6,7 ortaokul ve lise ($n=2$), %3,3 üniversite mezunu ($n=1$) idi. Kontrol grubunda %41,7 okur-yazar değil ($n=10$), %4,2 okur-yazar ($n=1$), %29,2 ilkokul mezunu ($n=7$), %20,8 ortaokul ve lise ($n=5$), % 4,2 üniversite mezunu ($n=1$) idi. Hasta grubu eğitim düzeyi ilkokul mezunu ve altı %90 ($n=27$), ortaokul üstü eğitimi olanlar %10 ($n=3$) olarak ikiye ayrıldı. Aynı şekilde kontrol grubu da eğitim düzeyi ilkokul mezunu ve altı %75 ($n=18$), ortaokul üstü eğitimi olanlar %25 ($n=6$) şeklinde ikiye ayrıldı. Bu iki grup karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,165$) (Tablo 11).

Hasta grubunda 28 ve kontrol grubunda 22 kişinin BMI indeksleri hesaplandı. Hasta grubunun BMI ortalama $27,88 \pm 6,04 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ortalama $29,46 \pm 4,36 \text{ kg/m}^2$ hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,306$) (Tablo 11).

Tablo 11. Demografik veriler

		Hasta (n=30)	Kontrol (n=24)	p
Yaş (yıl)		75,13 ± 6,96	63,08 ± 4,79	<0,001
Cinsiyet	Kadın	23 (%76,7)	17 (%70,8)	0.862
	Erkek	7 (%23,3)	7 (%29,2)	
Eğitim	Düşük eğitilmişler*	27 (%90)	18 (%75)	0,165
	Yüksek eğitilmişler**	3 (%10)	6 (%25)	
BMI (kg/m²)		27,88 ± 6,04	29,46 ± 4,36	0,306

* Düşük eğitilmişler (okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul mezunu)

** Yüksek eğitilmişler (ortaokul, lise, üniversite mezunu)

4.2. Hasta Grubunda Klinik Bulgular

Hasta grubu Kısa Mini Mental Test (KMMT) medyan değeri 13,00 (0 - 23), kontrol grubunun ise medyan değeri 27,50 (24 - 30) idi (Tablo 12).

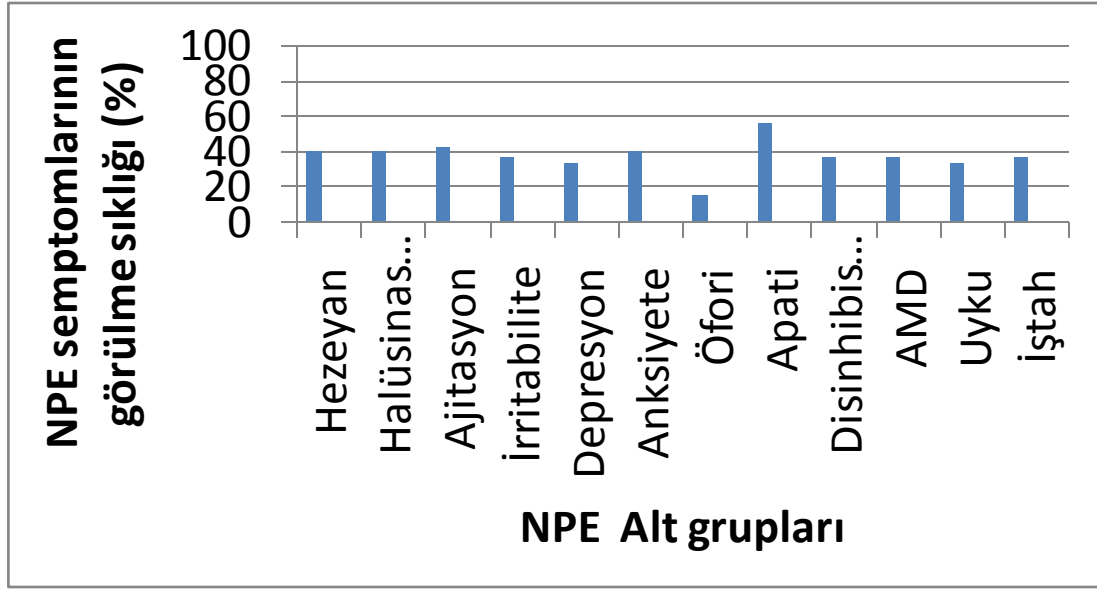
Kontrol grubuna Alzheimer hastalığının klinik bulgularını değerlendiren diğer testler [Nöropsikiyatrik Envanter (NPE), Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE), Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ) ve İşlevsel Faaliyet Anketi (İFA)] uygulanmadı. Hasta grubu KMMT'e göre evrelendirildiğinde 8 hasta (% 26,7) hafif evre, 18 hasta (% 60) orta evre ve 4 hasta (%13,3) ileri evrede idi. Hasta grubunda NPE medyan değeri 29 (1-144), CMAE medyan değeri 52 (28-160), DKEÖ medyan değeri 10 (0-18) ve İFA medyan değeri 28.50 (0-30) idi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda klinik bulgular

	Hasta Medyan (min.-maks.) (n=30)
KMMT	13 (0 -23)
CMAE	52 (28-160)
DKEÖ	10 (0-18)
İFA	28.5 (0-30)
NPE TOTAL	29 (1-144)
• Hezeyan	0,5 (0-12)
• Halüsinasyon	1 (0-12)
• Ajitasyon	2 (0-12)
• İrritabilite	2,5 (0-12)
• Depresyon	2 (0-12)
• Anksiyete	2 (0-12)
• Öfori	0 (0-12)
• Apati	6 (0-12)
• Disinhibisyon	1 (0-12)
• Anormal Motor Davranış	1,5 (0-12)
• Uyku ve Gece Davranışı	3 (0-12)
• İştah	3 (0-12)

NPE alt gruplarının hastalarda görülme sıklığı incelenmiş ve NPE ile yapılan çalışmalar referans alınarak her alt ölçekten 3'ün üzerinde puan alan hastada o bulgu pozitif olarak kabul edilmiştir (214). Bu değerlendirmeye göre hastaların %74'ünde en az bir davranışsal belirtinin tespit edildiği görülmüştür. NPE alt gruplarının hastalara göre dağılımı şu şekildedir; hezeyan 12 (%40), halüsinasyon 12 (%40), ajitasyon 13 (%43), iritabilite 11 (%36,6), depresyon 10 (%33,3), anksiyete 12 (%40), öfori 5 (%16), apati 17 (%56,6), disinhibisyon 11 (%36,6), anormal motor davranış 11 (%36,6), uyku ve gece davranışları ile ilgili bozukluklar 10 (%33,3), iştah ve yeme bozuklukları ise 11 (%36,6) hastada gözlemlenmiştir.

Grafik 1. NPE semptomlarının görülme sıklığı



4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının Hb, TSH, Vitamin B 12, Folik Asit, Ferritin, Üre, Kreatinin, Na ve K değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında Hb ($p=0,004$), üre ($p=0,014$) ve folik asit ($p<0,001$) değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=24)	p
Hb (g/dL)	12,21 ± 1,58	13,40 ± 1,22	0,004
Üre (mg/dL)	18,90 ± 6,36	25,47 ± 10,75	0,014
K (mmol/L)	4,52 ± 0,41	4,56 ± 0,53	0,749
TSH (uIU/mL)	0,8230 (0,08-18,20)	0,9750 (0,40-4,61)	0,305
B 12 (pg/mL)	258,50 (91-668)	289 (108-780)	0,814
Folik Asit (ng/mL)	4,20 (2,40-24,00)	8,15 (4,50-16,10)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	34,85 (7,51-100,50)	47,85 (8,40-217)	0,553
Kreatinin (mg/dL)	1 (0,50-2,90)	1 (0,80-1,70)	0,624
Na (mmol/L)	141 (135-146)	141 (138 -145)	0,970

Hasta ve kontrol gruplarında yaş açısından farklılık mevcuttu. Bu yüzden yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra karşılaştırılma tekrar yapıldı. Hb (p=0,019) ve üre (p=0,049) değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın hala anlamlı olduğu tesbit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında yaş açısından farklılık mevcut iken anlamlı saptanan folik asit düzeyinde yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,448) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa göre düzeltme sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=24)	p
Hb (g/dL)	12,108±1,777	13,54±1,851	0,019
Üre (mg/dL)	18,74±10,29	25,69±10,96	0,049
K (mmol/L)	4,594±0,55517	4,473±0,5952	0,523
TSH (uIU/mL)	2,155±3,48733	1,393±3,6576	0,514
B 12 (pg/mL)	318,45±213,9291	304,16±220,8	0,842
Folik Asit (ng/mL)	6,99±4,95	8,22±5,06	0,448
Ferritin (ng/mL)	41,299±50,1809	56,748±47,424	0,335
Kreatinin (mg/dL)	1,095±4,312	1,025±4,608	0,632
Na (mmol/L)	141,49±2,8028	141,51±3,072	0,988

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun EEG Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında EEG zemin aktivitesi karşılaştırıldı. Hasta grubunda %50 (n=12), kontrol grubunda %72,2 (n=18) zemin aktivitesi düzenliyken, hasta grubunda %50 (n=12), kontrol grubunda %27,8 (n=5) düzensiz bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,087). Hasta ve kontrol gruplarında EEG aktivitesi yavaş dalga açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda %62,5 (n=15), kontrol grubunda %43,47 (n=10) yavaş dalga aktivitesi tesbit edilirken, hasta grubunda %37,5 (n=9), kontrol grubunda %56,52 (n=13) yoktu. Gruplar arasında anlamlı

farklılık saptanmadı ($p=0,311$). Hasta ve kontrol gruplarında EEG keskin dalga aktivitesinin varlığı karşılaştırıldı. Hasta grubunda %16,66 ($n=4$) keskin dalga gözlenirken, kontrol grubunda keskin dalga gözlenmedi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,109$). Hasta ve kontrol grupları EEG'deki patolojiyi kantitatif olarak ölçen EEG skoru açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,055$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun EEG bulgularının karşılaştırılması

		Hasta (n=30)	Kontrol (n=24)	p
EEG Zemin Aktivitesi	Düzenli	12(%50)	18 (%72,2)	0,087
	Düzensiz	12(%50)	5 (%27,8)	
EEG Yavaş Dalga	Var	15(%62,5)	10(%43,47)	0,311
	Yok	9(%37,5)	13(%56,52)	
EEG Keskin Dalga	Var	4(%16,66)	0(%0)	0,109
	Yok	20(%83,33)	23(%100)	
EEG Skor		1(0-2)	1(0-2)	0,055

4.5. Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) Total İle Klinik ve Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki

NPE Total ile EEG Skoru ve KMMT karşılaştırıldı. Yalnız KMMT ($p=0,024$, $r= - 0,411$) ile arasında anlamlı ilişki saptandı. NPE Total ile Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE), Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ) ve İşlevsel faaliyet anketi (İFA) karşılaştırıldı. CMAE ($p=0,00$, $r=0,836$) ve DKEÖ ($p=0,016$, $r=0,442$) arasında ilişki saptanırken, NPE Total ile İFA arasında ilişki saptanmadı ($p=0,089$, $r=0,316$) (Tablo 16).

NPE Total ile laboratuvar parametreleri (Hb, TSH, vitamin B 12, folik asit, ferritin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum) karşılaştırıldı; hemogloblin ($p=0,040$ $r= - 0,384$) ve ferritin ($p=0,031$, $r= - 0,442$) arasında anlamlı ilişki saptandı. TSH,

vitamin B 12, folik asit, üre, kreatinin, sodyum, potasyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. NPE Total ile klinik bulguların karşılaştırılması

	EEG Skor	KMMT	CMAE	DKEÖ	İFA
NPİ total	p=0,406 r=0,178	p=0,024 r=-0,411	p<0,001 r=0,836	p=0,016 r=0,442	p=0,089 r=0,316
	Hb (g/dL)	TSH (uIU/mL)	B 12 (pg/mL)	Folik Asit (ng/mL)	Ferritin (ng/mL)
NPİ Total	p=0,040 r=-0,384	p=0,540 r=0,121	p=0,070 r=-0,361	p=0,293 r=0,210	p=0,031 r=-0,442
	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	
NPİ Total	p=0,853 r=-0,035	p=0,469 r=-0,137	p=0,455 r=0,142	p=0,365 r=0,171	

4.6. NPE Alt Ölçeğine Göre Ajitasyonu Yüksek ve Düşük Olan Grubun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastalarda NPE ajitasyon alt ölçeği medyan değeri 2 (0-12) olarak tespit edildi. Hastalar bu medyan değer üstünde olanlar ve altında olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Bu iki grup birbiri ile karşılaştırıldı.

Ajitasyon skoru yüksek ve düşük olan gruplar EEG zemin aktivitesi (p=1,000), EEG yavaş dalga aktivitesi (p=0,675), EEG keskin dalga aktivitesi (p=0,596) ve EEG skoru (p=0,645) ile karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 17).

Ajitasyon skoru yüksek ve düşük olanlar hasta yaşı ile karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,925) (Tablo 17).

Ajitasyon skoru yüksek ve düşük olanlar KMMT (p=0,70) açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 17).

Ajitasyon skoru yüksek ve düşük olan hastalar CMAE, DKEÖ ve İFA ile karşılaştırıldı. CMAE (p= 0,001) ve DKEÖ (p= 0,045) ile ajitasyon arasında pozitif

ilişki bulunurken, İFA (p= 0,179) ile ajitasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. NPE ajitasyon alt ölçeğine göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun klinik bulgularının karşılaştırılması

	Ajitasyonu düşük (n=16)	Ajitasyonu yüksek (n=14)	p
EEG SKOR	1,27 ± 1,10	1,46 ± 0,87	0,645
YAŞ	74,50(65-87)	76,00(56-87)	0,925
KMMT	14,68 ± 5,37	10,64 ± 6,36	0,070
CMAE	43,93±10,77	79,07±31,64	<0,001
DKEÖ	4,75(0-18)	14 (6-18)	0,045
İFA	23(0-30)	30(6-30)	0,179

Ajitasyonu düşük ve yüksek olan gruplar Hb, TSH, vitamin B 12, folik asit, ferritin, üre, kreatinin, sodyum ve potasyum değerleri ile karşılaştırıldı.

Ajitasyonu düşük ve yüksek olan gruplar arasında sadece Hb (p<0,023) değeri anlamlı farklılık gösterdi (Tablo 18).

Tablo 18. NPE ajitasyon alt ölçeğine göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ajitasyon düşük (n=16)	Ajitasyon yüksek (n=14)	p
Hb (g/dL)	12,85 ± 1,34	11,52 ± 1,58	<0,023
Üre (mg/dL)	18,18 ± 3,78	19,71±8,51	0,522
Kreatinin (mg/dL)	1,04 ± 0,32	1,12±0,56	0,647
Na (mmol/L)	141,37 ± 1,50	141,50 ± 3,20	0,895
TSH (uIU/mL)	0,86(0,17-7,28)	0,78(0,08-18,20)	0,821
B 12 (pg/mL)	284(184-668)	238(91-568)	0,125
Folik Asit (ng/mL)	4,65(2,40-13,30)	4,20(3,20- 24,00)	0,756
Ferritin (ng/mL)	59,50(7,51-100,50)	26(10-75,40)	0,063
K (mmol/L)	4,45(4,10-5,30)	4,45(3,50-5,10)	0,822

Çalışmamızda ajitasyon için lojistik regresyon yöntemi kullanılarak risk araştırıldı. Diğer metabolik parametreler arasında sadece Hb düşüklüğü ajitasyon açısından risk faktörü idi ($p=0,040$). Hb'deki bir birimlik artışın, kişinin düşük ajitasyonda olma olasılığını $1/0,501=1,996$ kat arttırdığı saptandı. Ancak Hb, ajitasyondaki değişimin sadece %24,4'ünü açıklayabilmekteydi. Geriye kalan %75,6'lık kısmın diğer (bilmediğimiz) faktörlerden kaynaklandığı düşünüldü.

4.7. Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanterine (CMAE) Göre Ajitasyonu Yüksek ve Düşük Olan Grubun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Hastalar CMAE'e göre medyan değeri (52) altında olanlar ve üstünde olanlar diye iki gruba ayrıldı. CMAE değeri yüksek ve düşük olan gruplar KMMT, EEG Skoru, NPE Total, DKEÖ ve İFA ile karşılaştırıldı. İki grup arasında NPE Total ($p=<0,001$) ve DKEÖ ($p=0,041$) anlamlı düzeyde farklı idi. Bu iki grup ile İFA ($p=0,098$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. CMAE'e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun klinik bulgularının karşılaştırılması

	CMAE <52 (n=15)	CMAE ≥ 52 ÜZERİ (n=15)	P
KMMT	14(3-23)	12(0-20)	0,174
EEG Skor	1(0-3)	2(0-3)	0,608
NPE Total	15(1-65)	66(11-144)	<0,001
DKEÖ	6(0-17)	14,50(1,50-18)	0,041
İFA	23(0-30)	30(6-30)	0,098

CMAE değeri medyan değerin altında ve üzerinde olan hastalar laboratuvar parametreleri (Hb, TSH, vitamin B12, folik asit, ferritin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum) ile karşılaştırıldı. Hb (p=0,003) ve ferritin (p=0,045) ile bu iki grup istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklı idi (Tablo 20).

Tablo 20. CMAE’e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	CMAE <52 (n=15)	CMAE ≥ 52 ÜZERİ (n=15)	p
Hb (g/dL)	13,10(11,40-15,10)	11,30(8,10-14,20)	0,003
TSH (uIU/mL)	0,75(0,20-7,28)	1,05(0,08-18,20)	0,511
B 12 (pg/mL)	299(184-668)	241(91-568)	0,081
Folik Asit (ng/mL)	4,65(2,40-11,40)	4,20(3,30-24)	0,399
Ferritin (ng/mL)	60,35(19,80-100,50)	23,05(7,51-75,40)	0,045
Üre (mg/dL)	18(11-26)	17(10-45)	0,305
Kreatinin (mg/dL)	1(0,68-1,80)	1(0,50-2,90)	0,624
Na (mmol/L)	141(138-144)	141(135-146)	1,00
K (mmol/L)	4,40(4,10-5,30)	4,60(3,50-5,20)	0,389

5. TARTIŞMA

İnsan ortalama ömrünün uzaması nedeniyle Alzheimer hastalığı ve diğer demans tiplerinin görülme sıklığı artmaktadır. Tüm demans tiplerinde bilişsel fonksiyonlarda gerilemenin yanı sıra davranışsal belirtiler de oldukça sık gözlenmektedir. Bir çalışmada demans hastalarında nöropsikiyatrik belirtilerin görülme sıklığı % 75 olarak tesbit edilmiştir. Nöropsikiyatrik belirtiler deyince çok geniş olarak psikolojik tepkiler, psikiyatrik belirtiler ve davranışsal bozukluklardan oluşan bir tablo ile karşı karşıya kalmaktayız. Tüm bunlar hastaneye yatışı arttırmakta, daha hızlı kognitif kayıp ve daha fazla ölüm riski ile sonuçlanmaktadır (215).

Öte yandan davranışsal belirtiler, bakıcı yükünü arttırarak hem hasta hem de bakıcının yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (214).

Çalışmamızda NPE'e göre en sık gözlemlenen davranışsal semptom apati olarak bulunmuştur. Bunu ajitasyon izlemiştir. European Alzheimer's Disease Consortium (EADC)'nin nöropsikiyatrik semptomları dört ana gruba ayırarak yaptığı incelemede de 2354 AH'nda en sık rastlanan semptom apati olarak belirlenmiştir. Apati, motivasyon bozukluğu ya da amaçlı davranışlar ve ilginin azalması olarak açıklanmaktadır. Apati AH'nın başlangıcından itibaren tüm evrelerinde görülmekte olan bir bulgu olup, en önemli etkisi günlük yaşam aktivitelerinde otonomi kaybına neden olmasıdır (216).

Çalışmamızda ikinci en sık görülen davranışsal semptom ajitasyon olmuştur. AH'da ajitasyon bakıcı üzerinde duygusal yıkıma neden olan, hem hasta hem de bakıcının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve zaman zaman utanç kaynağı olan önemli bir davranışsal semptomdur (196).

Ajitasyonun görülme sıklığı toplum içinde yaşayan AH'da %20 civarında olup bu oran bakımevlerinde %60'a kadar çıkmaktadır. Demansın şiddeti arttıkça ajitasyon görülme oranı da artmaktadır (217).

Bizim çalışmamızda ajitasyonun görülme oranı %43 olarak tesbit edilmiştir. Ajitasyon oranının bakımevlerinde görülen orana yakın olmasının nedeni üçüncü basamak sağlık hizmeti veren merkezimizde hafif olgulardan çok orta-ağır şiddette AH'nın takip edilmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın

KMMT ortalamaları 13 (0-23) olarak bulunmuştur ki bu sonuç hastaların daha çok orta-ileri evrede olmaları ile ilişkilidir. Hastaların NPE'den aldıkları toplam puan ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki araştırılmış ve NPE toplam puanı daha yüksek olan hastaların KMMT sonuçlarının daha düşük, DKEÖ'e göre de daha ileri evre hastalar olduğu gözlenmiştir. AH'da davranışsal belirtilerin hastalığın ilerlemesi ile birlikte daha fazla görülmesi de bu durumu açıklamaktadır. AH'da erken dönemde depresyon ve apati sıklıkla gözlemlenen belirtiler iken ilerleyen dönemlerde delüzyon, halüsinasyon ve agresyon gibi belirtiler eklenmekte özellikle apati hastalığın her döneminde sabit bir şekilde görülmeye devam eden dirençli bir bulgu olarak dikkat çekmektedir (218).

Ajitasyon, sık görülen davranışsal semptom olması, bakıcı yükünü arttırması ve diğer davranışsal belirtiler ile birlikteliği nedeniyle bu çalışmada daha detaylı olarak incelenmiştir (219). Hastalar hem NPE hem de CMAE'e göre ajitasyonu yüksek ve düşük olan grup diye ikiye ayrılmış ve bu iki grup kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Hem NPE ajitasyon alt ölçeğine hem de CMAE'e göre daha fazla ajitasyon görülen grubun DKEÖ'e göre daha ileri evrede olduğu belirlenmiştir (Tablo 17,19). Literatürü incelediğimizde de ajitasyonun kognitif ve nörolojik gerileme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında ajitasyon için predispozan faktörleri araştırdığımızda cinsiyet, kişilik yapısı, genel sağlık durumunun kötü olması ya da açlık, susama gibi temel ihtiyaçların yeterli düzeyde karşılanamaması, rahatsızlıkların giderilememesi ve sosyal çevreden kaynaklanan sorunların (aşırı gürültü, yetersiz sosyal etkileşim gibi) ajitasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (220).

Bu çalışmadan elde edilen önemli bir sonuçta her iki ajitasyon değerlendirme ölçeğine göre ajitasyonu fazla olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hemoglobin değerinin düşük bulunmasıdır. Hasta grubunun hemoglobin değerleri ile kontrol grubunun hemoglobin değerleri arasında da benzer şekilde farklılık tesbit edilmiştir. Literatürde düşük hemoglobin seviyelerinin AH gelişme riski ve kognitif yıkımla ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (221). Düşük hemoglobin düzeyi ve AH gelişme riskinin ilişkisi açıklanılmaya çalışıldığında fokal serebral iskemi, oksidatif stres ve hipoksik hasarın bu ilişkiye neden olabileceği düşünülmüştür (222). Bir diğer önemli noktada çalışmamızda hemoglobin

düşüklüğünün ajitasyon için risk faktörü olarak bulunmasıdır. Şimdiye kadar aneminin agresif davranışlara neden olabileceği çocuk ve adolesan gruplarda yapılmış çalışmalarda tartışılmıştır. Özellikle demir (Fe) eksikliğine bağlı aneminin, agresif davranışlar ile ilişkisinden bahsedilmekte ve bu durumun Fe'in dopamin, serotonin ve norepinefrin ile ilişkili yollarda rolü olması nedeniyle davranışsal semptomlar ile ilişkisinin olabileceği tartışılmıştır (223).

Ancak aneminin AH'da ya da demansta ajitasyon ile ilişkisinin olup olmadığını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hemoglobinin düşüklüğünün Fe eksikliğine bağlı olup olmadığını anlamak için ferritin düzeylerine bakılmış ve CMAE'e göre ajitasyonu yüksek olan grubun ferritin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç bize Fe eksikliğine bağlı olarak hemoglobinin düşüklüğünün AH'da ajitasyonu artırabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ayrıca Alzheimer hastaları ile kontrol grubunun EEG bulguları karşılaştırılmıştır. Alzheimer hastalığında EEG'de alfa ve beta aktivitesinde azalma ile birlikte delta ve teta bantlarında artış klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca demansın şiddeti arttıkça EEG'deki patolojik bulguların şiddeti de artmaktadır (224). Ancak bu değişiklikler nonspesifik olup farklı demans tiplerinde de görülebilmektedir.

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunun EEG bulguları arasında (zemin ritm düzensizliği, yavaş ve keskin dalga ile EEG'deki tüm patolojik bulguları bir arada değerlendiren EEG skoru) anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ancak hasta ve kontrol grubunun EEG skorlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerinin sınırda olması ($p= 0,055$) (Tablo 15) nedeniyle hasta sayısının daha yüksek olması durumunda bu sonucun farklı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda EEG değerlendirme yöntemi olarak spektral analiz kullanılamamıştır. Çalışmalar göstermektedir ki EEG'nin spektral analiz yöntemi yapılarak incelenmesi demans tanı ve öngörüsünde daha hassas bir yöntemdir (225). Alzheimer hastalarını ajitasyonun şiddetine göre ikiye ayırarak EEG bulgularını tekrar karşılaştırdığımızda EEG skoru açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Davranışsal bulgular ile AH'da EEG patolojilerini inceleyen çalışmalara

baktığımızda bazı çalışmalarda delüzyon ve halüsinasyonları olan AH'nın EEG'lerinin olmayanlara göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir (226,227).

Sonuç olarak; çalışmamız göstermektedir ki AH'da en sık görülen davranışsal semptom apatidir bunu ajitasyon takip etmektedir. Davranışsal semptomlar hastalığın ilerlemesi ile daha sık görülmektedir. Hasta sayısının düşük olması, EEG bulgularının spektral analiz yerine görsel değerlendirme ile yapılmış olması ve hemoglobin düşüklüğünü açıklayacak detaylı laboratuvar incelemelerinin yapılmamış olması çalışmanın eksikliklerini oluşturmakla birlikte bu çalışma göstermektedir ki hemoglobin düşüklüğü, AH'da hem kontrol grubuna göre daha fazla görülmektedir hem de ajitasyon için bir risk faktörüdür. Bu durum AH'nın takibi sırasında dikkate alınmalı ve daha detaylı olarak incelenmelidir.

6. SONUÇLAR

- 1- NPE'e göre en sık davranışsal semptom apati (%56,6), ikinci sıklıkta ajitasyon (%43) olarak bulunmuştur. Özellikle ajitasyon bakımveren yükünü arttırdığı için sıklıkla şikayet olarak daha fazla dile getirilmektedir.
- 2- NPE ajitasyon alt ölçeğine ve CMAE'e göre daha fazla ajitasyon görülen grubun DKEÖ'e göre daha ileri evrede olduğu gözlemlenmiştir.
- 3- Hasta grubunda kontrol grubuna göre Hb düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir. NPE ve CMAE'e göre ajitasyonu yüksek olan gruplarda da hemogloblin düzeylerinde düşüklük görülmüştür. CMAE'e göre ajitasyonu daha fazla olan grubun ferritin değerleri de düşük bulunmuştur. Özellikle ajitasyonu daha fazla olan hastaların Fe anemisi açısından ayrıntılı değerlendirilmesi önerilmiştir.
- 4- İstatistiksel olarak lojistik regresyon yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmede hemogloblin düşüklüğünün ajitasyon açısından risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.
- 5- Hasta ve kontrol gruplarının EEG skorları karşılaştırılmış, p değeri sınırda bulunmuştur ($p= 0,055$). EEG'nin spektral analiz yöntemiyle değerlendirilmesi durumunda daha detaylı sonuçlar alınacağı düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1- Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV). (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara,1994).
- 2- Convit A, De AsisJ,DeLeon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H. Atropy of medialoccipitotemporal, inferior and middle temporal gyri innondemented elderly predict decline to Alzheimer's disease. Neurobiol Aging.2000; 21: 19–26.
- 3- Gearing M, Mira SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortiumto Eatablish a Registryfor Alzheimer's Disease (CERAD) X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1995; 45.461–466.
- 4- Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain 1998;121:1013–52.
- 5- Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:532–9.
- 6- Sörensen S, Duberstein P, Gill D, Pinquart M. (2006) Dementia care: mental health effects, intervention strategies, and clinical implications. Lancet Neurol; 5(11): 961–73.)(2- Corey-Bloom J. (2004) Alzheimer's Disease. In Miller A (ed.) Continuum: Dementia. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 29–57.
- 7- Cummings JL. (2000) Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. Neurobiol Aging;21:845_/61.
- 8- Kupfer D, Horner MS., (2008) Oxford American Handbook of Psychiatry; sf. 156.
- 9- Alzheimer A. Über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psych Psychisch-Gerichtliche Medizin 1907; 64:146–8.
- 10- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. (2003) Annu Rev Neurosci; 26:81–104.

- 11- Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*;366 (9503):2112–17.
- 12- Gürvit H. Emre M. Tınaz S. Bilgiç B. Hanağası H. Şahin H. Gürol E. Kvaloy JT. Harmancı H. (2008) The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimer's Dis.* 23(1): 67–76.
- 13- Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E. (2009) Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (RMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*; Published online in Wiley Interscience.
- 14- Perkins P, Annegers JF. Doody RS. et al. (1997) Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of retirees. *Neurol*; 49: 44–50.
- 15- Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. (2001) Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*;22(4): 575–80.
- 16- Eker E, (2005) Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi *Psikiyatri* 1(29):3-16.
- 17- Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ et al. (2001) Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*;57(4):621–5.
- 18- Rogaeva EA, Meng Y, Lee JH et al. (2007) The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*;39(2):168–77.
- 19- Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia: Clinical and neurobiological perspectives. In: M.-Marsel Mesulam (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, New York, Oxford University Press. 2000; (2nd edition), pp. 439–522.
- 20- Kennedy GJ, Cassel KC. Dementia. *Geriatric medicine an evidence based approach*. New York Springer. 2003; 1079–1095.

- 21- Selko DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991; 6: 487–498.
- 22- Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology*. 2000; 20: 8–22.
- 23- Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurol*. 1996; 47: 876–883.
- 24-Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2004; 45(5): 583–95.
- 25-Francis PT. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psych*. 2003; 18 (Supp 11): S15–21.
- 26- Mesulam M-M. Behavioral Neuroanatomy. In: M.-Marsel Mesulam (ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, (2nd edition), New York, Oxford University Press. 2000: 1–120.
- 27- Beach TG, Kuo YM, Spiegel K. et al. The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic states of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neur*. 2000; 59: 308–313.
- 28- Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1. baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
- 29-Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin N Am*. 2004; 39:545-559.
- 30- Marqua BS, Moore M, Diana B. et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 601–606.
- 31- Perkins P, Annegers JF, Doody RS. et al. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of retirees. *Neurol* 1997; 49: 44–50.

32-Dawson DV, Welsh-Bolmer KA, Sieglerl C. Premorbid kişilik Alzheimer Hastalarında ölçülen kişilik değişikliğinin düzeyini öngörebilir. Alzheimer Dis Assoc Disorders 2001; 1: 41–49.

33-Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Rewiew of dementia. Mt Sinai J Med 2003; 70: 45–53.

34- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984 Jul;34(7): 939-44.

5- Clifford R. Jack Jr. et al. (2011) "Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association; 7(3):257–262.

36-Guy M. McKhann et al. (2011) "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association;7(3):263 –269.

37-Marilyn S. Albert et al. (2011) “ The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging– Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.” Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association; 7(3):270 – 279.

38-Reisa A. Sperling et al. (2011) “Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.” Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association; 7(3):280 – 292.

- 39- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. (1988) Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*; 24: 661–663.
- 40- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. (1982) A new clinical scale for the stating of dementia. *Brit J Psychiat*; 140: 566–572.
- 41- Kulaksızoğlu IB. (1999) Demanslı hastalarda görülen psikiyatrik ve davranışsal sorunlar. *Nöropskiyatri Arşivi*; 36(2): 103–108.
- 42- Öktem Ö. (2003) Alzheimer hastalığının erken orta ve ileri dönemlerinde genel kognitif profil. S.Karakaş (Ed) *Beyin ve Nöropsikoloji*. Ankara, Çizgi Yayıncılık.
- 43- Terry R.D., Katzman R., Bick K.L., Sisodia S.S. (2001a) *Alzheimer Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2nd edition). Çev edi: Doç. Dr İ. Hakan Gürvit Yelkovan yayıncılık syf: 11–25.
- 44- Merriam AE, Aaronson MK, Gaston P, et al. (1988) The psychiatric symptoms of Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*; 36: 7–12.
- 45- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al. (1997) The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer s disease. *Arch Gen Psychiat*; 54: 257–63.
- 46- Gürvit H. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları. Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004; 367–415.
- 47- Galasko D, Bennet D, Sano M, et al. (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alz Dis Assoc Dis*; 11: 33–39
- 48- Işık E. Taner E. Işık U. (2008) *Güncel psikiyatri*. Sf: 337.
- 49- Sadock BJ, Sadock V. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.) 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2007, Cilt 2: 1329-1512.

- 50- Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Amieva H, et al. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13(2):60-6.
- 51- Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med* 1999;48(4):445-69.
- 52- Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, et al. Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:8-14.
- 53- Desai K.A., Grossberg T.G, Sheth N.D., Activities of Daily Living in Patients with Dementia. *CNS Drugs* 2004;18(13):853-875.
- 54- Rubin EH, Morris JC, Berg L. (1987) The progression of personality change in senile dementia of Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc.*; 35: 721–725.
- 55- Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. (2008) Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis; 178(7): 825–836.
- 56- Yacı Ö.(2011) Çeşitli Evrelerdeki Alzheimer Hastalarına Bakım Veren Yakınlarındaki Bakıcı Yükü ve Depresyonun Karşılaştırılması, Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, 2011.
- 57- Wright MT, McSweeney AJ, Kieswetter A. *Wiley Textbook of Psychiatry*. 2004; 437–498.
- 58- Cummings J, Back C. (1998) The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*; 6 (2 Suppl 1): S64-S78.
- 59- Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. (2005) Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*; 128: 2612–25.

- 60- Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, et al. (1996) Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*;53:1116–1120.
- 61- Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. (2001) Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage*; 13: F896–902.
- 62- Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, et al. (2008) Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*; 131:2455–2463.
- 63- Blackwood NJ, Howard RJ, ffytche DH, Simmons A, Bentall RP, Murray RM. (2000) Imaging attentional and attributional bias: an fMRI approach to the paranoid delusion. *Psychol Med*; 30: 873–83.
- 64- Kumar A, Koss E, Metzler D, et al. (1988) Behavioural symptomatology in dementia of Alzheimer type. *Int Dis Assoc Dis*; 2: 363–365.
- 65- Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. (2000) Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 69:167–171.
- 66- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP. (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychol*; 48(suppl 5):9–15.
- 67- Chmerinski E, Petracca G, Teson A, et al. (1998) Prevalence and correlates of aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*;10:421–425.
- 68- Teri, L; Hughes, J.P, Larson, E.B (1990) Deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontology* 45:P58–P63.
- 69- Hamel M, Gold DP, Andres D, Reis M, Dastoor D (1990). Predictors and consequences of aggressive behavior by community-based dementia patients. *Gerontologist* ; 30: 206-211.

- 70- Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *Journal of Gerontology*. 1989; 44: M77-M84.
- 71- Damasio AR. (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 351: 1413–20.
- 72- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, et al. (2001a) Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*; 49: 355–61.
- 73- Swearer JM, Drachman DA, O'Donnell BF, et al. (1988) Troublesome and disruptive behaviours in dementia. *J Am Geriatr Soc*; 36: 784–790.
- 74- Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. (1982) The impact of dementia on the family. *JAMA*; 248: 333-335.
- 75- Vitiello M, Prinz PN. (1990) Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol A-Biol*; 45(4): 131–138.
- 76- Şahin HA. Alzheimer hastalığını klinik belirtileri ve seyri. *Türkiye Klinikleri*. 2009; 2(1): 31–35).
- 77- Irkeç C: Demans. Demans dizisi, 1 (fl:12–18, 1999).
- 78- Mendez MF, Martin RJ, Smyth KA, et al. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's Disease. *J Neuropsych Clin N* 1990; 2: 28–33.
- 79- Cummings J. Recognition and management of behavioral disorders in Alzheimer's Disease and other dementias. *Proceedings of American Academy of Neurology 48th Annual Meeting 1996, San Francisco*, 43-62.
- 80- Tamam L, Öner S. Yaşlılık çağı depresyonları. *Demans Dergisi*. 2001; 1(2): 50-60.
- 81- Kennedy GJ, Scalmati A. Depresyon ve demans ilişkisi. *Curr Opin Psychiatr* 2001; 3(3): 36–38.

- 82- Paterniti S, Taillefer MHV, Dufouil C, Alprovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline. *Brit J Psychiat* 2002; 181: 406–410.
- 83- Czobor P, Volavka J. Dimensions of the brief psychiatric rating scale: An examination of stability during haloperidol treatment. *Comprehensive Psychiatry*. 1996; 37(3): 205–215.
- 84-Sweater JM, Drachman DA, O'Donnell BF, et al. Troublesome and disruptive behaviours in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 784–790.
- 85- Gonzales-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer's patient caregiver. *Int J Geriatr Psych*. 1999; 14 (9): 701–710.
- 86- Drevets WC, Rubin EH (1989) Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry*; 25:39-48.
- 87- Stern Y, Albert M, Brandt J ve arkadaşları (1994) Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology* ; 44:2300–2307.
- 88- Weiner MF, Vega G, Risser RC ve arkadaşları (1999) Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*; 45:633–638.
- 89- Cassimjee N. (2008) Psychosis in Alzheimer's disease: Prevalence, clinical characteristics, symptom co-morbidity, and aetiology. *South African Journal of Psychology*, 38(1), pp. 95–115.
- 90- Lopez, O. L., Hamilton, R. L., Becker, J. T., Wisniewski, S., Kaufer, D. I., & DeKosky, S. T. (2000). Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology*, 54, 1780–1787.
- 91- Schreiner, D., Ballaban, T., Brannath, W., Lang, T., Hilger, E., Fasching, P., et al. (2005) Components of behavioural pathology in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 137–145.

- 92- Srikanth S. Nagaraja, A. V. & Ratnavalli, E. (2005). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and fronto-temporal dementia. *Journal of Neurological Sciences*, 236, 43–48.
- 93- Flynn FG, Cummings JL, Gornbein J (1991). Delusions in dementia syndromes: investigation of behavioral and neuropsychological correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 3:364–370.
- 94- Ropacki Susan A. Dilip V. Jeste,(2005) Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's Disease: A Review of 55 Studies Published From 1990 to 2003 *Am J Psychiatry*; 162:2022–2030.
- 95- Forstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch ve arkadaşları (1993). Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. *Acta Psychiatr Scand*; 87:395–399.
- 96- Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF (1991). Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 148(9): 1159–63.
- 97- Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N (1994). Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* ; 165:53-59.
- 98- Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Doody R (1995). Clinical variables associated with psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 152:1377–1379.
- 99- Jeste DV, Finkel SI (2000) Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry*; 8:29–34.
- 100- Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ ve arkadaşları (2000). Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology*; 54:1965–1971.

- 101- Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, et al (1992) Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiatry*; 149:184-189.
- 102- Eker E (2005). Demansta Davranış ve Psikolojik Semptomlar Türkiye Klinikleri J. *Int Med Sci*; 1(29):17–25.
- 103- Lai, M. K. P. Lai, F. Keene, J. Esiri, M. M. Francis, P. T. Hope, T. et al. (2001). Psychosis in Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex. *Neurology*, 57, 805–811. Kulaksızoğlu, Türkiye klinikleri.
- 104- Sultzer, D. L. Brown, C. V. Mandelkern, M. A. et al (2003) Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 160, 341-349.
- 105- Staff, R. T., Venneri, A., Gemmell, H. G., Shanks, M. F., Pestell, S.J., & Murray, A. D. (2000). HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients with similar content specific autobiographic delusions: Comparison using statistical parametric mapping. *Journal of Nuclei Medicine*, 41, 1451–1455.
- 106- Shanks MF, Venneri A. (2004) Thinking through delusions in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*; 184: 193–4.
- 107- Cooper JK, Mungas D, Verma M, Weiler PG (1991). Psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* ; 6:721–726.
- 108- Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *JAGS* 1996;44(9):1078- 81.
- 109- Wright SL, Persad C. Distinguishing Between Depression and Dementia in Older Persons: Neuropsychological and Neuropathological Correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20(4):189-98.
- 110- Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, Michael A, Dunna BD et al. Early Detection and Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Depression with Neuropsychological Tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(4):265-80.

- 110- Mendez FM, Gershfield DN. Delirium. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Publishing Ltd; 2004. p.29- 41.
- 111- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354(11):1157-65.
- 112- Erkol G. Deliryum (Akut Konfuzyonel Durum). *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(5):24- 29.
- 113- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4):a006171.
- 114- Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1996;165:3-12.
- 115- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.
- 116- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
- 117- Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990;40(1):1-8.
- 118- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001;50(3):358-65.
- 119- Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Hansen LA, Masliah E, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(5):689-97.
- 120- Mesulam M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425-32.

- 121- Mesulam M. Primary progressive aphasia-A language-based dementia. *N Engl J Med* 2003;349(16):1535-42.
- 122- Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(4):S14-8.
- 123- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-77.
- 124- Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology* 2002;58(12): 1801-8.
- 125- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55(3): 335-46.
- 126- Knopman DS, Jack CR Jr, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, et al. Brain and ventricular volumetric changes in frontotemporal lobar degeneration over 1 year. *Neurology* 2009;72(21): 1843-9.
- 127- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49(3): 786-94.
- 128- Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983;33(8): 961-5.
- 129- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2): 250-60.

- 130- Mathias JL, Burke J. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: A metaanalysis. *Neuropsychology* 2009;23(4): 411-23.
- 131- Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, ZarowC, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007;130(Pt 3): 731-9.
- 132- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1): 119-28.
- 133- Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(1): 3-13.
- 134- Shelt O. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(2): 191-9.
- 135- LeMay M, Stafford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(5): 802-9.
- 136- Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging* 1994;15(3): 355-6.
- 137- de Leon MJ, Golomb J, George AE, Convit A, Tarshish CY, McRae T, et al. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR* 1993;14(4): 897-906.
- 138- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1(1): 13-21.
- 139- Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358(9277): 201-5.

- 140- Bokde AL, Pietrini P, Ibanez V, Furey ML, Alexander GE, Graff-Radford NR, et al. The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58(3): 480-6.
- 141- Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18 FFDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med* 2012;53(1): 59-71.
- 142- Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al. FDG PET imaging inpatients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41(11): 1920-8.
- 143- Santens P, De Bleecker J, Goethals P, Strijckmans K, Lemahieu I, Slegers G, et al. Differential regional cerebral uptake of 18 Ffluoro -2-deoxy-D-glucose in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia initial diagnosis. *Eur Neurol* 2001;45(1): 19-27.
- 144- Newhouse PA, Potter A, Kelton M, Corwn J. Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001;49(3): 268-78.
- 145- Vlasenko A, Petit-Taboué MC, Bouvard G, Morello R, Derlon J-M. Comparative quantitation of cerebral blood volume: SPECT versus PET. *J Nucl Med* 1997;38(6): 919 -924.
- 146- Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single-photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987; 44(3):258-62.
- 147- Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(11):1243-7.
- 148- Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van He-ertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001;56(7):950-6.

- 149- O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004;61(6):919-25.
- 150- Colloby SJ, Firbank MJ, Pakra si S, Lloyd JJ, Driver I, McKeith IG, et al. A comparison of 99mTc-exametazime and 123I-FP-CIT SPECT imaging in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2008;20(6):1124-40.
- 151- Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, Cummings JL, Miller BL. Quantitati ve EEG in frontotemporal dementia. *Clin Electroencephalogr* 1996;27(2):61-8.
- 152- Besthorn C, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Daniel S, Schreiter-Gasser U, et al. Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephelin Neurophysiol* 1997;103(2):241-8.
- 153- Vander Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, van Buchem MA, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol* 2007;118(9): 1931-9.
- 154- Bhattacharya BS, Coyle D, Maguire LP. Alpha and theta rhythm abnormality in Alzheimer's Disease: a study using a computational model. *Adv Exp Med Biol* 2011;718: 57-73.
- 155- Smits LL, Liedorp M, Koene T, Roos-Reuling IE, Lemstra AW, Scheltens P, et al. EEG abnormalities are associated with different cognitive profiles in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(1):1-6.
- 156- Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage* 2004;22(1):57-67.
- 157- de Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, Scheltens P, van der Flier WM. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease, understanding heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):67-71.

- 158- Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, et al. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2009;44(1):123-35
- 159- Osipova D, Ahveninen J, Jensen O, Ylikoski A, Pekkonen E. Altered generation of spontaneous oscillations in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2005;27(4):835-41.
- 160- Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V, et al. Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging* 2010;31(10):1787-98.
- 161- Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L, Binetti G, Del Percio C, et al. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):1113-29.
- 162- Helkala EL, Koivisto K, Hänninen T, Van hanen M, Kervinen K, Kuusisto J, et al. Memory functions in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based follow-up study. *Neurosci Lett* 1996;204(3): 177-80.
- 163- Julkunen P, Jauhiainen AM, Westernen-Punnonen S, Pirinen E, Soininen H, Könönen M, et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurosci Methods* 2008; 172(2):270-6.
- 164- Yener GG, Güntekin B, Tülay E, Başar E. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2009;462(3):193-7.
- 165- Yener GG, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J Neurol* 2008;15(6):540-7.
- 166- Yener GG, Güntekin B, Orken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 2012;25(1):3-11.

- 167- Yener G, Güntekin B, Öñiz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event related theta oscillations in Alzheimer patients treated with acetylcholine-esterase inhibitors. *Int J Psychophysiol* 2007;64(1):46-52.
- 168- Başar-Eroğlu C, Başar E. A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *Int J Neurosci* 1991;60(3-4):227-37.
- 169- Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NE, et al. Oscillatory EEG correlates of episodic tracedecay. *Cereb Cortex* 2006;16(2):280-90.
- 170- Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(2):194-9.
- 171- Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Herrmann FR, Millet P, Michon A, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience* 2007;150(2):346-56.
- 172- Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* 2008;9:107.
- 173- Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease, improved diagnostic value of the combined use of N200 latency and beta-amyloid (1-42) levels. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(1):30-5.
- 174- Stephen JM, Montano R, Donahue CH, Adair JC, Knoefel J, Qualis C, et al. Somatosensory responses innormal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2010;117(2):217-25.
- 175- Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, Salmon DP, Bressler AJ, Kutas M, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1763-70.

- 176- Bobes MA, García YF, Lopera F, Quiroz YT, Galán L, Vega M et al. ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Hum Brain Mapp* 2010;31(2):247-65.
- 177- van Deursen JA, Vuurman EF, van Kranen-Mastenbroek VH, Verhey FR, Rie el WJ. 40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011;32(1):24-30.
- 178- Haupt M, González-Hernández JA, Scherbaum WA. Regions with different evoked frequency band responses during early-stage visual processing distinguish mild Alzheimer dementia from mild cognitive impairment and normal aging. *Neurosci Lett* 2008;442(3):273-8.
- 179- Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Millet P, Gex-Fabry Pun M, Fazio-Costa L, et al. Frontal theta event-related synchronization, comparison of directed attention and working memory load effects. *J Neural Transm* 2006; 113(10):1477-86.
- 180 - Missonnier P, Herrmann FR, Michon A, Fazio-Costa L, Gold G, Giannakopoulos P. Early disturbances of gamma band dynamics in mild cognitive impairment. *J Neural Transm* 2010; 117(4):489-98.
- 181- Gardner WA. Unifying view of coherence in signal processing. *Signal Process* 1993;29, 113-40.
- 182- Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, Quyen MLV, Martinerie J, et al. Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals, an introduction to wavelet coherence. *Neurophysiol Clin* 2002;32(3):157-74.
- 183- Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S. EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Hum Brain Mapp* 2005;26(2):148-55.
- 184- Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherence in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res* 2008;1235:109-16.

- 185- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215(4537): 1237-9.
- 186- Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et. al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54(4):465-73.
- 187- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):211-25.
- 188- Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging* 2009;4:367-77.
- 189- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069- 75.
- 190 - Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
- 191- McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD007514.
- 192- 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; 12:189–198.

- 193- C Güngen, T Ertan, E Eker, R Yaşar, F Engin Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(4):273-281.
- 194- Cummings JL, Mega M, Gray K. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurol* 1994; 44: 2308-14.
- 195- Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, 2005 Istanbul, Turkey. Abstract Book P47, p. 58.
- 196- Cohen-Mansfield J. Agitated behavior in persons with dementia: the relationship between type of behavior, its frequency, and its disruptiveness. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 43: 64-9. (PMID:18394647.).
- 197- E. Tuğba Ozel Kızıl, Gülbahar Baştuğ, Seyda Erdoğan, Direnç Sakarya, Nazlı Durmaz, Demans Hastalarında Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanterinin Türkçe Uyarlamasının Psikometrik Özellikleri *Turkish Journal of Geriatrics* 2012; 15 (1) 24-29.
- 198- Berg L (1988) Clinical dementia rating (CDR). *Psychopharmacol Bull*, 24: 637-639.
- 199- Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, Klinik Tanı ve Ayırıcı Tanı; Alzheimer ve Diğer Demanslar (Selekler K, ed.) Ankara, Güneş Kitabevi; 2003.
- 200- Selekler K, Cangöz B, Karakoç E. Norm determination and adaptation study of Functional Activities Questionnaire on 50+ Turkish elderlys. *Turkish Journal of Neurology* 2004;10:102-7.
- 201- Costa PT.Jr, Williams TF. Somerfield M. diğ. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. Clinical Practice Guideline No. 19. Rockville, Md: U.S.Department of Health and Human Services, Public Health

Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No: 97-0702;1996.

202- Robinson BE. Guideline for initial evaluation of the patient with memory loss. *Geriatrics*, 52; 1997: 30-39.

203- Ronald GE. Pedley TA. Elektroensefalografi (Çev: Bilgin Ö, Borucu D.) Ed. Bradley W. G, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. (Çev. Ed.:Tan E. Özdamar SE :455-483, 2008.

204- Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, Pinto F, Stephani U, Ozkara C; Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommittee on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines. *Acta Neurol Scand*, 106: 1-7, 2002.

205- Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The twenty electrode system of the International Federation. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology. *Electroenceph Clin Neurophysiol*;52(Suppl.):3–6, 1999.

206- American electroencephalographic society. Guideline seven: a proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *J Clin Neurophysiol* 11(1): 30-36, 1994.

207- American clinical Neurophysiology Society. Guideline 3: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death, *J Clin Neurophysiol*, 23;97-104, 2006.

208- Small JG. Psychiatric disorders and EEG. Ed: Niedermeyer E, DaSilva FL. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. pp. 639-61, Fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1999.

209- Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159:109-15, 2002.

- 210- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J. Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology part II clin pharmacol 9:385-408, 1987.
- 211- Westphal KP, Grozinger B, Diekmann V. Slower theta activity over the midfrontal cortex in schizophrenic patients. Acta psychiatr scand 81:132-8. 1990.
- 212- Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations during human focal seizures. Brain, 129;1593-608, 2006.
- 213- Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. Neurophysiol, 88;1743-52, 2002.
- 214- Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. Dement Geriatr Cogn Disord. 24(6):457-63. Epub 2007 Nov 7, 2007.
- 215- Mézière A, Blachier M, Thomas S, Verny M, Herbaud S, Bouillanne O, Henry O, David JP, Le Thuaud A, Canoui-Poitaine F, Paillaud E. Neuropsychiatric symptoms in elderly inpatients: a multicenter cross-sectional study. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 20;3(1):123-30, 2013.
- 216- Robert PH, Mulin E, Malléa P, David R. REVIEW: Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 16(5):263-71, 2010.
- 217- Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. Curr Opin Psychiatry. 22(6):532-40, 2009.
- 218- Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 7(5):532-9, 2011.

- 219- Cipriani G, Vedovello M, Nuti A, Di Fiorino M. Aggressive behavior in patients with dementia: correlates and management. *Geriatr Gerontol Int.* 11(4):408-13, 2011.
- 220- Pelletier IC, Landreville P. Discomfort and agitation in older adults with dementia. *BMC Geriatr.* 22;7:27, 2007.
- 221- Shah RC, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology.* 19;77(3):219-26, 2011.
- 222- Pandav RS, Chandra V, Dodge HH, DeKosky ST, Ganguli M. Hemoglobin levels and Alzheimer disease: an epidemiologic study in India. *Am J Geriatr Psychiatry.* 12(5):523-6, 2004.
- 223- Werbach MR, Nutritional Influences on Aggressive Behavior. *Journal of Orthomolecular Medicine* Vol. 7, No. 1, 1992.
- 224- Jenssen S. Electroencephalogram in the dementia workup. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 20(3):159-66, 2005.
- 225- Nuwer MR. Quantitative EEG analysis in clinical settings. *Brain Topogr.* 8(3):201-8, 1996.
- 226- Lopez OL, Becker JT, Brenner RP, Rosen J, Bajulaiye OI, Reynolds CF 3rd. Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology.* 41(6):906-12, 1991.
- 227- Lopez OL, Brenner RP, Becker JT, Ulrich RF, Boller F, DeKosky ST. EEG spectral abnormalities and psychosis as predictors of cognitive and functional decline in probable Alzheimer's disease. *Neurology.* 48(6):1521-5, 1997.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/01/2013
TOPLANTI NO : 2013/02

KARARLAR :

- 5- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Banu ÖZEN BARUT'un sorumluluğunda yapılacak olan 2012-155-25/12 Protokol no'lu "Alzheimer Hastalarında Davranışsal Semptomlar ve Klinik Bulgularla İlişkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sayın

Sizi BEÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Polikliniğinde yürütülen “Alzheimer hastalarında davranışsal semptomlar ve klinik bulgularla ilişkisi ” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamamız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)
Yrd. Doç. Dr. Banu Özen Barut

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Bu çalışma Alzheimer hastalarında davranışsal semptomlar ve klinik bulgularla ilişkisi ile ilgili çalışma olup hastalara herhangi bir fazladan girişimsel işlem uygulanmayacaktır.

Çalışmanın adı:
Tarih:



**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Araştırmanın Amacı:

Alzheimer hastalarında davranışsal semptomlar ve klinik bulgularla ilişkisi

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler: Bu çalışmada hastanıza Alzheimer hastalığının önemli semptomlarından olan davranışsal problemlerle ilgili ayrıntılı değerlendirme yapılacaktır. Bu amaçla hastanıza ve size bazı anketler (soru -cevap şeklinde) uygulanacak ve hastanızın muayenesi sırasında rutin uygulamada istenilen kan, varsa görüntüleme tetkikleri değerlendirilecektir.

(İzlenecek olan yöntem ve yapılacak bütün işlemler -invasif olsun veya olmasın- açık ve anlaşılır bir şekilde belirtilmeli, kan, idrar gibi hasta materyallerinin kullanıldığı çalışmalarda, bu örneklerin alınma sıklığı ve miktarları, alınma şekli, bu işlemlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek olumsuzluklar veya riskler mutlaka yazılmalıdır)

Araştırmanın Yapılacağı Yer : Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Yrd.Doç.Dr.Banu Özen BARUT, Araş.Gör.Dr.Banş AĞCA
Araştırmanın Süresi: 6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı(hastalar dahil): 60

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Hastanızda gözden kaçınılabilecek davranışsal semptomlar (sinirlilik, huzursuzluk, şüphecilik, yeme problemleri, hayal görme gibi...) daha detaylı olarak değerlendirilerek gerekirse tedavi edilecektir.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar: Yok

(Gönüllünün başına gelebilecek, makul olarak öngörülebilir her türlü risk ve rahatsızlık (örneğin ağrı, enfeksiyon, riski, tedavideki olası başarısızlık vb) açıkça belirtilmelidir. Minimal riskten fazla bir riski bulunan araştırmalarda bunun nasıl giderileceği veya tedavi edileceği açıkça belirtilmelidir.)

Masraflar:

(Bu bölümde çalışma masraflarının hangi kaynaktan karşılanacağı belirtilmelidir.)

Bu çalışmanın masrafları araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için 03722612797 nolu telefonlardan Dr.Banş AĞCA 'ya ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları

Çalışmanın adı:

Tarih:



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

temamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkânı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimın bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“Alzheimer hastalarında davranışsal semptomlar ve klinik bulgularla ilişkisi” çalışması kapsamında biyolojik örnek alınmayacaktır.

- o Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- o İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- o Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../...

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../...

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../...

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

Çalışmanın adı:

Tarih:



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Ek 3: Kısa Mini Mental Test

STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT) (Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Ad Soyad:
Eğitim (Yıl):
Toplam Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Akıl El:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz _____ ()
Hangi mevsimdeyiz _____ ()
Hangi aydayız _____ ()
Bugün ayın kaç _____ ()
Hangi günde _____ ()
Hangi ülkede yaşıyoruz _____ ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? _____ ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? _____ ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? _____ ()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız? _____ ()
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(masa, bayrak, elbise). (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir) _____ ()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
(100,93,86,79,72,65,) (Her doğru işlem için 1 puan verilir) _____ ()

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin
(masa, bayrak, elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir) _____ ()

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem)
(20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir) (Toplam puan 2) _____ ()

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir) _____ ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3) _____ ()

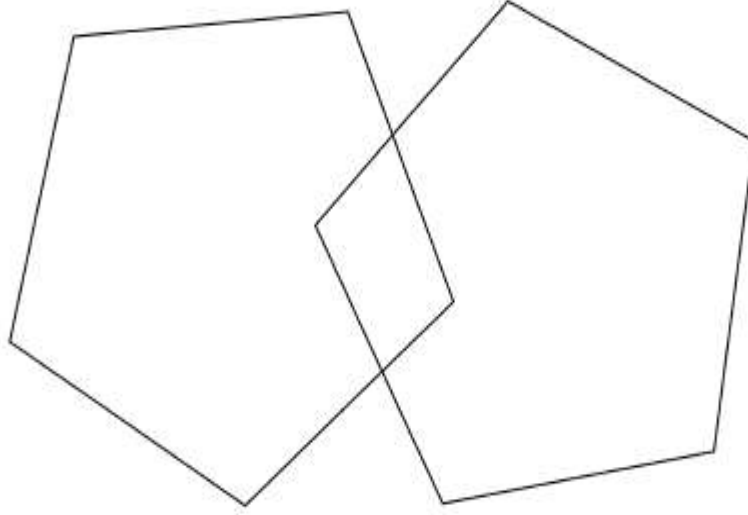
d) Şimdi size bir cümle vereceğim* Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Doğru işlem için 1 puan verilir) _____ ()

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın
(30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir) _____ ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin * (1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir) _____ ()

*Lütfen aşağıdaki cümle ve şekli gösteriniz.

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



TOPLAM PUAN: _____

EĞİTİMSİZLER İÇİN STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT-E)
(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Ad Soyad:
Eğitim (Yıl):
Toplam Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz.....()
Hangi meysimdeyiz.....()
Hangi aydayız.....()
Hangi gündeyiz.....()
Şu an sabah mı, öğlen mi, akşam mı.....()
Hangi ülkede yaşıyoruz.....()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.....()
Şu an hangi semtteyiz.....()
Şu an hangi binadayız.....()
Şu an bu binada kaçınca kattasınız.....()
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(masa, bayrak, elbise). (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir).....()

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin.
(Deneğin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir).....()

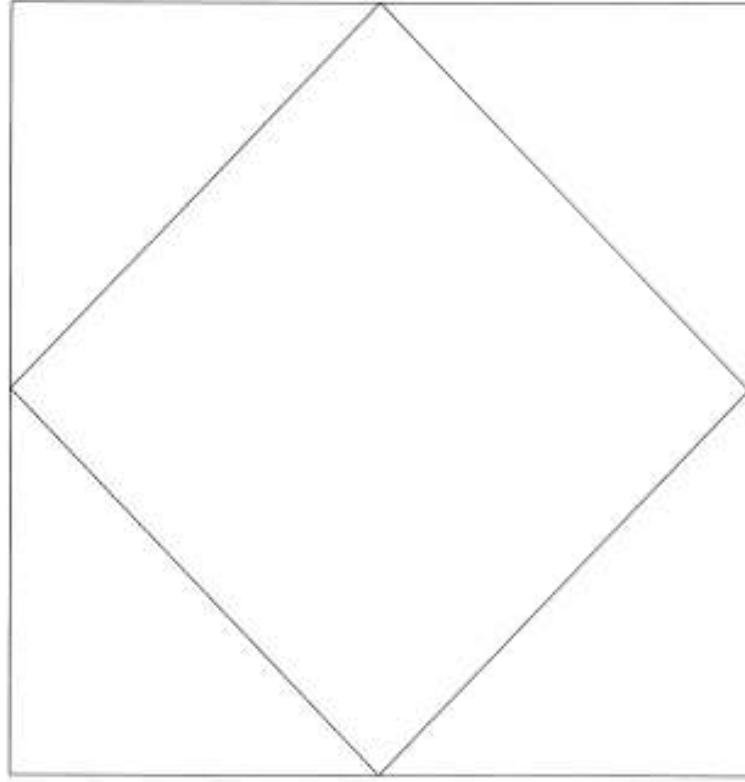
Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (masa, bayrak, elbise)
(Her doğru isim için 1 puan verilir).....()

Lisan (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir)
(Toplam puan 2).....()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir).....()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3).....()
- d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın (Gözlerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir).....()
- e) Şimdi evinizi anlatan bir cümle söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir).....()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin" (1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir).....()

*Lütfen aşağıdaki şekli gösteriniz.



TOPLAM PUAN: _____

Ek 4: Nöropsikiyatrik Envanter (NPE),

Nöropsikiyatrik Envanter (NPI)

1. Hezeyanlar

Hastanın sizin yanlış olduğunu bildiğini düşünceleri var mı? Bazı kimselerin kendisine zarar vermek istediklerini veya eşyasının çalındığını söylüyor mu? Hiç aile üyelerinin söyledikleri kişiler olmadıklarını veya evinin kendi evi olmadığını söylediği oldu mu? Beni ilgilendiren sadece kuşkulanması değil, ama bunların gerçekten de olduğu konusunda emin olması.

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta tehlikede olduğunu, başkalarının kendisine zarar vermeyi tasarladıklarını düşünüyor mu?
☐ E ☐ H	2. Hasta eşyasının çalındığını düşünüyor mu?
☐ E ☐ H	3. Hasta eşinin kendisini aldattığını düşünüyor mu?
☐ E ☐ H	4. Hasta evinde davetsiz misafirlerin yaşamakta olduklarına inanıyor mu?
☐ E ☐ H	5. Hasta eşinin veya başkalarının iddia ettikleri kişiler olmadıklarına inanıyor mu?
☐ E ☐ H	6. Hasta evinin kendi evi olmadığına inanıyor mu?
☐ E ☐ H	7. Hasta aile üyelerinin kendisini terketmeyi tasarladıklarına inanıyor mu?
☐ E ☐ H	8. Hasta televizyon ya da dergilerdeki kişilerin gerçekte ev içinde olduklarını düşünüyor mu? (Onlarla konuşmaya ya da ilişki kurmaya çalışıyor mu?)
☐ E ☐ H	9. Sormadığım başka alışılmadık şeylere inanıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Hezeyanlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratmıyorlar
- (2) Orta: Hezeyanlar rahatsız edici ve zarar verici
- (3) Ağır: Hezeyanlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (antipsikotik ilaçlar kullanılıyorsa, bu durum hezeyanların ağır şiddette olduğunu gösterir)

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

2. Halüsinasyonlar

Hastanın olmayan görüntüler görme ya da sesler duyma gibi yanlış algıları, halüsinasyonları var mı? Gerçekte olmayan şeyleri görüyor, duyuyor, hissediyor gibi görünüyor mu? Bu soruyla ölmüş bir kişinin hala yaşadığı iddiası gibi hatalı düşünceleri kastetmiyoruz, fakat sorumuz hastanın gerçekten olmayan sesler ve görüntüler algılayıp algılamadığına yönelik.

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta sesler duyduğunu söylüyor veya duyuyormuş gibi davranıyor mu?
☐ E ☐ H	2. Hasta mevcut olmayan kişilerle konuşuyor mu?
☐ E ☐ H	3. Hasta başkalarının görmediği şeyler gördüğünü söylüyor veya görüyormuş gibi davranıyor mu? (insanlar, hayvanlar, ışıklar, vb.)
☐ E ☐ H	4. Hasta başkalarının duymadığı kokular duyduğunu söylüyor mu?
☐ E ☐ H	5. Hasta cildi üzerinde gezinen bir şeyler hissettiğini söylüyor mu veya üzerinde gezinen ya da ona dokunan bir şeyler varmış gibi davranıyor mu?
☐ E ☐ H	6. Hasta durup dururken bazı tatlar hissettiğini söylüyor mu?
☐ E ☐ H	7. Hasta başka bir olmadık duyu yaşantısı aktarıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Halüsinasyonlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazla sıkıntı yaratmıyorlar
- (2) Orta: Halüsinasyonlar rahatsız edici ve zarar verici
- (3) Ağır: Halüsinasyonlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (Kontrol altına almak için antipsikotik ilaç kullanımı gerekebilir.)

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

3. Ajitasyon/Saldırganlık

Hastanın işbirliği yapmayı reddettiği veya başkalarının yardımını kabul etmediği dönemleri oluyor mu? İdare edilmesi güç oluyor mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Kendisine yardım etmeye gayret eden kişilere kızdığı, banyo yapma, giysilerin değiştirilmesi gibi günlük aktivitelere karşı direndiği oluyor mu?
☐ E ☐ H	2. Hasta inatçı ve dediğim dedik mi davranıyor?
☐ E ☐ H	3. Hasta işbirliği yapmıyor ve diğer kişilerin yardım girişimlerine direnç mi gösteriyor?
☐ E ☐ H	4. Hastanın idare edilmesini güçleştiren başka davranışları var mı?
☐ E ☐ H	5. Öfkeyle bağırıp çağırıyor veya küfrediyor mu?
☐ E ☐ H	6. Kapıları çarptığı, mobilyaları tekmelediği, elindekileri fırlattığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	7. Başkalarına vurmaya, yaralamaya kalkıştığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	8. Başkaca saldırgan veya ajite davranışı oluyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Davranış yıpratıcı fakat güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenebiliyor.
- (2) Orta: Davranış yıpratıcı ve güven verme veya dikkatini başka yere çevirme ile denetlenemiyor.
- (3) Ağır: Ajitasyon oldukça yıpratıcı ve çekilen güçlüğü başlıca nedeni; kendine zarar verme tehlikesi olabilir. Genellikle ilaç kullanmak gerekir. antipsikotik ilaç kullanımı gerekebilir.)

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

4. İrritabilite/Labilite

Hasta kolaylıkla sinirleniyor ve kızıyor mu? Ruh hali çok mu değişken? Aşırı sabırsızlık gösteriyor mu? Hafıza sorunları veya günlük faaliyetleri yürütme güçlüğünden kaynaklanan tahammülsüzlüğünü kastetmiyorum; öğrenmek istediğimiz şey, alışlagelen durumuna kıyasla aşırı düzeyde bir huzursuzluğu, iritabilitesi, sabırsızlığı ya da duygusal ifadelerinde hızlı değişikliklerin olup olmadığı.

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Aşırı sinirli ve küçük şeyler yüzünden kolayca ipin ucunu kaçıracak şekilde mi davranıyor?
☐ E ☐ H	2. Bir an için iyiyken, bir an sonra öfkelenerek şekilde keyfi hızla değişebiliyor mu?
☐ E ☐ H	3. Ani öfke patlamaları olabiliyor mu?
☐ E ☐ H	4. Gecikmelere karşı sabırsız, yaklaşan randevu ya da yapılması planlanan faaliyetleri beklemeye tahammülsüz davranıyor mu?
☐ E ☐ H	5. Huzursuz ve aksi mi?
☐ E ☐ H	6. Münakaşacı ve geçinmesi zor biri mi?
☐ E ☐ H	7. Aşırı huzursuzluğa, iritabiliteye ilişkin başka işaretler gösteriyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Aşırı huzursuzluk, iritabilite veya değişkenlik, labilite kayda değer ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebiliyor
- (2) Orta: İritabilite ve labilite çok aşikar, hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
- (3) Ağır: İritabilite ve labilite çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesine cevap vermez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

5. Depresyon/Disfori

Hasta kederli ve depresif gibi görünüyor mu? Kendisinin kederli ve depresif olduğunu söylüyor mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hastanın kederlendiğini düşündürecek şekilde gözlerinin yaşardığı, ağladığı dönemler oluyor mu?
☐ E ☐ H	2. Hastanın kederli, keyfi bozuk gibi konuştuğu ya da davrandığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	3. Kendisini küçülttüğü, değersizleştirdiği, yaşamını bir başarısızlık olarak hissettiğini söylediği oluyor mu?
☐ E ☐ H	4. Kendisinin kötü bir insan olduğunu ve cezalandırılmayı hak ettiğini söylediği oluyor mu?
☐ E ☐ H	5. Hevesi çok kırılmış gibi görünüyor veya gelecekte hiç bir umudu olmadığını söylüyor mu?
☐ E ☐ H	6. Ailesine yük olduğunu veya kendisi olmasa ailesinin çok daha iyi durumda olacağını söylüyor mu?
☐ E ☐ H	7. Ölme isteğini ifade ettiği veya kendini öldürmeyi düşündüğünü söylediği oluyor mu?
☐ E ☐ H	8. Hastanın başka depresyon veya kederlilik belirtileri var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Depresyon sıkıntı verici fakat genellikle dikkatini başka yere yönlendirme veya güven verme ile denetlenebiliyor
- (2) Orta: Depresyon sıkıntı verici, depresif belirtiler hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
- (3) Ağır: Depresyon son derece sıkıntı verici ve hastanın ıstırapının başlıca nedeni

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

6. Anksiyete

Hasta aşırı heyecanlı, kaygılı ya da nedensiz yere ürkek oluyor mu? Aşırı gergin veya yerinde duramaz görünüyor mu? Sizden ayrı kalmaktan tedirgin oluyor, korkuyor mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Önceden planlanan ve yaklaşan olaylar, örneğin randevular, hastanın kaygısını artırıyor, telaşlı ve sıkıntılı kılıyor mu?
☐ E ☐ H	2. Sakin duramadığı, gevşeyemediği, aşırı gergin durumda olduğu dönemler oluyor mu?
☐ E ☐ H	3. Heyecan ve gerginlik dışında görünür başka hiç bir neden olmaksızın hava açlığı, yutkunma ya da iç çekme dönemleri ya da yakınmaları oluyor mu?
☐ E ☐ H	4. Heyecan ve gerginlikle ilişkilendirilebilecek mide yakınmaları, çarpıntı hissi oluyor mu? (Fiziksel hastalıkla açıklanamayan belirtiler.)
☐ E ☐ H	5. Kendisini daha da tedirgin eden araba yolculuğu, dostlarla buluşma ya da kalabalıklara girme gibi durum veya ortamlardan kaçınıyor mu?
☐ E ☐ H	6. Sizden (ya da bakıcısından) ayrıldığında sinirli ve küskün oluyor mu? (Ayrı kalmayı engellemek için size yapışıyor mu?)
☐ E ☐ H	7. Hasta başka sıkıntı veya anksiyete işaretleri sergiliyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Anksiyete rahatsız edici ancak genellikle güven verme ve dikkatini başka yere yönlendirmeye denetlenebiliyor
- (2) Orta: Anksiyete rahatsız edici, anksiyete belirtileri hasta tarafından kendiliğinden dile getiriliyor ve hafifletilmesi güç oluyor
- (3) Ağır: Anksiyete çok rahatsız edici ve hasta için başlıca ıstırap kaynağı

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

7. Elasyon/Öfori

Hasta nedensiz yere çok neşeli ya da çok mutlu görünüyor mu? Dostlarla görüşmek, hediye almak veya aile bireyleriyle zaman geçirmekten kaynaklanan normal mutluluğu kastetmiyorum. Sormak istediğim hastanın kalıcı nitelikte ve normal dışı bir iyi ruh halinin olup olmadığı, olmadık şeyleri komik bulup bulmadığı.

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta her zaman bilinen halinden farklı olarak kendini çok iyi hissediyor gereğinden fazla mutlu görünüyor mu?
☐ E ☐ H	2. Başkalarının komik bulamadığı şeyleri komik bulup gülebiliyor mu?
☐ E ☐ H	3. Uygunsuz bir şekilde kıkırdama ya da gülme gibi (örneğin, başkalarının başına gelen aksiliklere) çocuksu bir mizah anlayışı var mı?
☐ E ☐ H	4. Başkaları için pek de mizahi yönü olmayan, fakat kendisine komik gelen şakalar ya da imalarda bulunuyor mu?
☐ E ☐ H	5. Çimdiklemek veya "ebeleme (elim sende)" oynamak gibi çocuksu davranışları oluyor mu?
☐ E ☐ H	6. Böbürlenlendiği, olduğundan daha yetenekli, daha zengin olduğunu iddia ettiği oluyor mu?
☐ E ☐ H	7. Kendini çok iyi hissettiğine veya gereğinden fazla mutlu olduğuna ilişkin başka işaretler görülüyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Bu aşırı yüksek ruh hali, dostlar ve aile için kayda değer olabilese bile rahatsız edici değil
- (2) Orta: Aşırı yüksek ruh hali, dikkati çeker derecede anormal
- (3) Ağır: Aşırı yüksek ruh hali çok belirgin; hasta öforik ve neredeyse her şeyi komik buluyor

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

8. Apati/Kayıtsızlık

Hasta çevresindeki dünyaya olan ilgisini kaybetti mi? Bir şeyler yapmaya olan ilgisini ya da yeni uğraşılara girişme hevesini kaybetti mi? Konuşmalara katmak veya günlük işleri yapmaya teşvik etmek daha mı güç? Hasta apatik, çevreye ilgisiz ve kayıtsız mı?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin. "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta daha az kendiliğinden davranıyor ve daha az aktif mi görünüyor?
☐ E ☐ H	2. Hastanın konuşma başlatmasında azalma var mı?
☐ E ☐ H	3. Alışlagelen durumuyla kıyaslandığında hasta daha az müşfik veya duygulanımını kaybetmiş görünüyor mu?
☐ E ☐ H	4. Ev işlerine her zamankinden daha mı az katkıda bulunuyor?
☐ E ☐ H	5. Başkalarının faaliyetlerine ve tasanlarına daha mı az ilgi gösteriyor?
☐ E ☐ H	6. Hasta aile ve dostlarına olan ilgisini kaybetti mi?
☐ E ☐ H	7. Hasta her zamanki ilgilerine daha mı az hevesli oldu?
☐ E ☐ H	8. Hastanın yeni şeyler yapmayla ilgilenmediğini gösteren başka işaretler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Apati, kayıtsızlık belirgin düzeyde ama günlük rutinleri pek de etkilemiyor; hasta her zamanki davranışından çok az farklı; hasta faaliyetlere katılma teşviklerine olumlu cevap veriyor
- (2) Orta: Apati, kayıtsızlık çok aşık; ama hasta yakını ikna ve cesaretlendirme ile üstesinden gelebiliyor; kendiliğinden ancak yakın akrabalar ve aile üyelerinin ziyaretleri gibi çok etkileyici olaylara cevap veriyor
- (3) Ağır: Apati, kayıtsızlık çok aşık ve genellikle her hangi bir cesaretlendirmeye veya dış olaya cevap vermiyor

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

9. Disinhibisyon

Hasta düşünmeden dürtüsel davranıyor gibi görünüyor mu? Her kesin içinde söylenilmemesi veya yapılmaması gereken şeyler söylüyor veya yapıyor mu? Sizi veya başkalarını utandıracak şeyler yapıyor mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta sonuçlarını düşünmeden dürtüsel davranıyor mu?
☐ E ☐ H	2. Hasta tümüyle yabancı kişilerle sanki onları tanıyormuş gibi konuşuyor mu?
☐ E ☐ H	3. Hasta insanlara duyarsızca, onları incitebilecek şeyler söylüyor mu?
☐ E ☐ H	4. Hasta normal olarak söylenmemesi gereken kaba sözler söylüyor veya cinsel imalarda bulunuyor mu?
☐ E ☐ H	5. Hastanın genellikle herkesin içinde söylenmeyecek kişisel veya özel konular üzerine aheni olarak konuştuğu oluyor mu?
☐ E ☐ H	6. Hastanın başkalarına kişiliğiyle uyumsuz biçimde yaklaşımlarda bulunduğu, dokunduğu veya sarıldığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	7. Hastanın dürtülerinin denetimini kaybettiğine ilişkin başkaca işaretler var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Bu kontrol kaybı, disinhibisyon kayda değer, ancak genellikle dikkatini başka yere yönlendirme ve rehberlikle düzeliyor
- (2) Orta: Disinhibisyon çok aşikar ve hasta yakını tarafından üstesinden gelinmesi oldukça güç
- (3) Ağır: Disinhibisyon genellikle hasta yakınının hiçbir müdahalesi ile düzelmiyor ve bir utanç ve sosyal sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

10. Anormal motor davranış

Hastanın amaçsız dolaşma, dolapları, çekmeceleri açma, sürekli ordan burdan bir şeyler toplama, iplik veya başka birşey sarma gibi tekrar tekrar yaptığı şeyler var mı?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta evde görünür bir amaç olmaksızın dolaşmıyor mu?
☐ E ☐ H	2. Çekmece ve dolapları açmak, boşaltmak gibi amaçsız aranmaları oluyor mu?
☐ E ☐ H	3. Elbiselerini sürekli giyip çıkıyor mu?
☐ E ☐ H	4. Durmadan tekrarladığı hareket ya da huyları var mı?
☐ E ☐ H	5. Düğmeleriyle oynamak, bir şeyler toplamak, iplik sarmak gibi tekrarlayıcı hareketler yapıyor mu?
☐ E ☐ H	6. Aşırı derecede yerinde duramaz davranıyor, sakin oturamaz görünüyör veya ayakları ve parmaklarını sürekli hareket ettiriyor mu?
☐ E ☐ H	7. Tekrar tekrar yaptığı başka davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Anormal motor davranış kayda değer ancak günlük rutine fazla etkisi yok
- (2) Orta: Anormal motor davranış çok aşikar, ama hasta yakını tarafından üstesinden gelinebilir
- (3) Ağır: Anormal motor davranış çok aşikar, genellikle hasta yakınının hiç bir müdahalesiyle düzelmez durumda ve başlıca sıkıntı kaynağı

Sıkıntı

Bu davranış duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

11. Uyku/Gece davranışı

Hastanın uyku güçlüğü var mı? (Eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa mevcut olarak kabul etmeyin.)

Geceleri ayakta mı? Geceleri dolanıyor, giyiniyor ya da uykunuzu bozuyor mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. Hasta uykuya dalmakta güçlük çekiyor mu?
☐ E ☐ H	2. Gece içinde uyanıyor mu? (Eğer sadece gece bir iki kez tuvalet için kalkıyor ve derhal uykuya dalabiliyorsa bunu saymayın.)
☐ E ☐ H	3. Geceleri dolanma, adımlama veya uygunsuz faaliyetlerde bulunma gibi davranışlar sergiliyor mu?
☐ E ☐ H	4. Geceleri sık uyandırıyor mu?
☐ E ☐ H	5. Sabah olup güne başlamak gerektiğini düşünerek gece kalkıp giyindiği ve dışarıya çıkmaya kalktığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	6. Sabahları çok erken uyanıyor mu? (Alışkanlıklarından daha erken)
☐ E ☐ H	7. Gün boyunca aşırı uyukladığı oluyor mu?
☐ E ☐ H	8. Hastanın şimdiye kadar sözünü etmediğimiz, sizin canınızı sıkın başkaca gece davranışları var mı?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: Gece davranışı görülüyor ancak pek de yıpratıcı değil
- (2) Orta: Gece davranışı görülüyor, hastayı rahatsız ediyor ve hasta yakınının uykusunu bölüyor; birden fazla tipte gece davranışı mevcut olabilir
- (3) Ağır: Gece davranışı görülüyor; bir çok gece davranışı türü mevcut olabilir; hasta geceleri çok sıkıntılı ve hasta yakınının uykusu belirgin bir şekilde bozulmuş durumda

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

12. İştah/Yeme alışkanlığında değişiklikler

İştah, vücut ağırlığı veya yeme alışkanlıklarında bir değişiklik oldu mu? (Eğer yedirilmesi gerekiyorsa "Uygun değil" olarak kabul edin.) Tercih ettiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?

☐ Uygun değil ☐ Hayır ☐ Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise, bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise, aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

☐ E ☐ H	1. İştahsız mı?
☐ E ☐ H	2. İştahında artış var mı?
☐ E ☐ H	3. Kilo kaybı oldu mu?
☐ E ☐ H	4. Kilo aldı mı?
☐ E ☐ H	5. Yemek yeme davranışında değişiklikler oldu mu? (Örneğin, ağızına çok fazla lokma tıkıştırmak gibi)
☐ E ☐ H	6. Çok fazla şekerleme, tatlı veya diğer belli yemek çeşitlerini yemek gibi sevdiği yemek çeşitlerinde bir değişiklik oldu mu?
☐ E ☐ H	7. Her gün tamamen aynı yemekleri yemek veya yediklerini tamamen aynı sırayla yemek gibi yemek yeme davranışları geliştirdi mi?
☐ E ☐ H	8. İştah veya yemek yemesinde sormadığım başkaca değişiklikler var mı?

Sıklık

- (1) Nadiren: Haftada birden daha az
- (2) Bazen: Haftada bir kadar
- (3) Sık: Her gün değil ama haftada birkaç kez
- (4) Çok sık: Her gün

Şiddet

- (1) Hafif: İştah veya beslenmede değişiklikler mevcut ancak ne vücut ağırlığında değişikliğe neden olmuş ne de rahatsız edici düzeyde
- (2) Orta: İştah veya beslenmede değişiklikler var ve vücut ağırlığında hafif oynamalara neden olmuş durumda
- (3) Ağır: İştah ve beslenmede aşikar değişiklikler mevcut ve vücut ağırlığında oynamalara neden oluyor, utandırıcı veya hasta için rahatsızlık verici

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

- (0) Hiç
- (1) Çok az
- (2) Az
- (3) Orta
- (4) Ağır
- (5) Çok ağır veya aşırı derecede

Nöropsikiyatrik envanter – (NPI)*

Nöropsikiyatrik özellikler	Uygun değil	Hayır	Sıklık				Şiddet (Ş)			Sıklık x Şiddet (SxŞ)	Hasta yakını yükü				
Hezeyanlar	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Halüsinasyonlar	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Ajitasyon/Saldırganlık	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Depresyon/Disfori	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anksiyete	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Elsyon/Öfori	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Apati/Kayıtsızlık	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Disinhibisyon	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İrritabilite/Labilite	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Anormal motor davranış	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
Uyku/Gece davranışları	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
İştah ve yeme değişiklikleri	x	0	1	2	3	4	1	2	3		1	2	3	4	5
TOPLAM NPI PUANI															

* Envanterin uygulanması konusundaki açıklama bilgilerini bu kitapçığın arkasındaki cep kısmında bulabilirsiniz.

Ek 5: Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAE)

Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAI)-Uzun Formu.

1. Volta atma, amaçsızca gezinme
2. Uygunsuz biçimde giyinme ya da soyunma
3. Tükürme (sofrada da)
4. Küfürlü konuşma ya da sözel saldırganlık
5. Sürekli olarak, gereksiz yere yardım ya da ilgi isteme
6. Tekrarlayan cümle ya da sorular
7. Vurma (başkasına ya da kendine)
8. Tekme atma
9. insanlara yapışma
10. itme
11. Nesneleri fırlatma
12. Tuhaf sesler çıkarma (acayip gülmeler ya da anlamalar)
13. Bağırma
14. Isırma
15. Kazıma, eşeleme
16. Başka bir yere gitmeye çalışma (örneğin odanın ya da binanın dışına)
17. Kasıtlı olarak düşme
18. Sızlanma
19. Karşı gelme eğilimi
20. Uygun olmayan maddeleri yeme, içme
21. Kendinin ya da başkalarının canını yakma (sigara ile, sıcak su ile vb.)
22. Nesneleri uygunsuz biçimde tutma
23. Nesneleri saklama
24. Nesneleri biriktirme/istifleme
25. Nesneleri yırtma ya da eflyalara zarar verme
26. Tekrarlayan tavır ve davranışlarda bulunma
27. Sözel cinsel tacizde bulunma
28. Fiziksel cinsel tacizde bulunma
29. Genel huzursuzluk

TOPLAM

Son 2 hafta boyunca aşağıdaki davranışların hangi sıklıkla görüldüğünü çizelgeye göre puanlayınız.

- 1= Hiçbir zaman
- 2= Haftada 1'den az
- 3=Haftada 1-2 kez
- 4=Haftada birkaç kez
- 5=Günde 1 ya da 2 kez
- 6=Günde birkaç kez
- 7=Bir saatte birkaç kez

Ek 6: Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (DKEÖ)

Tablo 10. Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği -CDR (Morris 1997)

CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal genellikle yargılama korunmuştur
2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabiliyor; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle inkontinandır

Ek 7: İşlevsel Faaliyet Anketi (İFA)

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