



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MINI-ADDENBROOKE'S COGNITIVE
EXAMINATION (M-ACE) BİLİŞSEL TARAMA
TESTİNİN TÜRK POPÜLASYONUNA
ADAPTASYONU**

Dr. Naciye Çilem ÇARKI

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2022



**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MINI-ADDENBROOKE'S COGNITIVE
EXAMINATION (M-ACE) BİLİŞSEL TARAMA
TESTİNİN TÜRK POPÜLASYONUNA
ADAPTASYONU**

Dr. Naciye Çilem ÇARKI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nur Ebru BARÇIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık yıllarım boyunca hayatıma giren ve beni ben yapan herkese teşekkür ederim.

Umudum, biricik kızıma sonsuz sevgiyle...



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demans Kavramı	3
2.1.1. Demansın Tarihçesi	3
2.1.2. Demansın Genel Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Demansın Sınıflandırılması	4
2.1.4. Demans Tanısı	6
2.1.5. Demans Öyküsü	6
2.1.6. Demans Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	7
2.1.7. Mental Durum Muayenesi	8
2.1.7.1.Yatak Başı Testler	8
2.1.7.2. Tarama Testleri	9
2.1.7.2a Mini Mental Durum Testi	9
2.1.7.2b Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi (ACE) ve Yenilenmiş-Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi (ACE-R)	10
2.1.7.2c Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi-III	12
2.1.7.2d Mini-Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi	14
2.1.8. Davranışsal Ölçekler	14

2.1.9. İşlevsel Ölçekler	15
2.1.10. Nörolojik Muayene	15
2.1.11. Laboratuvar Testleri	15
2.1.12. Görüntüleme	16
2.1.13. Beyin Omurilik Sıvısı	16
2.1.14. Biopsi	14
2.2. Alzheimer Hastalığı	17
2.2.1. Alzheimer Hastalığı Epidemiyolojisi	20
2.2.2. Risk Faktörleri	20
2.2.3. Genetik Faktörler	22
2.2.4. Koruyucu Faktörler	24
2.2.5. Patogenez	25
2.2.6. Klinik Seyir	26
2.2.7. Temel Klinik Özellikler	27
2.2.8. Diğer Semptom ve Bulgular	29
2.2.8a. Apraksi	29
2.2.8b. Olfaktör Disfonksiyon	29
2.2.8c. Uyku Bozuklukları	30
2.2.8d. Nöbet	30
2.2.8e. Motor Bulgular	30
2.2.9. Tanı	30
2.2.10. Laboratuvar	31

2.2.11. Görüntüleme	31
2.2.11.1. Yapısal Görüntüleme	31
2.2.11.2. Fonksiyonel Görüntüleme	32
2.2.11.2a.FDG PET-SPECT	32
2.2.11.2b Amiloid PET İzleyici	32
2.2.11.2c. Tau PET İzleyici	32
2.2.12.Biyobelirteçler	32
2.2.13. Genetik Testler	33
2.2.14.Ayrıcı Tanı	33
2.2.14.1. Akut Konfüzyonel Durum	34
2.2.14.2. Hafif Kognitif Bozukluk	34
2.2.15. Tedavi	37
2.2.15.1. Asetil Kolinesteraz İnhibitörleri	37
2.2.15.2. Memantin	38
2.2.15.3. Adacanumab	38
2.2.15.4. Diğer Tedaviler	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	42
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	42
3.1.2. Çıkarılma kriterleri	42
3.2. Gereçler	43
3.3. İstatistiksel Analiz	43

4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	66
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	68
9. KAYNAKLAR	70
10. EKLER	81



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAN	Amerikan Nöroloji Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Addenrook Kognitif Değerlendirmesi
ACE-R	Addenbrook Kognitif Değerlendirmesi-Yenilenmiş
ADCS-ADL	Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması–Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
ADCS-A	Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması–Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
ADL/IADL	Günlük yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
AKD	Akut Konfüzyonel Durum
AH	Alzheimer Demans
aHKB	Amnestik HKB
APP	Amiloid Prekürsör Protein
Aβ	Amiloid-beta
APOE	Apolipoprotein E
BBT	Beyin Bilgisayarlı Tomografi
BEHAVE-AD	Alzheimer Hastalığında Davranışsal Bozukluklar Ölçeği
BOMC	Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BDRS-CERAD	Blessed Demans Derecelendirme Ölçeği–CERAD versiyonu
CDR	Klinik Demans Evrelemesi
DM	Diabetes Mellitus
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EFNS	The European Federation of the Neurological Societies
EMA	Elektro-manyetik Alan
EURODEM	The Epidemiology and Prevention of Dementia
FDA	ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FBI	Frontal Davranış Envanteri
FDG-PET	18-F Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FTD	Frontotemporal Demans
Geriatric-DS	Geriyatrik Depresyon Ölçeği
GDS	Global Bozulma Ölçeği
GYA	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
HT	Hipertansiyon
HPL	Hiperlipidemi
KBS	Kortikobasal Sendrom
KAH	Koroner Arter Hastalığı
ACKH-İ	Asetilkolinesteraz İnhibitörleri
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
LP	Lomber Ponksiyon
MAP	Mikrotübül Asosiye Protein
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MMSE	Mini-Mental Durum Testi
MSS	Merkezi Sinir Sisteminin
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme
NAIM	Non-vaskülitik Otoimmün Meningoensefalit
Na-HKB	Non-amnestik Hafif Kognitif Bozukluk

NBH	Normal Basınçlı Hidrosefali
NFY	Nörofibriler Yumaklar
NICDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDAR	N-metil D-aspartat reseptörü
NPI	Nöropsikiyatrik Envanter
NSAİİ	Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar
PSP	Progresif Supranükleer Felç
PPA	Primer Progresif Afazi
PHF	Çift Sarmallı Filamanlar
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
STMS	Kısa Mental Durum Testi
SVO	Serebrovasküler Olay
TAPS	Türkiye Alzheimer Prevalans Çalışması
TDP-43	TAR-DNA bağlayıcı protein 43
VaD	Vasküler Demans
VGKC	Voltaj kapılı potasyum kanalı; IV İntravenöz İnfüzyon
VACS	The Department of Veterans Affairs Cooperative Studies
WHI	The Women's Health Initiative
WHIMS	The Women's Health Initiative Memory Study

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması	5
2. Demans Semptomatolojisi	7
3. Demans Tanısında Laboratuar Tetkikleri	16
4. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann et al. 1984)	18
5. DSM-V Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (2013)	19
6. Demans Grubu için ROC Eğrisi	59
7. Hafif Kognitif Bozukluk Grubu için ROC Eğrisi	60

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Grupların dağılımı	44
4.2. Grupların yaşa göre dağılımı	45
4.3. Cinsiyet, eğitim değişkenlerine göre grupların dağılımı	46
4.4. M-ACE ve MMSE toplam puanı ile grupların incelenmesi	47
4.5. M-ACE ve MMSE toplam puanı arasındaki ilişkilerin incelenmesi	47
4.6. M-ACE alt boyutlarının gruplara göre incelenmesi	49
4.7. MMSE alt boyutlarının gruplara göre incelenmesi	51
4.8. M-ACE toplam puanı ve MMSE alt grupları arasındaki ilişkilerin incelenmesi	52
4.9. M-ACE ve MMSE toplam puanı ile yaş ilişkisi	53
4.10. M-ACE alt boyut puanları ve yaş ilişkisi	54
4.11. M-ACE ve MMSE toplam puanı ile cinsiyet ve eğitim düzeyinin karşılaştırılması	55
4.12. M-ACE alt boyut puanları ile cinsiyetin karşılaştırılması	56
4.13. M-ACE boyut puanları ile eğitim düzeyinin karşılaştırılması	57
4.14. M-ACE toplam puanı ön tanısı için ölçeğin tanı gücünün gruplara göre değerlendirilmesi	59
4.15. Tablo 4.15: M-ACE puanı için Kadın ve Erkek grubunda Hasta gruplarına göre Kesim noktası	61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demans, bellek bozukluğu başta olmak üzere çeşitli bilişsel bozuklukların, değişkenlik gösteren psikiyatrik ve davranışsal semptomların bir arada görüldüğü nöropsikiyatrik bir bozukluktur.

Kognitif gerilemeye neden olan genetik ve çevresel, değiştirilebilir ve değiştirilemez çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Yaş kognitif gerileme için bilinen en önemli değiştirilemeyen risk faktörüdür (1). Dünya nüfusunun ortalama yaşının artmasıyla birlikte demans insidans ve prevelansında da artış görülmektedir. Popülasyon temelli çalışmalarda 2050 yılında 131,5 milyon demansla yaşayan insan olacağı öngörülmektedir (2).

Demans tanı ve ayırıcı tanısında kognitif durumun değerlendirilmesi kritik bir öneme sahiptir. Demans tanısının erken konulabilmesi, erken ve uygun tedavi verilebilmesi için önemlidir. Bunun yanı sıra poliklinikte sıkça hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilebilmesi, bağımsız yaşayıp yaşayamayacağına karar verilebilmesi, bakıcı yükü, onam verme yeterliliği açısından da kognitif değerlendirmeye başvurulması gerekmektedir.

Yoğun poliklinik koşullarında hastaları nöropsikolojik açıdan kapsamlı ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek mümkün değildir. Bu nedenle daha kısa ve etkin bir kognitif değerlendirme ölçeğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Mini Mental Durum Testi (MMSE), standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek için kullanılan bir testtir. 2002 yılında Türkiye’de geçerlik ve güvenirlik çalışması sonrası yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (3).

MMSE, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Sadece hastalara tanı konulabilmesi için değil, hasta takibi ve araştırmalarda da sıkça yer verilmektedir.

MMSE'nin kısa bir eğitim sonrası doktor, hemşire, psikologlar tarafından 10 dakika gibi kısa bir sürede hasta başında veya poliklinikte uygulanabilmesi bir avatajdır. Ancak bu test özellikle amnezinin önde giden bir özellik olduğu, erken dönem demans için zayıf bir hassasiyete sahiptir ve frontal semptomların tespit edilmesinde fayda sağlamamaktadır.

2014 yılında, ACE-III'ün daha kısa bir versiyonu olan Mini-Addenbrook Kognitif Değerlendirme bataryası (M-ACE) geliştirildi ve onaylandı. M-ACE; dikkat, bellek (7 maddelik isim ve adres), harf akıcılığı, saat çizimi ve bellek-hatırlama alt gruplarından oluşmaktadır. Uygulanması beş dakikadan kısa sürmektedir ve 30 puan üzerinden puanlanmaktadır (4).

Yapılan indeks çalışmalarda 25 ve 21 olmak üzere iki farklı kesme noktası belirlenmiştir. Daha yüksek kesme puanı hem yüksek özgüllüğe hem de duyarlılığa sahiptir ve demans hastasını demans olmayandan ayırt edebilme özelliği en az beş kat daha fazladır. Daha düşük kesme noktası olan 21 puan ise kliniğe bakılmaksızın demans açısından neredeyse kesin sonuç vermektedir (4).

Bu çalışmada pek çok ülke ve kültürde kanıtlanmış olan M-ACE (Mini-Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi) Türk popülasyonu için geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Böylelikle nöroloji alanında literatürde belirtildiği üzere kısa sürede tamamlanabilen, uygulaması kolay ve kognitif bozuklukları ayırt etmede hassas bir ölçüm aracının, hem klinik uygulama hem de bilimsel çalışmalarda güvenle kullanılmak üzere literatüre kazandırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demans Kavramı

Demans kavramı latince '*dementia*' yani zihnin yitirilmesi anlamına gelmektedir (5). Halk arasında ise yaygın bir şekilde bunama olarak kullanılmaktadır. Demans olarak nitelendirilebilecek bir zihinsel bozulma, bilinç bulanıklığı olmaksızın, erişkin santral sisteminin birden fazla kognitif alanının (bellek, dikkat, dil, görsel ve mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi, gnosis) bozulduğu, buna bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülemediği, doğal seyri açısından kalıcı ve ilerliyi bir klinik tablodur (6).

Demans günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olması nedeniyle sıklıkla hastanın iş arkadaşları ve eşleri tarafından fark edilmektedir. Mesleki performansta azalma, sokakta, mali işlerde güçlük, sıradan aygıtların kullanmada güçlük, hobiler, ev işleri, kendine bakım ile özetlenebilecek günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) farkedilir bir bozulmaya neden olabilmektedir. Örneğin; bir Alzheimer tipi demans hastasının GYA'ları etkilendiğinde; erken evrede yabancı mekanlarda yolunu kaybedebilir, evde yemeğini sık sık yakabilir düzeyde bozulabileceken, ileri evrede bu bozulma giyinme, yıkanma gibi temel aktivitelerde yardıma gereksinim duyacak düzeye ulaşabilir.

2.1.1 Demansın Tarihçesi

Demans tanımına uyan vaka tanımlamaları Hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır. O dönemlerdeki yazılı kayıtlarda beynin sulanması olarak bahsedilmektedir. Demans kavramı ilk kez 1801 yılında Fransız doktor Philippe Pinel tarafından kullanılmıştır. Pinel presenil demanslı hastada yaptığı otopsi sonucunda beyin dokusunun küçüldüğünü ve su oranının arttığını fark etmiştir. 1901 yılında Alzheimer, Frankfurt'ta yaşayan 50'li yaşlarda konuşma ve davranış bozukluğu, ajitasyon ve psikotik bulguları olan bir kadın hastanın giderek progrese olduğunu yatağa bağımlı ve inkontinan olduğunu kaydetmiştir. 1906 yılında hastası ölünce yaptığı otopsi ve biopsi sonucunda Pinel'in makroskopik

bulgularına eşlik eden senil plakları ve içcikleri tanımlayarak mikroskopik açıdan da bir boyut kazandırmıştır. Emil Kraepelin'in önerisi ile bu tabloya makroskopik ve mikroskopik özelliklerini ayrıntılı tanımlayabilen Alzheimer'in adı verilmiştir (5).

2.1.2 Demansların Genel Epidemiyolojisi

Dünya üzerinde 35 milyondan fazla demans hastası olduğu bilinmektedir. Avrupa' da yapılan çalışmaların metanalizlerinde 65 yaş üzerinde prevelans 6.4/100 iken, 30-64 yaş arasında 54/100.000'tür. Yaşlanan dünya popülasyonu ile her 20 yılda demans tanısı alan hasta sayısının ikiye katlanacağı öngörülmektedir (7).

2.1.3 Demansın Sınıflandırılması

Demanslar primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. AH'nin de dahil olduğu ve en büyük bölümü oluşturan primer demanslar, demansa neden olan merkezi sinir sisteminin (MSS) nörodejeneratif hastalıklarını içerir. Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında neden olduğu demans ise sekonder demanslar adı altında sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) (8).

Şekil 1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması (8)

Primer (Dejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
<u>Fronto-temporal demans</u>	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL
Semantik demans	Normal basınçlı hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
<u>Hareket bozukluğuyla birlikte</u>	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson hastalığı demansı	B12 vitamin eksikliği
Kortiko-bazal dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif supranükleer paralizi	Kronik karaciğer hastalığı
Huntington hastalığı	Organik çözücülere maruz kalma
Multi-sistem atrofiler	İlaçlar
Wilson hastalığı	İnfeksiyonlar
Nöroakantositoz	Herpes simpleks ensefaliti
<u>Prion hastalıkları</u>	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob hastalığı	Kronik menenjitler
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	HIV-demans kompleksi
Fatal familial insomni	Whipple hastalığı
<u>Çeşitli pediatrik demanslar</u>	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematoma
Gaucher hastalığı	Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
<u>Diğer ender demanslar</u>	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukoza cisimcik hastalığı	VGKC ve NMDAR kanalopatileri
Arjirofilik tahıl hastalığı	Granüloamatöz anjitis
	Primer sinir sistemi vaskülit
	NAIM sendromu

FTD: Fronto-temporal demans, VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı; NMDAR: N-metil D-aspartat reseptörü; NAIM: Non-vaskülitik otoimmün meningoensefalit.

2.1.4 Demans Tanısı

Demans klinik bir tanıdır ve sadece rutin bir nörolojik muayene yeterli değildir. Hastanın ayırıcı tanısının yapılabilmesi için; nöropsikolojik muayene, kan tetkikleri ve görüntüleme gibi yardımcı yöntemlere ihtiyaç vardır. Demans şüphesi olan hasta mutlaka kontrol randevusuna çağrılmalıdır. Muayenede hasta yakınının da olması semptomları sorgulayabilmek ve/veya hastaya söylenenlerinin yakını tarafından da takip edilebilmesi açısından gereklidir. Kontrol randevularında tekrar eden bilişsel değerlendirme yapılması hastalığın progrese olup olmadığı, ilerleme hızı, eklenen nörolojik veya psikiyatrik semptomların tespiti açısından gereklidir.

2.1.5 Demans Öyküsü:

Kognitif yakınmalarla gelen hastalarda demans semptomatolojisine yönelik davranışsal ve işlevsel alanlarada ait kayıpların sorgulanması gereklidir. Bu temel alanların yanısıra ikincil olarak motor, otonom ve uyku bozuklarına ilişkin semptom ve bulgular da sorgulanmalıdır(Şekil 2) (9).

Şekil 2: Demans Semptomatolojisi (9)

Kognitif	Bellek	Kişisel ve güncel yakın bellek kusuru, yaşadığı yer, okuduğu okulu, evlilik tarihi gibi uzak bellek kusuru
	Dikkat	Konsantrasyon güçlüğü, dalgalanma, distraktibilite
	Dil	Kelime bulma, okuma, anlama, hesap yapma, tekrar etme güçlüğü
	Görsel mekânsal işlevler	Yabancı ve/veya tanıdık mekanlarda kaybolma, yazı stilinde değişiklik, şekil kopyalamama
	Yürütücü işlevler	Soyut düşünme, muhakeme etme, problem çözme
	Praksis	Alet kullanma, giyinme, yürüme ve oturma
	Gnosis	Nesneleri tanıma
Davranışsal	Kişilik değişiklikleri	Apati, disinhibisyon
	Duygu durum bozuklukları	İsteksizlik, sinirlilik, yerinde duramama, huzursuzluk
	Algı bozuklukları	Özelikle görsel veya işitsel halüsinasyonlar
	Düşünce bozuklukları	Hezeyanlar (hırsızlık, aldatılma, Capgras)
İşlevsel	Sokakta GYA	Alışveriş yapamama, para hesabı, sosyal ilişkiler, iş hayatında aksaklıklar
	Evde GYA	Elektronik eşya kullanamama, hobilerde azalma
	Kendine bakım	Hijyen, makyaj yapma, giyinme, saç tarama vb alışkanlıklarında azalma
Motor	Yürüyüş bozuklukları, düşme, donma, dengesizlik	
Otonom	İnkontinans, impotans, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, terleme	
Uyku	REM-uyku davranış bozukluğu, uyku apnesi, gündüz aşırı uyuklama	

2.1.6 Demans Öz ve Soygeçmiş Özellikleri

Demanslı hastanın anamnezinde mutlaka vasküler risk faktörü olan sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi), endokrin-metabolik bozukluklar (B12 vitamin eksikliği, hipotiroidi), sifiliz, HIV gibi santral tutulumda gidebilen kronik infeksiyonlar, sistemik otoimmun-

inflamatuvar hastalıklar (Sistemik lupus, Sjögren, Romatoid artrit, Behçet), maligniteler sorgulanmalıdır.

Geçirdiği major cerrahiler, kardiyak girişimler santral hipoperfüzyonun tespit edilebilmesi, sekonder demans etyolojileri açısından önemlidir.

Nörolojik hastalıklar; inme, epilepsi, hidrosefali, subdural kanama, kafa travması, ensefalit-menenjit, geçirilmiş major depresyon veya psikoz öyküsü de önemlidir.

Benzodiazepine, alfa metil dopa, rezerpin, antikolinerjik ajanlar, trisiklik antidepresan kullanımı kognitif yakınmalara sebep olabilmesi açısından sekonder etyolojilerin ayırt edilebilmesi için sorgulanmalıdır.

Kronik alkolizm, ağır metal maruziyeti toksik ensefalopatiler açısından önemlidir.

Soygeçmişte ailede demans veya başka bir nörodejeneratif hastalık olması, anne-baba akrabalığı, erken yaş demans öyküsü olması genetik temelli etyolojilerin ayırt edilebilmesi, yatkınlığın tespiti açısından öğrenilmelidir (9).

2. 1.7 Mental Durum Muayanesi

Mental durumun değerlendirmesi, mental durum öyküsü, mental durum muayenesi ve nöropsikolojik, davranışsal değerlendirme ölçeklerinin kullanımını içermektedir. Mental durumun değerlendirmesi muayenin ayrılmaz bir parçasıdır. Mental duruma ilişkin bulgular fiziksel, nörolojik ve laboratuvar bulgularıyla beraber yorumlanmalıdır (10).

2.1.7.1.Yatak Başı Testler:

Hastanın genel durumu hakkında fikir sağlar; aynı zamanda, derinlemesine incelemede odaklanılması gereken bilişsel alanlara işaret etmesi açısından da önemlidir (11).

2.1.7.2. Tarama Testleri

Tarama testleri, ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme için ilk adımdır. İyi bir tarama testi; eğitilmiş personel gerektirmemeli, kısa sürede uygulanabilmeli, hasta tarafından kabul edilebilir olmalı, eğitim düzeyi ve kültür ve dilden olabildiğince az etkilenmeli, özgüllük ve duyarlılığı yüksek olmalı, kullanıcılar arası ve test-retest arası güvenilirliği olmalı, demansın erken evresini ve Alzheimer dışı demanslar ile Alzheimer hastalığını ayırt edebilmelidir. Tarama testleri öncelikle demansı tanımalı ve ayırıcı tanıya yönlendirebilmelidir. Ancak özellikle AH'de kognitif yıkımın ağırlığını saptamak, yıkımın zaman içindeki ilerleme hızını ve ilaca cevabı izlemekte kullanılan kısa, global kognitif muayene araçlarıdır.

Uluslararası literatürde en fazla adı geçen ve yurdumuzda da eskiden beri yaygın olarak kullanılanların başında Mini Mental Durum Testi (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS) sayılabilir. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R) yukarıda anılan nispeten eski testlerin zaafalarının giderilmesine yönelik olarak tasarlanmış, yakın tarihlerde kullanılmaya başlanan tarama testleridir (11).

2.1.7.2a Mini Mental Durum Testi (MMSE)

MMSE oryantasyon, hafıza (anlık ve kayıt hafızası), dikkat/konsantrasyon, dil ve görsel mekânsal fonksiyonların değerlendirilmesini içermektedir. Toplam 30 puan üzerinden hesaplanmaktadır.

MMSE, orijinal olarak, yatan psikiyatri hastalarında görülen bir dizi farklı etyolojide bilişsel bozulmayı belirlemek için türetilmiştir. Bununla birlikte, daha sonra en yaygın olarak ayaktan tedavi ortamlarında demanslı hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. MMSE, demansı olan hastaları bilişsel olarak normal kontrollerden ayırmak için kullanıldığında, yüzde 81'lik bir duyarlılık ve yüzde 89'luk bir özgüllük sergiler. Hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan hastaları tanımlamak için kullanıldığında, MMSE yüzde 62,7'lik bir duyarlılık ve yüzde

63,3'lük bir özgüllüğe sahiptir. MMSE puanları üç ana faktör tarafından yönlendirilir; sözel/dil becerisi, hafıza ve yapısal yetenekler. Bu nedenle; MMSE bu alanlardaki eksikliklerin karakteristik olarak görüldüğü, hafif ila orta şiddette demansı olan hastaları belirlemek için en uygun testlerden biridir. MMSE, genel nörolojik ve psikiyatrik hastalardan oluşan geniş kohortlarda bilişsel bozulmayı belirlemek için kullanıldığında daha zayıf bir duyarlılık göstermektedir. Özellikle, MMSE vasküler bilişsel bozukluk veya frontotemporal demansta (FTD) görülebilen frontal ve/veya subkortikal işlev bozukluğunun neden olduğu bilişsel bozukluğun erken bir özelliği olabilen yürütücü işlevi doğrudan değerlendirememektedir (12-14).

2.1.7.2b Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi (ACE) ve Yenilenmiş-Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi (ACE-R)

ACE, bir dizi demans sendromunda bilişsel bozulmanın varlığını saptamak, farklı etiyolojilerin özelliklerini ayırt etmek ve demansı erken evrede tespit edebilmek için tasarlanmıştır (15). Dikkat/yönelim, hafıza, dil, sözel akıcılık ve görsel/uzaysal beceriler alt kategorilerine ayrılmaktadır. Ayrıca orijinal ACE (2000), MMSE'yi kendi bütünlüğü içinde içermektedir. Ancak yürütücü işlevi (örneğin; saat çizme, fonemik sözel akıcılık), hafızayı ve dili daha derinlemesine değerlendiren ek öğeler içermektedir. 100 puanlık bir ölçektir (16).

Geliştirilmiş psikometrik özellikler sergileyen ve belirli bilişsel alanların (dikkat/yönelim, bellek, sözel akıcılık, dil ve görsel-uzaysal işlev) daha yakın analizlerine olanak sağlamak için daha net tanımlanmış alt ölçeklere sahip gözden geçirilmiş bir versiyonu (ACE-R; 2006) türetilmiştir (17).

ACE-R testi tasarlanırken uygulanması daha kolay olan ve daha kolay anlaşılabilir bir tasarım değişikliği yapıldı. Kültürler arası farklılıkları ortadan kaldırabilmek ve farklı dillere çeviri kolaylığı sağlamak açısından içerikte de bazı değişiklikler yapıldı. Görsel-uzaysal değerlendirmenin ACE testinde yeterli olmaması ve isimlendirmenin yarattığı tavan etkisi nedeniyle yanlış değerlendirmeden sakınılabilmesi için ACE-R tasarlandı. Bireysel bileşenler ve

her biri farklı bilişsel alanları değerlendirebilmesi için 5 farklı kategoriye ayrıldı. HKB olan ve kognitif yakınması olmayan grup arasında en önemli ayırt edici özellik bellek alanındaydı. Ancak dikkat / yönelim, akıcılık ve dil testlerinde de önemli düzeyde bozulma tespit edildi. ACE-R testi ayrıca hafif AH tanısında ayırt edici özellikler göstermektedir. Özellikle yeni tanı HKB tanılı hastaların takibinde AH'ye değişimini ayırt etmede yetkin bir testtir (17).

ACE-R'ın hem toplam hem de alt bölümler için, yaş ve eğitime bağlı normları mevcuttur. Klinik uygulama için iki kesme noktası önerilmiştir. Yüksek olan 88 puan, demansın tespit edilmesinde yüksek hassasiyete ancak düşük spesifikliğe sahiptir. Düşük olan kesme noktası; 82 puan ise bazı demans vakalarını atlayabilmektedir. Ancak düşük kesme noktası kognitif yakınması olmayan normal kontrolleri tamamı ile ayırt edebilmektedir (17).

ACE-R'ın Brezilya versiyonunda, nörolojik ve psikiyatrik geçmişi olmayan ve kognitif fonksiyonları normal olan, çoğunluğu kadınlardan oluşan ve yaşları 60-89 arasında değişen katılımcılarla çalışılarak; uygulamanın kolaylığı ve heterojen eğitim grupları tarafından da anlaşılabilir olduğu kanıtlandı (18).

ACE-R'ın İtalya popülasyonuna adaptasyonunda ise yaş ve eğitim açısından benzer sağlıklı, 20'si HKB olan, 21'i AH tanılı hasta grubu ile çalışıldı. ACE-R'ın HKB ve AH'nin erken teşhisinde güvenilir bir araç olduğu gösterildi. Farklı eğitim grupları için farklı kesme noktaları önerildi (19).

Türkiye'de ise ACE-R'ın geçerlilik ve güvenilirlik çalışması; YILDIZ S. ve arkadaşları tarafından yapıldı. Nöroloji alanında literatürde belirtildiği üzere uygulaması kolay ve kognitif bozuklukları ayırt etmede hassasiyet barındıran bir ölçüm aracı olarak, hem klinik uygulama hem de bilimsel çalışmalarda güvenle kullanılmak üzere literatüre kazandırıldı. Çalışma sonucunda kontrollerin AH demanstan ayrımı için kesme noktası kadınlar için 73 (sensitivite:91, spesifite:80) erkekler için 70 (sensitivite:100, spesifite:82); AH - HKB ayrımı için kesme noktası 69 (sensitivite:84, spesifite:76) olarak belirlendi (20).

Yapılan alışmlar; ACE'nin demanslı hastaları tanımlamak için mükemmel bir duyarlılığının (yüzde 97) olduğunu ancak daha düşük özgüllüğe (yüzde 77) sahip olduğunu göstermektedir (21). ACE-R ise; özellikle düşük prevalanslı popölasyonlarda ACE'den daha iyi özgüllüğe sahiptir (22) ve hem demansı (duyarlılık yüzde 92; özgüllük yüzde 89) hem de HKB'yi tanımlamak için MMSE'den daha iyi performans göstermektedir (23).

ACE, ACE-R ve ACE-III'ün güçlü yanlarının yanında; AH'yi FTD'den (hem davranışsal hem de primer progresif afazi (PPA) varyantları) ayırt edebilme yetenekleri vardır (15-17, 22). Kesitsel olarak, AH'de yeni öğrenilen bir adres için anterograd bellek ve retrograd belleği değerlendiren maddelerde daha kötü performans gösterirken, FTD hastaları sözel akıcılığı (özellikle fonemik) ve dili değerlendiren maddelerde daha kötü performans göstermektedir (15). Bu maddeler üzerindeki puanlardan elde edilen oranlar, hem ACE hem de ACE-R, AH'yi AH olmayandan ve FTD hastalarını FTD olmayan hastalardan ayırmada bir miktar fayda göstermektedir (15, 17).

2.1.7.2c Addenbrook Kognitif Değerlendirme Testi-III (ACE-III)

ACE-III, 2001 yılında MMSE'ye artık açık erişim olmadığı için ACE ve ACE-R'dan MMSE öğelerini çıkarmak için geliştirilmiştir. ACE-R'da bulunan MMSE öğeleri yerine benzer öğeler geliştirilmiştir. Örneğin; 'DÜNYA' kelimesinin harflerinin tersten sayılması yerine 100'den seri 7 çıkarılması almıştır. Kesişen beşgenler yerine saat çizimi yapılması konulmuştur (24).

ACE-III beş bilişsel alandan, dikkat, bellek, dil, sözel akıcılık ve görsel-uzaysal alanlardan oluşmaktadır. ACE-III'ün tamamlanması yaklaşık 20 dakika sürmektedir. ACE-R'a benzer şekilde, ACE-III'ün toplam puanı maksimum 100 puana dayanır ve daha yüksek puanlar daha iyi bilişsel işleyişi gösterir (24, 25).

ACE-III indeks çalışmasından elde edilen verilere göre, ACE-R için aşağıdaki gibi önerilen eşik değerlerle yüksek kesme puanı 88'dir (duyarlılık =1.0; özgüllük =0.96) ve 2) ve düşük kesme puanı ise 82'dir (duyarlılık =0.93; özgüllük =1.0) (25).

MMSE, FTD'yi belirleme hassasiyetinden yoksundur, oysa ACE-III, FTD'yi saptayabilmektedir (25). MMSE, HKB'yi ayırt edemezken ACE-III ayırt edebilmektedir. ACE-III, demansı saptamak için MMSE'ye kıyasla daha duyarlıdır ve günlük işlevsel bozuklukları daha verimli bir şekilde tanımlayabilmektedir (26).

Şu anda, İngilizce sürümüne ek olarak İspanyolca, İtalyanca, Çince, Portekizce, Mısır Arapçası ve Tayca dillerinde geçerliliği ve güvenirliliği bulunmaktadır.

ACE-III'ün Çince versiyonunda; çalışmaya 77 demanslı hasta ve 180 kontrol dahil edildi. Toplam ACE-III puanı ile yaş, bellek puanı ve dil puanı arasında anlamlı bir ilişki gösterildi. Belirlenen kesme puanı 83'tü (%91.1'lik bir duyarlılık ve %83.1'lik bir özgüllük) (27).

Arapça versiyonunda, demanslı 37 hasta (Alzheimer hastalığı, n = 25, vasküler demans, n = 8 ve Lewy cisimcikli demans, n = 4) ve 43 kontrol çalışmaya dahil edildi. Demans hastaları (ortalama 49.81 ± 18.58) ve kontroller (ortalama 84.84 ± 6.36) arasında toplam ACE-III skorunda ve tüm alt puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0.001$, $p < 0.001$). ACE-III toplam puanı üzerinde demans için optimal kesme puanı 72'ydi (%89 duyarlılık, %95 özgüllük, %92 doğruluk). ACE-III'ün diğer tercüme edilmiş versiyonlarına kıyasla yüksek hassasiyet, özgüllük ve doğruğa sahipti (28).

2.1.7.2d Mini-Addendrook Kognitif Değerlendirme Testi

Çok kısa ve hassas bir bilişsel tarama aracıdır. Maksimum puan 30'dur ve daha yüksek puanlar daha iyi bilişsel işlevi gösterir. Dört ana bilişsel alanı değerlendiren maddeleri içerir: yönelim, bellek, dil ve görsel-uzaysal işlevler. Klinikte ve araştırmalarda kullanımı açısından tespit edilmiş iki farklı kesim noktası mevcuttur. İlk olarak 25/30'luk daha yüksek eşik değeri, hem yüksek duyarlılığa hem de yüksek özgüllüğe sahiptir. Demansı olan hastayı demans olmayan hastadan ayırt etme olasılığı 5 kat daha fazladır. Buna karşılık 21/30'luk daha düşük bir kesim noktası, prevalans oranından bağımsız olarak bir demans sendromunun teşhisi için neredeyse kesindir. M-ACE'nin uygulanması 5 dakikadan kısa sürmektedir.

M-ACE'nin klinik ortamda birçok avantajı vardır. MMSE gibi kısadır ve hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. İngilizce olmayan dillere kolayca çevrilebilen ve uygulama veya puanlama için resmi uzmanlık eğitimi gerektirmeyen maddeler içerir. M-ACE'nin ampirik olarak belirlenmiş olması ve hem ACE-III hem de öncüsü ACE-R içinde yer alan ve klinisyenlerin ön testlerden M-ACE puanları türetmesine olanak sağlayan maddelerden oluşması önemli bir fayda sağlamaktadır. M-ACE, yalnızca oryantasyon öğelerindeki küçük örtüşmelere rağmen MMSE ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir. Duyarlılık ve özgüllük analizleri, tüm kesim değerlerinde M-ACE'nin MMSE'den daha yüksek duyarlılığa ancak biraz daha az özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. M-ACE, bu nedenle, bilişsel bozukluğu olan bireyleri tespit etmede daha duyarlıdır. Ayrıca hafif bilişsel bozuklukları olan bir klinik ortamda hastaları incelerken ve izlerken de faydalıdır (4, 29).

2.1.8 Davranışsal Ölçekler

Davranışsal belirtilerin ağırlığını saptamak, zaman içindeki seyirlerini ve ilaca cevaplarını izlemekte davranışsal ölçekler de kullanılabilir.

Alzheimer Hastalığında Davranışsal Bozukluklar Ölçeği (BEHAVE-AD), ALZ'da bu amaca hizmet eden kullanışlı bir testtir. Nöropsikiyatrik Envanter

(NPI) tüm demanslarda, Frontal Davranış Envanteri (FBI) özellikle FTD'li hastaların davranışsal bozukluklarının ölçümünde ve Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDS), demanslı popülasyonda diğer depresyon ölçüm araçlarına göre daha güvenilir olarak kullanılabilecek ölçeklerdir (11).

2.1.9 İşlevsel Ölçekler

Kognitif yıkıma bağlı GYA'lardaki bozulmayı nicel olarak saptamayı hedefleyen ölçeklerdir. Alzheimer Hastalığı İş Birliği Çalışması–Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADCS-ADL), Blessed Demans Derecelendirme Ölçeği–CERAD versiyonu (BDRS-CERAD), Günlük yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (ADL/IADL) bu ölçekler arasında daha sık kullanılanlarıdır (11).

2.1.10 Nörolojik muayene

Ayrıntılı nörolojik muayene ayırıcı tanılar açısından önem taşımaktadır. Özellikle ekstrapiramidal sistem muayenesi Parkinson demans ayırıcı tanısında, bakış paralizisi ve piramidal bulgular ise parkinsonizm açısından önemlidir (30).

2.1.11 Laboratuvar Testleri

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) 1995'te yayınladığı uygulama el kitabının “Demans Tanı ve Değerlendirmesi” bölümünde tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, glukoz, BUN/kreatinin, karaciğer testleri, tiroid testleri, serum B12 vitamin düzeyi ve sifilis serolojisi biyokimyasal testlerin rutin olarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Şekil 3).

Şekil 3: Demans Tanısında Laboratuvar Tetkikleri (AAN-1995)

		Tipik demans	Atipik demans
Rutin biyokimya	Hemogram ALT/AST BUN/Kreatinin Elektrolit (Na, K, Cl) Kalsiyum Glukoz Tiroid testleri Vitamin B12 Folik asit Homosistein	+	+
Diğer biyokimya	Sifiliz serolojisi HIV serolojisi Amonyak Otoantikörler	-	+

2.1.12 Görüntüleme

Demanslı hastalarda nörogörüntülemenin rutin kullanımı tartışmalıdır. Demansın klinik değerlendirmesine ilişkin yayınlanmış birçok kılavuz, görüntüleme çalışmalarını rutin olarak önermez. Ancak görüntüleme çalışmaları ile teşhis edilebilen geri dönüşümlü demans (örn; subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali (NBH), tedavi edilebilir kanser) nedenlerine sahip olabilecek hastaları belirlemek için kullanılabilir. Sekonder nedenlerin yanı sıra genç yaş (<60 yaş), focal nörolojik defisit ve semptom süresinin kısa olması (iki yıldan az) gibi atipik durumlarda kullanımı önerilmektedir (31-33).

2.1.13 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Demansın değerlendirilmesinde lomber ponksiyon (LP) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi öncelikle enfeksiyöz, inflamatuvar veya neoplastik süreçleri

belirlemek rol oynamaktadır. Bunlar demansın atipik nedenleridir. Bu nedenle, LP tipik olarak hızlı ilerleyen bir demans durumunda veya genç bir hastada veya klinik öyküde (örn. HIV), muayenede, laboratuvar testlerinde anormallik veya beyin görüntülemeye (örn. meningeal kontrastlanma) patoloji tespit edilmesi durumunda yapılmalıdır (21, 33, 34).

2.1.14. Biyopsi

Beyin biyopsisinin demans tanısında çok sınırlı bir rolü vardır; tanı verimi düşüktür ve test invaziv olup ciddi komplikasyon riski taşımaktadır. Tipik olarak genç hastalar ve tedavi edilebilir bir demans nedeninin (örn., vaskülit veya multipl skleroz gibi inflamatuvar bozukluklar) olduğu düşünülen atipik klinik durumları olan hastalar için kullanılabilmektedir. Demans etyolojisi araştırılması için yapılan 90 hastadan oluşan biyopsi serisinde, biyopsiyle elde edilen bilgiler yalnızca yüzde 11'inde spesifik tedavi almalarını sağlarken, yüzde 57'si tanısaldı (35).

2.2 Alzheimer Hastalığı (AH)

Alzheimer hastalığı tüm demans sendromlarının üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır. Yaşlı bireyler arasında dünyada en sık görülen demans nedenidir. Merkezi sinir sisteminin limbik alanlarının nörodejenerasyonuna bağlı olarak bellek bozukluğu ile başlayan klinik tabloya neokortikal asosiasyon alanlarının tutulumasıyla kognitif diğer alanlarında eklenmesi ile ortaya çıkan yavaş seyirli, kalıcı bir nörodejeneratif bir hastalıktır. Günümüzde bu hastalığın tanısının konması için en yaygın olarak kullanılan kriterler Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) ve National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NICDS-ADRDA) tarafından belirlenmiştir (36-38).

Şekil 4: NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann et al. 1984) (37)

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 yolaçabilecek sistemik ya da beyne 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, duysal 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.

Şekil 5. DSM-V Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (2013) (39)

A. Bir ya da birden çok bilişsel alanda daha önceki yeterlilik düzeyine göre belirgin bir bilişsel gerileme olduğu kanıtlanmalıdır. Bu kanıtlama şöyle temellendirilir; ✓ Dikkat ✓ Yürütücü işlevler ✓ Öğrenme ve bellek ✓ Dil ✓ Algısal-motor işlevler ✓ Toplumsal bilinç 1. Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyla ilgili kişi, bilgisi olan biri ya da klinisyen kaygı duyuyor olmalıdır. 2. Standardize edilmiş nöropsikoloji testleriyle belgelendirilmesi tercih edilen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirilmeyle belgelendirilen bilişsel yeterlikte önemli ölçüde bozulma olmalıdır.
B. Bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde kendi başına bağımsız davranmayı güçleştirmektedir (örneğin; en azından faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi karmaşık günlük yaşam etkinliklerinde yardıma gereksinme duyulabilir).
C. Bilişsel eksiklikler yalnızca deliryum bağlamında ortaya çıkmış olmamalıdır.
D. Bilişsel eksiklikler başka bir ruhsal bozuklukla (örneğin ağır depresyon, şizofreni gibi) daha iyi açıklanamamalıdır (31).

2.2.1 AH Epidemiyolojisi

AH nörodejeneratif hastalıkların başını çekmektedir. Dünya genelinde çoğunluğu 60 yaş üzerinde 40 milyon insanın demans tanısı vardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tüm dünyada benzer prevelans yüzdeleri göstermektedir. 65 yaş altında nadir görülen AH, 65 yaş üstü bireyler arasında %5-10 sıklıkta görülmektedir. Her 5 yılda, 65-70 yaş aralığında %5 olan bu oran ikiye katlanarak artmaktadır. 85 yaş üstünde prevelans %35 düzeyine çıkmaktadır (40-42).

Prevalans çalışmalarında muhtemelen vaka bildiriminde olan güçlük nedeniyle Afrika ve Hindistan'da demans prevelansı düşüktür.

Türkiye'de yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırma sonuçlarına göre ise 70 yaş üzerinde demans prevelansı %10 olarak tespit edilmiştir. 90'lı yaşlardan sonraki prevalans konusunda henüz bir uzlaşım olmamakla birlikte artışın devam etmeyip bu oranın plato çizdiği ("AH yaşla ilintilidir") görüşü ile sürekli yükseldiği ("AH yaşlanmayla ilintilidir") görüşü arasındaki tartışma tam olarak çözümlenmemiştir (43).

2.2.2 Risk Faktörleri

Yaşlanan dünyanın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan demans risk faktörlerinin bilinmesi sağlık sistemi planlanmalarının yapılabilmesi için gereklidir. Ayrıca demans risk faktörlerinin bilinmesi hastalığın modifiye edilebilmesi veya kür sağlanması için tedavi yöntemlerine bir yol gösterici olmaktadır.

Demans etyolojik çalışmaların çoğunda sıklığı %65 civarında olması nedeniyle odak noktası AH'dir.

Günümüzde bilinen en önemli değiştirilemeyen risk faktörü yaştır. Yapılan prevelans ve insidans çalışmaları da göstermektedir ki; her beş yılda bir bu oranlar ikiye katlanmaktadır. EURODEM (The Epidemiology and Prevention of Dementia) çalışması sonuçlarına göre 85 yaşından sonra kadınlar için yaş önemli bir faktörüdür (44).

Önemli değıştirilemeyen risk faktörlerinden birisi ise cinsiyettir. Kadınlarda AH sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni kadınların yaşam beklentisinin uzun olması ve kadınlarda demansa karşı koruyucu faktörlerinden birisi olan östrojenin menopoza sonrası ortadan kalkmasıdır. Erkeklerde ise testosteron hayatı boyunca östrojene çevrilerek koruyucu özelliğini devam ettirmektedir (45). Ayrıca ülkemizde yapılan bir çalışmada AH prevalansı kadınlarda daha fazla olmasına rağmen kadın olmak risk faktörü olarak saptanmamıştır (43).

Eğitim seviyesi kognitif rezervlerde genişleme sağlayarak AH başlama yaşını geriletebilir veya AH gelişmesini engelleyebilir. Türkiye Alzheimer Prevalans Çalışması (TAPS) çalışmasında da düşük eğitim seviyesi demans için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (46).

TAPS çalışmasında elektro-manyetik alan (EMA) maruziyeti de AH için bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur. Elektrikçiler, terziler, teknikerler, marangozlar gibi elektrikli aletlerle çalışanlar aşırı düşük frekanslı EMA maruziyeti için risk altındaki meslek gruplarıdır. AH ile EMA ilişkisi ile ilgili 12 çalışmadan oluşan meta-analiz sonucu bu ilişkinin bağımsız bir risk olduğu kabul edilmektedir (46).

Maruz kalınan diğer toksik ve zararlı durumlar arasında organik çözücüler, sigara, alkol, alüminyum maruziyeti ve genel anestezi ön plana çıkmakla birlikte net bir görüş birliği yoktur (47).

Kafa travması öyküsü ile AH arasında ilişki bildiren önemli çalışmalar olmakla birlikte (örneğin, EURODEM) bunu reddedenler de vardır (örneğin, Rotterdam Çalışması, Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması) (44).

Öz geçmişte son 10 yılda geçirilmiş tedavi gerektirmiş bir depresyon öyküsü AH riskini 3 kat artırır. Depresyonun hastalığın erken bir göstergesi olduğunu iddia eden çalışmalar da vardır. Jorm tarafından yapılan 2001 tarihli meta-analizde yaşlılıkta depresyon özgeçmişinin demans geliştirme riskini ikiye katladığı bildirilmiştir (48). Ancak prospektif bir başka çalışmada ise depresyonun kesitsel olarak kognitif kayba neden olduğu zaman içinde gelişen kognitif yıkımla ilişkili olmayacağı görüşü paylaşılmıştır (49).

Kısıtlı sosyal ilişkiler; Kungsholmen, İsveç ve Kuzey Manhattan, ABD gibi önemli toplum temelli kesitsel ve uzunlamasına gözlem çalışmalarında bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur. Honolulu-Asya Yaşlanma Çalışması'nda orta yaşlarından itibaren sosyokültürel aktivitelerin azalması bireyler arasında demans risk faktörü olarak kabul edilmiştir (50).

Vasküler risk faktörleri AH riskini arttırmaktadır. Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), serebrovasküler olay (SVO), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi (HPL) ve sigara önemli vasküler risk faktörleridir. Aralarındaki ilişkiye bakıldığında ortak bir etyopatogenezi sonucu vasküler hastalık AH birlikteliği olabileceği gibi, rastlantısal olarak bir arada olabilecekleri de düşünülmektedir. Ancak bir diğer olasılık ise vasküler demansın yanı sıra AH olarak takip edilmesidir (51-53).

Hipotiroidi ise gerek genel olarak demans ve gerekse de AH ile ilişkisi ortaya konulmuş endokrin bir patolojidir. AH ile ilişkisinin mekanizması aşık olmasa da potansiyel olarak düzeltilebilir bir durum olması bakımından önemlidir (54).

2.2.3 Genetik Faktörler

AH ilk genetik temeller otozomal dominant kalıtımın gösterildiği aile çalışmalarıyla başlamıştır. AH'nin genetik temeli en iyi, vakaların yüzde 1'inden daha azını oluşturan ve tipik olarak amiloid-beta ($A\beta$) protein üretimini, kümelenmesini değiştiren genlerdeki mutasyonlarla ilgili otozomal dominant kalıtım modeline sahip, erken başlangıçlı formda anlaşılır. Geç başlangıçlı AH'de ise genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Günümüze kadar AH sebep otozomal dominant kalıtıma sahip olan üç gen tespit edilmiştir:

- ✓ 21. kromozom üzerinde bulunan APP geni,
- ✓ 1.Kromozom üzerindeki Presenilin 2 (PSEN2) geni,
- ✓ 14. Kromozom üzerindeki Presenilin 1 (PSEN1) genidir (55-57).

APP geni; 21q kromozomunda bulunur ve amiloid prekürsör proteinini (APP) kodlar. Bu gendeki 30'dan fazla mutasyon, AH ile ilişkili olarak tanımlanmıştır ve erken başlangıçlı ailesel AH'nin yüzde 10 ila 15'ini oluşturmaktadır (58). Şimdiye kadar tanımlanan neredeyse tüm patojenik APP mutasyonları, amiloidojenik A β üretimi, A β üretimini artırma veya A β 42'nin A β 40'a oranını değiştirme ile ilgili üç temel soruna neden olmaktadır (59, 60).

PSEN1 geni; kromozom 14q üzerinde bulunur ve Presenilin 1 proteini (PSEN1) kodlar. Erken başlangıçlı ailesel AH'nin yüzde 50'sini oluşturur. APP ve PSEN2 mutasyonlarına kıyasla ortalama başlangıç yaşı (43) daha erkendir (61).

PSEN1, APP'nin y-sekretaz tarafından bölünmesinden sorumlu dört protein kompleksinin (PSEN1, A β 1, PEN2, nicastrin) bir üyesi olarak AH patogenezi üzerine etki etmektedir (62).

PSEN2 geni, kromozom 1q üzerinde bulunur ve protein ürünü olan Presenilin 2 proteinini (PSEN2) kodlar. Erken başlangıçlı ailesel AH'nin en nadir formudur. Bildirilen PSEN2 mutasyonuna sahip vakalarda yaş aralığı daha geniş ve daha geçtir. AH patogenezinde PSEN2'nin işlevi ve PSEN2 mutasyonlarının rolü iyi anlaşılmamıştır (63).

Trizomi 21 Down sendromlu olan yetişkinlerde, 21. kromozomun uzun kolunda olan APP geninin fazladan bir kopyasının varlığı nedeniyle, yaşamın beşinci dekatta yaygın olarak AH'nin klinik ve nöropatolojik özellikleri gelişmesine neden olmaktadır. Trizomi 21 artan mRNA ve ardından APP proteini üretimi ile sonuçlanır (64).

Monogenik kalıtım paterninin yanı sıra yatkınlık oluşturan genlerde mevcuttur. APOE geni 19. Kromozomda bulunur ve üç aleli vardır (epsilon 2, 3 ve 4.). APOE4 alleli AH riskini iki kat arttırmaktadır. AH ve vasküler demans açısından bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (65).

2.2.4 Koruyucu Faktörler

Çeşitli gözlemsel çalışmalarda, sosyal etkileşim, zihinsel aktivite, fiziksel egzersizle demans insidansı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmektedir. Ancak ne kadar etkili olduğuna dair net veriler içermemektedir.

Özellikle erken erişkinlik döneminde yapılan fiziksel egzersiz orta ve ileri erişkin dönemlere göre mental sağlığın korunmasında kardiyorespiratuar performanstan bağımsız olarak koruyucu özellik sağlamaktadır (66). Ancak bu durumun aksini destekleyen başka bir çalışmada ise 30 yıllık takiplerde 35-55 yaş grubu arasında fiziksel egzersiz ve demans arasında bir anlamlı ilişki tespit edilememiştir (67).

Sağlıklı yaşlı bireylerde yapılan hafıza eğitimi çalışmaları sonucunda kısa vadede olumlu sonuçlar alınmıştır (68). Ancak günümüzde ticari olarak pazarlanan bilgisayarlı "beyin eğitimi" programlarının, belirli bilişsel görevlerde kısa vadeli kazanımların dışında faydalı olduklarını destekleyecek hiçbir kanıt yoktur (69).

Besin alışkanlıklarında yapılan değişikliklerin yararı üzerinde yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Akdeniz diyeti, omega-3'den zengin beslenme, orta dereceli alkol özellikle şarap tüketimi gibi etkinliği kesin olarak kanıtlanamamış beslenme önerileride mevcuttur. Dolaylı yoldan kardiyovasküler riski, serebrovasküler olay riskini azaltarak fayda sağladıkları düşünülmektedir (70, 71).

7-10 yıl arasında değişen izlem süreleri olan randomize kontrollü çalışmalarda E vitamini, C vitamini, beta-karoten ve selenyum dahil olmak üzere çeşitli antioksidan vitamin takviyelerinin kognitif durum üzerine etkisi tespit edilememiştir (72-74).

11 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise plasebo ve vitamin B tedavisi arasında bir ilişki MMDT skorlarını azaltması açısından bir fark bulunamamıştır (75).

Modifiye edilebilir risk faktörlerinden olan HT, DM ve HPL'nin tedavi ile demansa karşı hem kardiyovasküler hemde serebrovasküler riski azalatarak rol oynamaktadır (76).

Women's Health Initiative (WHI) ve the WHI Memory Study (WHIMS) çalışmaları östrojen replasman tedavilerinin kognitif durumda gerilemeyi azaltmadığı hatta arttırabildiği bilgisini paylaşmıştır. Ancak hormon replasman tedavileri hakkında literatürde farklı görüşler mevcuttur (23, 77).

Yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçları da desteklemektedir ki; sosyal bağlantıların varlığı ve katılım demans riskini azaltmaktadır. Fiziksel aktivitenin artması, depresyonun azalması, vasküler riskin azalması, bilişsel stimülasyonun artması demansa karşı koruyucu mekanizmalar arasında düşünülmektedir (50).

Literatürde koruyucu faktörler arasında olabileceği düşünülen non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) üzerinde son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler göstermektedir ki; NSAİİ'ler COX-2 üzerinden inhibisyona neden olarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Dolayısıyla demansta koruyucu olarak kullanımı önerilmemektedir (78,79).

2.2.5 Patogenez

AH nörodejeneratif bir hastalıktır. Seçici nöron kaybı, dendritik ve aksonal değişiklikler, sinaps kaybı, mikrogliyal aktivasyon ve astrosit aktivasyonuna bağlı inflamasyon ve gliosis, kolinerjik innervasyon kaybı, nörotransmitter kaybı (serotonin, dopamin, asetilkolin) meydana gelmektedir.

Nörofibriler yumakların (NFY) temel bileşeni hiperfosforile tau proteindir. Tau, 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, sitoskeletal bütünlük ve kargo veziküllerinin aksonal nakliyesinde önemli roller oynamaktadır. Tau oligomerleri yine toksik çözölemeyen çift sarmallı filamanlara (PHF) polimerize olurlar. PHF'ler ısı şoku proteinleri ve başlıca ubikutin proteozom sistemlerinin devreye girmesiyle giderek intranöronal NFY'ler şeklinde kondanse olurlar.

NFY'lerin toksik PHF'lerin etkisini sınırlamaya çalışan bir savunma mekanizması olduğu giderek geçerlilik kazanan bir görüştür. Yetersiz bir savunma sonucu NFY aracılığıyla hücre iskeleti bütünlüğü ve aksonal naklinin bozulmasına yol açarak hücre ölümüne neden olurlar. Hücre ölümüyle ortaya çıkan ekstraselüler NFY'ye "hayalet yumak" adı verilir. NFY'den hayalet yumağa geçişin yılları kapsayan uzun bir süreç olduğu düşünülmektedir.

Amiolid β ($A\beta$), 21. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış sinaptik adhezyon proteini olduğu düşünülen bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteininin (APP) metabolizma ürünlerindendir. Çevresel faktörlerin, genetik faktörlerin ve hücre yaşlanmasının yanı sıra APP'nin normal yıkım süreci değişime uğramaktadır. APP daha distalden kesilmesi sonucu oluşan amiloid-beta 1-42 peptidi parçalanamayıp oligomerize olmaktadır ve çözünemez hale gelmektedir. Bu oligomerler hücre ölümüne, nöron ve sinaps kaybına neden olmaktadır (80-84).

2.2.6 Klinik Seyir

Tipik AH, karakteristik olarak ileri yaş hastalığıdır. AH'nın 60 yaşından önce ortaya çıkması alışılmadık bir durumdur. AH'nın insidansı ve prevalansı yaşla birlikte katlanarak artar, 65 yaşından sonra her 5 yılda bir prevalans esasen ikiye katlanır (61).

Erken başlangıçlı AH, 65 yaşından önce semptom başlangıcı göstermektedir; nadir bir klinik demans tablosudur. AH'nin yaklaşık yüzde 5'inde görülür. Bu tür hastalar genellikle iş performansıyla ilgili endişeler nedeniyle değerlendirme için başvururlar. Bu hastaların birçoğunun net bir ailesel modeli yoktur ve bu nedenle sporadik olarak kabul edilir. Bazıları ailesel kümelenme sergiler, ancak genellikle etkilenen aile üyeleri semptomların başlangıcında daha yaşlıdır (85, 86).

Erken başlangıçlı AH'si olan kişiler sıklıkla, baskın hafıza kaybından ziyade dil, görsel veya ruh hali, davranış değişiklikleri gibi bu hastalık için biraz atipik semptomlarla başvururlar (86).

Kalıtsal AH formları, nadir AH formları rutin olarak 65 yaşından önce ve sıklıkla beşinci on yılda veya daha önce ortaya çıkar. Bunlar, tüm AH vakalarının yüzde 1'inden daha azını oluşturur. Tipik olarak, amiloid öncü proteini (APP), presenilin-1 (PSEN1) ve presenilin-2 (PSEN2) dahil olmak üzere beta-amiloid (A β) protein üretimini veya metabolizmasını değiştiren genlerdeki mutasyonlarla ilgili otozomal baskın bir kalıtım modeli sergilerler (87).

Otozomal dominant AH olan 1307 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde, semptomların ortalama başlangıç yaşı 46'ydı ve ebeveyn başlangıç yaşı ve mutasyon tipi ile yüksek oranda korelasyon gösteriyordu (61). PSEN1 mutasyonları olan hastalar en erken medyan başlangıç yaşına (43 yıl) sahipti. Tüm mutasyon tiplerinde semptom başlangıç aralığı yine de oldukça geniştir. Şüpheleniliyorsa, olası bir otozomal dominant ailesel paterni belgelemek için aile öyküsü hakkında ayrıntılı bilgi toplamak önemlidir (61).

Down sendromu ile ilişkili AH, kromozom 21 trizomisi nedeniyle ek bir APP gen dozuna sahiptir ve kaçınılmaz olarak AH patolojisi geliştirir. Semptomlar AH sahip popülasyondan 10 ila 20 yaş daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (88).

2.2.7 Temel Klinik Özellikler

Yakın bellek kaybı; tipik AH hastalığının en sık görülen başlangıç semptomudur. Diğer bilişsel alanlardaki eksiklikler, yakın bellek kaybının gelişmesiyle birlikte veya sonrasında ortaya çıkabilir. AH'da ilk ve en belirgin olarak yakın bellek kaybı görülür. Bildirimsel epizodik bellek (belirli bir zaman ve yerde meydana gelen olayların belleği) genellikle AH'de daha fazla etkilenir. Bu tür bellek, büyük ölçüde hipokampus ve diğer medial temporal lob yapılarına bağlıdır. Buna karşılık, prosedürel belleği ve motor öğrenmeyi destekleyen

subkortikal sistemler, hastalıkta oldukça geç zamana kadar nispeten korunur. Kelime hazinesi ve kavramlar (anlamsal bellek) gibi gerçekler için bellek genellikle bir süre sonra bozulur. Semantik bellek, neokortikal temporal bölgeler tarafından, özellikle ön temporal lobda desteklenir. Erken temporal lob patolojisi göz önüne alındığında, anlamsal bellekteki daha ince bozulmalar nispeten erken bir özellik olabilir (85, 89).

Epizodik bellekte, anında hatırlama (örneğin, bir telefon numarasının zihinsel provası), yakın zamandaki olayların belleği (bilinçten ayrılan materyalin geri çağırılması gerektiğinde devreye giren) ve daha uzak olayların belleği (uzak / retrograd bellek) arasında bir ayrım vardır. Hipokampus, entorinal korteks ve medial temporal lobdaki ilgili yapılar tarafından sunulan son olaylara ilişkin bellek, AH'nin erken döneminde belirgin şekilde bozulmuştur (90). Buna karşılık, anlık bellek; prefrontal kortekslerde kodlanmıştır ve hipokampal fonksiyon olmadan geri çağırılabilen uzun süreler yani yıllar boyunca konsolide edilen anılar gibi erken dönemde de korunur.

Yürütme işlevi ve yargılama/sorun çözme; AH'nin erken evrelerinde, yürütücü işlevdeki bozulma hafiften daha ciddi bir yelpazeye değişebilir. Çoğu durumda, hasta bu semptomları eksik bildirir ve bir bilgi verici yani hasta yakını görüşmesi çok önemlidir. Aile üyeleri ve iş arkadaşları hastayı daha az organize veya daha az motive bulabilir; çoklu görevler genellikle özellikle tehlikeye girer. Hastalık ilerledikçe, tipik olarak görevleri tamamlayamama ortaya çıkar (37).

Diğer bilişsel alanlardaki bozukluklar AH'de etkilenir. Görsel-uzaysal bozukluklar genellikle göreceli olarak erken ortaya çıkarken, dildeki eksiklikler genellikle hastalığın seyrinde daha sonra ortaya çıkar. Bu bozukluklar sinsice gelişir ve ilerler. Daha az yaygın olarak, dil problemleri, görsel-uzaysal anormallikler ve hatta yürütücü işlevler başlangıç semptomu olarak bozulabilir (6, 37).

Davranışsal ve psikolojik belirtiler ise AH'de özellikle hastalığın orta ve geç seyrinde yaygındır. Bunlar, ilgisizlik (apati), sosyal uzaklaşma ve sinirlilik gibi nispeten daha güç fark edilen semptomlarla başlayabilir. Apatiyi, demans

ortamında teşhis edilmesi zor olabilen depresyondan ayırt etmek güç olabilir. Nitekim tedavi sonuçları nedeniyle farklılıklar özenle araştırılmayı gerektirmektedir. Bazı durumlarda, varsayılan depresyonun ampirik tedavisi kabul edilebilir bir karardır (91).

Hasta yönetiminde daha problemli olan, ajitasyon, saldırganlık, gezinme ve psikoz (halüsinasyonlar, sanrılar, yanlış tanımlama sendromları) dahil olmak üzere davranış bozukluklarının ortaya çıkmasıdır. Özellikle akut veya subakut ise, yeni davranış bozuklukları ortaya çıktığında, eşlik eden bir tıbbi hastalık, ilaç toksisitesi ve deliryumun diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır (83).

2.2.8 Diğer Semptom ve Bulgular

2.2.8a Apraksi

Dispraksi veya öğrenilmiş motor görevleri yerine getirmede zorluk, genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde, bellek ve dildeki eksiklikler belirginleştikten sonra ortaya çıkar. Klinik olarak demans kendini göstermeden önce dispraksi gelişebilir; bu durum hastadan ideomotor görevleri, yani pandomim ile aletleri kullanması istenerek ortaya çıkarılabilir (örneğin, "bana bir tıraş nasıl kullanacağını göster"). Klinik dispraksi, önce karmaşık, çok adımlı motor aktivitelerde, ardından giyinmede, yemek için kapları kullanmada ve diğer kişisel bakım görevlerinde ilerleyici zorluğa yol açar ve AH'nin orta ve geç evrelerinde bağımlılığa önemli bir katkıda bulunur (92).

2.2.8b Olfaktör Disfonksiyon

Koku alma işlevindeki değişiklikler AH'da yaygındır ve bir tanı aracı olarak araştırılmıştır. Ancak olfaktör disfonksiyon, hastalar veya aileleri tarafından sıklıkla fark edilen klinik bir semptom değildir (93).

2.2.8c Uyku Bozuklukları

AH'li hastalarda uyku bozuklukları sık görülür. AH olan hastalar, AH olmayan yaşlı yetişkinlere kıyasla, yatakta uyanık olarak daha fazla zaman harcarlar ve daha parçalı bir uykuya sahiptirler (94).

2.2.8d Nöbet

Nöbetler, AH olan hastaların yüzde 10 ila 20'sinde, genellikle hastalığın sonraki aşamalarında meydana gelir. Otozomal baskın AH formları olanlar da dahil olmak üzere daha genç hastalar, hastalığın seyrinin erken döneminde ortaya çıkabilecek nöbetler açısından daha yüksek risk altında olabilir (95, 96).

2.2.8e Motor Bulgular

Erken evrelerde Alzheimer hastaları bilişsel muayene dışında genellikle normal nörolojik muayeneye sahiptir. AH'li hastalarda piramidal ve ekstrapiramidal motor belirtiler, miyoklonus ve nöbetler ortaya çıkarken, bunlar tipik olarak geç dönemdedir. Ancak erken ile orta evrelerde klinik olarak belirginse, alternatif tanımlar düşünülmelidir.

2.2.9 Tanı

Nöropsikiyatrik testler yardımıyla klinik şüphesi olan hastaların mental durum muayenesi yapılmalıdır. Bu testler kontrol muayenelerinde tekrar edilerek bize hasta ve demansı hakkında yararlı bilgiler sağlamaktadır:

- Zaman içinde hastayı takip etmek için bir temel oluşturmak,
- Nörodejeneratif demansların farklı formları arasında veya nörodejeneratif demans ile serebrovasküler hastalık veya depresyon gibi diğer bilişsel bozulma etiyolojileri arasında ayırım yapmaya yardımcı olmak,
- Yetkinlikleri değerlendirmek ve araç kullanılabilirliği, finansal kararlar ve artan denetim ihtiyacı ile ilgili tavsiyeleri yönlendirmek,
- Telafi edici veya rehabilite edici tedavi stratejileri için fırsatları belirlemek amacıyla sıkça kullanılmaktadır.

2.2.10 Laboratuvar Bulguları

Sekonder demans nedenlerinin ekarte edilebilmesi için Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) 1995'te yayınladığı uygulama el kitabının "Demans Tanı ve Değerlendirmesi" bölümünde belirtilen testlerin yapılması önerilmektedir (yukarıda demansta tanıya yönelik laboratuvar incelemeleri bölümünde anlatılmıştır).

2.2.11 Görüntüleme:

Tercihen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin görüntüleme yeni AH tanısı alacak olan hastaların değerlendirilmesinde önceliklidir. Beyin MRG, serebrovasküler hastalık, diğer yapısal hastalıklar (kronik subdural hematom, serebral neoplazm, normal basınçlı hidrosefali) ve frontotemporal demans (FTD) veya diğer nörodejeneratif hastalık türlerini düşündüren bölgesel beyin atrofisi dahil olmak üzere potansiyel alternatif veya ek tanıları belgeleyebilir (33).

2.2.11.1 Yapısal Görüntüleme

MRG

AH'de en karakteristik görüntüleme bulgusu azalmış hipokampal hacim veya medial temporal lob atrofisidir. Bununla birlikte, normal yaşlanmada hipokampal hacimler azaldığından, yaşa özel kriterlere ihtiyaç vardır. Hipokampal atrofi bulgusu, tipik bir klinik prezentasyona sahip bir hastada AH tanısı için aşamalı destek sağlar, ancak yalnızca klinik değerlendirme üzerinden tanının doğruluğuna önemli ölçüde katkıda bulunmak için yeterince spesifik değildir (97, 98).

2.2.11.2 Fonksiyonel Görüntüleme

2.2.11.2a FDG-PET ve SPECT

18-F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile fonksiyonel beyin görüntüleme, AH'de farklı hipometabolizma (PET) ve hipoperfüzyon (SPECT) bölgelerini ortaya çıkarır. Bu alanlar hipokampus, prekuneus (mesial parietal loblar), lateral parietal ve posterior temporal korteksi içerir. Uygulamada, FDG-PET, atipik sunumları olan hastalarda AH'yi FTD'den ayırt etmede ve ayrıca depresyon gibi nörodejeneratif olmayan durumlardan ayırt etmede yararlı tetkiklerdendir. FDG-PET ve SPECT, klinik kullanım için şu anda makul ölçüde yaygın olarak bulunan tek fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemidir (99, 100).

2.2.11.2b Amiloid PET İzleyicileri

Florbetapir F-18, flutemetamol F-18, florbetaben F-18 beyindeki amiloid lezyon yükünü ölçer; bunlar AH'nin teşhisine yardımcı olur ve AH'yi diğer demans nedenlerinden ayırır (101).

2.2.11.2c Tau PET İzleyicileri

Bir dizi çalışma, Tau PET izleyicilerin, hastalığın ilerlemesini daha iyi takip eder ve atrofi paternleri ve klinik özelliklerle amiloid PET'e göre daha fazla ilişkilidir (102).

2.2.12 Biyobelirteçler:

Topografik biyobelirteçler moleküler biyobelirteçlerden daha az spesifiktir. Ancak klinik semptomların ortaya çıkmasıyla daha koreledir. Bu testlerin hiçbirisi bağımsız bir tanı testi olarak geçerli değildir. Her iki biyobelirtecin kombinasyonu sonuçları en iyi şekilde öngörebilir. Bu kriterler AH'de A β ve tau biyobelirteçlerinin varlığına dayalı olarak tanımlanır ve hastanın klinik bozukluklarından bağımsızdır. Nörodejenerasyon belirteçleri ayrıca hastalık evrelemesi hakkında da bilgi sağlar.

A β protein birikiminin moleküler biyobelirteçleri şunları içerir:

- BOS'ta düşük A β 42 veya A β 42:A β 40 oranı
- Amiloid PET izleyicilerinden birisi kullanılarak pozitif amiloid PET görüntüleme

Tau birikiminin biyobelirteçleri şunları içerir:

- Artan BOS toplam tau ve fosfo-tau
- Flortaucipir F-18 kullanarak Tau PET görüntüleme

Devam eden araştırmalar, AH'yi diğer demans biçimlerinden ayırt etmeye yardımcı olabilecek bu tür biyobelirteçlerin rolünü araştırmaktadır. Özellikle, plazma fosfo-tau181 ve fosfo-tau217 ölçümleri, BOS fosfo-tau ölçümleri ile güçlü korelasyon göstermekte ve amiloid, tau PET görüntüleme ile de ilişkidir. Benzer şekilde, bir immünopresipitasyon ve sıvı kromatografi-kütle spektrometri testi kullanılarak bir plazma β 42/ β 40 ölçümü, amiloidin saptanmasında umut vaat eden yöntemlerdir (103-105).

2.2.13 Genetik Testler

AH tanısında rutin olarak genetik testlerin yapılması önerilmemektedir. APP, PSEN1 ve PSEN2 mutasyonları için genetik testler ticari olarak mevcuttur, ancak erken başlangıçlı vakaların otozomal dominant dağılımı için pozitif olan bir aile öyküsü ortamında genç başlangıçlı demansın meydana geldiği vakalar için ayrılmalıdır. Bu asemptomatik aile üyelerinde veya uygun profesyonel genetik danışma olmadan hastalarda yapılmamalıdır. Çünkü hasta kadar aile üyeleri için de etkileri olacaktır.

2.2.14 Ayrıcı Tanı

Demansla karışabilen durumlar bellek ile ilgili yakınmalara neden olabilen akut konfüzyonel durum, yaşa bağlı unutkanlık, hafif bilişsel bozukluk, izole amnezi, somatizasyon veya major depresyon, obsesif kompulsif bozukluklar, nörozlar gibi psikiyatrik hastalıklar ve zihinsel yakınmaları olan normal sağlıklı bireyler ayırt edilmelidir.

2.2.14.1 Akut Konfüzyonel Durum (AKD)

AKD ani başlangıçlı, dikkat bozukluğu ve bilişsel dalgalanma ile karakterizedir. AKD bir hastalık değildir. Altta yatan bir psikiatrik hastalık nedeniyle değil; pek çok etyolojik faktör sonucu ortaya çıkabilen klinik bir tablodur. Yaş en önemli risk faktörü olmakla birlikte, demans bu süreci hızlandırmakta riski arttırmaktadır. Görme ve işitme bozuklukları, beslenme bozukluğu, dehidratasyon, çoklu ilaç kullanımı, toksik dozda ilaç alma (digoxin, lityum vb), alkol veya sedatif ajan çekilmesi, özellikle kardiyak olmaküzere cerrahi geçirmek önemli diğer risk faktörleridir (6, 106, 107).

AKD ‘da uyku uyanıklık döngüsü ve psikomotor hareketlilikte de değişiklik meydana gelebilir (108).

AKD ayırt edilebilmedinde öykü ve yatak başı mental durum muayenesi önemlidir. AKD ile ilişkili risk faktörleri sorgulanmalıdır. Muayene sırasında ateş, dehidratasyon, kanama, travma, meningeal irritasyon, motor aktivite gibi etyolojik faktörler aranmalıdır. Mental muayene sırasında özellikle dikkat ile ilişkili testler incelenmelidir. A vijilans testi (muayene edilen kişiye okunan paragrafta ne zaman A harfi duyarsa belitmesi istenir), verilen sayı dizisini ileri ve geri sayması istenebilir. Laboratuarda organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi, enfeksiyöz toksik markerlara bakılması önerilir. EEG’de yavaş dalga aktivitesi en sık görülen bulgudur. Beyin tomografisi (BBT) hatta mümkünse MRG santral patoloji düşünülüyorsa çekilmelidir. Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, paraneoplastik veya immune ensefalitlerde BOS örnekleme de gereklidir (107-110).

2.2.14.2. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)

HKB normal zihinsel işlevler ile demans arasında bir geçiş durumudur. Bu hastalarda nöropsikiyatrik değerlendirmede bilişsel alanlarda yaş ve eğitim durumu göz önüne alınarak beklenenden daha düşük performans görülür ($\square$ 1 SD) ve günlük yaşam fonksiyonlarını anlamlı biçimde etkilemeyen bir ya da daha fazla kognitif kayıp yani demans tanısı için yeterli olmayan bir kayıp söz konusudur (87, 111, 112).

Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yürütülen 34 çalışmanın yer aldığı bir meta analizde prevelans; 60 ila 64 yaş arasında yüzde 6,7 iken 80-84 yaş arasında yüzde 5-25,2 olarak tespit edilmiştir (113).

HKB insidansı 65-75 yaş arasında popülasyonlara göre kohortlarda farklılık göstermektedir. Bu oran binde 14-111 arasında değişmektedir. Amnestik HKB diğer alt tiplere göre daha sık görülmektedir (114-117).

İlerleyen yaşı yanı sıra, düşük eğitim seviyesi, HT, DM, obezite gibi vasküler risk faktörleri, SVO veya KAH, apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 genotipi, nöropsikiyatrik belirtiler (ajitasyon, apati, depresyon, anksiyete) artan HKB prevalansı ile en tutarlı ilişkili faktörlerdir (118-124).

HBB iki farklı alt sınıfa ayrılmaktadır:

Amnestik HKB (aHKB)

AH öncüsü olarak bilinmektedir. Tüm HKB'lar arasında en sık görülen aHKB'dur. aHKB'un non-amnestik HKB(na-HKB)'a oranı 2:1'dir (125, 126).

Tek Alan aHKB

- ✓ Kişinin kendisi tarafından tanımlanan ve yakını tarafından da onaylanan bellek bozukluğu olması,
- ✓ Objektif olarak kognitif bozukluğun gösterilmesi (bazen testlere göre yaş ve eğitim seviyesi göz önünde bulundurulduğunda gerileme olmayabilir ancak performansta eski işlevsellik seviyesinde gerileme olması anlamlı düşünülebilir),
- ✓ Gene işlevsellik ve günlük yaşam aktiviteleri korunmuştur (bazı küçük yetersizlikler olsa da genel işlevsellikte bozulma olmaması),
- ✓ Demans klinik tablosunun olmaması gereklidir (127, 128).

Çoklu Alan aHKB

Birden fazla kognitif alanda bozulma ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda çoklu alan aHKB'un demans progrese olma ihtimalinin en yüksek olduğu vurgulanmaktadır (129).

Non-amnestik HBB (na-HKB)

Tek alanlı naHKB kavramı, aHKB'na benzer, ancak bu HKB biçimi, yürütme işlevi, dil veya görsel mekansal beceriler gibi tek bir bellek dışı alanda nispeten izole bir bozulma ile karakterizedir (130). Etki alanına bağlı olarak, HKB'nin bu alt tipine sahip bireyler, vasküler kognitif bozukluk, FTD, primer PPA, Lewy cisimcikli demans (LCD), ilerleyici supranükleer felç (PSP) veya kortikobazal dejenerasyon (KBD) gibi diğer sendromlara ilerleyebilir. Destekleyici kanıtlar sınırlı olsa da, bu gruptaki bireylerin demansa dönüşme riski daha az gibi görünmektedir (106-108).

Çoklu Alan na-HKB:

Bu hastalarda göreceli olarak bellek alanları korunurken diğer birçok alanda etkilenme söz konusudur. Çoklu alan na-HKB'un tau, TAR-DNA bağlayıcı protein (TDP-43), FTD ve LCD gibi alfa-sinüklein ile ilişkili dejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (109, 110).

HKB'da Tanı

HKB saptanabilmesi için klinikte kullanılan MMSE yeterli değildir. Ancak 27/30 alan bir hastanın puan kaybı bellek alanında ise tanı için önemlidir. Tanıda Wechsler yetişkinler için zeka testi, işitsel sözel öğrenme testi, Benton yüz tanıma testi kullanılabilir. Klinik demans evreleme (CDR) ve global bozulma ölçeği (GDS) predemans HKB tanısı konulabilmesi için yol göstericidir. GDS evre 3 veya CDR 0.5 HKB'dir.

MRG'de hipokampal volüm azalması, entorhinal korteks atrofişi tespit edilebilir. Fonksiyonel MRG'de medial temporal lob, parahipokampal girus, hipokampus hiperaktivasyonu görülmektedir. Anterior frontal, prefrontal, prekuneus ve posterior singulat girusta aktivasyon azalmaktadır. SPECT diğer işlevsel görüntülemelerde ise temporo-pariyetal bölgelerde, posterior singulat girusta ve hipokampusta serebral perfüzyon ve glikoz metbaolizması azalmaktadır (131-133).

2.2.15 Tedavi

AH tedavisi semptomatik ve modifiye edici tedaviler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Semptomatik spesifik tedaviler arasında asetilkolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri yer almaktadır.

2.2.15.1 Asetilkolinesteraz İnhibitörleri (KE-İ)

AH'li hastalarda kolin asetiltransferazın miktarı ve/veya fonksiyonu azalmaktadır. Dolayısıyla asetilkolin sentezinde bir azalma ve kortikal kolinerjik fonksiyonda bozulma söz konusudur. Kolinesteraz inhibitörleri, donepezil (5-10 mg), rivastigmine (3-12 mg) ve galantamin(4-24mg), sinaptik aralıkta kolinesterazı inhibe ederek kolinerjik iletimi artırır ve AH'li hastalarda orta düzeyde semptomatik yarar sağlamaktadır. The European Federation of the Neurological Societies (EFNS) tedavi klavuzuna göre; AH tanısı konan her hastaya KE-İ tedavisi planlanmalıdır (134). KE-İ nöroprotektif olduğuna veya altta yatan hastalığın prognozunu değiştirme yeteneğine sahip olduğuna dair ikna edici yeterli kanıt yoktur.

KE-İ kullanan hafif ila orta derecede demansı olan hastalarda (örn. MMSE 10-26; MoCA 4-16; CDR 1 veya 2) bilişsel fonksiyonlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve GYA'da, kullanmayan AH'li hastalara göre anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır (135-138). 3000'den fazla hastanın yer aldığı 13 randomize çalışmadan oluşan bir metaanalizde KE-İ plaseboya göre kognitif ölçeklerde anlamlı bir artışa neden olmuştur (139). Ancak bu ilaçların huzurevi ihtiyacı veya kritik GYA'ların sürdürülmesi gibi uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde iyileştirip iyileştirmediği konusunda kanıtlar çelişkilidir (140-142). Ek kanıtlar KE-İ verilen yanıtın oldukça değişken olabileceğini, hastaların yüzde 30 ila 50'sinin gözlemlenebilir bir fayda göstermediğini daha küçük bir oranın (yüzde 20'ye kadar) ortalamanın üzerinde bir fayda gördüğünü göstermektedir (143, 144). Bu bulgular, klinik yanıt ve yan etkilere dayalı olarak her hasta için bireyselleştirilmiş kararlar almanın önemini vurgulamaktadır.

İleri evre AH'li hastalarda hafif-orta AH'li hastalara göre görece KE-İ tedavi cevabı daha az olabilir. Ancak donepezil ve galantamin ile huzur evinde

yaşayan AH'li olan hastalarda bilişsel ve işlevsel alanların hepsinde olmasada bazılarında küçük yararlar elde edildiği gösterilmiştir (145-149).

Uzun süreli ilaç kullanımıyla ilgili kararlar; hastanın tedaviye fonksiyonel yanıtına ve uzun süreli bakım hedeflerine bağlıdır ve ilaç kullanım kararı bakım verenler ve aile ile ortak bir şekilde alınmalıdır (150).

2.2.15.2 Memantin

Memantin, bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir ve nöroprotektif etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (151).

252 ileri evre AH'li hastadan oluşan bir randomize kontrollü çalışmada memantin birçok klinik ölçekte progresyonu azalttığı bulunmuştur (152). Memantin ile yapılan advers olay oranları ise plaseboya benzerdir (153).

Donepezil almakta olan orta ve ileri evre AH'li 295 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, dört tedavi stratejisinin etkinliğini karşılaştırılmıştır:

- Donepezil kesilen grup,
- Tek başına donepezil ile devam edilen,
- Donepezil+memantin ile devam edilen

• Tek başına memantin tedavisi verilen grup (41). Bir yıl sonra, memantin tedavisi alan hastalar, memantin almayanlara kıyasla standardize MMSE'de daha yüksek puana ve Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği'nde daha düşük puana sahipti; ancak puanlardaki ortalama farklılıklar (sırasıyla 1,2 ve 1,5 puan) klinik olarak önemli olduğu düşünülen önceden belirlenmiş eşiği geçemedi. Uzun süreli izlemde memantin, randomizasyondan sonraki dört yıllık süre boyunca huzurevine yerleştirme oranı üzerinde hiçbir etkisi tespit edilmedi (141, 142).

2.2.15.3 Aducanumab

2003 yılından bu yana demans alanında ilk defa yeni bir tedavi olarak klinikte aducanumab kullanımı onay aldı.

Aducanumab, amiloid betaya karşı hedeflenmiş bir rekombinant monoklonal antikordur. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), iki önemli faz III çalışmasından birinde aducanumabın olumlu klinik sonuçlarına dayanarak hafif AH tedavisi için aducanumab kullanımını onayladı (154).

Hasta seçimi için uygun laboratuvar testleri ve uygun beyin MRG ile birlikte bilişsel testler yapan deneyimli bir klinisyen tarafından tamamlanması gereken nörolojik ve fizik muayene ile demans evrelemesi yapılmalıdır (155).

- Kognitif kaybın hafif düzeyde olduğu (HKB, hafif AH) hastalarda kullanılmalıdır. MMDT ≥ 21 , Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ≥ 17 veya klinik demans derecelendirmesi (CDR) 0,5 ila 1 arasında olmalıdır.
- Aducanumab kullanımını amiloid pozitif olduğu kanıtlanmış hastalarla sınırlandırılmalıdır (amiloid pozitron emisyon tomografisi [PET] taraması veya lomber ponksiyon ile)
- AH dışı patolojilere (örn. LCD, VaD) atfedilen bilişsel gerileme olan hastalara aducanumab önerilmemelidir (155).

Hemorajik yan etki riski yüksek olan hastalara aducanumab önerilmemelidir. Risk faktörleri, >4 mikrohemoraji, herhangi bir yüzeysel sideroz alanı, önceki makrohemoraji ve altta yatan beyin lezyonu veya vasküler malformasyon dahil olmak üzere beyin MRG'sindeki hemorajik bulguların olması kullanıma engeldir.

Tedaviye kontrendike olan diğer risk faktörleri, antikoagülan veya antiplatelet kullanımı (günlük 81 mg aspirin dışında), kanama bozuklukları veya merkezi sinir sistemi kanama riskinde artışa yol açan diğer durumlardır.

Aducanumab, tipik olarak bir infüzyon merkezinde dört haftada bir intravenöz (IV) infüzyon yoluyla uygulanır. Tedaviye başlamadan önce yakın zamanda (bir yıl içinde) bir beyin MRG yapılması gereklidir.

- 1. ve 2.doğ (0. ve 4. haftalar) – 1 mg/kg IV bir saatte

- 3. ve 4.doz (8. ve 16. haftalar) – bir saatte 3 mg/kg IV
- 5. ve 6.doz (24. ve 32. haftalar) – bir saatte 6 mg/kg IV
- Doz 7 ve sonrası (36. hafta ve üzeri) – bir saatte 10 mg/kg IV

5. ve 7. doza başlamadan önce beyin MRG'si gereklidir (73).

Bir hasta üç veya daha fazla dozu atlarsa, hasta ve klinik ekip tedaviyi yeniden başlatmaya karar verirse, titrasyon, uygulanan önceki dozdan bir adım daha düşük bir dozda yeniden başlatılmalıdır.

Aducanumab ile tedavi süresine ilişkin net bir kılavuz yoktur. Hasta orta derecede demansa ilerledikten sonra devam edilmemesi önerilir. Gelecekteki kılavuz çalışmalar, amiloid PET taraması negatif olarak olduğunda tedavinin durdurulmasını önerebilir (155).

2.2.15.4 Diğer Tedaviler

Antioksidanlar / E vitamini

AH ve diğer demans türlerinin önlenmesi ve tedavisi açısından rutin olarak E vitamin kullanımı önerilmemektedir. The Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) ve The Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program çalışmalarının verilerine göre; E vitamin takviyesinin güvenilirliğini sınırlayan kardiyovasküler risk faktörleri olsada hafif –orta evre demansta kombine takviye tedavi olarak önerilmektedir (156, 157).

Selegilin

ADCS çalışması verilerinin sonuçlarına göre; selegilin placeboya kıyasla MMDT skorlarında daha az düşüşe neden olmuştur. Etkinlik kanıtları sınırlı olması nedeniyle selegilin kullanımı önerilmemektedir (156).

Vasküler Risk Faktörlerinin Yönetimi

Serebrovasküler ve kardiyovasküler risk faktörlerinin tanımlanarak kontrol edilmesi demansın önlenmesinde önemlidir. Vasküler risk faktörleri tedavi edilen

hastalarda, vasküler risk faktörleri tedavi edilmeyenlere kıyasla MMDT skorlarında daha yavaş bir düşüş görüldü. Vasküler risk faktörlerinin tamamı olmasa da bir kısmı tedavi edilen hastalarda orta düzeyde bir düşüş tespit edildi (158).

Anti-inflamatuar Tedaviler

Yapılan klinik deneyler göstermiştir ki; naproksen, hidroksiklorokin, diklofenak, rofekoksib ve aspirin, indometasin gibi antiinflamatuar ilaçlar kognitif gerilemeyi azda olsa azaltmaktadır (159-163).

Ginko Biloba

Ginko biloba güvenilir olmasına rağmen çelişkili ve süpheli klinik veriler nedeniyle demansın önlenmesi ve tedavisinde kullanımı tartışmalı bir moleküldür (164).

B vitamini Suplementasyonu

Homosistein mekanizması üzerinden B vitamin takviyesinin demansın progresyonunu durdurabileceği ve demans tedavisinde kullanılabileceği öngörülmüştür. Ancak randomize kontrollü çalışmalar sonucu vitamin B replasman tedavisi kognitif skorlarda düzelmeye neden olmamaktadır (165).

Omega 3

Gözlemsel çalışmalar, balık ve omega-3 yağ asitlerinin diyetle alınması ile daha düşük bunama riski arasında olası bir ilişki olduğunu öne sürdü. Bununla birlikte, klinik deneyler, AH tedavisinde omega-3 yağ asidi takviyesinin terapötik bir rolünü desteklememiştir (166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 70904504/666 sayılı karar numarası ile 09/10/2020 tarihinde onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı (Ek 1-2).

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Uzmanlık tezi kapsamında geçerlilik ve güvenilirlik tespiti yapabilmek için kesitsel bir klinik araştırma planlandı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi nöroloji polikliniğinde Kasım 2020–Kasım 2021 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarına Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMDT) ve geçerlilik-güvenirliliğini tespit etmek istediğimiz Mini-Addenbroke Cognitive Examination (M-ACE) bilişsel tarama testleri uygulandı.

3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine

- Ayaktan başvuran,
- Kognitif yakınmaları olan,
- ≥ 60 yaş ve üstü,
- Ana dili Türkçe olan 90 birey çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çıkarılma Kriterleri

- Psikiyatrik hastalığının olması (depresyon vb.)
- Alkol veya madde kullanımı öyküsü
- Önemli nörolojik hastalık (epilepsi vb.)
- İletişim engeli oluşturan konuşma veya işitme kaybı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Gereçler

Çalışmamızda M-ACE testinin Türkçe denkliği sağlanabilmesi için 2011 yılında İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde yüksek lisans tezi kapsamında Türkçeye çevrilerek geçerliliği ve güvenirliliği alınmış olan Addenbrooke Cognitive Examination-Revised (ACE-R) testi kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, II, USA) 22.0 Windows paket programı kullanıldı. Betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Gruplara göre oransal özelliklerinin incelenmesi amacı ile Ki-Kare analizi uygulanmıştır. ROC analizi ile kesim noktası belirlenmiştir. Kesim noktası değerine göre hastaların ölçek puanlarına göre etkin tanılama gücünün hesaplanmasında ise ROC (Receiver-Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC eğrileri çizildi. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla AUROC (Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplanmıştır. Ölçek puanlarının arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Spearman korelasyon testi yapılmıştır. Ölçek puanlarının gruplara göre değerlendirilmesi için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Anlamlı sonuç veren ölçümlerde farkı yaratan grupların Belirlenmesinde All-Pairwise yöntemi uygulanmıştır. Çalışmada anlamlı karar alma değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Kasım 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi nöroloji polikliniğine kognitif yakınma nedeniyle başvuran ve/veya demans tanısı olup polikliniğine takip amaçlı gelen 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların %33,3'ü (n=30) Alzheimer hastalığı, %33,3'ü (n=30) hafif kognitif bozukluk, %33,3'ü (n=30) de kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların %36,7'si (n=33) kadın, %63,3'ü (n=57) erkekti ve %46,7'si (n=42) lise, %53,3'ü (n=48) üniversite mezunuydu (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1: Grupların dağılımı

Özellik	Kategori	n	%
Grup	HKB	30	33,3%
	AH	30	33,3%
	Kontrol	30	33,3%
Cinsiyet	Kadın	33	36,7%
	Erkek	57	63,3%
Eğitim Düzeyi	Lise	42	46,7%
	Üniversite	48	53,3%

*HKB: Hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel yaş ortalaması $68,19 \pm 6,44$ 'dü. HKB grubunda yaş ortalaması $69,27 \pm 6,65$, AH grubunda $68,67 \pm 6,65$, kontrol grubunda ise $66,63 \pm 5,80$ 'di (**Tablo 4. 2**). ($p=0,73$, $p>0,05$)

Tablo 4.2: Grupların yaşa göre dağılımı

Gruplar	Yaş		
	Mean	Sd	Median
HKB	69,27	6,65	68,50
AH	68,67	6,75	66,50
Kontrol	66,63	5,80	67,00
Genel	68,19	6,44	67,00

*HKB: Hafif kognitif bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı

HKB grubunun 14'ü (%46,7) kadın, 16'sı (%53,3) erkekti; bu hastaların 17'si (%56,7) lise 13'ü (%43,3) üniversite mezunuydu. AH grubunun 11'i (%36,7) kadın, 19'u (%63,3) erkekti; bu hastaların 13'ü (%43,3) lise 17'si (%56,7) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise 8'i (%26,7) kadın 22'si (%73,3) erkekti ve bu hastaların ise 12'si(%40,0) lise 18'i (%60,0) üniversite mezunuydu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,73$, $p=0,23$, $p=0,1$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3: Cinsiyet, eğitim değişkenlerine göre grupların dağılımı

Kategoriler		Gruplar						p
		HKB		AH		Kontrol Grubu		
		<u>X±s.s./n(%)</u>		<u>X±s.s./n(%)</u>		<u>X±s.s./n(%)</u>		
Cinsiyet	Kadın	14	46,7%	11	36,7%	8	26,7%	0,23
	Erkek	16	53,3%	19	63,3%	22	73,3%	
Eğitim düzeyi	Lise Mezunu	17	56,7%	13	43,3%	12	40,0%	0,16
	Üniversite Mezunu	13	43,3%	17	56,7%	18	60,0%	

M-ACE toplam puanının uç değerlerden etkilenmemesi için çeyrekler açıklığı (Inter Quantile Range) hesaplandı. HKB (1) grubunda M-ACE toplam puanı $21,87 \pm 2,61$ (M-IQR = 22-4), ALZ (2) grubunda $18,03 \pm 3,22$ (M-IQR = 18-5), kontrol (3) grubunda ise $27,87 \pm 1,11$ (M-IQR = 28-1)'di. M-ACE toplam puanı AH grubunda HKB ve kontrol grubuna göre daha düşüktü; gruplar arasında M-ACE toplam puanı bakımından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,01$; $2 < 1 < 3$). MMSE toplam puanı ise bizim çalışma grubumuzda AH grubunda en düşüktü; ancak HKB ve kontrol grupları arasında benzerdi ($p=0,01$; $2 < 1,3$). Çalışmamıza göre; M-ACE kognitif değerlendirme testi HKB grubunu kontrol ve AH grubundan ayırabilirken MMSE ayıramamaktaydı ($p=0,01$; $2 < 1 < 3$) (Tablo4.4).

Tablo 4.4: M-ACE ve MMSE toplam puanı ile grupların incelenmesi

Değişkenler		X±s.s.	M-IQR	p	Fark
M-ACE toplam puanı	HKB (1)	21,87±2,61	22-4	0,01*	2<1<3 (p=0,01*)
	AH (2)	18,03±3,22	18-5		
	Kontrol (3)	25,70±2,38	26-3		
MMSE toplam puanı	HKB (1)	27,87±1,11	28-1	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	24,10±1,84	24,5-3		
	Kontrol (3)	29,37±1,00	30-1		

MMSE ve M-ACE toplam puanları arasında pozitif yönde ve çok güçlü bir ilişki olduğu görüldü. (r=0,80, p=0,01). MMSE puanlarının yüksek olmasının M-ACE toplam puanlarının da yüksek olması anlamına geldiğini göstermektedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: M-ACE ve MMSE toplam puanı arasındaki ilişkilerin incelenmesi

		M-ACE toplam puanı
MMSE toplam puanı	r	0,80*
	p	0,01

*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

M-ACE kognitif testi alt gruplara göre ele alındığında oryantasyon bölümü puanı 4'tür. M-ACE testi oryantasyon alanı tek başına ele alındığında kontrol (3) ve HKB (2) grubundan AH (1) grubunu ayırabilirken; HKB grubunu kontrol grubundan ayıramamaktaydı ($p=0,001$, $2<1,3$).

Bellek alanı toplam puanı 7'dir. 3. deneme puanı toplam puana dahil edilmektedir. (Mahir Çelik, Arpaçay mahallesi, Hisar Yokuşu sokak, No:73, Ereğli) Bizim çalışmamızda 3. denemede bellek puanı bakımından kontrol grubunun puanı HKB ve AH grubundan yüksekti; yani kontrol grubunu diğer gruplardan ayırt edebilmekteydi. Ancak bu alan HKB ve AH grubunu birbirinden ayırt edememekteydi ($p=0,01$; $3>1,2$).

Sözel akıcılık alanının toplam puanı 7'dir. 1 dakika içerisinde söyleyebildiği hayvan sayısına göre kategorize edilerek puan verilmektedir. Sözel akıcılık alt puanı AH grubunu HKB ve kontrol grubundan ayırabilmekteydi. Ancak HKB ve kontrol grubunu ayırt etmek konusunda yetersizdi. ($p=0,01$; $2<1,3$)

Görsel mekânsal yetenek tam puanı 5'dir. Hastalara daire çizmesi saat rakamları yerleştirmesi ve saat 11:10 geçiyor olarak göstermesi istenmektedir. Daire 1 puan rakamları doğru yerleştirmesi 2 puan akrep ve yelkovanı doğru çizip 11:10 geçiyor göstermesi 2 puan olarak değerlendirilir.) Bizim çalışma grubumuzda bu alan AH demans grubunu HKB ve kontrol grubundan ayırt edebilirken; HKB ve kontrol grubunu birbirinden ayırt edememekteydi ($p=0,01$; $2<1,3$).

M-ACE kayıt hafızası grubunda ise daha öncesinde ezberletilen isim-soy isim adres bilgisi yeniden sorgulanır; toplam puan 7'dir. Kontrol grubunda kayıt hafızası bakımından AH ve HKB grubuna göre anlamlı farklılık vardı. Ancak HKB grubu ve AH grubunu birbirinden ayırt edemedi ($3>1,2$; $p=0,01$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6: M-ACE Alt Boyutlarının Gruplara Göre İncelenmesi

		X±s.s.	M-IQR	p	Fark
M-ACE oryantasyon puanı	HKB (1)	3,93±0,25	4-0	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	3,70±0,70	4-0		
	Kontrol (3)	3,93±0,25	4-0		
M-ACE bellek 1. deneme puanı	HKB (1)	2,87±1,38	2,5-2	0,01*	3>1,2 (p=0,01*)
	AH (2)	2,20±0,92	2-1		
	Kontrol (3)	4,10±1,40	4-2		
M-ACE bellek 2. deneme puanı	HKB (1)	3,33±1,77	3-3	0,01*	3>1,2 (p=0,01*)
	AH (2)	3,07±1,20	3-2		
	Kontrol (3)	5,47±1,36	5,5-3		
M-ACE bellek 3. deneme puanı	HKB (1)	4,80±1,10	5-1	0,01*	3>1,2 (p=0,01*)
	AH (2)	3,97±1,25	4-1		
	Kontrol (3)	6,13±1,25	7-2		
M-ACE sözel akıcılık puanı	HKB (1)	5,33±1,12	6-1	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	4,5±1,2	5-1		
	Kontrol (3)	5,87±0,63	6-0		
M-ACE görsel mekansan yetenek puanı	HKB (1)	4,73±0,69	5-0	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	3,67±1,52	4-2		
	Kontrol (3)	4,73±0,74	5-0		
M-ACE kayıt hafıza puanı	HKB (1)	3,03±1,38	3-2	0,01*	3>1,2 (p=0,01*)
	AH (2)	2,3±1,49	2-1		
	Kontrol (3)	5,03±1,38	5-2		

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Gruplar arasında MMSE oryantasyon ve kayıt hafızası puanı bakımından anlamlı farklılık yoktu. Ancak dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan ve görsel mekansal yetenek puanları bakımından MMSE; AH grubunu HKB ve kontrol grubundan ayırt edebilmekteydi ($p=0,01$ $2<1,3$) (**Tablo 4.7**).



Tablo 4.7: MMSE Alt Boyutlarının Gruplara Göre İncelenmesi

x		X±s.s.	M-IQR	p	fark
MMSEoryantasyon puanı	HKB (1)	9,93±0,25	10-0	0,08	-
	AH (2)	9,33±1,09	10-1		
	Kontrol (3)	9,97±0,18	10-0		
MMSE kayıt hafızası puanı	HKB (1)	3,00±0,00	3-0	0,99	-
	AH (2)	3,00±0,00	3-0		
	Kontrol (3)	3,00±0,00	3-0		
MMSE dikkat ve hesaplama puanı	HKB (1)	4,17±1,15	5-2	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	2,87±1,28	3-2		
	Kontrol (3)	4,63±0,76	5-0		
MMSE hatırlama puanı	HKB (1)	2,5±0,73	3-1	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	1,33±0,84	1-1		
	Kontrol (3)	2,83±0,38	3-0		
MMSE lisan+ görsel mekânsal yetenek puanı	HKB (1)	8,43±0,63	8,5-1	0,01*	2<1,3 (p=0,01*)
	AH (2)	7,53±1,01	7,5-1		
	Kontrol (3)	8,93±0,25	9-0		

*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

MACE toplam puanı ve MMSE alt grupları arasında korelasyon değerlendirildiğinde ise; hatırlama alanı arasında güçlü bir korelasyon izlendi ($r=0,71$; $p=0,01$) Ancak diğer oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat-hesap yapma, lisan ve görsel mekânsal yetenek konusunda orta düzeyde güçlü bir ilişki mevcuttu(**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8: M-ACE toplam puanı ve MMSE alt grupları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

		MMSE oryantasyon puanı	MMSE kayıt hafızası puanı	MMSE dikkat ve hesaplama puanı	MMSE hatırlama puanı	MMSE lisan puanı	MMSE görsel mekânsal yetenek
M- ACE toplam puanı	r	0,54*	0,46*	0,46*	0,71*	0,40*	0,46*
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

*0,05 düzeyinde anlamlı ilişki

Bizim çalışmamızda M-ACE ve MMSE toplam puanları hastaların yaşları ile ilişkili değildi ($r=-0,18$, $p>0,08$; $r=-0,16$, $p>0,13$) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9: M-ACE ve MMSE toplam puanı ile yaş ilişkisi

Yaş		
M-ACE toplam puanı	r	-0,18
	p	0,08
MMSE toplam puanı	r	-0,16
	p	0,13

M-ACE oryantasyon, görsel mekansal yetenek puanları ile yaş arasında negatif yönde ve zayıf düzeylerde anlamlı ilişki vardı ($r=-0,25$, $p=0,02$; $r=-0,29$, $p=0,01$).

M-ACE bellek 1. deneme puanı, 2. deneme puanı, 3. deneme puanı, sözel akıcılık puanı ve kayıt hafıza puanları ile hastaların yaşları arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10: M-ACE alt boyut puanları ve yaş ilişkisi

Alt boyut		Yaş
M-ACE oryantasyon puanı	r	-0,25*
	p	0,02
M-ACE bellek 1. deneme puanı	r	-0,07
	p	0,49
M-ACE bellek 2. deneme puanı	r	-0,20
	p	0,05
M-ACE bellek 3. deneme puanı	r	-0,04
	p	0,74
M-ACE sözel akıcılık puanı	r	0,08
	p	0,43
M-ACE görsel mekansan yetenek puanı	r	-0,29*
	p	0,01
M-ACE kayıt hafıza puanı	r	-0,18
	p	0,09

Çalışmaya katılanların M-ACE ve MMSE toplam puanları, cinsiyet ve eğitim seviyesinden etkilenmemekteydi. ($p=0,33$, $p>0,05$; $p=0,77$, $p>0,05$), ($p=0,83$, $p>0,05$; $p=0,77$, $p>0,05$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11: M-ACE ve MMSE toplam puanı ile cinsiyet ve eğitim düzeyinin karşılaştırılması

Özellik	M-ACE toplam puanı	p	MMD toplam puanı	p
	X $\pm$ s.s.		X $\pm$ s.s.	
Kadın	22,42 $\pm$ 3,42	0,33	27,24 $\pm$ 2,37	0,77
Erkek	21,54 $\pm$ 4,54		27,04 $\pm$ 2,75	
Lise Mezunu	21,76 $\pm$ 3,58	0,83	27,00 $\pm$ 2,32	0,71
Üniversite Mezunu	21,96 $\pm$ 4,65		27,21 $\pm$ 2,86	

M-ACE oryantasyon, bellek 1. deneme, 2. deneme, bellek 3. deneme, sözel akıcılık, görsel mekânsal yetenek ve kayıt hafıza puanları kadın ve erkeklerde farklı değildi ($p>0,05$) (**Tablo 4.12**)

Tablo 4.12: M-ACE Alt boyut puanları ile cinsiyetin karşılaştırılması

Alt boyut	Kadın	Erkek	p
	X±s.s.	X±s.s.	
M-ACE oryantasyon puanı	3,97±0,17	3,79±0,56	0,08
M-ACE bellek 1. deneme puanı	3,24±1,68	2,95±1,34	0,36
M-ACE bellek 2. deneme puanı	4,12±1,83	3,86±1,80	0,51
M-ACE bellek 3. deneme puanı	5,03±1,47	4,93±1,51	0,76
M-ACE sözel akıcılık puanı	5,21±1,22	5,25±1,12	0,89
M-ACE görsel mekansan yetenek puanı	4,52±1,00	4,30±1,24	0,39
M-ACE kayıt hafıza puanı	3,70±1,38	3,32±2,03	0,34

M-ACE bellek 1. deneme, 3. deneme, sözel akıcılık ve kayıt hafıza puanları eğitim düzeylerine göre farklılık göstermedi ($p>0,05$).

M-ACE oryantasyon puanı ve görsel mekansan yetenek düzeylerinin lise mezunu olan grupta daha yüksekti($p<0,05$).

M-ACE bellek 2. deneme puanı üniversite mezunu olan grupta daha yüksekti($p=0,04$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: M-ACE boyut puanları ile eğitim düzeyinin karşılaştırılması

Alt boyut	Lise Mezunu	Üniversite Mezunu	p
	$\bar{X} \pm s.s.$	$\bar{X} \pm s.s.$	
M-ACE oryantasyon puanı	3,98 $\pm$ 0,15	3,75 $\pm$ 0,6	0,02*
M-ACE bellek 1. deneme puanı	2,74 $\pm$ 1,36	3,33 $\pm$ 1,52	0,06
M-ACE bellek 2. deneme puanı	3,55 $\pm$ 1,67	4,31 $\pm$ 1,86	0,04*
M-ACE bellek 3. deneme puanı	4,67 $\pm$ 1,44	5,23 $\pm$ 1,49	0,07
M-ACE sözel akıcılık puanı	5,12 $\pm$ 1,21	5,33 $\pm$ 1,1	0,38
M-ACE görsel mekansan yetenek puanı	4,74 $\pm$ 0,66	4,06 $\pm$ 1,39	0,01*
M-ACE kayıt hafıza puanı	3,31 $\pm$ 1,58	3,58 $\pm$ 2,01	0,48

M-ACE ölçeğin tanı gücünün değerlendirilmesi konusunda tanı etkinliğinin değerlendirilmesi için ROC analizi uygulandı. Kontrol grubunda olan hastaların M-ACE toplam puanı tanı koyma gücünün %88 olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$, $p<0,05$). Tanı koyma düzeyine göre kesim noktası olan 26,5 puan %90 hassaslık ve %74 özgüllüğe sahiptir (Diagnostic accuracy=%88).

HKB grubunda ise M-ACE toplam puanı tanı koyma gücünün %84 olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$, $p<0,05$). Kesim noktası olan 24 puan yüzde 90 hassaslık ve yüzde 73 özgüllüğe sahiptir. Eğrinin altında kalan alan 0.875'tir. (Diagnostic accuracy=%84).

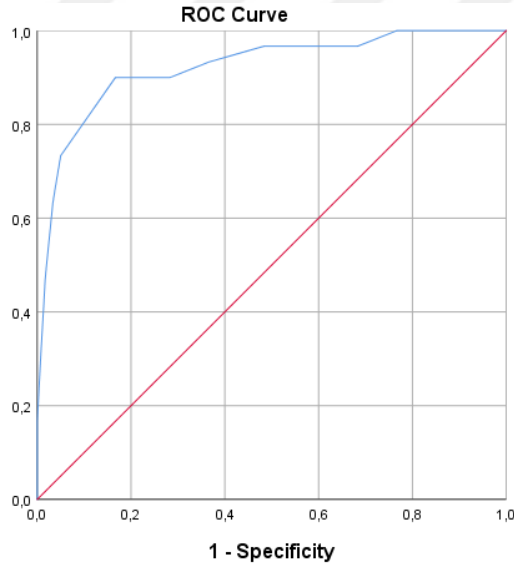
AH grubunda olan hastaların M-ACE toplam puanı tanı koyma gücünün %94'tür ve bu düzeyde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$, $p<0,05$). Tanı koyma düzeyine göre kesim noktası olan 21 puan yüzde 91 hassaslık ve yüzde 82 özgüllükle tanılama yaptığı, bu oranlarının da güçlü tanı koyma yeteneğinin göstergesi olduğu görüldü (Diagnostic accuracy=%94).

Sonuçlara göre M-ACE toplam puanına göre AH hastalarına tanı koyma yeteneğinin yüksek, kontrol ve HKB gruplarının ise tanı gücünün ise yeterli düzeyde olduğu görüldü. Sonuçlara göre M-ACE puanı 21 puan ve altında olan hastalarda AH olma olasılığının oldukça yüksektir. M-ACE toplam puanı 26 üzerinde olanlar ise sağlıklı kabul edilmektedir. 24 puan ve altında HKB tanısı koyma olasılığı etkindi. Kontrol ve HKB grupları için M-ACE puanı kesim noktalarının çok güçlü olmamasına rağmen tanı koyma konusunda etkin olabileceği gösterildi(**Tablo 4.14**).

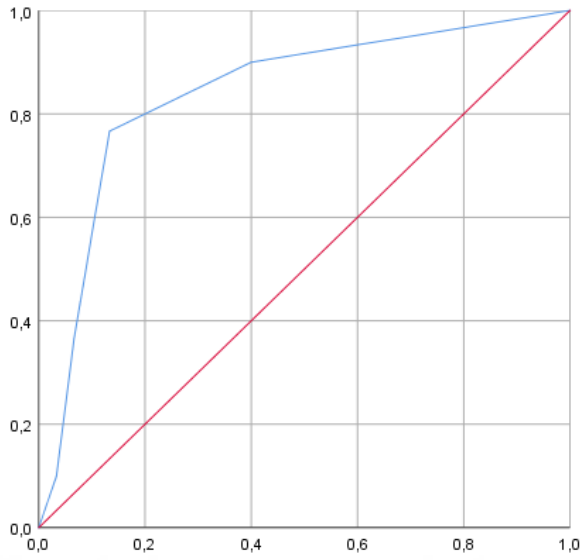
Tablo 4.14: M-ACE toplam puanı ön tanısı için ölçeğin tanı gücünün gruplara göre değerlendirilmesi

	Kontrol	HKB	ALZ
Tanı	M-ACE toplam puanı	M-ACE toplam puanı	M-ACE toplam puanı
Sensitivity	90%	90%	91%
Specificity	74%	73%	82%
Kesim noktası	26,5	24	21
Diagnostic accuruy	%88 (p=0,01*)	%88 (p=0,01*)	%94 (p=0,01*)

*Roc analizi uygulanmıştır.



Şekil 6: Demans Grubu için ROC Eğrisi



Şekil 7: Hafif Kognitif Bozukluk Grubu için ROC Eğrisi

Cinsiyete göre M-ACE toplam puanının AH ve HKB grubunun kesim noktaları belirlendi. Kadın ve erkek hastalar için belirlenen kesim noktaları anlamlıydı ($p=0,01$). Kadın hastalar için %89 ve erkek hastalar için %95 tanı koyma gücü olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,01$, $p<0,05$). AH grubunda erkek hastalarda M-ACE toplam puanı 19,5 ve kadın hastalarda 18,5'tu.

HKB grubunda ise; kadın ve erkek hastalar için belirlenen kesim noktalarının anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$). Kadın hastalar için %79 ve erkek hastalar için %81 tanı koyma gücü olduğu ve bu düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$, $p<0,05$). HKB grubunda erkek hastalarda M-ACE toplam puanı 22,5 ve kadın hastalarda 23,5'tu.

Cinsiyete göre M-ACE toplam puanının kontrol grubunda katılımcı sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı bir kesim noktası oluşturulamadı. (ROC=%58-%42, $p>0,05$) (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15: M-ACE puanı için Kadın ve Erkek grubunda Hasta gruplarına göre Kesim noktası

M-ACE	Kontrol		HKB		AH	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Sensitivity (Özgüllük)	-	-	78%	73%	91%	88%
Specificity (Hassalık)	-	-	75%	81%	93%	78%
Kesim noktası	Yok	Yok	22,5	23,5	19,5	18,5
Diagnostic accuracy (Tanı koyma Gücü)	%40 (p=0,25)	%58 (p=0,39)	%81 (p=0,01*)	%79 (p=0,01*)	%95 (p=0,01*)	%89 (p=0,01 *)

5. TARTIŞMA

M-ACE, ACE-III'den türetilen kısa, anlaşılır ve kolay uygulanabilir bir testtir. M-ACE testinin Türkçe'ye çevirisi ve uygulanılabilirliği sağlanabilmesi için YILDIZ S. ve arkadaşları tarafından yapılan 'Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın Türk Popülasyonunu için Adaptasyonu' çalışması referans olarak alındı.

Çalışmamız sonucunda elde edilen verilere göre; MACE toplam puanı MMSE toplam puanı arasında pozitif bir korelasyon vardır. M-ACE toplam puanı AH ve özellikle HKB'yi MMSE'ye göre daha iyi ayırt edebilmektedir. Ayrıca bilişsel profilin analiz edilebilmesinde özellikle dil ve hafıza alanlarında MMSE'ye göre bazı üstünlükleri de vardır.

M-ACE testinin Türk popülasyona adaptasyonunda, lise ve üzeri eğitim seviyesine sahip, altmış yaş üzerinde, kognitif yakınması olan hastalara; HKB ve hafif AH tanısı koyulabilmesi için iki farklı kesme noktası belirlenebildi. Çalışmamızda AH tanısı için elde edilen kesme noktası 21/30 iken HKB için kesim noktası ise 24/30'dur. HKB için tespit edilen kesme noktasının tanı koyma gücü yüzde 88'di, duyarlılığı yüzde 90 özgüllüğü ise yüzde 73'tü (AUC = 0.875, Youden indeks:0,63). AH için tespit edilen değer ise daha yüksek bir tanı koyma gücüne sahipti yüzde 94'tü, duyarlılık yüzde 91 özgüllük ise yüzde 82'yd (AUC=0.969, Youden indeks:0.866).

Literatürde M-ACE'nin orijinal geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında; $\leq 25/30$ hem yüksek duyarlılık hem de yüksek özgüllük ile demans için kesme noktası olarak tanımlandı. Yapılan çalışmalar da M-ACE'nin MMSE'den daha hassas olduğu ve daha az belirgin bir tavan etkisi olduğu gösterildi (181). İspanyol geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında ise M-ACE, sağlıklı kontroller ve hafif demansı olan denekler arasında yüzde 85'in üzerindeki değerlerle yüksek bir tanı gücüne sahipti. Bir tarama testinin ana amacı bu olduğundan, duyarlılığı artırmak için biraz daha yüksek bir puan (17.5) muhtemelen tavsiye edilebilir olsa da, optimal kesme noktası 16.5 olarak yayınlandı (175).

Yapılan çalışmalara göre; duyarlılık ve özgüllük analizlerinde M-ACE, MMSE'ye göre daha duyarlıydı ancak özgüllüğü daha düşüktü. Bu da göstermektedir ki; M-ACE kognitif bozuklukları tespit etmede MMSE'den daha iyi bir testtir (4, 168, 171, 173). Bizim alışmamızda ise M-ACE'nin AH demans tanısı duyarlılığı benzer ve özgüllüğü daha düşüktür. Ancak HKB açısından bakıldığında M-ACE duyarlılık ve özgüllüğü MMSE'den daha iyidir. Yani klinikte M-ACE hafif kognitif yakınması olan grubu MMSE'den daha başarılı bir şekilde teşhis edebilmektedir.

M-ACE toplam puanına göre yapılan analizlerde hafif AH ve HKB'yi birbirinden ayırt edebilmektedir. Ancak MMSE toplam puanına göre HKB ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı; yani literatürle korele bir şekilde HKB'yi ayırt edemedi. Çalışmamız göstermektedir ki; M-ACE, HKB'yi ayırt etmede MMSE'den daha iyi bir testtir. MMSE toplam puanı ve M-ACE toplamı puanı arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon vardır. MMSE puanı arttıkça M-ACE puanı da artmaktadır.

Testlerin alt grup analizinde ise M-ACE oryantasyon, sözel akıcılık ve görsel mekânsal yetenek puanı hafif AH ve HKB'yi birbirinden ayırt edebilmektedir. Kognitif yakınması olan grup M-ACE alt grup analizinde bellek ve kayıt hafızası alanından puan kaybederek kognitif yakınması olmayan gruptan ayırt edilebilmektedir. M-ACE'de, bellek bileşeni (isim -soyisim, adresin tekrarı ve hatırlanması), AH'nin erken evrelerinde epizodik bellek bozukluğunu göstermektedir. M-ACE ayrıca frontal yürütücü işleve dayanan ve semantik belleğ değerlendiren sözel akıcılık (rn. hayvan kategorisi) testini de içermektedir. M-ACE'de saat çizim testi; hafızayı, motor işlevi, yürütme işlevini ve sözlü kavrayışı değerlendirebildiğ için bilişsel profili analiz etme yeteneğ MMSE'den daha da fazladır (15, 167, 172). MMSE'nin en yaygın kullanılan tarama aracı olmasına rağmen, bazı sınırlılıkları mevcuttur. Bu sınırlılıklardan biri, yürütücü işlevin MMSE tarafından iyi değerlendirilememesidir. Yürütücü işlevlerde bozulma (karar verme, muhakeme etme, soyut düşünme vb.) birçok demans sendromu vakasında ortaya çıkan bazen ilk ve tek semptom olabilir. Ek

olarak, MMSE bellek ve dil işlev bozukluklarını erken dönemde tespit etmekte yetersizdir (15, 174).

MMSE ile karşılaştırıldığında, M-ACE sadece psikometrik özellikleri açısından değil, aynı zamanda bilişsel profili tanımlama açısından da avantajlara sahiptir. Yapılan çalışmalar M-ACE'nin büyük bileşeninin dil ve bellek temelli olması nedeniyle; d-FTD ve KBS hastalarının her ikisi de AH ve PPA hastalarından daha yüksek puanlar almakta olduğunu göstermektedir. Ayrıca M-ACE'de ki alan puanları, AH hastalarının oryantasyon testlerinin bozulduğunu, ilerleyici afazili hastaların sözel akıcılık değerlendirilmesinde az sayıda kelime üretebildiğini ve bir saat çizmenin KBS için zor olduğunu göstermektedir. MMSE'de farklı grup profilleri ortaya çıkarken, M-ACE, AH ve FTD sendromlarının değerlendirilmesi için özellikle önemli olan bellek ve dil alanlarını daha iyi değerlendirebilmektedir (4, 176-179).

Literatürde ise M-ACE'nin demografik değişkenlerle korelasyonunun analizinde, M-ACE toplam puanı ile eğitim düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı. Bu durum demansa karşı koruyucu faktörlerde bahsedildiği gibi eğitim düzeyinin kişinin bilişsel kapasitesini artırması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ancak Brezilya gibi yüksek düzeyde okuma yazma bilmeyen ve yaşlılar arasında düşük eğitim düzeyine sahip ülkelerde M-ACE kesim noktasının eğitim düzeyinden etkilenmesi beklenen bir durumdu (171, 172).

M-ACE testinin kullanımı sırasında da sağladığı bazı avantajları mevcuttur. İngilizceden diğer dillere kolayca çevrilebilen bir testtir. Bizim çalışmamızda da ortalama test uygulama süresi 5 ± 2 dakikaydı (159-162). Yoğun poliklinik koşullarında rahatlıkla uygulanabildi. MMSE gibi kısa ve kolay uygulanabilir olması, uygulanabilmesi için özel bir uzmanlık gerektirmemesi nedeniyle kliniğe kolaylıkla adapte edilebildi.

Çalışmamızın bazı üstünlükleri de mevcuttu. Klinik araştırmalarda sıkça maruz kalınan biastan kaçınılabilmek için örneklem grubu benzer yaş (≥ 60) ve cinsiyetten seçildi. Aynı zamanda daha önce yapılan çalışmalarda gruplar arasında öğrenim düzeyinin M-ACE toplam puanı kesim noktasını etkilemesi nedeniyle

öğrenim düzeyi lise ve üniversite olan bireylerden gruplar oluşturuldu. Kontrol grubu oluşturulurken de benzer komorbiditelere sahip kognitif yakınması olmayan ve nöroloji polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Muayene eden ve testi uygulayan kişi tek bir nöroloji hekimi olup uygulamada ve değerlendirmede stabilizasyon sağlanmaya çalışıldı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır. Çalışma üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda, daha önce demans ve hafif kognitif bozukluk tanısı ile izlenen hastaları da kapsamaktadır. Bu nedenle sağlık sisteminin diğer basamaklarına uyumu açısından yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Çalışmaya alınan bireylerin eğitim seviyesinin lise ve üzeri olması koşulu kriter olarak kullanılmıştır. Ancak toplumun diğer kesimlerine adaptasyonunda yaşanan güçlükler nedeniyle net veriler elde edilememiştir. Çalışmamız pandemi sürecinde çalışma izniyle yapılmış olup, orta ve ileri yaş bireylerin gerekmedikçe poliklinik başvurularını azaltmaları yani kontrollere daha az gelmeleri nedeniyle kısıtlı sayıda hastayla yapılabildi. Hasta sayısındaki kısıtlılıklar nedeniyle de kadın ve erkek cinsiyet arasında farklı kesim noktaları olup olmadığı konusunda net görüş ifade etmek literatürü yanıltabileceği için verilmedi.

Bu çalışmayla pek çok ülke ve kültürde geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan M-ACE (Mini-Addenbrooke Kognitif Değerlendirme) testinin Türk popülasyonuna adaptasyonu sağlanmaya çalışıldı. Böylelikle nöroloji alanında literatürde belirtildiği üzere kısa sürede tamamlanabilen, uygulaması kolay ve kognitif bozuklukları ayırt etmede hassas bir ölçüm aracının, hem klinik uygulama hem de bilimsel çalışmalarda güvenle kullanılmak üzere literatüre kazandırılması amaçlandı.

6. SONUÇ

Demans yaşlanan dünyanın önemli bir sağlık sorunudur. Yaşlanan nüfusa göre sağlık planlamaları yapılması gereklidir. Demansın erken tanınması için önemli araçlardan birisi tarama testleridir. Sağlık sistemimizin gerektirdiği gibi hastaların poliklinik koşullarında tanınabilmesi için kolay ve hızlı uygulanabilir, doğruluğu yüksek testlere ihtiyaç vardır. M-ACE kısa ve kolay uygulanabilir bir testtir.

Bu çalışmayla Türkiye’de ilk defa M-ACE testinin geçerlilik ve güvenilirlik tespiti yapıldı. Literatüre klinik araştırmalar için hafıf kognitif bozukluk ve demansı ayırt edilebilen bir test kazandırıldı.

7. ÖZET

Amaç: Mini-Addenbrook Kognitif Değerlendirme(M-ACE) testi dört ana bilişsel alanı (oryantasyon, bellek, dil ve görsel-mekansal yetenek) değerlendiren, toplam 30 puan olan, uygulama süresi beş dakika olan kısa bilişsel bir testtir. Bizim amacımız M-ACE kullanılarak kognitif yakınması olmayan, hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan ve hafif demansı (AH) olan yaşlı bireylerin bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek ve M-ACE’i Türk popülasyonuna adapte etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2020-2021 yılları arasında ayaktan nöroloji polikliniğine başvuran ≥ 60 yaş, lise ve üzeri öğrenim düzeyinde, ana dili Türkçe olan, iletişimi engelleyen işitme ve görme kaybı olmayan, kognitif yakınması olan ve olmayan bireyler onamları alınarak dahil edildi. Katılımcılara Türkçe kullanılabilirliği sağlanan M-ACE ve MMDT uygulandı

Bulgular: M-ACE HKB ve hafif AH’yi ayırt edebildi. HKB için kesim noktası 24/30’tü; duyarlılığı %90 özgüllüğü %73, AUC:0,875 tanı özgüllüğü %88’di. AH için 21/302’du; duyarlılığı %91 özgüllüğü %85 AUC:0,969 ve tanı doğruluğu %94’tü.

Tartışma: M-ACE, HKB’yi ayırt etmede MMDT’den daha üstündür. MACE oryantasyon, sözel akıcılık ve görsel mekânsal yetenek puanı hafif AH ve HKB’yi birbirinden ayırt edebilmektedir. MACE bellek ve kayıt hafızası alanları HKB ve AH’de kognitif yakınması olmayan gruba göre etkilenmektedir.

Sonuç: Bu çalışmada Türkiye’de ilk defa M-ACE testinin geçerlilik ve güvenilirliği değerlendirildi. Literatüre klinik ve araştırmalar için hafif kognitif bozukluk ve demansı ayırt edilebilen bir test kazandırıldı.

Anahtar kelimeler: M-ACE, demans, kognitif disfonksiyon, nöropsikolojik test, Alzheimer hastalığı

8. ABSTRACT

Objective: The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE) is a brief cognitive screening test that evaluates four main cognitive domains (orientation, memory, language and visuospatial function) with a maximum score of 30 points and administration time of five minutes. Our aim is to evaluate the cognitive functions of elderly individuals without cognitive complaints, mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia (AD) using M-ACE and to adapt M-ACE to the Turkish population.

Materials and Methods: Individuals aged ≥ 60 years, high school or higher education level, native Turkish speakers, no hearing and vision loss that hinders communication, and those with or without cognitive complaints who applied to the neurology outpatient clinic were included in the study between November 2020-2021 after obtaining their consent. M-ACE which are available in Turkish and MMDT were administered to the participants.

Results: M-ACE was able to distinguish between MCI and mild AD. The cut-off point for HKB was 24/30; sensitivity was 90%, specificity was 73%, AUC: 0.875, diagnostic accuracy was 88%. 21/30 for AH; sensitivity was 91%, specificity was 85% AUC:0.969, and diagnostic accuracy was 94%.

Discussion: M-ACE is superior to MMSE in distinguishing MCI. M-ACE orientation, verbal fluency and visuospatial ability score can distinguish mild AD and MCI from each other. M-ACE memory and register memory areas are affected in MCI and AD compared to the group without cognitive complaints.

Conclusion: In this study, the validity and reliability of the M-ACE test was evaluated for the first time in Turkey. A test that can distinguish mild cognitive impairment and dementia has been added to the literature for clinical and research purposes.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, solid organ transplantation, immunosuppression



9. KAYNAKLAR

1. Fields JA, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE. Neuropsychological assessment of patients with dementing illness. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(12):677-87.
2. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, Reed P, Wang L, Boustani M, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annual review of public health*. 2002;23(1):213-31.
3. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-81.
4. Hsieh S, McGrory S, Leslie F, Dawson K, Ahmed S, Butler CR, et al. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: a new assessment tool for dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2015;39(1-2):1-11.
5. Assal F. History of dementia. *A History of Neuropsychology*. 2019;44:118-26.
6. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*. 2013;21(21):591-643.
7. Harvey R, Skelton-Robinson M, Rossor M. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(9):1206-9.
8. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *European Journal of Neurology*. 2009;16(2):168-73.
9. Gürvit İH. DEMANS SENDROMU, ALZHEIMER HASTALIĞI ve ALZHEIMER DIŞI DEMANSLAR [updated 12.5.2010. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm>
10. Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: a clinical approach*: Butterworth-Heinemann; 2003.
11. Gürvit, İ. H. (2004). *Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar*. İçinde A. E. Öge (Ed.), *Nöroloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 367-415
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
13. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015;175(9):1450-8.
14. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(4):411-31.
15. Mathuranath P, Nestor P, Berrios G, Rakowicz W, Hodges J. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1613-20.
16. Hodges JR, Larner AJ. Addenbrooke's cognitive examinations: Ace, ace-r, ace-iii, aceapp, and m-ace. *Cognitive screening instruments*: Springer; 2017. p. 109-37.
17. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2006;21(11):1078-85.
18. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's cognitive examination-revised (ACE-R). *Dementia & Neuropsychologia*. 2007;1:212-6.

19. Pigliautile M, Chiesi F, Rossetti S, Conestabile della Staffa M, Ricci M, Federici S, et al. Normative data for the ACE-R in an Italian population sample. *Neurological Sciences*. 2015;36(12):2185-90.
20. Yıldız S. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası'nın (ACE-R) Türk Popülasyonu için Adaptasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, 2001
21. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):793-806.
22. Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International psychogeriatrics*. 2014;26(4):555-63.
23. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(20):2651-62.
24. Larner A, Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, Nasreddine Z. Cognitive screening instruments: Springer; 2017.
25. Hsieh S, Schubert S, Hoon C, Mioshi E, Hodges JR. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2013;36(3-4):242-50.
26. Giebel CM, Challis D. Sensitivity of the Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination III to everyday activity impairments in dementia: an exploratory study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;32(10):1085-93.
27. Wang BR, Ou Z, Gu XH, Wei CS, Xu J, Shi JQ. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;32(12):e173-e9.
28. Qassem T, Khater MS, Emara T, Rasheedy D, Tawfik HM, Mohammedin AS, et al. Validation of the Egyptian-Arabic Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) in diagnosing dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2020;49(2):179-84.
29. Sarasola D, Luján-Calcano Md, Sabe L, Crivelli L, Torralba T, Roca M, et al. El Addenbrooke s Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev neurol*(Ed impr). 2005:717-21.
30. Wright AE, Harrell HE. Physical Examination in the Evaluation of Dementia. *Medical Clinics*. 2022;106(3):471-82.
31. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Archives of internal medicine*. 2000;160(18):2855-62.
32. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *Jama*. 1997;278(16):1363-71.
33. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings J, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.

34. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. European Federation of Neurological Societies. European Journal of Neurology. 2000;7(2):133-44.
35. Warren J, Schott J, Fax N, Thom M, Revesz T, Holton J, et al. Plan! GT, Rudge P, Rossor M. Brain biopsy in dementia Brain. 2005;128:2016-25.
36. 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;34(7):939-.
37. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2011;7(3):263-9.
38. Bell CC. DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders. Jama. 1994;272(10):828-9.
39. Asken MJ, Grossman D, Christensen LW. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. Archibald, Herbert C., and Read D. Tuddenham. "Persistent Stress Reaction after Combat: A 20-Year Follow-Up." Archives of General Psy. Therapy. 2007;45(10):2317-25.
40. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & dementia. 2013;9(1):63-75. e2.
41. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. European journal of neurology. 2014;21(4):563-9.
42. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. Neurology. 1998;51(3):728-33.
43. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. 2008;23(1):67-76.
44. Fratiglioni L, Launer L, Andersen K, Breteler M, Copeland J, Dartigues J, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
45. Miech R, Breitner J, Zandi P, Khachaturian A, Anthony J, Mayer L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. Neurology. 2002;58(2):209-18.
46. Leff J, Trieman N, Knapp M, Hallam A. The TAPS Project: A report on 13 years of research, 1985-1998. Psychiatric Bulletin. 2000;24(5):165-8.
47. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Archives of internal medicine. 2011;171(4):333-9.
48. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2001;35(6):776-81.
49. Steffens D, Otey E, Alexopoulos G, Butters M. a, Cuthbert B, Ganguli M, Geda YE, Hendrie HC, Krishnan RR, Kumar A, Lopez OL, Lyketsos CG, Mast BT, et al. Perspectives

- on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline Arch Gen Psychiatry. 2006;63:130-8.
50. Sachdev PS. Social health, social reserve and dementia. Current Opinion in Psychiatry. 2022;35(2):111-7.
 51. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease:: An epidemiologic perspective. Neurobiology of aging. 2000;21(2):153-60.
 52. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. Ageing research reviews. 2002;1(1):61-77.
 53. Reitz C, Tang M-X, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Archives of neurology. 2004;61(5):705-14.
 54. Kim HK, Song J. Hypothyroidism and Diabetes-Related Dementia: Focused on Neuronal Dysfunction, Insulin Resistance, and Dyslipidemia. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(6):2982.
 55. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature. 1991;349(6311):704-6.
 56. Renbaum P, Levy-Lahad E. Monogenic determinants of familial Alzheimer's disease: presenilin-2 mutations. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 1998;54(9):910-9.
 57. Rogaev E, Sherrington R, Rogaeva E, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature. 1995;376(6543):775-8.
 58. Janssen J, Beck J, Campbell T, Dickinson A, Fox N, Harvey R, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families.(ABN Abstracts). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2002;73(2):219-20.
 59. Rostagno A, Holton J, Lashley T, Revesz T, Ghiso J. Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes. Cellular and molecular life sciences. 2010;67(4):581-600.
 60. Tsubuki S, Takai Y, Saido TC. Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of A β to physiologically relevant proteolytic degradation. The Lancet. 2003;361(9373):1957-8.
 61. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2014;83(3):253-60.
 62. Brunkan A, Goate A. Presenilin function and γ -secretase activity. Journal of neurochemistry. 2005;93(4):769-92.
 63. Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, Tirado V, Muñoz C, Giraldo M, et al. Cognitive decline in a Colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease: a retrospective cohort study. JAMA neurology. 2016;73(4):431-8.
 64. Oyama F, Cairns NJ, Shimada H, Oyama R, Titani K, Ihara Y. Down's syndrome: Up-regulation of β -amyloid protein precursor and τ mRNAs and their defective coordination. Journal of neurochemistry. 1994;62(3):1062-6.
 65. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron. 2010;68(2):270-81.
 66. DeFina LF, Willis BL, Radford NB, Gao A, Leonard D, Haskell WL, et al. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study. Annals of internal medicine. 2013;158(3):162-8.
 67. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. bmj. 2017;357.

68. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review. *Annals of internal medicine*. 2018;168(1):63-8.
69. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
70. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1279-90.
71. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *The American journal of medicine*. 2015;128(3):229-38.
72. Group A-REDSR. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2004;63(9):1705-7.
73. Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM, Grodstein F. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation*. 2009;119(21):2772-80.
74. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, et al. Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA neurology*. 2017;74(5):567-73.
75. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(2):657-66.
76. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011;10(9):819-28.
77. Shumaker SA. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
78. Group AR. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(21):1800-8.
79. Vellas B, Coley N, Ousset P-J, Berrut G, Dartigues J-F, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11(10):851-9.
80. Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli RB, et al. Fibril structure of amyloid- β (1–42) by cryo-electron microscopy. *Science*. 2017;358(6359):116-9.
81. Guo JL, Lee VM-Y. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(17):15317-31.
82. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(3):1024-37.
83. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:113.
84. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Science translational medicine*. 2011;3(89):89ra57-89ra57.
85. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *The Lancet*. 2012;380(9851):1429-40.
86. Ballaëd C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D. Jones e. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019-31.

87. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999;56(3):303-8.
88. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Tycko B, Mayeux R. Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology*. 1998;50(4):991-5.
89. Mortamais M, Ash JA, Harrison J, Kaye J, Kramer J, Randolph C, et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. *Alzheimer's & dementia*. 2017;13(4):468-92.
90. Peters F, Collette F, Degueldre C, Sterpenich V, Majerus S, Salmon E. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*. 2009;132(7):1833-46.
91. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 2005;57(3):381-7.
92. Sarazin M, Stern Y, Berr C, Riba A, Albert M, Brandt J, et al. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;64(6):1027-31.
93. Stamps JJ, Bartoshuk LM, Heilman KM. A brief olfactory test for Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2013;333(1-2):19-24.
94. Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(2):115-9.
95. Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2012;69(3):368-72.
96. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, et al. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;87(9):912-9.
97. Raji CA, Lopez O, Kuller L, Carmichael O, Becker J. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009;73(22):1899-905.
98. Wahlund L-O, Almkvist O, Blennow K, Engedahl K, Johansson A, Waldemar G, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2005;16(6):427-37.
99. Pickut BA, Saerens J, Mariën P, Borggreve F, Goeman J, Vandevivere J, et al. Discriminative use of SPECT in frontal lobe-type dementia versus (senile) dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(6):929-34.
100. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, de Aburto MAK, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*. 2001;286(17):2120-7.
101. Rabinovici G, Rosen H, Alkalay A, Kornak J, Furst A, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLT. *Neurology*. 2011;77(23):2034-42.
102. Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016;4(1):39-42.
103. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):422-33.
104. Mattsson-Carlgren N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain*. 2020;143(11):3234-41.

105. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019;93(17):e1647-e59.
106. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013;81(23):2032-8.
107. Jung Y, Boot BP, Mielke MM, Ferman TJ, Geda YE, McDade E, et al. Phenoconversion from probable rapid eye movement sleep behavior disorder to mild cognitive impairment to dementia in a population-based sample. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2017;8(1):127-30.
108. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(4):584.
109. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta neuropathologica*. 2007;114(1):63-70.
110. Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*. 2010;133(2):540-56.
111. Bischof J, Busse A, Angermeyer M. Mild cognitive impairment 1—a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002;106(6):403-14.
112. Voisin T, Touchon J, Vellas B. Mild cognitive impairment: a nosological entity? Current opinion in neurology. 2003;16:S43-S5.
113. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35.
114. Luck T, Lippa M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010;29(2):164-75.
115. Plassman BL, Langa KM, McCammon RJ, Fisher GG, Potter GG, Burke JR, et al. Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the United States. *Annals of neurology*. 2011;70(3):418-26.
116. Roberts R, Geda Y, Knopman D, Cha R, Pankratz V, Boeve B, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2012;78(5):342-51.
117. Lopez OL, Becker JT, Chang Y-F, Sweet RA, DeKosky ST, Gach MH, et al. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study—Cognition Study. *Neurology*. 2012;79(15):1599-606.
118. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang C-CH. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013;80(23):2112-20.
119. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of neurology*. 2003;60(10):1385-9.
120. Kryscio R, Schmitt F, Salazar J, Mendiondo M, Markesbery W. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*. 2006;66(6):828-32.

121. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2008;65(8):1066-73.
122. Schultz MR, Lyons MJ, Franz CE, Grant MD, Boake C, Jacobson KC, et al. Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth decade of life. *Neurology*. 2008;70(19 Part 2):1771-7.
123. Farlow M, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles H. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63(10):1898-901.
124. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Kelly JF, Bennett DA. The APOE ϵ 4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*. 2010;34(1):43-9.
125. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*. 2009;66(12):1447-55.
126. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69.
127. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. *Neurology*. 2004;63(1):115-21.
128. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
129. Alexopoulos P, Grimmer T, Perneczky R, Domes G, Kurz A. Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2006;22(1):27-34.
130. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C, Function MRCC, et al. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(8):1424-33.
131. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1625-32.
132. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(2):78-87.
133. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999;52(7):1397-.
134. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26.
135. Birks JS, Evans JG. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2015(4).
136. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1).
137. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2018(6).
138. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(1).
139. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Cmaj*. 2003;169(6):557-64.

140. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* (London, England). 2004;363(9427):2105-15.
141. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10):893-903.
142. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1171-81.
143. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Focus*. 2004;11(2):131-252.
144. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Annals of internal medicine*. 2003;138(5):400-10.
145. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57(4):613-20.
146. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(12):1590-9.
147. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm A-L, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2006;367(9516):1057-65.
148. Black S, Doody R, Li H, McRae T, Jambor K, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(5):459-69.
149. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Jentoft AJC, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):39-47.
150. Qaseem A, Snow V, Cross Jr JT, Forciea MA, Hopkins Jr R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008;148(5):370-8.
151. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience*. 1993;56(3):539-55.
152. Reisberg B, Doody R, Stöfller A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1333-41.
153. Reisberg B, Doody R, Stöfller A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2006;63(1):49-54.
154. Cummings J, Rabinovici G, Atri A, Aisen P, Apostolova L, Hendrix S, et al. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022;9(2):221-30.
155. Food U, Administration D. FDA grants accelerated approval for Alzheimer's drug. Silver Spring, MD <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>. 2021.

156. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(17):1216-22.
157. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *Jama*. 2014;311(1):33-44.
158. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(9):674-80.
159. Rogers J, Kirby L, Hempelman S, Berry D, McGeer P, Kaszniak A, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1609-.
160. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;53(1):197-.
161. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens PK, Walstra GJ. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2001;358(9280):455-60.
162. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis K, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003;289(21):2819-26.
163. Group AC. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(1):41-9.
164. Birks J, Evans JG. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of systematic reviews*. 2009(1).
165. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300(15):1774-83.
166. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönköping M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Archives of neurology*. 2006;63(10):1402-8.
167. Miranda DdC, Brucki SMD, Yassuda MS. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE) as a brief cognitive screening instrument in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*. 2018;12:368-73.
168. Yang L, Li X, Yin J, Yu N, Liu J, Ye F. A validation study of the Chinese version of the Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination for screening mild cognitive impairment and mild dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2019;32(4):205-10.
169. Larner AJ. Free-Cog: pragmatic test accuracy study and comparison with Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2019;47(4-6):254-63.
170. Qassem T, Khater MS, Emara T, Rasheedy D, Tawfik HM, Mohammedin AS, et al. Validation of the Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Mild Cognitive Impairment in Arabic Speakers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2021;50(2):178-82.
171. Miranda DDC, Brucki SMD, Yassuda MS. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE) as a brief cognitive screening instrument in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(4):368-73.
172. Yassuda MS, Diniz BS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Nunes PV, et al. Neuropsychological profile of Brazilian older adults with heterogeneous educational backgrounds. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24(1):71-9.

173. Larner AJ. Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (MACE): a useful cognitive screening instrument in older people? *Canadian Geriatrics Journal*. 2020;23(2):199.
174. Aprahamian I, Martinelli JE, Rasslan Z, Yassuda MS. Rastreo cognitivo em idosos para o clínico. *Rev Bras Clin Med*. 2008;6:254-9.
175. Matias-Guiu J, Fernandez-Bobadilla R. Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2016;31(9):646-8.
176. Tang-Wai D, Josephs K, Boeve BF, Dickson D, Parisi J, Petersen R. Pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with visuospatial dysfunction. *Neurology*. 2003;61(8):1134-5.
177. Yew B, Alladi S, Shailaja M, Hodges JR, Hornberger M. Lost and forgotten? Orientation versus memory in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's disease*. 2013;33(2):473-81.
178. Marra C, Quaranta D, Zinno M, Misciagna S, Bizzarro A, Masullo C, et al. Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(5):317-26.
179. Libon D, Massimo L, Moore P, Coslett H, Chatterjee A, Aguirre G, et al. The Philadelphia Brief Assessment of Cognition (PBAC): A brief neuropsychological protocol that distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007;24:441-7.

10. EK-1 The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination (M-ACE)

MİNİ – ADDENBROOKE KOGNİTİF MUAYENESİ				
İsim: Doğum yılı: Dosya No: Adres:		Tarih: ____/____/____ Muayene eden: Eğitim (yıl): Meslek: El Tercihi:		
ORYANTASYON				
Gün ____ □	Tarih ____ □	Ay ____ □	Yıl ____ □	(Skor 0-4)
BELLEK				
(' Size bir isim ve adres söyleyeceğim. Sizden bu isim ve adresi söyledikten sonra tekrar etmenizi istiyorum. Öğrenmeniz için bu isim ve adresi 3 defa tekrar edeceğim, aklınızda tutun daha sonra tekrar soracağım.) Sadece 3. denemesine puan veriniz.				(Skor 0-7)
	1.deneme	2.deneme	3.deneme	
Mahir Çelik	_____	_____	_____	
Arpaçay mahallesi	_____	_____	_____	
Hisar yokuşu sok. no:73	_____	_____	_____	
Ereğli	_____	_____	_____	
SÖZEL AKICILIK				
'Şimdi sizden 1 dakika içinde mümkün olduğu kadar çok sayıda hayvan ismi söylemenizi istiyorum. Başlayın.'				(Skor 0-7)
				>22 7
				17-21 6
				14-16 5
				11-13 4
				9-10 3
				7-8 2
				5-6 1
				<5 0
				total doğru

GÖRSEL MEKANSAL YETENEK		
'Sizden bir saat resmi çizmenizi ve saatin 11.10 geçiyor göstermesini istiyorum.' Daire:1 Rakamlar:2 Akrep ve yelkovanın her ikisinde doğru göstermesi:2		(Skor 0-5)
BELLEK		
'Size en başta söylediğim isim ve adresi hatırlıyorsanız, lütfen tekrar ediniz.'		
Mahir Çelik Arpaçay mahallesi Hisar yokuşu sok. no:73 Ereğli		(Skor 0-7)
TOTAL SKOR		/30