

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK HASTALARI
İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA İŞİTSEL OLAY
İLİŞKİLİ POTANSİYELLER VE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KESİTSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

SEDA EROĞLU

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR-2012

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2010970086

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK HASTALARI
İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA İŞİTSEL OLAY
İLİŞKİLİ POTANSİYELLER VE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KESİTSEL
OLARAK İNCELENMESİ**

SEDA EROĞLU

**KLİNİK SİNİRBİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Görsev YENER

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2010970086

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Klinik Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Seda EROĞLU ‘**HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK HASTALARI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA İŞİTSEL OLAY İLİŞKİLİ POTANSİYELLER VE NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KESİTSEL OLARAK İNCELENMESİ**’ konulu Yüksek Lisans tezini ~~14.08.2012~~ tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



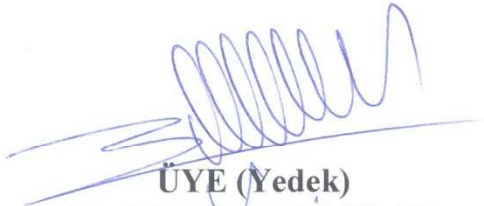
BAŞKAN
Prof. Dr. Görsev YENER
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Şermin Genç
Dokuz Eylül Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilimler Anabilim Dalı



ÜYE
Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



ÜYE (Yedek)
Prof. Dr. Barış BAKLAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

ÜYE (Yedek)
Prof. Dr. Raif ÇAKMUR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	3
1.2. Araştırmanın Amacı	3
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Demans ve Alzheimer Hastalığı.....	5
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Tanı.....	6
2.2. Hafif Kognitif Bozukluk.....	7
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Tanı.....	9
2.3. Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi.....	9
2.4. HKB ve AH Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler.....	11
2.4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
2.4.2. Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET).....	12
2.4.3. Pittsburgh Compound-B pozitron emisyon tomografisi (PIB-PET).....	12
2.4.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve Plazma Biyobelirteçleri.....	13
2.4.5. Genetik Belirteçler.....	14

2.5. Hafif Kognitif Bozukluk'un Günümüzdeki Önemi.....	15
2.6. Hafif Kognitif Bozukluk'un Nöropsikolojik Değerlendirmesi.....	16
2.6.1. Bellek.....	16
2.6.2. Dikkat ve Yürütücü İşlevler.....	17
2.6.3. Diğer Bilişsel İşlevler.....	17
2.6.4. Psikolojik Bozukluklar.....	19
2.7. Elektroensefalografi.....	19
2.7.1. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP).....	20
2.7.2. P300.....	21
2.7.2.1. P300 Potansiyelinin Elde Edilmesi.....	21
2.7.2.2. P300 Genlik.....	22
2.7.2.3. P300 Latans.....	22
2.7.3. Klinik Uygulamada P300.....	23
2.7.3.1. Normal Yaşlanma.....	23
2.7.3.2. HKB ve Demans.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın Tipi	25
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	25
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	25
3.4. Uygulama.....	26
3.5. Veri toplama Araçları.....	26
3.5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme Materyalleri.....	26
3.5.1.1. Yesavage Geriyatrik Depresyon Ölçeği.....	26
3.5.1.2. Standardize Mini Mental Test (SMMT).....	27
3.5.1.3. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR).....	28
3.5.1.4. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST).....	28
3.5.1.5. Sayı Menzili Testi (WMS-R V: Dikkat/Konsantrasyon Alt testi)...	29
3.5.1.6. Stroop Testi.....	30
3.5.1.7. Sözel Kategorik Akıcılık Testi.....	30
3.5.2. Elektroensefalografi.....	31
3.5.2.1. Uyarın ve Paradigma.....	31

3.5.2.2. EEG Kaydı.....	31
3.5.2.3. EEG Analizi.....	32
3.5.2.4. Olaya İlişkin Potansiyellerin (OİP) Hesaplanması.....	32
3.6. Araştırma Planı ve Takvimi.....	33
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	33
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	34
3.9. Etik Kurul Onayı.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik Veriler.....	35
4.2. Klinik Ölçümler.....	36
4.2.1. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	36
4.2.2. Elektroansefalografi Değerlendirmesi.....	38
4.2.2.1. P300 Genlik Değerleri.....	38
4.2.2.2. P300 Latans Değerleri.....	42
4.2.3. Nöropsikolojik Değerlendirme ve Elektrofizyoloji İlişkisi.....	46
5. TARTIŞMA.....	47
5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	47
5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	50
5.2.1. P300 Genlik.....	51
5.2.2. P300 Latans.....	52
5.2.3. Etkili Faktörler.....	53
5.2.3.1. Lokasyon.....	53
5.2.3.2. Yaş.....	54
5.2.3.3. Eğitim, Cinsiyet ve El Dominansı.....	55
5.3. Nöropsikolojik Testler ve Olaya İlişkin Potansiyellerin İlişkisi.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	68
EK-1 Etik Kurul Onayı.....	68
EK-2 Özgeçmiş.....	71
EK-3 Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu.....	73

EK-4 Mini Mental Durum Testi Formu.....	75
EK-5 Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği Formu.....	76
EK-6 Geriyatrik Depresyon Ölçeği Formu.....	86
EK-7 Sözel Bellek Süreçleri Testi Formu.....	87
EK-8 Sayı Menzili Testi Formu.....	88
EK-9 Sözel Kategorik Akıcılık Testi Formu.....	89
EK-10 Stroop Testi Formu.....	90

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 2: Çalışma Planı ve Takvimi	33
Tablo 3: Demografik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırmaları.....	35
Tablo 4: Nöropsikolojik Testlerin Gruplar Arası Karşılaştırmaları	37
Tablo 5: Koronal Dağılımda P300 Genlik Değerlerinin Gruplar arası Karşılaştırması.....	39
Tablo 6: Koronal Dağılımda P300 Latans Değerlerinin Gruplar arası Karşılaştırması.....	43
Tablo 7: Gruplardaki Tüm Olguların Nöropsikolojik Değerlendirme ve OİP Korelasyonları (n=48).....	46

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Ortalama Genlik Değerleri.....	38
Şekil 2. Koronal Dağılıma Göre Grupların P300 Genlik Değerleri.....	39
Şekil 3. Sol-Orta-Sağ Hat Dağılımına Göre Grupların P300 Genlik Değerleri.....	40
Şekil 4. Genç-Yaşlı SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Genlik Değerleri.....	41
Şekil 5. Genç-Yaşlı Sağlıklı Kontrollerde ve HKB Hastalarında Farklılık Gösteren P300 Genlik Değerleri	41
Şekil 6. İleri-Yaş Yaşlıların Gruplara Göre İşitsel P300 Genlik Değerleri	42
Şekil 7. SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Ortalama Latans Değerleri.....	43
Şekil 8. Koronal Dağılıma Göre Grupların P300 Latans Değerleri.....	44
Şekil 9. Sol-Orta-Sağ Hat Dağılımına Göre Grupların P300 Latans Değerleri.....	44
Şekil 10. Genç-Yaşlı SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Latans Değerleri	45
Şekil 11. İleri-Yaş Yaşlı SK ve HKB Gruplarının P300 Ortalama Latans Değerleri.....	45

KISALTMALAR

- 1H-MR: Hidrojen 1 manyetik Rezonans Spektroskopisi
- A β : Amiloid Beta
- ADRDA: Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Birliği
- AH: Alzheimer Hastalığı
- aHKB: Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk
- ANOVA: Varyans Analizi
- APP: Amiloid Precursor Protein
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
- CJD: Creutzfeldt-Jacob Hastalığı
- DSM-IV: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
- Df: Serbestlik Derecesi
- DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme
- EEG: Elektroensefalografi
- EOG: Elektrokülografi
- ERC: Entorhinal Korteks
- FDG-PET: Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
- fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- GDÖ: Geriyatrik Depresyon Ölçeği
- GSM: Geri Sayı Menzili
- HKB: Hafif Kognitif Bozukluk
- ISI: Uyarılar arası Süre (Inter-stimulus-interval)
- İSM: İleri Sayı Menzili
- KSB: Kısa Süreli Bellek
- MMDT: Mini Mental Durum Testi
- MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
- NINCDS: Nörolojik ve İletişim Bozuklukları ve Strok Ulusal Enstitüsü
- OİP: Olaya İlişkin Potansiyel

PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PIB-PET: Pittsburgh Compound-B pozitron emisyon tomografisi
PSEN1: Presenilin1
PSEN2: Presenilin2
P-Tau: Phospho- tau
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SMMT: Standardize Mini Mental Test
SMT: Sayı Menzili Testi
SPECT: Tek Foton Emisyon Tomografi
SUP: Seyrek Uyarın Paradigması
T-tau: Total tau
USB: Uzun Süreli Bellek
vMRG: Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
 μ V: Mikrovolt

TEŞEKKÜR

"Tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm; çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Görsev YENER'e,

Tez çalışmamı yürüttüğüm Dokuz Eylül Üniversitesi Elektrofizyoloji ve Nöropsikoloji laboratuvarlarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum danışmanlarım uzman psikolog sayın Dr. Pınar KURT'a ve uzman psikolog sayın Derya Durusu EMEK'e, çalışma arkadaşım uzman psikolog sayın Pınar BOYACI'ya,

Yüksek lisans eğitimime katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen çok değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmasında bahsi geçen tüm katılımcılara,

Beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli aileme,

Teşekkür ederim."

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK HASTALARI İLE SAĞLIKLI YAŞLILARDA İŞİTSEL OLAY İLİŞKİLİ POTANSİYELLER VE NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN KESİTSEL OLARAK İNCELENMESİ

Seda EROĞLU, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sinirbilimler Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanısı alan hastalar ve sağlıklı yaşlıların nöropsikolojik testleri ile işitsel uyarana yanıt olarak olaya ilişkin potansiyel kayıtlarını birlikte inceleyerek HKB hastalarının değişen beyin dinamiklerini incelemeyi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Petersen kriterlerine göre HKB tanısı almış 28 hasta ve 20 sağlıklı yaşlı yer almıştır. Tüm katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmeleri ve işitsel seyrek uyaran paradigması (SUP) uygulanarak F₃, F_Z, F₄, C₃, C_Z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_Z, P₄, O₁, O_Z ve O₂ elektrotlarından P300 yanıtları incelenmiştir. Verilerin analizi için bağımsız örneklem t testi, eşleştirilmiş örneklem t-testi, ANOVA ve Pearson korelasyonu kullanılmıştır.

Bulgular: Yapılan nöropsikolojik değerlendirmede, bellek ve yürütücü işlev performanslarında gruplar arası fark bulunmuştur. P300 genlik ve latans değerlerinde gruplar arası bir fark bulunamamıştır. Dikkat, bellek ve yürütücü işlev testleri ile çeşitli elektrot kanalları arasında genlik ve latans değerlerinde pozitif ve negatif korelasyonlar bulunmuştur.

Sonuç: Hastalık süreci ile beklenen, HKB hastalarında nöropsikolojik test skorlarındaki düşüşe paralel yanıtın azalması ve yanıt süresinin uzaması sonuçlarına varılamamıştır. Öngörüldüğü gibi genlik ve latans değerleri açısından gruplar arası bir fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hafif Kognitif Bozukluk, Nöropsikolojik Test, EEG, OİP, P300

**CROSS-SECTIONAL STUDY OF NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT AND
AUDITORY EVENT-RELATED POTENTIALS IN ELDERLY HEALTHY
CONTROLS AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT PATIENTS**

Seda EROGLU, Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences
Department of Neuroscience, 35340, Inciralti, Izmir-Turkey

ABSTRACT

Objective: In this study, it is aimed to investigate neuropsychological assessments and event-related potentials (ERP) of diagnosed Mild Cognitive Impairment (MCI) patients and elderly healthy controls. First aim is to compare neuropsychological tests of the two groups. Secondly, findings on differences between patients and controls in the way of the amplitude and latency values of ERPs are aimed. Lastly, it is predicted that neuropsychological performances and ERP values correlate.

Method: 28 MCI patients according to Petersen's criteria and 20 healthy controls were gone under neuropsychological assessment and their ERP values were analyzed upon application of an auditory oddball paradigm. The recordings were done from F₃, F_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z and O₂ scalp electrodes in pursuant of international 10-20 system. Data analysis were done by independent samples t-test, mixed-design ANOVA, paired t-test and Pearson's correlation coefficient (r).

Results: Analysis of neuropsychological assessment showed that memory and executive function test scores differs significantly between groups. According to electrode locations; neither P300 amplitude nor P300 latency values differs between groups. However, independently of group effect, P300 amplitude and latency values differs in different locations. Lastly, moderated correlations between neuropsychological tests and amplitude and latency values in some electrode channels were found.

Conclusion: Neuropsychological differences between test groups are coherent with the literature. However, parallel to neuropsychological assessment, the predicted decay and delay in ERP responses are not observed in MCI patients. Any group differences of amplitude and latency are not found, as expected.

Key Words: Mild Cognitive Impairment, Neuropsychological Assessment, ERP, P300

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte yaşlanmayla görülen hastalıklarda da artış gözlenmektedir. Bu hastalıkların içinde en sık ve yaygın görülenlerden biri de öznel bellek yakınmasının yanı sıra, günlük yaşam işlevlerinde ve bellek, yönelim, planlama, lisan, öğrenme, hesaplama, anlama, yargılama gibi yüksek kortikal işlevlerde bozulma ile kendini gösteren Alzheimer Hastalığı (AH)'dır (Jorm ve ark, 2004). Öznel bellek yakınmasıyla başlayan ve klinik tabloda bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma olarak görülen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), günlük yaşam işlevlerinde kayıp görülmeyen AH öncesi bir ara aşamadır (Petersen ve ark., 1999). HKB tanısında oldukça sık kullanılan belli başlı yöntemler: vMRG gibi yapısal; fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), tek foton emisyon tomografi (SPECT), EEG olaya ilişkin portansiyeller (OİP) gibi işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri ile nöropsikolojik değerlendirmedir. Bu yöntemlerin hiçbirisi tek başına yeterli bir erken tanı olanağı sağlamamaktadır. Ancak, bu yöntemlerin uygun kombinasyonları HKB'nin erken tanısı açısından önem kazanmaktadır.

Nöropsikolojik değerlendirme, demans hastalarının erken evrelerindeki bilişsel bozulmanın ne düzeyde olduğunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Öktem, 1996). Yaşlanmada beliren bilişsel değişikliklerde bir ara aşama olarak, HKB'nin OİP ve nöropsikolojik değerlendirmeyle birlikte incelenmesinin ve korelasyonunun araştırılmasının, hastalıkla değişen beyin dinamiklerinin anlaşılmasında önemli veri sağlayacağı ve önemli bir klinik tanı aracı olabileceği düşünülmektedir. Bu sayede Alzheimer Hastalığı öncesi erken dönemde bellek süreçlerinde bozulma olan HKB hastalarının periyodik izlemlerinin yapılmasına, böylelikle bilişsel bozulmalara neden olan AH'nin erken tanısının yapılabilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışma, öznel unutkanlık şikâyeti ile hastaneye başvuran ve nöropsikolojik değerlendirme sonucunda HKB tanısı alan hastalar ve yaş, cinsiyet, eğitim eşleşmeli sağlıklı

yaşlıların nöropsikolojik testleri ile olay ilişkili potansiyellerinin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır. Birinci amaç olarak hasta ve sağlıklı bireylerin nöropsikolojik değerlendirilmesinin yapılması; gruplar arasında bellek, öğrenme ve dikkat gibi yüksek kortikal işlev gerektiren testlerde fark olup olmadığını araştırmaktır. İkinci amaç ise işitsel olaya ilişkin potansiyellerin genlik ve latans değerleri açısından gruplar arasında fark olup olmadığını incelemektir. Son olarak da OİP ve nöropsikolojik test skorları arasındaki korelasyonun incelenmesi amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: HKB hastaları ve sağlıklı yaşlılar nöropsikolojik test skorları açısından birbirinden farklıdır.

H2: HKB hastaları ve sağlıklı yaşlılarda olay ilişkili potansiyellerin genlik ve latans değerleri birbirinden farklıdır.

H3: Her iki grup için, nöropsikolojik test puanları ile olay ilişkili potansiyellerin genlik ve latans değerleri arasında korrelatif ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demans ve Alzheimer Hastalığı

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Latince “de (uzak)- mens (mantık)”;

mantıktan uzak anlamında düşünce bozukluğu olarak tanımlanan demans bunama ile eş anlamlı olarak kullanılır. Günümüzdeki kullanımına en yakın tanım ise 1797 yılında Phillippe Pinel (Boller ve Forbes, 1998) tarafından yapılmış, nedenleri ise ilk kez Etienne Esquirol tarafından “Des Maladies Mentales” kitabında açıklanmıştır.

Yaşlanan dünya nüfusunda en önemli nöropsikiyatrik hastalık olarak dikkate alınan demans, genel olarak tepki zamanlarında yavaşlama ile hatırlamanın ve bilişsel esnekliğin azalması şeklinde ortaya çıkar (Weintraub, 2000). Demans tanısı alan hastalarda, genel zekanın yanı sıra öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, dikkat, algı, yargılama ve yönelim gibi yüksek kortikal işlevlerde bozulma ve sosyal yeteneklerde kayıplar görülür.

Demans (bunama) birçok farklı türden nedenlerle ortaya çıkabilen geniş bir klinik yelpazeye sahip nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak, en sık görülme nedeni Alzheimer Hastalığı (AH)’dır (Jorm ve ark, 2004). İlk olarak 1907 yılında nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Rapor edilen ilk olgu sonrasında AH, teşhisi 65 yaşından daha genç demans hastalarına koyulan, yaşam süresinin daha kısa olduğu ve nadir olarak tanı alan bir hastalıktı (Minati ve ark., 2009). Ancak günümüzde nöronal kayıpla ilişkili progresif bilişsel kayıpla seyreden genellikle 65 yaş ve sonrasında görülen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Braithwaite ve ark., 2012).

Sinsi başlangıçlı bir hastalık olan AH, yavaş ve progresif olarak ilerler ve zamanla kötüleşir. Belirtilerin seyrine paralel olarak; erken, orta ve geç dönemlere ayrılır. Bellek ve lisan becerilerinde bozulma (konuşmada azalma, anomi, agrafi, aleksi vs.) ile başlayan AH (Aarsland ve ark. 1996), zamanla diğer bilişsel işlevlerde, hatta sosyal ve mesleki işlevselliklerde de meydana gelen yıkımla seyrederek. Progresyon ilerledikçe davranış bozuklukları ile özbakım becerilerinde ve sosyal ilişkilerde zayıflama görülür. Davranışlar amaçsızlaşıp, belirli stereotipler ortaya çıkabilir. Geç döneme girildiğinde hastalarda oryantasyon defisitleri, idrar ve gaita enkontinansları görülür.

2.1.2. Epidemiyoloji

Değişen dünya dinamiklerinde tıbbi gelişmeler ve insanların daha bilinçli olması sayesinde ortalama yaşam süresi uzamıştır. Bu sebeple, dünya nüfusunda 65 yaş üzerindeki yaşlı nüfus oranı hızlı bir artış göstermektedir. Sonucunda ise demans başlayan olguların sayısı da önemli oranda artış göstermektedir. AH tipi demans, genellikle 65 yaş ve sonrasında görülen en yaygın demans tipidir. Dünyadaki 25-30 milyon demans hastanın yaklaşık üçte ikisi AH tipi demans olup 2040 yılına gelindiğinde bu rakamın üç katına ulaşması beklenmektedir (Minati ve ark., 2009). Her beş yılda bir, olgu sayısı iki katına ulaşan AH prevalansı 65 yaş ve üzerinde % 3 iken, 85 yaş sonrasında %50' ye kadar çıkmaktadır (Ferri ve ark., 2005; Minati ve ark., 2009).

Cinsiyet farkı ile ilgili yapılan çalışmalarda, kadınların, erkeklere oranla daha yüksek demans riski taşıdıklarına dair bazı bulgular bulunmaktadır. Ancak bu araştırmaların sınırlı sayıda olgu ile incelenmiş olmasının buna sebep olduğu da düşünülmektedir. Ruitenberg ve ark. (2001), 55 yaş üzeri AH ve vasküler demans hastaları ile yaptıkları Rotterdam çalışmasında, 90 yaşa kadar kadın ve erkekler arasında belirgin bir farklılığın olmadığını, ancak, 90 yaş sonrasında AH görülme olasılığının kadınlarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışma da ise risk taşımada bir farklılık olmamasına rağmen klinik görünümde kadınların erkeklere oranla daha belirgin bir demans tablosu gösterdikleri bildirilmiştir (Barnes ve ark., 2005). AH patolojisinde görülen nörofibriler yumakların ve amiloid-beta (A β) birikiminin kadınlarda daha yüksek oranda demans ile sonuçlandığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastalığın seyri ile birlikte bellek türlerinde (episodik, semantik, çalışan bellek), algısal hızda ve vizyospasyal becerilerdeki bozulmaların kadınlarda daha ciddi düzeyde olduğu ifade edilmiştir.

2.1.3. Tanı

Demansın tanımı, Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)'nda: " Çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan özellikle bellek, yargılama, soyut düşünce, dil gibi çoğul kognitif defisitlerle ve kişiliğin bozulmasıyla karakterize bir sendromdur" şeklinde tanımlanır (American Psychiatric Assoc., 1994). Bu tanım yeterli güvenilirliğe sahip olduğundan dolayı tanı konulmasında kullanılmaktadır.

Ancak AH'nin tanısı günümüzde yaygın olarak, NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterlerine göre konulur. Bu kriterlere göre NINCDS-ADRDA ile; bellek, lisan, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü işlevler gibi kortikal işlevlerin en az ikisinde bozulma görülmesi durumundaki tabloya 'Muhtemel Alzheimer hastalığı' denilmektedir (Scinto ve Daffner, 2000). Demansa neden olabilecek diğer etkenler dışlandıktan sonra, muhtemel AH tanısı konur; ancak, kesin AH tanısı ancak post-mortem olarak nöropatolojik inceleme ile konulmaktadır.

2.2. Hafif Kognitif Bozukluk

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), normal yaşlanma ile AH arasındaki boşluğu dolduran bir ara aşama olarak tanımlanmaktadır (Petersen, 1999; 2001; Bennys ve ark., 2007). İlk olarak Reisberg ve ark. (1988) tarafından literatürde yer almıştır. Yıllar içinde farklı isimler alan HKB, 1997 yılında Petersen tarafından normal günlük işlevselliği olan, genel bilişsel işlevleri normal, ancak öznel yakınma ve nesnel kanıtlarla bellek bozulması gösteren, demans tanısına uymayan bireyler için tanımlanmıştır (Tablo 1). 1999 yılında bellek bozukluğunun yaşın yanı sıra eğitim düzeyine göre de farklılık gösterdiği eklenmiştir. Klinik tablolar incelenerek, bellek yakınması ile görülen HKB amnestik hafif bilişsel bozulma olarak adlandırılmış ve tanı kriterleri belirlenmiştir (Petersen ve ark., 1999).

HKB'nin ilk 4-5 yıl içinde AH'ye dönüşme riskinin oldukça yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak amnestik bozulmanın AH'yi yordaması yeterli olmayacağından dil, praksi, yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel bozulmalarında dahil edilmesi tavsiye edilmiştir (Ritchie ve Touchon 2000, Ritchie ve ark. 2001). Olgular incelendiğinde nöropsikolojik değerlendirmelerin birbirleri arasında genel HKB tanımına göre farklılık gösterdiği görülmüş ve Petersen yaptığı ileri çalışmalarda (2001, 2004) HKB'nin çeşitli klinik alt tiplerini tanımlamıştır. Temelde iki genel alt tipi ayrılmıştır: *Amnestik HKB (amnesic mild cognitive impairment)* ve *amnestik olmayan HKB (non-amnesic mild cognitive impairment)*.

Birçok HKB hastası, sadece bellek bozulmasının görüldüğü, diğer yürütücü işlevlerin ve günlük yaşam aktivitelerinin korunduğu “Amnestik” tabloya sahiptir. Amnestik HKB’de iki alt tipe ayrılmaktadır. Bunlardan ilki sadece epizodik bellek bozulmasının görüldüğü *amnestik hafif kognitif bozukluk-tek alan (amnesic mild cognitive impairment- single-domain)* iken, diğeri epizodik bellekteki bozulmanın yanı sıra dikkat, yürütücü işlevler gibi diğer bilişsel alanlardan biri veya birkaçında da bozulmanın görüldüğü *amnestik hafif kognitif bozukluk-çoklu alan (amnesic mild cognitive impairment- multiple-domain)* tipidir. Bunun yanı sıra bellek dışındaki diğer bilişsel alanlarda herhangi birinde bozulma varsa *amnestik olmayan hafif kognitif bozukluk-tek alan*, eğer bozulma birden fazla alanda ise *amnestik olmayan hafif kognitif bozukluk-çoklu alan* şeklinde ifade edilir (Busse ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda, amnestik HKB hastalarının birçoğunun AH geliştirdiği gösterilmiştir (Chertkow, 2002). Çoklu alan amnestik tablolar AH ya da vasküler demans oluşturabilir ya da normal yaşlılık sınırlarında kalabilirler (Gızmal ve Yazgan, 2004). Non-amnestik-tek alan bozulmalarının ise frontotemporal demans, Lewy cisimciği demansı, primer progresif afazi veya vasküler demansa ilerleyebileceği düşünülmüştür (Chertkow, 2002).

Tablo 1. Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri (Petersen ve ark. 1999)

1. Öznel yakınmanın yanında hasta yakını tarafından onaylanan bellek yakınması
 2. Yaş ve eğitim normlarına göre nesnel bellek bozulması (1.5 standart sapma altı)
 3. Normal genel bilişsel işlevsellik
 4. Günlük yaşam aktivitelerinin korunması
 5. Demans görülmemesi
-

2.2.2. Epidemiyoloji

HKB tanısı almış hastaların bir yıldaki görülme sıklığı %6-30 arasında değişmektedir (Petersen ve ark., 2001; Jack ve ark., 2009). Bu olguların yaklaşık %50’sinin ilk 4-5 yıl içinde

AH'ye dönüştüğü bazı çalışmalarla gösterilmiştir. HKB'den demansa ilerleyen olguların 2/3'ü ise AH tanısı almıştır (Golomb ve ark., 2001).

2.2.3. Tanı

HKB tanısı birçok yöntem kullanılmasına rağmen yine de oldukça zordur. Sağlıklı yaşlanmadan ayırt edilmesi nöropsikolojik değerlendirme, nörogörüntüleme gibi tekniklerle yapılmaktadır. Klinik görünümle beraber kullanılacak çeşitli yöntemler tanının doğruluğu açısından önem taşımaktadır.

HKB'de, günlük aktivitelerde belirgin bozulma olmadan, sadece karmaşık işlerde gerileme görülmesi beklenir. Bilişsel işlevsellik testlerinde demans tanısı konamayacak, hafif düzeyde bozulma gözlemlenmelidir. Örneğin, Klinik Demans Derecelendirme ölçeğinde evre 0.5 hafif bilişsel bozulmayı, hafif unutkanlık, zaman yöneliminde güçlük, ev/entelektüel ilgi alanlarında azalma, kişisel bakımın korunması gibi ölçütleri ifade eder. Bunun yanı sıra yapılan detaylı nöropsikolojik testlerde tanı konulmasına katkı sağlar (Bakar, 2002).

Yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri, AH ve sağlıklı yaşlılık arasındaki HKB'deki anormallikleri gösterir. Özellikle hipokampal volüm ölçümleri ve global/hipokampal volüm oranları AH'ye dönüşümü gösteren belirteçler olabilir (Golomb ve ark., 2001). PET çalışmalarında mediyal temporal bölgelerde ve beyin posterior bölgelerinde metabolik değişiklikler görülebilir.

Biyolojik incelemelerle BOS içinde tau ve amiloid protein birikimleri ile APOE ε4 alleli taşıma frekansının yüksek olması da güvenilir bilgi sağlar (Golomb ve ark., 2001). Ancak bugün klinikte halen tanı için Petersen kriterleri esas alınmaktadır (Bakar, 2002).

2.3. Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

HKB hastaları AH'ye dönüşebileceği gibi diğer tip demanslara da dönüşebilir. Hatta bazı hastaların bilişsel işlevlerinin normal yaşlılık sınırlarına geldiği de oldukça rastlanan bir durumdur. Ancak amnestik HKB tablosuna sahip olguların birçoğu ilerleyen yıllarda AH'ye dönüşüm göstermişlerdir (Chertkow, 2002). Bu nedenle birçok görüş, amnestik HKB'nin çok erken dönem AH olabileceğini ileri sürmüştür.

Dubois (2000), öznel ve nesnel bellek yakınması bulunan birçok kişinin farklı patolojilere sahip olabileceklerini ifade etmiştir. Bellek yakınmaları birçok nedenden ortaya çıkmış olabilir ve bu hastaların ileride farklı nörodejeneratif tablolar göstermesine, demansın farklı türlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu sebeple HKB heterojen bir etiyojolojiye sahiptir ve spesifik bir tanı konulmasını ve ona uygun tedavi uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Demansın türlerinin kliniğinin ayırt edildiği gibi HKB'nin neyi öngördüğü de iyi irdelenmelidir.

Petersen ve ark. (2001) belirlediği alt tiplerden, "Amnestik HKB"nin, tamamen klinik demans olarak AH'nin ortaya çıkmasından çok önce, AH'nin fark edilmesini sağlayacağı düşünülmektedir (Dubois, 2000; Dubois ve Albert, 2004). Geliştirilmiş bellek testleri, nöropsikolojik değerlendirme, nörogörüntüleme ve biyobelirteçler ile demans tanısı konmadan önce AH, beyinde işlemeye başlar. Özellikle epizodik bellek için önemli mediyal temporal (hipokampus, parahipokampal girus ve enthorinal korteks) nöropatolojiler öncelikli görülür. Bu nedenle, yapılacak detaylı bellek testleri sayesinde AH pre-demans evresinde iken diğer bellek bozukluklarından ayırt edilebilir.

Serbest hatırlama, kayıtlama, depolama gibi işlevlerin çeşitli nedenlerle bozulması birçok hastalıkta görülebilir. Fakat, bir hastanın amnestik sendroma sahip olduğu ancak bilginin kayıtladığının bilindiği ve tanıma, ipucu gibi kolaylaştırıcılara rağmen hatırlanamadığı zaman anlaşılır. Kolaylaştırıcılara rağmen toplam hatırlama sayısının yeterli olmaması AH için belirleyicidir. Bu tarz bellek bozulmalarına "hipokampal amnestik sendrom" denmekte ve benzer tablo erken evre Alzheimer hastalarında da görülmektedir (Dubois ve Albert, 2004). Nörogörüntüleme sonuçları da amnestik HKB ve erken evre Alzheimer hastalarının benzer mediyal temporal atrofiye sahip olduklarını göstermiştir.

Sonuç olarak nöropsikolojik değerlendirme, yapısal/fonksiyonel görüntüleme ve çeşitli biyobelirteçlerin sayesinde amnestik HKB, günümüzde artık AH'nin predemans evresi olarak yer almakta ve "Prodromal AH" olarak anılmaktadır. Bu sayede klinisyenler hastalığa dönüşmede en yüksek riske sahip HKB grubu olarak Prodromal AH'yi çok erken dönemde yakalayabileceklerdir.

2.4. HKB ve AH Tanısında Kullanılan Biyobelirteçler

2.4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Görüntüleme teknikleri yaygın olarak AH patolojisini vasküler enfarkt, tümör, hidrosefali, MS gibi diğer nörolojik rahatsızlıklardan ayırt etmek için kullanılmaktadır. Manyetik rezonans (MR) görüntülerinde fark edilecek atrofiler nörodejeneratif hastalıkların tanısında bilgi sağlar.

Literatür çalışmaları henüz demansif klinik belirtilerin ortaya çıkmadığı HKB hastalarında beyinde volümetrik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. AH öncesinde beyindeki ilk değişiklik entorhinal kortekste (ERC) başlamaktadır (Du ve ark., 2001; de Toledo-Morrell ve ark., 2004; Clifford ve Jack, 2011). Daha sonrasında hipokampus, parahipokampal girus atrofileri ile devam eden mediyal temporal ve temporal-pariyetal lob dejenerasyonları görülür (Clifford ve Jack, 2011; Sperling ve ark., 2011). HKB hastaları, normal yaşlılara göre küçülmüş ancak Alzheimer hastalarına göre daha iyi ERC ve hipokampus volümlerine sahiptirler. Ancak yapılan çalışmalarda, ERC (özellikle sağ) volümlerinin hipokampüse göre AH'ye dönüşümü daha yüksek oranda öngördüğü belirtilmiştir (de Toledo-Morrell ve ark., 2004). Ayrıca, sadece HKB'nin AH'ye dönüşümünü değil, normal yaşlanmadan HKB gelişme ihtimalini de öngörmektedir.

Son zamanlara korteks kalınlığının ve gri madde konsantrasyonlarının ölçülmesi de HKB tanısında önem kazanmıştır (Clifford ve Jack, 2011). Desikan ve ark.'nın (2009) HKB ve Walhovd ve ark.'nın (2010) AH hastaları ile ilgili çalışmalarında korteks kalınlığı, ERC ve hipokampus volümlerinin ölçümleri sırasıyla %90, %82 sensitivite ve %91, %93 spesifite göstermiştir. Sonuç olarak, yapısal görüntülemenin doğruluk oranı şu an için %80 düzeyindedir; erken evrelerde %10 civarında görülen atrofiler ileri evrelerde %30 ve üzeri seviyelere ulaşmaktadır (Minati ve ark., 2009).

Nöral canlılığın ve yoğunluğun ölçülmesi için 1H-MR (*hidrojen 1 manyetik rezonans spektroskopisi*) ve AH'de öncelikli etkilenen beyin bölgelerindeki aksonal yoğunluğun ölçüldüğü DTG (*difüzyon tensör görüntüleme*) henüz yaygın olmamakla birlikte AH tanısında kullanılan diğer beyin görüntüleme teknikleridir (Kantarci ve ark., 2005). Ancak öngörülerin sağlamlığı açısından diğer biyobelirteçler ile birlikte uygulanması gerekir (Fayed, 2012).

2.4.2 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

AH inceleme teknikleri içinde lokal serebral glikoz metabolizması ve FDG, 20 senedir standart prosedür olarak kullanılmaktadır. Özellikle neokortikal assosiyasyon alanlarında (posterior singulat, temporal-paryetal, ve frontal multimodal assosiyasyon) serebral glikoz metabolizmasında ciddi bir azalmanın görülmesi HKB hastalarında hızlı ilerleyecek demansın göstergesi olabilir (Herholz, 2003). Beynin hangi bölgesinde glikoz metabolizmasının azaldığı o bölgedeki sinaptik bozulmayı ve nöronal dejenerasyonu işaret eder. Metabolizma değişikliklerinin görüldüğü ilk alanlar, temporal-pariyetal assosiyasyon korteksi ve angular girustur. Bu bölgelerde başlayan metabolik değişikliği olan HKB hastaları, prodromal AH olarak %83 sensitivite ve %93 spesifite ile yordanmıştır (Herholz, 2003). Aynı hastaların Mini Mental Durum Testi (MMDT) skorları 24 ve üzerinde belirlenmiş ve ileri nöropsikolojik değerlendirme istenmiştir. Bu hastalar, ilerleyen yıllarda takip edildiklerinde %60-70 orta/ileri metabolik azalma göstermiş ve iki yıl içinde MMDT skorlarının üç puan ve üzerinde azaldığı tespit edilmiştir (Herholz, 2003). HKB-AH ayrımında ise FDG-PET %93 sensitivite ve %93 spesifiteye sahiptir.

2.4.3 Pittsburgh Compound-B pozitron emisyon tomografisi (PIB-PET)

Herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmadan on yıllar önce amiloid beta (A β) birikimleri AH patogenezi oluşturmaya başlar. Bu birikimler, AH patogenezi biyokimyasal, histolojik ve klinik değişiklikler açısından önemlidir (Quigley, 2010). PIB-PET, ekstrasellüler ve intravasküler fibrillar A β birikimlerini yansıtmaktadır. Böylece son 5 yıldır MR görüntüleme ve FDG-PET ile birlikte değerlendirilmektedir.

In vivo PIB dağılımları, A β plaklarının nöropatolojik dağılımını göstermede kullanılmaktadır. A β plakları henüz klinik ortaya çıkmadan on yıllar önce beyinde oluşmaya başlayabilir. Bu nedenle normal yaşlanma ve erken dönem demans tanısını yapmak güçtür. Ancak yine de A β , AH'ye ilerleme riski taşıyan HKB hastalarını yordamada güçlü bir belirteçtir. Çünkü her ne kadar normal yaşlanmada da A β birikimleri görülse de HKB hastaları, PIB bağlanmasında AH-tipi bir tutulum göstermektedir (Quigley, 2010).

2-yıllık boylamsal bir çalışmada, PIB tutulumunun stabil olduğu, kliniğin erken evrelerinde plato şeklini aldığı bildirilmiştir (Engler ve ark., 2006). Başka bir çalışmada serebral atrofi grupları arasında belirgin olarak azalma gösterirken (Atrofi: AH>HKB>Normal

Yaşlılık), PIB değerlerinde 1 yıl boyunca bir değişiklik bulunamamıştır (Jack ve ark., 2009). Ayrıca klinik ve bilişsel azalmanın FDG-PET ile ilişkili olduğu; fakat, PIB ile bağlantı göstermediği belirtilmiştir (Engler ve ark., 2006). Buradan, bilişsel işlevsellikteki bozulmanın direkt olarak A β plakları ile bağlantısı olmadığı ancak AH nörodejenerasyonunda birlikte etkili oldukları sonucuna varılmıştır (Engler ve ark., 2006; Jack ve ark., 2009). Çünkü amnestik HKB olanlar non-amnestik HKB hastalarına göre yüksek oranda PIB+ gösterirler ve PIB tutulumundaki artış bellek şikâyetleri ile ilişkilidir (Quigley, 2010). PIB artışı, hipokampal volüm kaybı ve bellek işlevlerinde bozulma dikkate alındığında; A β tarafından indüklenen hipokampal atrofisinin ve glikoz metabolizmasının azalmasının bellek işlevlerinin bozulmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

2.4.4 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve Plazma Biyobelirteçleri

Alzheimer'ın klinik belirtileri görülmeden 20-30 sene öncesinde beyinde dejenerasyon başlamıştır (Blennow ve Hampel, 2003). Fakat, dejenerasyonun değerlendirilmesi ancak klinik ortaya çıktıktan sonra yapılmaktadır. Bu anlamda, günümüzde kullanılan BOS belirteçleri: A β 42, Total tau (T-tau), ve Phospho-tau (P-tau) dur.

BOS içindeki tau proteini nöronal hasar ve dejenarasyonun yoğunluğu hakkında bilgi verir (Blennow ve Hampel, 2003; Blennow, 2004). Ancak t-tau stroke ve CJD hastalarında da oldukça fazla görülür. Bu sebeple tek başına AH tanısında yeterli değildir. Yine de HKB ve AH ayırımında %81 sensitivite ve %91 spesifite ile sonuç verir (Blennow, 2004).

P-tau ise Alzheimer beyni içindeki nörofibriler yumakları yansıtır. Bu belirteç diğer nörolojik hastalıklarda çok görülmemesi sebebiyle daha çok AH'ye özgü bir belirteç olarak %81 sensitivite ve %91 spesifiteye sahiptir.

A β birikimleri ise HKB ve AH arasında çok fazla örtüşme göstermektedir. Ancak BOS içindeki A β 42'nin A β 40'a oranla daha hızlı topaklaştığı görülmüştür (Blennow, 2004). BOS içinde azalmış A β 42'nin, A β 'nin plaklar içinde birikmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Belirteç olarak A β 42, %86 sensitivite ve %89 spesifiteye sahiptir. A β metabolizmasını ve plak patolojisini anlamak için PIB-PET ve BOS A β 42'nin kombine bakılması tamamlayıcı bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, PIB+ hastaların A β 42 değerleri daha düşük iken, PIB- olanların normal BOS A β 42 değerleri gösterdiği saptanmıştır (Blennow ve ark., 2007).

Bu belirteçlerin kombine kullanımı sensitivite ve spesifite oranlarını arttırarak daha güvenilir bilgi sağlamaktadır. T-tau ve A β 42: %89 sensitivite ve %90 spesifite; p-tau ve A β 42: %86 sensitivite, %97 spesifite; t-tau ve p-tau ise: %96 sensitivite ve %100 spesifite göstermektedir (Blennow, 2004). Düşük A β ile birlikte yüksek t- veya p-tau görüldüğü durumlarda AH'nin tanımlanması %80 üzeri sensitivite ve spesifite ile yapılabilmektedir (Blennow et al., 2010).

BOS belirteçleri sadece diagnostik bilgi sağlarken hastalığın seyri ile ilgili fikir vermemektedir. Çünkü BOS içindeki A β 42 ve tau birikimleri zaman içinde fazla artış göstermemektedir (Blennow ve ark., 2007). Erken evre AH ve ilerlemiş olguların BOS tau ve A β 42 değerleri farklılık göstermemektedir. Fakat, HKB olgularının AH ve non-AH olarak ayrılması %90 sensitivite ve %100 spesifite ile sağlanabilir (Blennow, 2004). BOS içinde yüksek t-tau ve düşük A β 42 olan olguların %90'ı AH dönüşüm gösterirken sadece %10 'u stabil HKB olgusu olarak kalmıştır. Bu sebeple HKB aşamasında prodromal AH mi, yoksa durağan HKB mi ayırt etmede önemli bir belirteçlerdir.

2.4.5 Genetik Belirteçler

Alzheimer olgularının sadece %5'i, 65 yaş öncesinde ortaya çıkar. Bu erken başlangıçlı AH'ye üç farklı genin neden olduğu düşünülmektedir (Bertram, 2008). Ancak heterojen bir hastalık olan AH, basit ya da tek bir kalıtım özelliği göstermez. Nadiren, otozomal dominant familyal öykülerde A β peptit üretiminden sorumlu üç gende: amiloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN 2) meydana gelen mutasyonlar neden olur. Üç farklı kromozomdaki üç farklı gen de aynı biyokimyasal yolağı paylaşırlar (Bertram, 2008). Mutasyonların sebep olduğu bozulmuş A β üretimi nedeniyle A β 42 aşırı birikimi nöronal hücre ölümüne ve demansa neden olmaktadır.

Geç başlangıçlı AH, kalıtsal özelliklidir; ancak genetik olarak henüz yeterince tanımlanamamıştır (Bertram ve Tanzi, 2008). En iyi bilinen risk faktörü APOE ϵ 4 allelindeki polimorfizmdir. Populasyon içinde APOE ϵ 4 alleli AH riskini büyük oranda arttırırken, ϵ 2 allelinin ise koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.5. Hafif Kognitif Bozukluğun Günümüzdeki Önemi

AH'nin predemans evresinde HKB, yılda %10-15 AH'ye dönüşme oranı ile doğru ve erken bir terapötik müdahale için fırsat sağlayacaktır (Petersen, 1999). Bu nedenle patolojik bulguların ortaya çıkışı ve klinik belirtilerin görülmesi arasında bağlantı kurulmasına ihtiyaç vardır (Sperling ve ark., 2011).

Sağlıklı yaşlıların içinde bilişsel bozulma gösterecek olası Alzheimer hastalarının erken evrede saptanması pratik açıdan son derece önemlidir. Oldukça erken dönemde bu olguları tanımlamak hasta ve yakınları için prognostik bilgiler vereceği gibi, gelecekte hastalıkla başa çıkma yöntemleri ile ilgili de yardımcı olacaktır. Ayrıca, çok erken dönemde AH tanısının konulması ilaçların en etkili oldukları zamanda alınmasını sağlayarak, hastalığın seyrini yavaşlatacak ve masrafların azalmasına yardımcı olacaktır (Dauwels, Vialatte and Cichocki, 2010). AH'nin başlangıç süresindeki birkaç senelik gecikme önümüzdeki 50 yıl içinde oluşacak AH olgu sayısının ciddi oranda azalmasını sağlayacaktır (Bertram ve Tanzi, 2008).

Yapılan çalışmalar 2050 yılında ABD'de 13.5 milyondan fazla insanın AH olacağını öngörmektedir. Ancak erken yapılacak müdahaleler ile AH başlangıcını geciktirmek, bu sayının %57 oranında azalmasını sağlayacaktır. Ayrıca, bir hasta için yapılan sağlık harcamalarını 627 milyon dolardan 344 milyon dolara geriletecektir (Sperling ve ark., 2011). Bilindiği üzere, 65 yaş üstü bireylerin Alzheimer hastası olma riski %10.5'dir. Yapılan istatistiksel analizler, geliştirilecek belirteçler ile patofizyolojik sürecin izlenmesi ve seyri yavaşlatan tedavi yöntemleri ile riskin %5.7 oranına düşeceğini göstermektedir.

Yarattığı maddi yıkım ve ilerleyen yıllardaki artan risk oranı göz önüne alınarak erken dönemde bu hastalığın saptanması için kan analizleri, BOS incelemesi, beyin görüntüleme teknikleri gibi biyobelirteçlerin kombine uygulanması gerekmektedir. Ancak bu yöntemlerin birçoğu uygulaması zor ve oldukça masraflı yöntemlerdir. Hastalığın saptanmasını, sürecinin takip edilmesini sağlayacak, gerektiği takdirde taşınabilir olabilecek, kolay uygulanan ve ucuz bir yöntem olarak elektrofizyoloji bu alanda önemli bir biyobelirteç adaydır. Diğer belirteçlerle kombine kullanımı sayesinde hastalığın erken tanısını sağlaması öngörülmektedir.

Her ne kadar biyobelirteçler kadar dikkate alınmasa da nöropsikolojik değerlendirme de değişen elektrofizyolojik dinamiklerin altında yatan işlevsel bozulmaları göstermek adına son derece önemlidir.

2.6. Hafif Kognitif Bozukluk'un Nöropsikolojik Değerlendirmesi

2.6.1. Bellek

Demansın türlerinde, belleğin farklı süreçlerinde bozulmalar görülebilir. Ancak, erken dönem AH olgularında epizodik belleğin öncelikli etkilendiği görülür. Öğrenme ve bellek süreçlerinin içinde yer alan bazı bilgi işleme süreçleri hastalık seyri ile bozulmakta ve yeni bilgilerin edinilememesi, eski bilgilerin geri çağırılmaması gibi sorunlarla unutkanlık şikayetlerine neden olmaktadır.

HKB hastalarının bellek durumları değerlendirildiğinde, eski hatıraların hatırlanmasının henüz korunduğu, ancak yakın geçmişe dair yeni hatıraların oluşturulmasında sorun yaşandığı gözlenmektedir (Petersen ve ark., 1999). Başlangıçta entorinal korteks ve hipokampüste meydana gelen volüm kayıplarının yeni bilgi kodlanmasını ve edinilen bilgilerin uzun süreli bellekte depolanmasını engellediği düşünülmektedir (Squire ve Alvez, 1995). Buna paralel olarak kelime listesi gibi bellek testlerinde aHKB hastaları, yaş grupları içinde normalden düşük performans göstermektedirler.

Yapılan bazı çalışmalarda, amnestik HKB (aHKB) olgularının genel olarak, yeni bilgi depolama ve semantik kümeleme becerilerinin zayıflamasıyla eski ve yeni bilgileri birleştirme ve anlamlandırmada sorun yaşadıkları gösterilmiştir (Price ve ark., 2010). Epizodik bellek deposunun, önceden var olan bilgilerin yeni bilgilerle eşleştirilerek anlamlandırılmasını ve önceki bilgi yapılarıyla eşleştirilip uygun bir yerde depolanmasını sağlaması ile yeni bilgi geriye dönüp tekrar hatırlanabilir. Ancak semantik kümeleme ve dikkat süreçlerindeki bozulmalar bilginin uygun şekilde depolanmamasına ve bu nedenle akılda tutulamamasına neden olmaktadır.

Öğrenme sırasında kullanılan stratejik depolama süreçleri doğrudan çalışan bellek ile ilişkilidir (Price ve ark., 2010). Semantik kümeleme daha etkili depolama ve geri çağırma

sağlarken, seri halinde kümeleme (sırasıyla akılda tutma) pasif öğrenmeye böylece zayıf bellek performansına neden olmaktadır. Bu sebeple bilginin depolanması sırasında oluşan sorunlar yeni bilgilerin edinilmesini engellemektedir. aHKB’de azalan semantik kümeleme becerisi, testlerde kullanılan semantik ipucu yöntemiyle geri çağırışını kolaylaştırmış ve HKB hastalarının bilgi depolama da daha başarılı olmasını sağlamıştır (Ribeiro, Guerreiro, de Mendonça, 2007). Ancak dikkat süreçlerinde ve çalışan bellekte de meydana gelen işlev kayıpları, bellek bozulmalarının yanı sıra bilgi depolanmasını zorlaştırmaktadır.

2.6.2.Dikkat ve Yürütücü İşlevler

Bilişsel süreçler genel olarak incelendiğinde, HKB’de bellekten sonra ikincil olarak dikkat ve yürütücü işlevlerin bozulduğu görülmektedir (Negash ve ark., 2008). Mediyal temporal bölgelerdeki dejenerasyon, yakın ilişkili olduğu dikkat süreçleriyle alakalı prefrontal bölge ağlarını da etkilemektedir (Negash ve ark., 2008). Hedef değiştirme içeren görev ve/veya işlemlerde birinden diğerine geçebilme becerisi ve bölünmüş dikkat becerileri prefrontal etkilenme ile zayıflar. Sonuç olarak, aHKB hastaları, normale göre, dikkat yönünü değiştirme, dikkati bölme ve epizodik bellekle görülen çoklu alan bozulmaları gösterirler (Price ve ark., 2010).

Dikkatin farklı görevler ve/veya uyaranlar üzerinde aynı anda bölünmesi HKB’de etkilenen dikkat bozukluklarından (Perry ve Hodges, 1999). Dikkati bölmede zorluk yaşayan hastaların cevap sayılarında azalma ile yanıt sürelerinde uzama gözlemlenir. Yine prefrontal ağ etkilenmelerine bağlı ortaya çıkan cevap inhibisyonunda da fark edilir bozulmalar gözlenir. Dikkat yönünü değiştirmede sorunlar yaşanması hata sayısındaki artış ve yanıt süresinde uzama ile saptanmaktadır. Yürütücü işlevlerden, semantik akıcılıkta da sıklıkla daralma görülür. Mediyal temporal bölgelerdeki etkilenme ile beraber bir kategori altında kelime üretme becerilerinde azalma ile beraber sıkça aynı kelimeyi tekrar etme (perseverasyon) görülür.

2.6.3. Diğer Bilişsel İşlevler

Hastalığın ilerleyen aşamalarında öncelikli olarak yürütücü işlevler etkilenirken, daha sonrasında frontal ve pariyetal (dil becerileri, praksi, yön bulma vs.) beceriler bozulur. Semantik bellekteki bozulmalar (objelerin adlandırılması) ve sözel akıcılıkta meydana gelen daralmalar erken dönem lisan etkilenmeleridir. Belirgin lisan bozulmaları ancak orta-ileri evre

AH hastalarında görülmektedir (Bayles, 1991). Ayrıca, hastalık süresi ile bilginin edinildiği çevreye odaklanma da azalmaktadır (Wegensin ve ark., 2002). Bilginin edinildiği çevrenin zamansal (temporal), uzaysal (spatial) ve algısal içeriğini daha az hatırlarlar. Bu sebeple, itemlerin eski/yeni ayrımını yapabilirken, anımsama da sorunlar yaşanır. Kaynağın hatırlanamaması; bir şeyi söylerken tekrarlama şeklinde görülebilir. Bu tarz durumların görülmesi frontal etkilenmenin başladığını işaret eder (Wegensin ve ark., 2002). Dil alanlarının etkilenmesi ile spontane konuşmada bozulmalar, başkalarının konuştuklarını anlamada sorunlar başlar. Erken dönemde bu zorluklar ancak cümlelerin çok karışık olması ya da karışık cümlelerin üretilmesinde görülebilir.

Pariyetal bölge etkilenmeleri ile ortaya çıkan sorunlar, frontal bozulmalardan daha erken görülebilmektedir. Görsel-uzamsal becerilerde, zamansal-mekansal oryantasyonlarda bozulmalar ortaya çıkabilir. Görsel sistemdeki bozulmaların primer görsel alanlardan önce asosiyasyon korteksinde görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (Mendez ve ark., 1990).

Şekil çizme, kopyalama gibi yapılandırma becerilerinde görülen bozulmalar AH kliniğinde oldukça sık görülür. Bu bozulmalar görsel etkilenmelerin yanı sıra, motor praksi, tasarım becerisi, yürütücü işlevler ve bunların kombinasyonundan da etkilenmektedir. Şekillerde meydana gelen eksiklikler sol posterior hemisfer, şeklin parçalar halinde çizilmesi ise sağ posterior etkilenmeleri işaret etmektedir (Mendez ve ark., 2002). Bunun yanı sıra, derinlik algısında azalma, görsel bellek, görsel betimleme ve hareket algısında da bozulmalar erken dönemlerde görülebilmektedir. Vizyospasyal becerilerin işlemlendiği pariyetal bölgelerdeki metabolizmal sorunların ve serebral kan akışındaki azalmanın bu becerileri etkilediği düşünülmektedir.

Ne yazık ki, yapılan nöropsikolojik testleri etkileyen birçok faktör vardır: eğitim, kültürel geçmiş vs. Ayrıca, uygulanan testler, incelenen işlevler açısından çakışmaktadır. Nöropsikolojik testlerin tek başına bir belirleyici olamayacağı aşikar olup; diğer yöntemlerle kombine kullanımı iyi sonuçlar vermektedir. aHKB-çoklu alanın, aHKB-tek alan olgularına göre daha hızlı AH'ye dönüşüm gösterdiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Negash ve ark., 2008). Bu nedenle, gecikmiş hatırlama, öğrenme, dikkat, yürütücü işlevler ve vizyospasyal becerileri ölçen testlerin yer aldığı bir batarya hastalık tanılarını için klinik değerlendirme öncesi güçlü bir bilgi verecektir.

2.6.4. Psikolojik Bozukluklar

Demansın erken döneminde hastaların %20 ile %50 arasında depresyon görülür (Minati ve ark., 2009). 1953 AH hastası ve 2093 sağlıklı akraba ile yapılan bir çalışmada depresyonun AH için risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu sebeple AH hastalarında görülen demans sıklığı her iki hastalıkta ortak bir nörobiyolojik temeli işaret etmektedir (Modrego ve Ferrández, 2004). HKB hastaları ile yapılan bir başka çalışmada ise depresyonu olan hastaların AH'ye dönüşüm gösterdiği ancak depresyonun daha hızlı bilişsel bozulmayla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yine de işlevselliği olumsuz etkilemesi sebebiyle hastanın yaşam kalitesini ve hasta bakımını üstlenen kişinin psikolojik durumunu etkilemektedir.

Depresyondan sonra en çok görülen psikolojik sorunlar, ajitasyon, anksiyete, iritabilite ve apatidir (Mega ve ark., 1996). Hastalık ilerledikçe sosyal izolasyon, agresyon gibi daha ağır psikiyatrik rahatsızlıklara dönüşebilir (Mega ve ark., 1996). İleri evre AH hastalarında ortaya çıkan halüsinasyonlar, delüzyonlar, ve diğer psikiyatrik bozukluklar HKB aşamasında belirgin değildir. Ancak, uyku bozukluğu HKB'de sıkça görülür. Uyku düzensizliklerinin ve bozukluklarının asetilkolin üzerine etkisi ile bellek ve yürütücü işlev bozulmalarını tetiklediği düşünülmektedir (Cole ve Richard, 2005).

2.7. Elektroensefalografi

Elektroensefalografi (EEG), beynin elektriksel aktivitesinin, kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlardan alınan postsinaptik potansiyellerle ölçüldüğü, zamansal çözünürlüğü yüksek bir elektrofizyolojik yöntemdir. Alınan elektriksel aktivite, korteksin 5. ve 6. katmanlarında yer alan piramidal nöronların postsinaptik potansiyelleri sonucu ekstraselüler alanda iyonların yer değiştirmesidir (Ergen, 2008).

İlk defa 1929'da Berger'in insanda EEG kaydı alması ile beyin araştırmalarındaki yerini almıştır (Ergen, 2008). Günümüzde ise zamansal çözünürlüğü ve girişimsel olmayan tekniği ile bilişsel bir görev sırasında beyindeki kortikal aktiviteyi izleme olanağı sağlaması açısından önemini korumaktadır. EEG'de çocukluk döneminden, erişkinliğe ve yaşlılığa dair pek çok çalışma yer almaktadır. Yaşlılıkla beraber EEG kayıtlarında, yaygın yavaşlamış elektriksel aktivite ile beyin sapı, duyuşsal alanlar ve kognitif asosiyasyon alanlarında sinyal

işleme hızında yavaşlama görülmektedir (Dustman, 1990). Bir diğer bulgu ise inhibisyon gücünde görülen azalmadır. Genç yaştaki bireylerin EEG kayıtlarına oranla yaşlılarda kayıt alanlarındaki aktivite daha homojen ve uyaran yoğunluğundaki değişikliklere karşı genlik değerleri daha duyarlıdır (Dustman, 1990).

Eksternal bir uyarı verilerek spesifik bir duyuş/bilişsel yolda meydana gelen elektriksel potansiyellerin kaydedildiği “Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP)” klinikte kognitif süreçlerin araştırılmasında kullanılan potansiyellerdir. Enformasyon sürecinin evrelerini yansıttığı düşünüldüğünde kognisyonda bozulma gösterilen hastalıkların araştırılmasında sıkça kullanılmaya başlanmıştır (Topaktaş, 2002).

2.7.1. Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP)

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP), beyindeki bilgi akışının izlenmesini sağlayan en bilgi verici yöntemlerden birisidir. OİP’leri kapsayan voltaj değişiklikleri, duyuşal bilginin alınmasını ve işlenmesini yansıttığı kadar seçici dikkat, bellek güncelleme, semantik bilgiyi anlama ve diğer bilişsel aktiviteleri içeren yüksek kortikal işlevleri de yansıtır (Duncan ve ark., 2009).

OİP’ler temelde üç parametreye göre isimlendirilmektedirler: pozitif/negatif polarite (genlik), zamanlama (latans) ve topografik dağılım. OİP adlandırılırken, pozitif potansiyele sahip ise “P”, negatif potansiyele sahip ise “N” harfi kullanılır. Yanıtın ortaya çıkmasına kadar geçen süre (latans) ise potansiyelin milisaniye cinsinden adlandırılmasını sağlar (örneğin; N200, P300 vs.). Latans, bilginin işlenmesi için geçen süreyi milisaniye cinsinden gösterirken; genlik, o yanıtın altındaki nöral popülasyona katılan nöron sayısı ve/veya senkronizasyonun artması veya azalması anlamına gelir (Duncan ve ark., 2009). Erken zamanlarda ortaya çıkan yanıtlar daha çok duyuşal bileşenli uyarılarda ortaya çıkarken, geç latanslı potansiyeller daha kompleks olarak işlenen kognitif becerileri yansıtır (Duncan ve ark., 2009).

Genel olarak bilgi işleme süreçleriyle ilişkili işitsel ayırım, duyu keskinliği, beklenti ve semantik işleme gibi değişkenlere hassas potansiyellerdir. Bu bileşenlerde meydana gelen sapmalar, beyindeki işlevsel bozuklukların temelini ve yerini anlamada bilgi sağlamaktadır (Duncan ve ark., 2009). Kognitif bileşenlerde yer alan nöral jeneratörlerin genlik, latans ve/veya topografik yerleşiminde meydana gelecek anormallikler, hastalıklar açısından

diagnostik bilgi sağlayabilir. Erken dönem AH tanısında, özellikle çalışma belleği ve dikkat süreçleri ile ortaya çıkan P300 genlik ve latans değerleri araştırılmaktadır.

2.7.2. P300

İlk defa 1965 yılında Sutton ve ark. tarafından tanımlanan P300, genellikle 300 milisaniye (ms.) ve sonrasında görülen (250- 500 ms arası değişkenliğe sahip), genlik değeri 5 μ V ile 20 μ V arasında değişen pozitif polariteye sahip olan dalgadır (Polich ve ark., 1986; Polich, 1997; Polich, 2007; Duncan ve ark., 2009). Dikkat uyarana verildiğinde, bir uyarı diğerinden ayırt etme gibi görevler içeren deneysel koşullarda ortaya çıkan P300, genellikle santral-pariyetal bölgelerde orta hat üzerinde maksimum genlik değerlerine sahiptir (Polich ve Kok, 1995; Topaktaş, 2002; Duncan ve ark., 2009).

2.7.2.1. P300 Potansiyelinin Elde Edilmesi

P300, uyarıyı birbirinden ayırt etme gibi göreve bağlı durumlarda ortaya çıkar. Bu sebeple “seyrek uyarı paradigması (oddball)” (SUP) P300 yanıtını kayıtlamayı sağlayan en uygun paradigmadır (Polich, 2007; Duncan ve ark., 2009). Standart (hedef dışı) ve seyrek (hedef) uyarıların yer aldığı SUP sırasında katılımcılardan akıldan sayarak veya bir butona basarak uyarıyı ayırt etmeleri istenir. Daha az maruz kalınan seyrek uyarılara verilen P300 yanıtı, uyarı sonrasında ayırt etme gerçekleşip, seyrek uyarı kategorize edilebilirse kayıtlanır. Eğer gelen uyarı yok sayılır ya da yeteri kadar dikkate alınmaz ise P300 yanıtı oluşmaz (Duncan ve ark., 2009).

P300 önemli kognitif süreçleri yansıtan, özellikle çalışma belleği ve dikkat süreçlerindeki işlevsel değişikliklerde bir yanıt olarak hipokampus, superior temporal sulkus, ventrolateral prefrontal korteks ve intraparietal sulkus ile jeneralizedir (Topaktaş, 2002). Temporoparietal bölgelerde meydana gelecek hasarlarda P300 yanıtında azalma görülür. SUP altında değerlendirilen P300 yanıtlarının genlik ve latans değerleri işlevsel mekanizmaları inceleme açısından en sık kullanılan parametrelerdir.

2.7.2.2. P300 Genlik

P300 genliği, uyarın 6ncesi baz hattı (baseline) ve uyarın sonrası belirli bir zaman aralığında ortaya 7ıkan en pozitif voltaj farkını ifade eder (Polich ve Kok, 1995; Polich, 2007). Genlik değerini hesaplarırken, modaliteye, görev koşullarına, yaş ve 6rneklem gruplarına g6re zaman pencereleri kullanılabilir (Polich, 2007). 6rneğin işitsel uyarana yanıt 250-500 ms aralığında g6r6l6rken, g6rsel uyarınlar i7in 300-600 ms zaman penceresini esas almak daha uygun olacaktır (Polich, 1997). Mikrovolt (μV) cinsinden ifade edilen genlik değerı, işitsel uyarınlarda, g6rsel uyarınlara g6re daha d6ř6k g6zlenir.

Uyarının zihinsel modeli g6ncellenirken 7alışma belleğine ihtiya7 duyulur. Uyarını işleme sırasında devreye giren dikkat becerileri, bellek performansı ile ilişkilidir. Kısa s6re i7inde maruz kalınan bir uyarının bellekte saklanması ve bir sonraki denemede bellekte tutulan ile karşılaştırılıp kategorize edilmesi genlik değerini etkiler (Polich ve Herbst, 2000). B6ylece, bilginin işlem derecesi ve kalitesine g6re genlikte değişiklikler g6zlenir. Seyrek uyarının gelme olasılığının d6ř6k olduğu durumlarda, P300 genliğinde artış izlenir; ancak, uyarın sırasına bağlı oluşan beklenti durumunda P300 genliğinde azalma g6r6l6r (Duncan ve ark., 2009). Uyarınlar arası s6renin (ISI) kısa olması, oluşan P300 potansiyelinin d6ř6k genlikli olmasına neden olur. Altı saniyeden uzun ISI durumunda, uyarın olasılığının etkisi b6y6k 6l76de d6şmektedir.

Bunun yanı sıra, seyrek uyarınları akıldan sayma gibi ikinci bir kognitif görev eklendiğinde, dikkatin yoğunlaşacağı iki farklı görev altında P300 kayıtlaması yapılır. G6revin zorluğunun artmasıyla birlikte P300 genlik değerlerinde artış g6zlemlenir (Isreal ve ark. 1980). Ayrıca SUP sırasında, hedef uyarına verilen P300 yanıtı yoğun dikkat sayesinde standart uyarınlarla oranla daha y6ksek genlikli olarak 6l76mlenir (Polich, 2007; Duncan ve ark., 2009).

2.7.2.3. P300 Latans

Belirli bir zaman penceresi i7inde, uyarının başlangıcından maksimum genlik değerine ulaşana kadar ge7en zaman, P300 latansını ifade eder (Polich, 2007). Kognisyon yeteneği ve hafıza kapasitesini yansıtan latans; yanıt se7iminden ve davranışsal tepki s6resinden bağımsız, uyarını sınıflandırma hızına bağlı olarak değişir (Polich ve Herbst,

2000). Nöral aktivitenin zamansal ölçümü olarak latans, yanıt oluşturmada önce gereken süreyi yansıtır. Uyarının ayırt edilmesinin zor olduğu görevlerde, latans süresi daha uzundur. Frontal bölgelerde daha kısa latans değerlerine karşılık pariyetal bölgelerde daha uzun latans değerleri görülür (Duncan ve ark., 2009).

Dikkat ile ilişkili testlerin yer aldığı nöropsikolojik değerlendirmeler ile latans süreleri arasında korelasyon bulunmuştur. Kısa süreli belleğin ve dikkatin değerlendirildiği sayı menzili testi ile P300 latansı korelasyon göstermektedir (Walhovd ve Fjell, 2002).

2.7.3. Klinik Uygulamada P300

Yukarıda bahsedildiği gibi kognitif süreçlere ilişkin bilgi sağlayan OİP yanıtları klinikte demans tanısı ile ilgili araştırmalarda sıkça kullanılmaktadır. Ancak hastalık sürecinde bozulan süreçleri anlamak için normal yaşlanma ile görülen değişikliklerin de iyi anlaşılması gerekir (Pfefferbaum ve ark., 1980).

2.7.3.1. Normal Yaşlanma

Normal yaşlanma süreci ile birlikte genel olarak P300 yanıtının latansında uzama ile genlik değerlerinde azalma gözlenmektedir (Golob, Johnson ve Starr; 2001; Ashford, 2011; Olichney ve ark., 2011; Peltz, Gratton, Fabiani, 2011). Uyarandan 150 ms sonra ortaya çıkan yanıtların latanslarında artış gözlemlenirken, 150 ms öncesinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Bu bulgular, yaşlanma ile birlikte yüksek kortikal işlevlere verilen yanıtta yavaşlama olduğunu göstermektedir (Pfefferbaum ve ark., 1980). Bunun yanı sıra, gençlerden farklı olarak P300, orta pariyetal alanlarda gücünü kaybederken, frontal bölgelerde artış gösterir (Pfefferbaum ve ark., 1980; Dustman ve ark., 1990). Frontal bölgelerde ortaya çıkan yeni bir uyarana karşısında verilen “novelty” yanıtı yaşlanma ile artış göstermektedir. Bu yanıtın baskılanmasında ise azalma izlenmektedir (Peltz, Gratton, Fabiani, 2011). Daha önce maruz kaldıkları, beklenmedik zamanda ortaya çıkan seyrek uyarana, daha önce maruz kalmamış veya görev içeriğinden farklı bir uyarana gibi yanıt vermeleri, dikkatlerinin yönünü değiştirmelerine sebep olarak frontal yanıtı arttırmaktadır. Çalışan bellekteki bilgi setlerinin akılda tutulmasını sürdürmek için dikkatin başka yöne kaydırılması yaşlılarda gençlere oranla daha sık görülmektedir (Peltz, Gratton, Fabiani, 2011).

70 yaş üzeri yaşlılarda görülen P300 latans gecikmesi, uyarının sınıflandırılmasındaki etkinin azaldığını işaret eder. Nörobiyolojik temeli incelendiğinde, kolinerjik nörotransmisyonadaki bozulmaların P300 genlik ve latans değerlerini etkilediği düşünülmektedir (Schiff ve ark., 2008; Lai ve ark., 2010).

2.7.3.2. HKB ve Demans

Olaya ilişkin potansiyeller, özellikle neokorteks içindeki piramidal hücrelerin postsinaptik ekstatör ve inhibitör membran potansiyellerini milisaniyeler içinde yansıtır. Neokorteks ve hipokampüste meydana gelen bozulmalar sebebiyle, Alzheimer Hastalığı tanısında bilişsel OİP'ler güçlü bir biyobelirteç olabilir (Olichney ve ark., 2011).

AH hastalarında normal yaşlanmanın üzerinde latans uzaması ve genlik düşüşü gözlemlenir (Golob, Johnson ve Starr, 2001; Duncan ve ark., 2009; Ashford ve ark., 2011; Olichney ve ark., 2011). Özellikle P300 latansı, normal yaşlanmadan, patolojik yaşlanma ve AH'ye geçişte meydana gelen bilişsel işlev değişikliklerinin kritik periyotlarını anlamada anlamlı bilgiler sağlayabilir (Lai ve ark., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma kesitsel bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmanın Etik Kurul Onayı 14.04.2011 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır (Bkz. EK-1). Araştırmaya katılan Hafif Kognitif Bozukluk hastalarının görüşmeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniği'nde ve Nöropsikoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya uygun bulunan gönüllü sağlıklı kontrollerin değerlendirmesi ise Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Araştırmamız Ocak 2012- Haziran 2012 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniğine unutkanlık şikayeti ile başvurmuş nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme sonucu bellek ve yürütücü işlevlerinde yaş ve eğitim normlarına göre 1.5 standart sapma bozulma bulunan Hafif Kognitif Bozukluk hastaları (n= 28) ile herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, demansiyel yakınması ya da tanısı olmayan sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubu (n= 20) yer almıştır.

Oluşturulan çalışma grupları içinde, HKB hastalarının 19'u erkek ve 9'u kadın iken; sağlıklı kontrollerin 6'sı erkek ve 14'ü kadın idi.

3.4. Uygulama

Çalışmaya katılmak için gönüllü olan katılımcılar çalışma hakkında bilgilerin yer aldığı “Gönüllü Bilgilendirme Formu” imzalamışlardır. Olgulardan alınan onam formu ise EK- 3’te sunulmuştur.

Tüm katılımcıların demografik bilgileri alınmış olup dahil edilme kriterlerine uygun olanlar çalışmada yer almıştır. Tüm hasta ve kontrollerin en az okur-yazar olmaları, Mini Mental Durum Testi skorlarının sağlıklı yaşlılar için 28-30/30, HKB hastaları için 24-28/30 olması, Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği’nin sağlıklı yaşlılar için 0/2, HKB hastaları için 0.5/2 olması dahil edilme kriterleridir.

Merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyen ilaç (benzodiazepinler vb.) kullanan, bilişsel işlevleri etkileyen herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı bulunan (epilepsi, şizofreni, bipolar bozukluk vb.) ve/veya Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skoru 12 ve üzeri olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya uygun bulunan katılımcıların çeşitli bilişsel işlevlerini değerlendirmek için Nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Bunun üzerine hem HKB hastalarının hem de sağlıklı yaşlıların EEG kayıtları alınıp, olay ilişkili potansiyelleri incelenmiştir.

Uygulamalar tüm katılımcılar için yaklaşık 3 saat sürmüştür.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1 Nöropsikolojik Değerlendirme Materyalleri

3.5.1.1 Yesavage Geriyatrik Depresyon Ölçeği

Yaşlanmayla birlikte libidoda azalma, enerjinin azalması ve uykuda bozukluklar gibi depresif semptomlar, depresyonu olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir (Kılınç ve Torun, 2011). Ayrıca yaşlıkla artan kronik hastalıklar ile birlikte motor işlevsellikte azalma ve demansın var olduğu durumlarda bilişsel işlevlerde azalmalar görülmektedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonun depresyon değerlendirmesi için farklı itemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra ölçek formatının da 60 yaş ve üzeri kişilerin anlayabileceği şekilde olması

gerekir. Çok seçenekli, sizi tanımlayan ifadeler gibi değerdendirmelerin yer aldığı ölçekler yaşı bireyler için karmaşık olabilmektedir. Bu sebeple Yesavage ve arkadaşları (1983) Geriyatrik Depresyon Ölçeği'ni (GDÖ) geliştirmekle geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapılmışlardır. 1986 yılında Scheikh & Yesavage tarafından kısa bir formu yayınlanmıştır. GDÖ, tarama testi olarak, puanlama ve uygulamasının kolay olması amacıyla tasarlanmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1997 yılında Ertan ve ark. tarafından yapılmıştır (Bkz. EK-6).

Ölçekteki maddeler; azalmış duygulanım, benlik algısında zayıflama, motivasyon zayıflığı, gelecek yerine geğmişe yönelim, bilişsel sorunlar, obsesif nitelikler ve ajitasyonu içermektedir (Ertan ve ark., 1997) . Özbildirime dayalı, 30 maddeden oluşmakta ve yanıtları sadece "evet" ya da "hayır" ifadelerini içermektedir. Depresyon lehine verilen her yanıt bir puan, diğer yanıtlar sıfır puan değerdindedir.

Bu test ile katılımcıların depresyon skorlarına bakılıp çalışmaya alınıp alınamayacaklarına karar verilmiştir.

3.5.1.2 Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Mini Mental Test (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (1975). MMT, normal nöropsikiyatrik değerdendirmelerin 30 dakikayı aşması ve bilişsel performansı ölçen testlerin çok fazla soru içermesi nedeniyle kısa bir eğitim almış hekim, psikolog veya hemşireler tarafından 10 dakika gibi bir sürede kolayca uygulanabilecek bir test olarak oluşturulmuştur (Güngen, 2002). Test poliklinik koşullarında, yatak başında; hasta ve hekim arasında herhangi bir rahatsız edici, utandırıcı bir yanı olmadan uygulanabilecek bir testtir. Uygulayıcılar arası geğerliği ve güvenilirliği sağlamak için Molloy ve Standish (1997) sorunun nasıl sorulması gerektiği, yanıt alınamadığı veya anlaşılmadığı durumlarda kaç kez tekrar edilmesi gerektiği ve yanıt için en fazla ne kadar beklenmesi gerektiği gibi maddelerin yer aldığı uygulama kurallarını içeren bir uygulama kılavuzu oluşturarak serbest kullanıma göre standardize kullanımda uygulayıcılar arası tutarlılığın daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

SMMT, pratik olarak klinikte demans ön tanısında sık kullanılır. Alınabilecek en yüksek puanın 30 olduğu testte; 10 puan zaman ve mekân oryantasyonu, 3 kısa süreli hatırlama ve 3 geri çağırım olmak üzere 6 puan bellek, 5 puan dikkat, 8 puan dil (Yazılı/sözlü

emirleri anlama ve uygulama, yazma ve adlandırma) ve 1 puan görsel-mekânsal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Uygulanan kişinin 27 puanın altında puan alması araştırılması gereken bir durumdur. Türk toplumu için hafif demans tanısında eşik değeri geçerli ve güvenli olarak 23/24 olarak bulunmuştur (Güngen, 2002). Güngen ve ark.nın Türkçe uyarlaması duyarlık (%91) ve özgüllükte (%95) demansı belirlemektedir. Ancak çalışmada toplumun genel düşük eğitim seviyesine göre yeniden düzenlenen SMMT formu (Keskinoğlu, Uçku ve Yener, 2008) katılımcıların çeşitli bilişsel işlevlerini kısaca değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (Bkz. EK-4).

3.5.1.3 Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR)

Klinik Demans Decerelendirme Ölçeği 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İçeriğinde bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım olmak üzere toplam 6 eksen bulunur. Testin değerlendirilmesi hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılan görüşme sonrasında görüşmeyi yapan kişi tarafından yapılır (Gürvit ve Baran, 2007). Ölçeğin puanlanmasında halen Morris (1993) tarafından geliştirilen ölçütler kullanılmaktadır (Bkz. EK-5).

Görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Demans evresini belirlemede öncelikli olarak bellek ekseni kullanılır. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0,5 kuşkulu demans, evre 1 hafif şiddette demans, evre 2 orta şiddette demans, evre 3 ağır evre demans anlamına gelir Evre 0.5 çoğunlukla HKB' ye karşılık gelir (Gürvit ve Baran, 2007).

Bu test, çalışmaya katılanların kognitif bozukluğun şiddetini ve demansın evresini derecelendirmek için kullanılmıştır.

3.5.1.4 Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bir kelime listesini öğrenmeye dayalı olan test Rey tarafından geliştirilmiştir (1964). Türkiye standardizasyon, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öktem tarafından SBST olarak yapılmıştır (1992). Bu test ile birlikte bellek ile ilgili birçok parametrenin araştırılması mümkündür. Uygulanması sırasında ilk 15-20 dakikalık sürede kısa süreli sözel bellek (KSB) değerlendirilirken; anlık bellek, bilginin öğrenilmesi/kazanılması, akılda tutma ve geri çağırıp söyleme işlevleri değerlendirilir. Aradan geçen 30 dakikanın ardından değerlendirilen uzun

sürelî sözel bellekte (USB) ise hatırlama: geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma olarak değerlendirilir. İlk tekrarın sonunda hatırladığı kelime sayısı ile anlık öğrenmesi değerlendirilirken, 10 tekrar içinde hatırlayabildiği en yüksek kelime sayısına ve toplam öğrenme puanına bakarak öğrenme becerisine bakılır. Bu sayede KSB'den USB'ye bilgi transferi; USB'de bilgiyi koruyabilme, geri çağırma/tanıyarak hatırlama gibi bilişsel süreçler incelenir (Bkz. EK-7).

SBST, on beş kelimelik bir listeden hastanın aklında kalan kelimelerin puanlanması ile değerlendirilir. Bu test sırasında kelime listesi, her bir kelime bir saniye hızda okunacak şekilde toplam on kez yüksek sesle okunur. Her denemenin sonunda katılımcıdan listede yer alan mümkün olduğunca çok kelime hatırlayıp söylemesi istenir. Yaklaşık otuz dakika sonra kelimeler tekrar okunmadan katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir (geciktirilmiş geri çağırım). Hatırlayamadığı kelimeler var ise katılımcının daha uzun bir liste içinden esas listedeki kelimeleri tanıması beklenir (geciktirilmiş tanıma). Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir. Bu çalışmada da katılımcıların bellek bozulmalarının olup olmadığını görmek, var olanların durumunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

3.5.1.5 Sayı Menzili Testi (WMS-R V: Dikkat/Konsantrasyon Alt testi)

SMT, iki alt basamakta değerlendirilir. Her basamakta 2 denemenin yer aldığı rastgele 2-8 basamaklı sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili (İSM) ile, her basamakta yine 2 denemenin yer aldığı 2-7 basamaklı rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili (GSM) testini içermektedir (Bkz. EK-8). İSM ve GSM için her bir sayı bir saniye hızda okunur. Sayı dizisi tamamlandıktan İSM için okunan sayıyı aynı sırayla geri söylemesi istenir. GSM'de ise katılımcıdan okunan sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki denemede üst üste hata yapılırsa test sonlandırılır (Wecshler, 1987).

Her iki testte de temel olarak işitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesi değerlendirilir (Johnstone, Erdal, Stadler, 1995). İSM daha çok dikkatin sürdürülmesini ölçerken; GSM testi çalışma belleği ve mental takip becerisi doğrultusunda uyarıyı manipüle etme becerisini değerlendirir (Kurt, Yener, Oguz, 2011).

3.5.1.6 Stroop Testi

Stroop Testi ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bu testte dikkat edilen uyarıcılarla dikkat edilmemesi gereken uyarıcıları paralel olarak işleme yeteneği, çeldiriciler karşısında bilgi işleme hızı ölçülür. Bunun ötesinde, kişinin oluşturduğu algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda (özellikle bir bozucu etki altında) değiştirebilme becerisini değerlendirir. Bu sayede, alışılan davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan davranışa rotasyon becerisi irdelenir (MacLeod, 1991; Karakaş ve Başar, 1993; Bekçi ve Karakaş, 2002).

Stroop birçok frontal lob işlevini bir arada ölçen son derece karmaşık bir testtir. MacLeod (1991) bozucu etkisinin yanı sıra bu testin dikkati ölçmede de önemli bir değerlendirme olduğunu belirtmiştir. Birden çok işlevin değerlendirildiği bu testin Türkiye standardizasyonu Bilnot Bataryası kapsamında yapılmıştır (Karakaş ve Başar, 1993).

Testin altında yer alan üç temel alt test bulunmaktadır. İlk olarak, katılımcılardan kutu içindeki renklerin adlandırılması istenir. Başarıyla tamamlanması durumunda ikinci görev olan ifade ettikleri renkten farklı bir renkte yazılmış kelimelerin okunması ve son olarak da ifade ettiklerinden farklı renkte yazılmış kelimelerin basım renginin söylenmesidir. Bu alt testlerin değerlendirilmesi sırasında tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı olarak üç puan türü hesaplanır.

Test materyali, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuk ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur (Bkz. EK-10). Her görev için katılımcıdan mümkün olduğunca hızlı olması beklenir. İkinci görev olan kelimelerin okunması ve üçüncü görev olan kelimelerin renklerinin söylenmesi arasındaki süre farkı enterferansa duyarlılığı, üçüncü görevde yapılan hata sayısı ise uygun olmayan cevabı baskılama becerisini ölçmektedir. Çalışma dâhilinde tamamlama süreleri incelenmiştir.

3.5.1.7 Sözel Kategorik Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testler genel olarak iki tip değerlendirme ile ölçülür: fonemik ve semantik akıcılık (Lezak ve ark., 2004). Fonemik akıcılıkta katılımcıdan bir dakika süre içinde belirli bir harf ile başlayan olabildiğince çok kelime üretmesi istenirken, semantik akıcılıkta belirli bir kategori altında kelime üretmesi istenir (hayvan ismi vs.) (Bkz. EK-9).

Bu test sırasında, kelime bilgisi, semantik belleğin kullanma, uzun süreli sözel bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, kelime dağarcığı, çalışma belleği, ilgisiz kelimelerin baskılanması ve yürütücü işlevler gibi pek çok bilişsel işlev değerlendirilir (Van der Elst ve ark., 2005). Değerlendirme sonucunda görülen bozulmalar birçok farklı nöropsikiyatrik etkilenmeye işaret edebilir (AH, şizofreni, Parkinson hastalığı, depresyon vs.).

Sözel kategorik akıcılık testleri kültürel olarak oldukça farklılık göstermektedir. Kempler ve arkadaşları 1998'deki çalışmalarında İspanyolca konuşanların, Çince, İngilizce ve konuşanlara göre daha az hayvan ismi ürettiklerini ve Vietnam dilinde konuşanların en fazla hayvan ismi ürettiklerini göstermişlerdir. Bunun sebebinin dillerdeki hayvan isimlerinin uzunluklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple, kullanıldığı ülkenin lisanına uygun normatif değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Testin Türk toplumu için olan norm çalışmaları Bingöl ve ark. tarafından 1994 yılında yapılmıştır. Çalışmada sözel kategorik akıcılık testi (semantik akıcılık) yürütücü işlevler kapsamında dikkat ve bellek süreçleri ile beraber değerlendirilmiştir.

3.5.2. Elektroensefalografi

3.5.2.1. Uyarın ve Paradigma

EEG çekimi sırasında deneklere klasik işitsel seyrek uyarın (oddball) paradigması kullanıldı. Paradigmada 80 dB'de iki tip uyarın kullanıldı: 1500 Hz sık (standart) uyarın ve 1600 Hz seyrek (hedef) uyarın. Uyarınlar 80 standart ses ve 40 hedef olmak üzere rastgele toplamda 120 kere verildi. Sonuç olarak hedef uyarın sıklığı yaklaşık %33,3 iken standart uyarın sıklığı %66,6 idi. Uyarınlar arası süre 3-7 saniye arasında değişiyordu. Bilateral iki hoparlörden verilen uyarınlar 16 ms. yükselme ve 50 ms. alçalma zamanına sahipti ve uyarım 1 saniye sürüyordu.

Kayıt sırasında tüm olgulardan verilen hedef uyarınları zihinden saymaları istendi. Potansiyellerin kaydı sırasında katılımcıların tümü yeterli doğrulukta hedef uyarını sayabildiler. HKB hastalarının performansı, sağlıklı yaşlılara göre daha düşüktü.

3.5.2.2. EEG Kaydı

EEG kaydı deneysel kontrol amacıyla ses ve elektrik alanlarından yalıtılmış anekoik Faraday Kafesi'nde alındı. EEG bonesi olan bir EEG-CAP üzerinde yer alan 10-20 sistemine

göre yerleştirilmiş 32 Ag/AgCl elektrotla EEG ve EOG kayıtlaması yapıldı. Ancak çalışma kapsamında incelemeye F₃, C_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ kanalları alındı. Bağlantılı olarak kulaklara yerleştirilen A1+A2 elektrotları referans olarak kullanıldı. Sağ gözden mediyal üst ve lateral orbital rimde EOG kaydedildi. Tüm elektrot empedansları 10kΩ'un altında tutuldu.

EEG sinyalleri Nihon Kohden EEG-4421 G cihazı ile 0.1-100 Hz 24 dB/oktav band sınırlarıyla; 512 Hz örnekleme hızında dijitalize edilip 1500 ms. süre ile (500 ms. uyarın öncesi ve 1000 ms. uyarın sonrası olmak üzere) çevirim içi olarak kayıtladı.

Kayıt boyunca katılımcılardan, gözlerini açık tutmaları, mümkün olduğunca gözlerini kırpmadan durmaları ve bedenlerini mümkün olduğunca hareket ettirmemeleri istenmiştir. Deneklerin kayıt boyunca bu ölçütleri karşılayıp karşılamadıkları yerleşik kamera sistemi ile kontrol edilmiştir.

3.5.2.3. EEG Analizi

EEG kaydının tamamlanmasının ardından ilk olarak 40 hedef ve 80 standart uyarınlar, uyarın tipine göre değerlendirilmek üzere segmente edildi. Gürültü filtrelemenin (30 Hz ve 6 dB/octave) ardından çevirim dışı olarak artefakt temizleme yapıldı. Otomatik olarak 50 µV üstü ve - 50 µV altı uyarınlar reddedildi. Göz artefaktı içeren epoklar yarı otomatik olarak analiz dışı bırakıldı. Temizlenen süpürümler Fourier dönüşümüne uğratıldı. Kognitif yanıt olarak P300 için uyarın sonrası güç spektrumuna bakılarak, dijital filtrenin frekans sınırları belirlendi (Filtre sınırları: 0.5-25 Hz) .

Bu şekilde her olgu için uyarılma potansiyelini hesaplamak için dijital filtre uygulandı. Sonrasında tüm olgulardan elde edilen potansiyellerin genel ortalaması (Grand Averaj) alındı. Çalışmada her olgunun, belirli kanallarda, ilgili frekans aralıklarındaki ortalaması alınmış potansiyelleri ve grubun genel ortalaması dikkate alındı.

3.5.2.4. Olaya İlişkin Potansiyellerin (OİP) Hesaplanması

Çalışmada incelenen OİP'ler, F₃, C_z, F₄, C₃, C_z, C₄, TP₇, TP₈, P₃, P_z, P₄, O₁, O_z ve O₂ kanallarından hesaplandı. Veriler, 0.5-25 Hz aralığında filtrelenmiş olarak sadece hedef uyarınlar için ortaya çıkan yanıt için incelendi. Standart sese verilen yanıtlar çalışmaya dâhil edilmedi.

P300 potansiyelinin genlik değeri; 250–500 ms uyarın sonrası zamandaki en pozitif nokta alınarak hesaplandı. Latans değeri olarak ise, uyarın sonrası 250–500 ms arasındaki zaman penceresinde ortaya çıkan en pozitif noktanın görüldüğü milisaniye olarak kaydedildi.

3.6. Araştırma Planı ve Takvimi

Tablo 2. Çalışma Planı ve Takvimi

	Ocak 2012	Şubat-Mart 2012	Nisan-Mayıs 2012	Haziran-Temmuz 2012
Literatür				
Okuma	X			
Projelendirme	X			
Veri Toplama		X		
Veri Analizi		X	X	
Yazım			X	X
Sunum				X

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatiksel analizler, SPSS programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Grupların yaş ve eğitim değişkenleri açısından değerlendirilmeleri bağımsız örneklem t-testi uygulanarak hesaplandı. Gruplarası cinsiyet dağılımının analizi ise ki-kare testi (Chi-square (χ^2) testi) ile incelendi.

Nöropsikolojik testlerin gruplararası karşılaştırılması için bağımsız örneklem t testi uygulandı. P300 maksimum genlik ve latans değerlerinin gruplara göre her bir elektrot kanalında karşılaştırılması, her bir ölçüm için Tekrarlayan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ölçümü ile değerlendirildi. Bu analizde gruplar (HKB hastaları ve sağlıklı yaşlı

grupları) olgular arası faktör (between-subjects factor) olarak belirlendi. Olgu içi faktörler elektrot yerleşimi (frontal, santral, parietal ve oksipital), ve koronal dağılım (sol, orta ve sağ hatlar) olarak belirlendi. Analiz sonucunda, Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri dikkate alındı. Nöropsikolojik testlerin, potansiyellerin genlik ve latans değerleri ile korelasyonunu incelemek amacıyla Pearson korelasyonu kullanıldı.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın sınırlı bir zaman aralığında tamamlanmış olması nedeniyle yeterli olgu sayısına ulaşamamıştır. Çalışmaya aday katılımcıların birçoğu dışlama kriterlerinden dolayı çalışmaya dahil edilememiştir. Nöropsikolojik değerlendirmesi uygun gözükken birçok olgu, EEG çekimleri sırasında çok fazla artefakt gösterme, hedefi doğru saymada başarısız olma, standart ve hedef sesleri ayırt edememe gibi nedenlerle çalışmaya alınamamıştır. Bu şekilde kaybedilen veriler nedeniyle analiz edilebilen olgu sayısı sınırlı kalmıştır.

Bu sebeple özellikle EEG çekimleri sırasında oluşabilecek artefaktların engellenmesi hususundaki gereksinimler çalışmayı sınırlandırmıştır. Özellikle birçok olguda karşılaşılan seslerin ayırt edilememesi ya da yeterli hedef uyarının zihinden sayılamaması durumlarını iyileştirmek amacıyla yeni tekniklerin (örneğin, odyometri cihazı ile deney öncesi işitme duyusunun kontrolü) çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir.

3.9. Etik Kurul Onayı

“Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile sağlıklı yaşlılarda, olay ilişkili osilasyonlar, volumetrik manyetik rezonans görüntüleme ve nöropsikolojik testlerin kesitsel ve boylamsal olarak incelenmesi” isimli çalışmanın 14/04/2011 tarihinde, 121-GOA protokol numaralı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik Kurulu kararı ile etik açıdan sakıncalı olmadığı onaylanmıştır. Tez çalışması bu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmış olan hasta ve gönüllülerin her birinden onam formu doldurması ve imzalaması istenmiştir. Onam formu ve etik kurul izin belgesi örneği, sunulan ekte mevcuttur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya, 28 HKB hastası ve 20 sağlıklı yaşlı olmak üzere toplam 48 kişi katılmıştır. Katılan olguların % 52'si erkek, %48'i ise kadın idi. Cinsiyetin gruplara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p= 0,018$). Sağlıklı kontrol grubunun % 30'u erkek (altı kişi), % 70'i kadın (14 kişi) iken HKB grubunda erkeklerin oranı % 68 (19 kişi) kadınlarınki ise % 32 (dokuz kişi) idi. Yaş durumuna bakıldığında, HKB hastaları ve sağlıklı yaşlı gruplarının birbirinden farklı olduğu gözlemlenmiştir ($t(1,46)=-2,12$; $p=0,042$). Katılımcıların eğitim seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($t=0,92$; $p=0,372$).

Tablo 3. Demografik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırmaları

	Sağlıklı Kontroller N= 20	HKB Hastaları N= 28	P Değerleri
Yaş Ort.	70,40 ± 8,7 SS	75,21 ± 6,2 SS	0,042
Cinsiyet (%)	6 E (30), 14 K (70)	19 E (68), 9 K (32)	0,018
Eğitim	10,50 ± 5,3 SS	9,14 ± 4,8 SS	0,372
MMDT	28,85 ± 1,8 SS	25,54 ± 2,3 SS	< 0.001
GDÖ	6,00 ± 3,3 SS	6,25 ± 2,8 SS	0,780

HKB=Hafif Kognitif Bozukluk, MMDT= Mini Mental Durum Testi, GDÖ= Geriyatrik Depresyon Ölçeği, N= Olgu Sayısı, SS= Standart Sapma, E=Erkek, K=Kadın

Katılımcılara çalışmaya alınmadan önce yapılan kısa MMDT skorlarının HKB hastaları ve sağlıklı yaşlılarda beklendiği gibi belirgin düzeyde farklı olduğu görülmektedir ($t(1,46)=5,356$; $p< 0.001$). Normatif değerlere göre 28 ve üzeri sağlıklı yaşlı kabul edilen MMDT ile sağlıklı yaşlı grubu ortalama 28,85 ($\pm 1,8$ standart sapma) MMDT puanı ile, HKB

grubu da ortalama 25,54 ($\pm 2,3$ standart sapma) ile normlara uyumlu bulunmuştur. Dışlama kriteri olarak depresyon incelendiğinde yaşlılık hafif düzeyde depresyon gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($t(1,46)=-0,281$; $p=0,780$). (Tablo 3)

4.2. Klinik Ölçümler

4.2.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Nörolojik muayene ve ilk kognitif bakının ardından çalışmaya uygun olabilecek olgulara detaylı nöropsikolojik değerlendirme uygulandı. Uygulanan testlerden elde edilen puanlar bağımsız örneklem t-testi uygulanarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Testlerin bir çoğunda sağlıklı kontrollerin, HKB hastalarından anlamlı farklarla daha iyi performans gösterdiği saptandı.

Uygulanan ilk test, sözel bellek süreçleri testinde: anlık öğrenme, öğrenme puanı, serbest hatırlama, tanıma ve toplam tanıma puan türleri hesaplanmıştır (Tablo 4). İlk olarak anlık öğrenme puanları arasındaki anlamlı farklılık sağlıklı yaşlıların, HKB hastalarına oranla daha fazla kelime hatırladığını göstermektedir ($t(1,44)=5,114$; $p<0,001$). Bunun yanı sıra sağlıklı yaşlıların toplam öğrenme puanları HKB hastalarından anlamlı olarak daha yüksek seyretilmektedir ($t(1,44)=9,427$; $p<0,001$).

Serbest hatırlama puanlarında HKB hastaları, sağlıklı yaşlılara göre daha düşük performans göstermişlerdir ($t(1,44)=9,437$; $p<0,001$). Sağlıklı yaşlılar ortalama yedi kelime daha fazla serbest hatırlama gerçekleştirmişlerdir. Serbest hatırlamada başarılı olamayan HKB hastaları tanıma formuna daha çok ihtiyaç duyduklarından tanıma testinde sağlıklı yaşlılardan yüksek puan almışlardır. Ancak bu performansın iyi yönde olduğunu değil, tanıma yardımına daha çok ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Sağlıklı yaşlılara oranla ortalama altı tanıma kelimesi daha fazla kullanmışlardır ($t(1,44)=-8,643$; $p<0,001$). Ancak serbest hatırlanan ve tanınan kelimeler dahilinde hatırlanan toplam kelime sayısına bakıldığında sağlıklı yaşlıların, HKB hastalarına göre belirgin farkla daha çok hatırladıkları görülmektedir ($t(1,44)=4,407$; $p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Nöropsikolojik Testlerin Gruplar Arası Karşılaştırmaları

Bağımsız Örneklem T-Testi				SK		HKB	
	<i>T skoru</i>	<i>Df</i>	<i>P değeri</i>	<i>Ort.</i>	<i>SS</i>	<i>Ort.</i>	<i>SS</i>
Anlık Öğrenme	5,114	1,44	<,001***	5,2	1,25	3,6	1,07
Öğrenme Puanı	9,427	1,44	<,001***	106,1	12,52	67,1	14,87
Serbest Hatırlama	9,437	1,44	<,001***	12,3	1,79	4,8	3,50
Tanıma	-8,643	1,44	<,001***	2,6	1,70	8,8	2,85
Toplam Tanıma	4,407	1,44	<,001***	14,9	0,30	13,6	1,44
Hayvan Listesi	3,937	1,44	<,001***	21,9	4,47	16,8	4,19
İleri Sayı Menzili	,072	1,43	,943	4,90	0,97	4,88	0,88
Geri Sayı Menzili	1,888	1,43	,066	3,90	1,33	3,24	1,01
Stroop Enterferans	-3,421	1,37	,002**	51,25	14,07	87,39	47,77

SK=Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk, Df= serbestlik derecesi, Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, *** p<0,001, ** p<0,01

Bir diğer bilişsel işlevi değerlendiren sözel kategorik akıcılık testinde sağlıklı yaşlılar ve HKB hastaları farklılık göstermektedir ($t(1,44) = 3,937$; $p < 0,001$). Sağlıklı yaşlıların, hastalara göre yaklaşık beş hayvan ismi daha fazla saydıkları gözlemlenmiştir.

Dikkatin değerlendirildiği sayı menzili testlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Her iki test için ulaşılan en yüksek basamak sayısının skor olarak kaydedildiği ileri sayı menzili ($t(1,43) = 0,072$; $p = 0,943$) ve geri sayı menzili ($t = 1,888$; $p = 0,066$) testlerinde iki grup benzer performans göstermiştir.

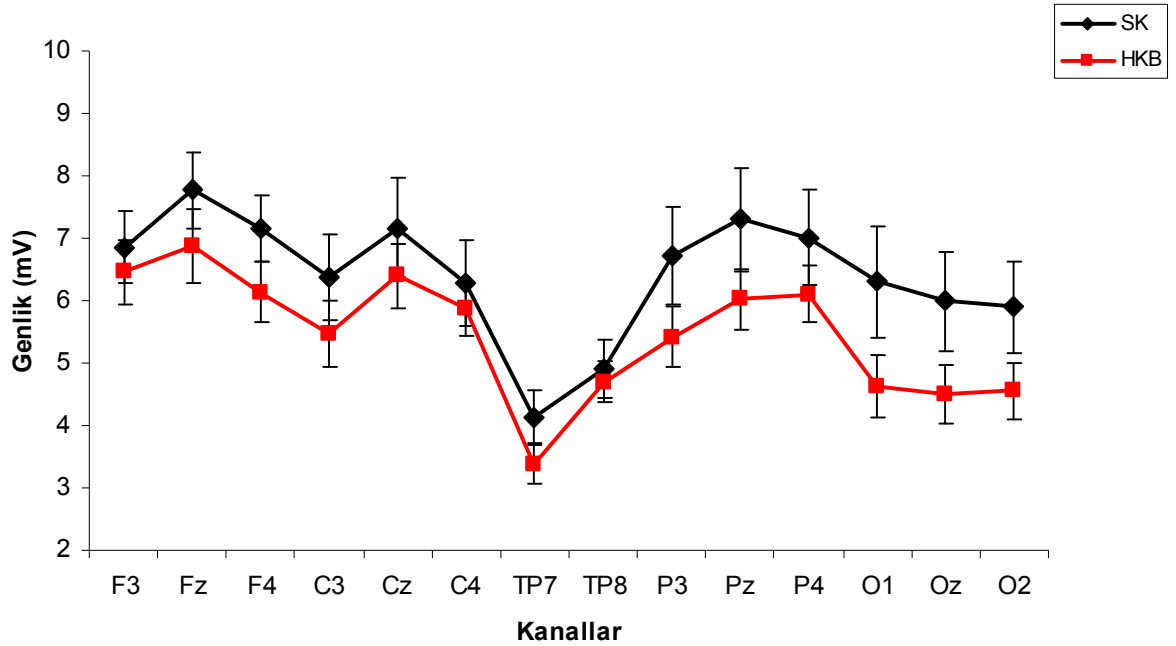
Son olarak çeldirici yanıtı baskılayabilme becerisini ölçen Stroop testi karşılaştırıldığında, sağlıklı yaşlıların daha başarılı olduğu görülmektedir. Görevin

tamamlanma süresinde sağlıklı yaşlılar, HKB hastalarına göre testi daha kısa sürede bitirmişlerdir. Sonuç olarak, HKB hastalarının yanıt sürelerinde, sağlıklı yaşlılara göre anlamlı uzama gözlenmiştir ($t=-3,421$; $p=0,002$).

4.2.2. Elektroensefalografi Değerlendirmesi

4.2.2.1. P300 Genlik Değerleri

Elektrofizyolojik verilerin genlik açısından değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanılmıştır. Ana etkiler ve etkileşimler incelendiğinde grup farkına bakılmaksızın elektrot yerleşimlerine [$F(1,46)=10,992$; $p<0,001$] ve hat dağılımlarına [$F(1,46)=4,468$; $p=0,014$] göre genlik değerleri farklı bulunmuştur. Ancak beklenenin aksine, HKB hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında P300 genlik değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır [$F(1,46)=2,279$; $p=0,138$] (Şekil 1).



Şekil 1. SK ve HKB Gruplarının İştisel P300 Ortalama Genlik Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

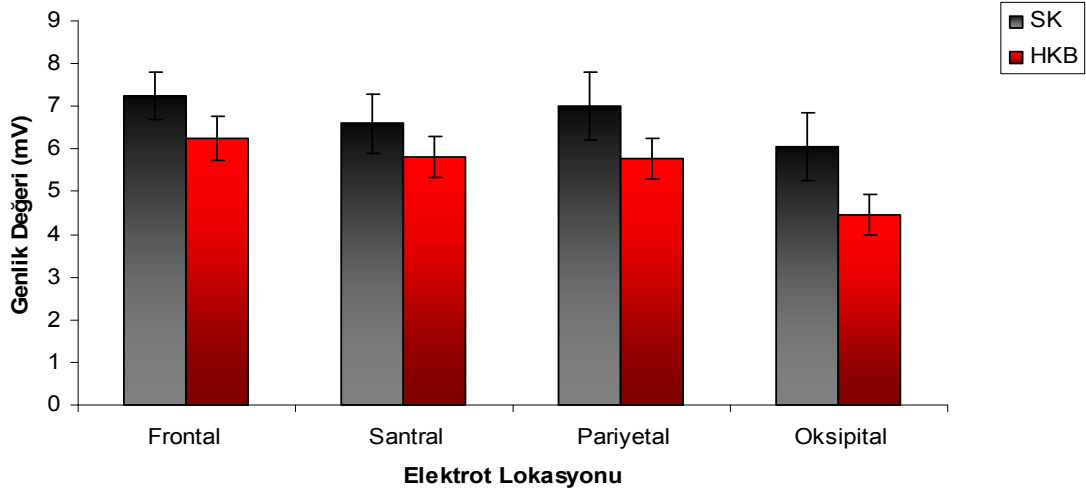
SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

Elektrotlar topografik dağılımında sadece frontal (F₃, F_z ve F₄), santral (C₃, C_z ve C₄), pariyetal (P₃, P_z ve P₄) ve oksipital (O₁, O_z ve O₂) olarak incelendiğinde de herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır. (Tablo 5). Genel olarak sağlıklı kontroller, HKB hastalarına oranla daha yüksek genlik değerlerine sahip olsalar da bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (Şekil 2)

Tablo 5. Koronal Dağılımda P300 Genlik Değerlerinin Gruplar arası Karşılaştırması

Bağımsız Örneklem T-Testi				SK	HKB
	<i>T skoru</i>	<i>Df</i>	<i>P değeri</i>	<i>Ort ± SS</i>	<i>Ort ± SS</i>
Frontal Genlik	0,206	46	,206	7,26 ± 2,48	6,25 ± 2,81
Santral Genlik	0,848	46	,328	6,60 ± 3,14	5,80 ± 2,52
Pariyetal Genlik	2,438	44	,163	7,01 ± 3,52	5,78 ± 2,49
Oksipital Genlik	2,951	44	,076	6,06 ± 3,59	4,45 ± 2,57

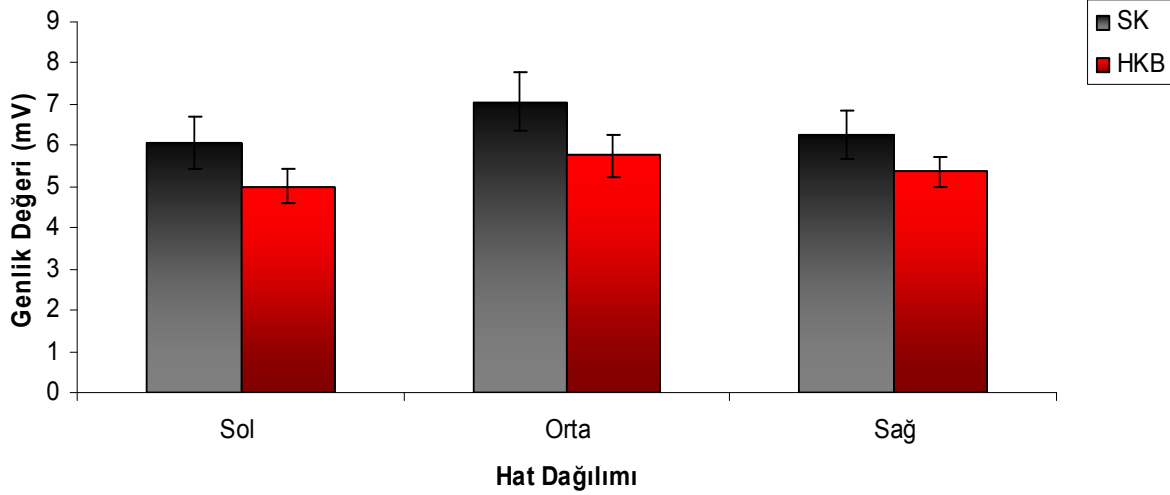
SK=Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk, Df= degrees of freedom, Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, *** p<0,001, ** p<0,01



Şekil 2. Koronal Dağılıma Göre Grupların P300 Genlik Değerleri (Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

Hat dağılımına göre elektrotlar sol (F_3, C_3, TP_7, P_3, O_1), orta (F_z, Cz, P_z, O_z) ve sağ (F_4, C_4, TP_8, P_4, O_2), olarak gruplandırıldığında elde edilen sol ($t(1,46)=1,439; p=0,157$), orta ($t(1,46)=1,568; p=0,124$) ve sağ ($t(1,46)=1,322; p=0,193$) P300 genlik değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. (Şekil 3).

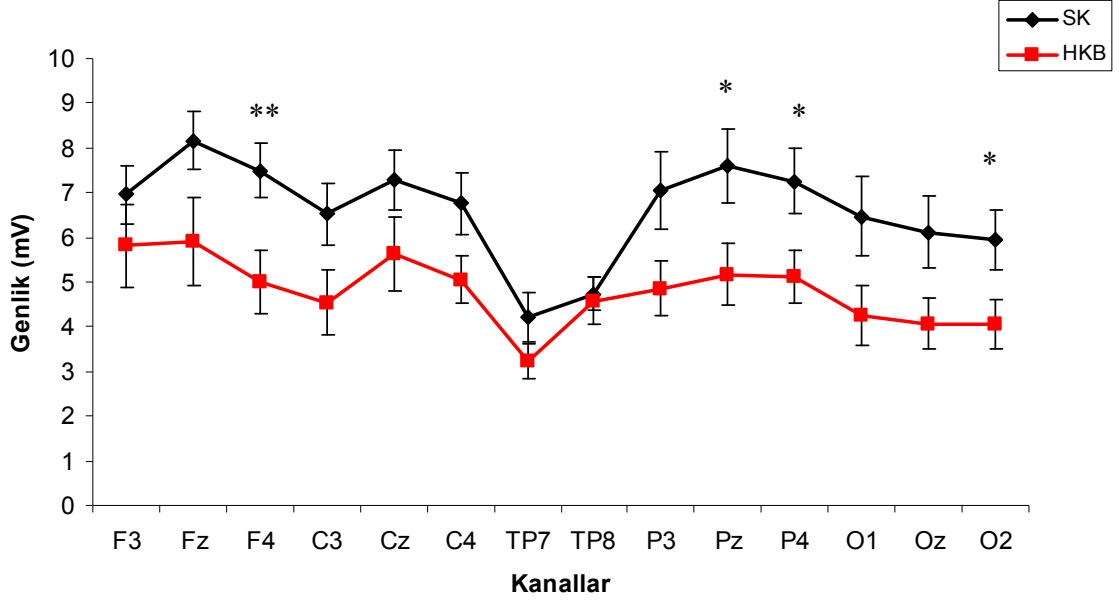


Şekil 3.Sol-Orta-Sağ Hat Dağılımına Göre Grupların P300 Genlik Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

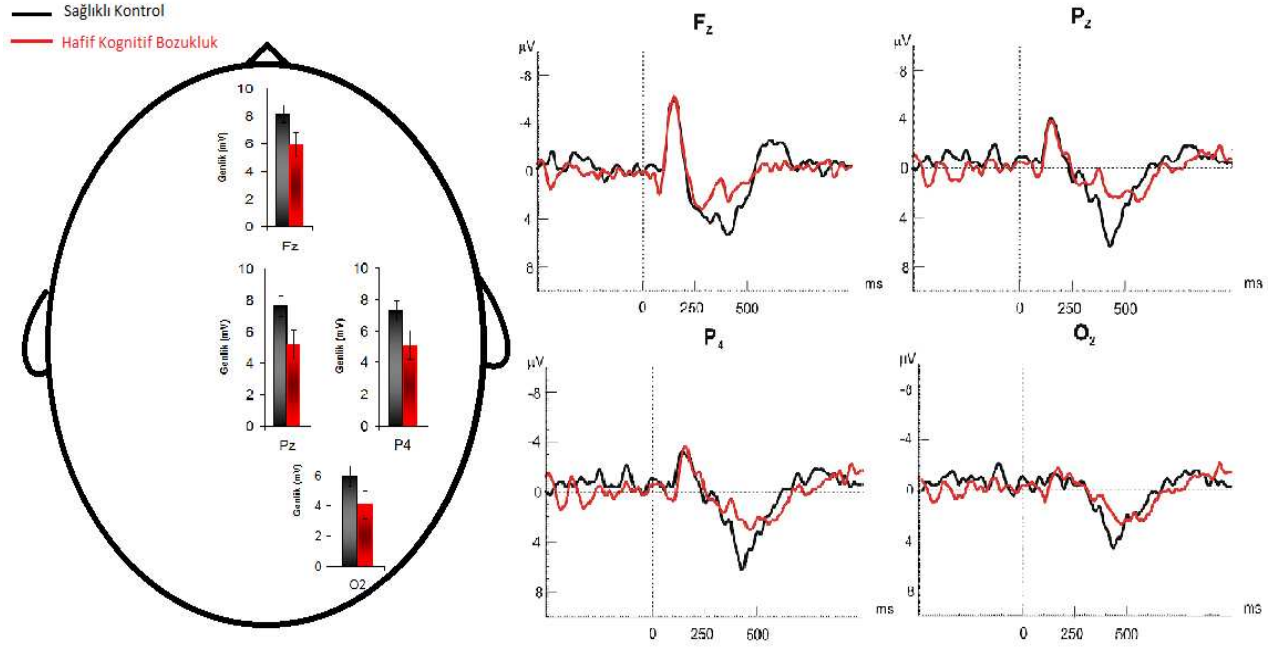
Yapılan analizler sırasında belirli bir yaşta genel olarak genlik değerlerinin düştüğü gözlemlendiğinden veriler 75 yaş sınırı ile genç-yaşlılar (13 SK, 12 HKB; 61-74 yaş) ve ileri yaş-yaşlılar (7 SK, 16 HKB; 75-91 yaş) olmak üzere iki gruba ayrılıp yeniden analiz edildi.

ANOVA testi sonucunda genç yaşlıların genlik değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur [$F(1,23)=5,243; p=0,032$] (Şekil 4). İleri post-doc analizlerinde F_4 ($t(1,23)=2,750; p=0,011$), P_z ($t(1,23)=2,248; p=0,034$), P_4 ($t(1,23)=2,307; p=0,03$), O_2 ($t(1,23)=2,152; p=0,042$) kanallarındaki gruplar arası fark anlamlıdır (Şekil 5). Bunun yanı sıra, C_3 ($t(1,23)=1,993; p=0,058$), P_3 ($t(1,23)=2,043; p=0,053$) ve O_z ($t(1,23)=2,152; p=0,051$) kanallarındaki genlik değerleri neredeyse anlamlı sonuçlanmıştır.



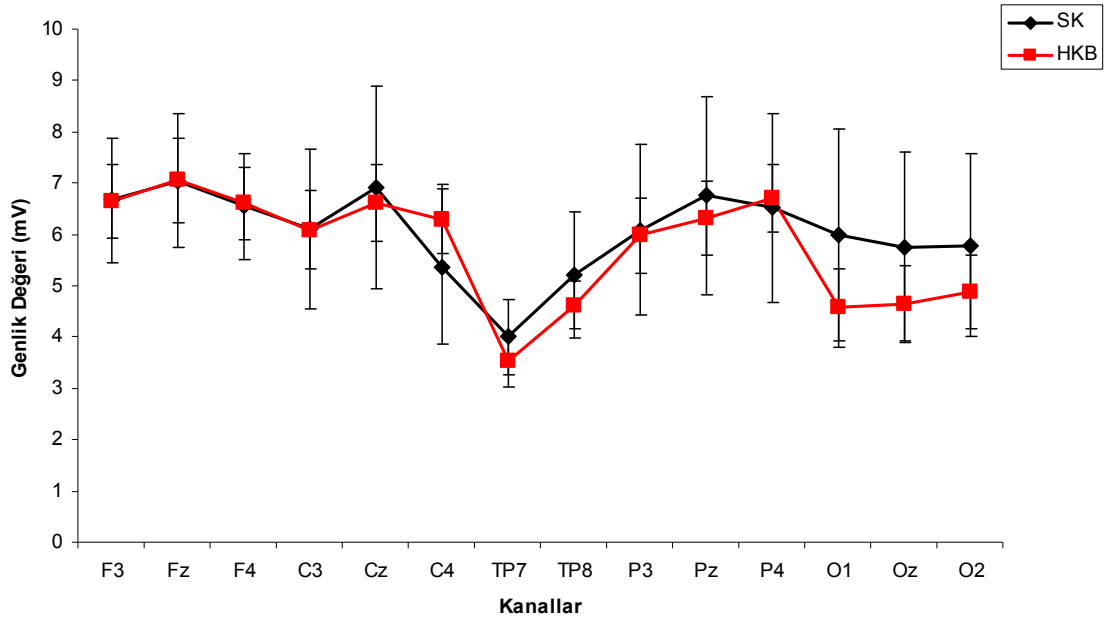
Şekil 4. Genç Yaşlı SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Ortalama Genlik Değerleri (Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk



Şekil 5. Genç-Yaşlı Sağlıklı Kontrollerde ve HKB Hastalarında Fark Gösteren P300 Genlik Değerleri

İkinci grup olan ileri yaş-yaşlı sağlıklı kontrol ve HKB hastaları karşılaştırmasında herhangi bir anlamlı grup farkına rastlanmamıştır [$F(1, 21)= 0,035$; $p= 0,853$] (Şekil 6).



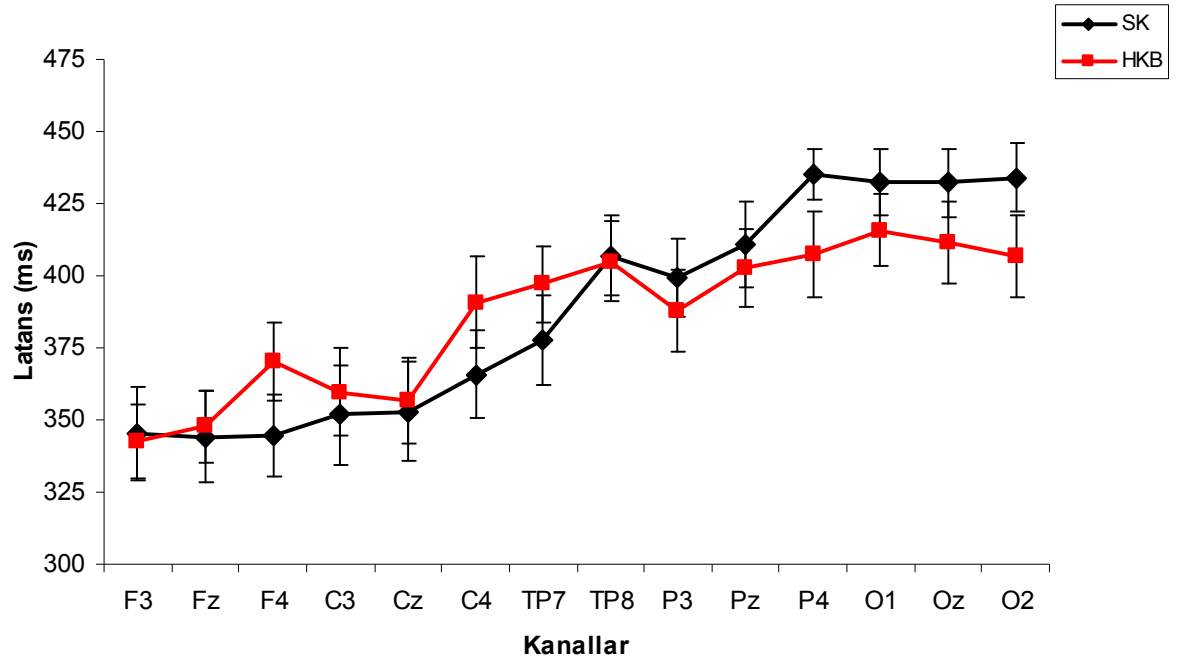
Şekil 6. İleri-yaş Yaşlılarık Gruplara Göre İşitsel P300 Genlik Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

4.2.2.2. P300 Latans Değerleri

P300 latans değerleri de ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Ana etkiler ve etkileşimler incelendiğinde grup farkına bakılmaksızın elektrot yerleşimlerine ($F(1,46)=22,450$; $p<0,001$) ve hat dağılımlarına ($F(1,46)=5,701$; $p=0,006$) göre latans süreleri farklı bulunmuştur. Ancak beklenen HKB hastalarının latans sürelerinde uzama istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Gruplar arasında latans süreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($F(1,46)=0,165$; $p=0,687$) (Şekil 7).

Elektrotlar topografik dağılıma göre sadece frontal (F_3 , F_z ve F_4), santral (C_3 , C_z ve C_4), pariyetal (P_3 , P_z ve P_4) ve oksipital (O_1 , O_z ve O_2) olarak incelendiğinde de herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır. (Tablo 6). Genel olarak sağlıklı kontroller, HKB hastalarına oranla daha yüksek genlik değerlerine sahip olsalar da bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. (Şekil 8).



Şekil 7. SK ve HKB Gruplarının İşitsel P300 Ortalama Latans Değerleri (Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

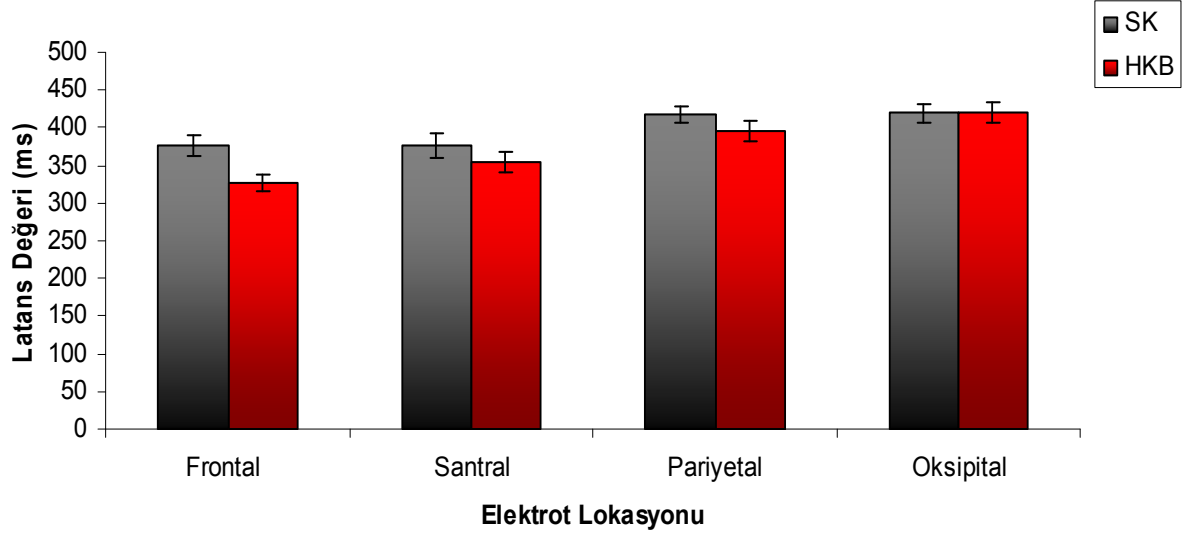
SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

Tablo 6. Koronal Dağılımda P300 Latans Değerlerinin Gruplar arası Karşılaştırması

Bağımsız Örneklem T-Testi				SK	HKB
	<i>T skoru</i>	<i>Df</i>	<i>P değeri</i>	<i>Ort ± SS</i>	<i>Ort ± SS</i>
Frontal Latans	-0,210	46	,834	344,80 ± 65,41	348,86 ± 66,49
Santral Latans	-0,534	46	,596	356,83 ± 69,01	368,38 ± 77,04
Pariyetal Latans	0,975	46	,335	415,13 ± 44,65	398,10 ± 75,93
Oksipital Latans	1,279	46	,207	432,87 ± 51,85	410,19 ± 71,02

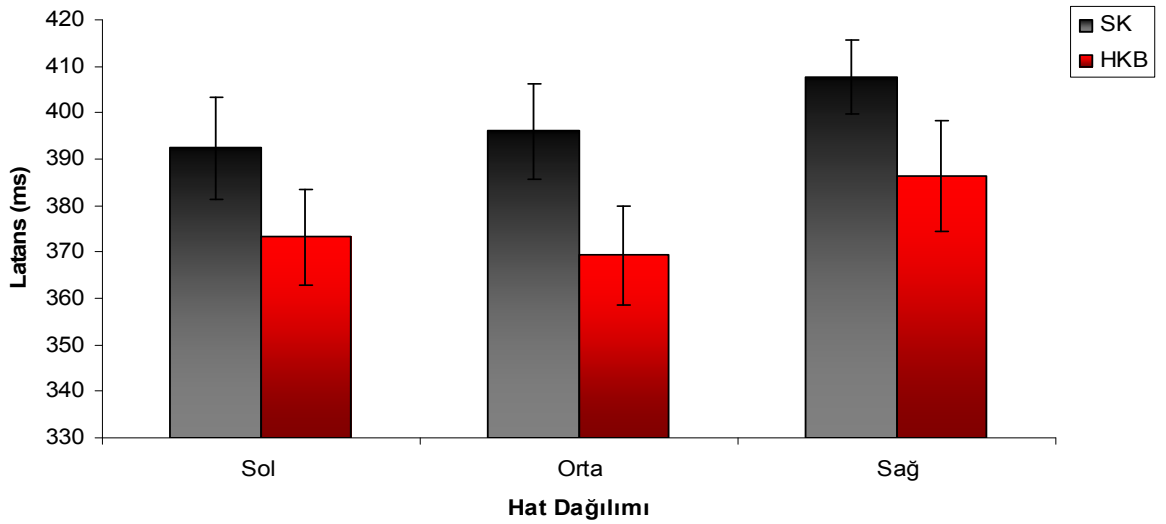
SK=Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk, Df= degrees of freedom, Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma

Hat dağılımına göre elektrotlar sol (F_3, C_3, TP_7, P_3, O_1), orta (F_z, Cz, P_z, O_z) ve sağ (F_4, C_4, TP_8, P_4, O_2), olarak gruplandırıldığında elde edilen sol ($t(1,46)=0,019; p=,985$), orta ($t(1,46)=0,498; p=,621$) ve sağ ($t(1,46)=0,233; p=,817$) P300 latans değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. (Şekil 9).



Şekil 8. Koronal Dağılıma Göre Grupların İşitsel P300 Latans Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

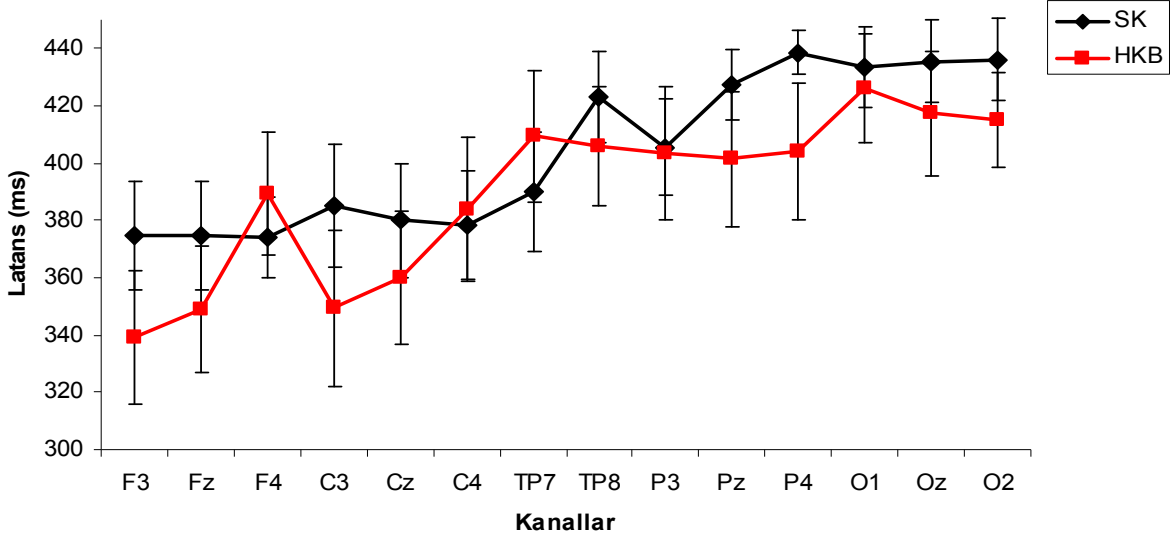
SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk



Şekil 9. Sol-Orta-Sağ Hat Dağılımına Göre Grupların P300 Latans Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

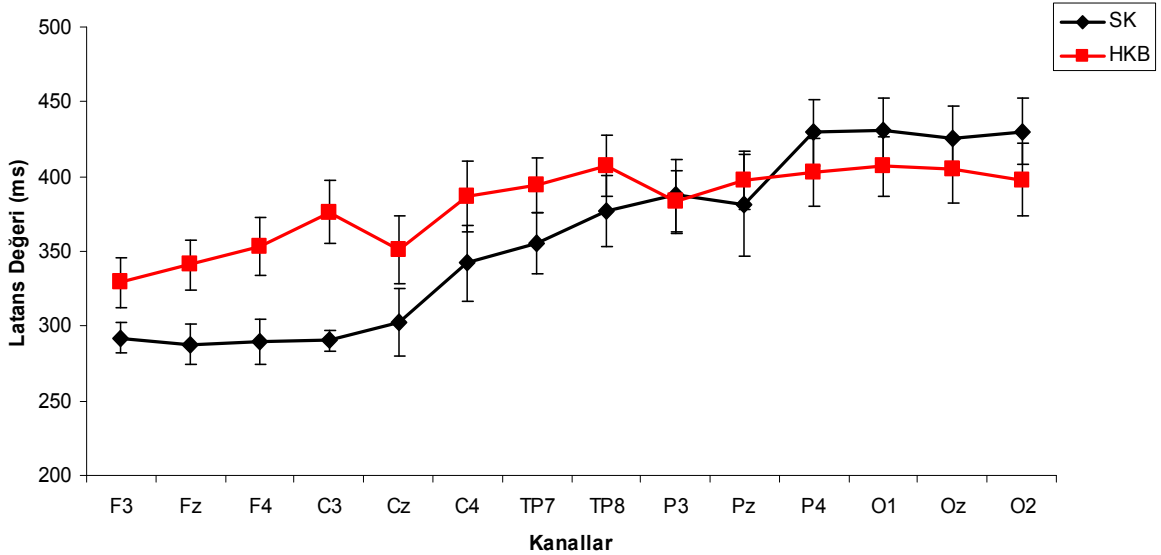
SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

Genlik değerlerinin analizinde olduğu gibi latans analizleri için de olgular 75 yaş sınırı ile genç-yaşlılar (13 SK, 12 HKB; 61-74 yaş) ve ileri yaş-yaşlılar (7 SK, 16 HKB; 75-91 yaş) olmak üzere iki gruba ayrılıp yeniden analiz edildi. Ancak latans değerleri için genç-yaşlı ($F(1, 23) = 0,888$; $p = 0,356$) ve ileri yaş-yaşlılar ($F(1,21) = 0,683$; $p = 0,418$) ayrı ayrı karşılaştırıldığında da gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (Şekil 10-11).



Şekil 10. Genç-Yaşlı SK ve HKB Gruplarının Ortalama P300 Latans Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk



Şekil 11. İleri-Yaş Yaşlı SK ve HKB Gruplarının P300 Ortalama Latans Değerleri
(Hata çubukları +/- 1 Standart Hatayı göstermektedir)

SK= Sağlıklı Kontrol, HKB= Hafif Kognitif Bozukluk

4.2.3. Nöropsikolojik Değerlendirme ve Elektrofizyoloji İlişkisi

Çalışmaya katılan 48 olgudan alınan nöropsikolojik test skorları ile P300 genlik ve latans değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda sözel bellek süreçleri tanıma puanı ile O₁ (r=-0,295; p=0,047), O_Z (r=-0,311; p=0,035) ve O₂ (r=-0,301; p=0,042) genlik değerleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuca göre tanıma puanı arttıkça oksipital genlik değerlerinde düşüş gözlenmektedir.

İleri sayı menzili testi ile P₃ (r=-0,322; p=0,031) ve O₁ (r=-0,397; p=0,07) latans süreleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Ulaşılan sayı menzili arttıkça latans sürelerinin kısaldığı gözlenmiştir. Sağ frontal yerleşimli F₄ latans süresi ile Stroop testi arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0,364; p=0,023). Sonuç olarak Stroop testinin tamamlanma süresi arttıkça latans süresinde de artış izlenmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplardaki Tüm Olguların Nöropsikolojik Değerlendirme ve OİP Korelasyonu (n=48)

	Genlik			Latans		
	O ₁	O _Z	O ₂	F ₄	P ₃	O ₁
Tanıma	r=-0,295; p=0,047*	r=-0,311; p=0,035*	r=-0,301; p=0,042*			
İleri Sayı Menzili					r=-0,322; p=0,031*	r=-0,397; p=0,007**
Stroop				r=0,364; p=0,023*		

OİP=Olaya İlişkin Potansiyel, r= Pearson korelasyon katsayısı, * p<0,05, ** p<0,001

5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans Polikliniği'nde izlenmekte olan 28 HKB hastası ve herhangi bir nöropsikiyatrik hastalık öyküsü bulunmayan 20 sağlıklı yaşlı kontrol yer almıştır. Olgular yapılan detaylı nöropsikolojik değerlendirme ve elektrofizyolojik ölçümlerle değerlendirilmiştir. İlk olarak incelenen nöropsikolojik testlerin gruplar arası karşılaştırılmasında SBST alt testleri olan anlık öğrenme, öğrenme puanı, serbest hatırlama, tanıma ve toplam tanıma skorlarında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bunun yanı sıra, sözel kategorik akıcılık ve Stroop testi skorları da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir. Dikkat süreçlerinin değerlendirildiği ileri ve geri sayı menzili testlerinde ise herhangi bir farklılık bulunamamıştır.

Elektrofizyolojik ölçümlerde olaya ilişkin potansiyellerin işitsel seyrek uyaran paradigması ile değerlendirildiği genlik ve latans değerlerinde beklendiği gibi anlamlı farklılıklar elde edilememiştir. Olgular genç-yaşlı ve ileri-yaşlı olarak gruplara ayrıldığında F_Z, P_Z, P₄ ve O₂ kanallarının genlik değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanırken, latans değerlerinde herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmanın hipotezlerinde yer alan, nöropsikolojik test performansları açısından HKB hasta grubu ve sağlıklı yaşlı kontrol grubunun birbirinden farklı olması ve gruplara ayırmaksızın tüm olguların nöropsikolojik değerlendirmeleri ile OİP genlik ve latans değerleri arasında korelasyon bulunması doğrulanırken, ikinci hipotezde yer alan P300 genlik ve latans değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır.

5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Bu çalışmanın amaçlarından bir tanesi HKB hastalarının sağlıklı yaşlılara göre bellek ve bellek dışı diğer işlevlerinin (dikkat süreçleri ve yürütücü işlevlerin alt tipleri) bozulup bozulmadığını incelemektir. Detaylı olarak çalışmamızda incelenen bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve sözel kategorik akıcılık testlerinde HKB hastaları AH düzeyinde olmamasına rağmen sağlıklı yaşlılara göre düşük performans göstermektedirler.

Bellek süreçlerinde bilginin geri çağırılması ve depolanmasında meydana gelen bozulmaların erken dönemde etkilenen enthorinal korteksteki nöropatolojik değişikliklerin ve nöronal kayıpların neden olduğu düşünülmektedir (Wang ve Zhou, 2008). Bu değişiklikler episodik belleğin zayıflanmasına neden olarak bilginin depolanmasını engellemektedir. Amnestik HKB hastalarıyla yapılan bir çalışmada, sağlıklı yaşlılara göre hastaların, depolamanın (encoding) azalması ile yeni bilgi edinilmesinde zorluk yaşadığı gösterilmiştir (Price ve ark., 2010). Çalışmamızdaki grupların öğrenme puanları incelendiğinde hastalarda, sağlıklı yaşlılara göre anlamlı derecede zayıf öğrenme gözlenmiştir. İlk deneme sırasında HKB hastaları ve sağlıklı yaşlıların anlık öğrenme puanları, hastaların bilgileri akılda tutamadığını göstermektedir. Yeterli tekrara maruz kalamayan bilgi unutulup, öğrenme puanının az olmasına neden olmuştur. Ayrıca, değerlendirme sırasında, hastaların bilgi depolanması için semantik ipuçlarını kullanma da zorluk yaşadıkları izlenmiştir. Price ve ark. (2010) amnestik HKB hastalarının semantik ipuçlarını şans eseri olma ihtimalinden yüksek olarak kullanabildiklerini, böylece aslında testin semantik doğasını anladıklarını fakat yeteri kadar uygun değerlendiremediklerini göstermişlerdir. Çalışmaya dahil olan olguların da sırasal olarak kelimeleri akılda tutmaya çalıştıkları ve sağlıklı yaşlılara oranla kelimelerin semantik içeriklerini ipucu olarak daha az kullandıkları görülmüştür. Bu sebeple, semantik içeriğin, öğrenmeyi kolaylaştırmak için kullanılmasında ek desteğe ihtiyaç duymaktadırlar (Perri ve ark., 2005).

Yarım saatlik süre sonunda yeniden değerlendirilen USB testinde HKB hastaları geri çağırma (serbest hatırlama) yöntemi ile hatırlamada sağlıklı yaşlılardan düşük performans göstermelerine rağmen semantik ipucu verilmesi ile toplamda sağlıklı yaşlılara yakın hatırlama performansı göstermişlerdir. Bu örüntü, bellek stratejilerini kullanma ile ilgili verilecek bilişsel eğitim ile amnestik HKB hastalarının bellek performanslarının görece arttırılabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple amnestik HKB hastalarında bilginin kazanımı, öğrenme stratejileri ve çalışma belleği de dikkate alınmalıdır.

Bellekte görülen yeni olayların, yakın zamanda tanışılan kişilerin isimlerinin bir daha seferki karşılaşmada hatırlanamaması gibi sorunlar aslında dikkat süreçlerindeki bozulma ile de ilgilidir. Ancak dikkat süreçlerinde görülen bu bozulmaların çalışma belleğindeki bozulmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kısa süreli sözel belleğin/dikkatin değerlendirildiği ileri sayı menzili testlerinde yaşlılar, gençlere benzer performans

göstermektedirler (Rattcliff ve Saxton, 2000). HKB açısından değerlendirildiğinde erken dönemlerde dikkat bozulmaları basit dikkatte değil karmaşık dikkatte öncelikli izlenmektedir (Öktem, 2003). Bu sebeple ileri ve geri sayı menzilleri ile değerlendirilen basit dikkatte erken dönemde bozulmalar gözlenmemektedir. Mevcut çalışmada da olguların ulaştığı en yüksek menzilin dikkate alındığı ölçümlerde sağlıklı yaşlılar ve HKB hastaları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışma belleğinin de değerlendirildiği geri sayı menzili testinde hastalığın erken evrelerinde bozulmalar başlamaktadır. Bulgular incelendiğinde de ileri sayı menzili sonuçlarına kıyasla geri sayı menzili sonuçlarının gruplar arasında neredeyse anlamlı farklılığa ulaştığı gözlenmektedir. Aradaki farkın yeterli olmamasının, grupların örneklem büyüklüklerinden, yaş ortalamalarının farklı olmasından ve/veya sayı menzili ölçüm tekniğinin doğru sayısı yerine ulaşılan en yüksek menzille hesaplanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, amnestik HKB-çoklu alan hastalarının, amnestik HKB-tek alan hastalarına göre daha hızlı AH'ye dönüşüm gösterdikleri belirtilmiştir (Ahmed ve ark., 2008). Bu sebeple, nöropsikolojik değerlendirmelerde bellek dışındaki bilişsel işlevlerin de dikkate alınması ile henüz demans geliştirmemiş hastaların doğru erken tanı şansı artırılabilir (Bozoki ve ark., 2001). Çalışmamızda, hem semantik belleğin hem de yürütücü işlevlerin değerlendirildiği sözel kategorik akıcılık testinde sağlıklı yaşlılara göre HKB hastaları hafif düzeyde bozulma göstermektedirler. Teng ve arkadaşları (2010) kategorik ve fonemik akıcılığın araştırıldığı çalışmalarında, amnestik HKB ve erken evre AH hastalarının her ikisinde de benzer sonuç gösterdiğini; ancak, çoklu alan amnestik HKB hastalarının performansının erken evre AH'ye en yakın tablo olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanı sıra, non-amnestik HKB hastalarının performansları sağlıklı yaşlılara benzer sonuç vermiştir. Bu sebeple AH'ye ilerleyen süreçte amnestik HKB'deki sözel akıcılık örüntüsü AH progresyonunda fayda sağlayabilir. Önceki çalışmalarla tutarlı olarak, çalışmamızdaki HKB hastaları sağlıklı yaşlılara göre sözel akıcılıkta belirgin bozulma göstermektedirler. Semantik bozulmaların temporal lobta meydana gelen dejenerasyonla ilişkili olması, amnestik HKB'den erken evre AH'ye ilerleyen süreçte sözel akıcılıktaki değişikliklerin temporal lobtaki nöropatoloji ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Teng ve ark., 2010).

Stroop testi ile değerlendirilen cevap inhibisyonu da HKB hastalarında sağlıklı yaşlılara göre düşük saptanmıştır. Çalışmamızda enterferans etkisi ile olguların test görevini

sürdürebilme becerileri tamamlama süreleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Hem sağlıklı yaşlılar hem de HKB hastaları çelişkili görevde performans düşüklüğü gösterse de HKB hastalarının performansı sağlıklı yaşlılardan daha düşük izlenmiştir. Hastalığın seyri ile görülen bölünmüş dikkat ve seçici dikkatteki bozulmalar, çeldiricilerin karıştırıcı etkilerine hassasiyeti arttırmakta ve kontrol grubuna kıyasla işaretleme ve ayırt etme gerektiren görevlerde güçlük yaşamalarına neden olmaktadır (Emik ve Cangöz, 2010). Dikkat yönü belirli bir yöne yoğunlaştırılmadığından dikkat yönünü deneysel görevde tutmakta zorluk çektikleri düşünülmektedir (Emik ve Cangöz, 2010).

Yapılan bazı çalışmalar, yürütücü işlevler ile işlevsel günlük yaşam aktivitelerinin (finansal ve medikal karar verme becerileri) ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, özellikle amaca yönelik davranış, karar verme ve muhakeme gerektiren günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili hastaya bakım veren kişileri bilgilendirmek açısından yürütücü işlevlerin hassasiyetle değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Ayrıca, erken evre AH tanısında günlük yaşam aktivitelerini bozulmaya başlamış olması ve yürütücü işlevlerle ilişkisi düşünüldüğünde HKB tanısında yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi işlevselliğin seyrini yordamak açısından da oldukça önemlidir (Johns ve ark., 2012).

5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Kolay uygulanabilir, ucuz ve taşınabilir bir ölçüm yöntemi olarak EEG, hastalığın görülme sıklığı, artan risk oranı ve maliyeti göz önüne alındığında erken tanıda önem arz eden güçlü bir biyobelirteç adayıdır. Bilişsel görev altında değerlendirilen OİP'ler ise, HKB aşamasında henüz ciddi beyin hasarları görülmeden, bilişsel fonksiyonlarındaki bozulmaların saptanması açısından talebe karşılık verebilecek fizyolojik değerlendirme yeterliliğine sahiptir (Deiber ve ark., 2009). Daha önce yapılan birçok çalışmada da HKB hastalarının, sağlıklı yaşlılardan farklı olarak P300 yanıtında düşük genlik ve uzamış latans değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Polich ve Herbst, 2000; Golob, Johnson ve Starr, 2001; Bennys ve ark., 2007; Polich, 2007). Ancak bulguların halen çelişkili olması, HKB hastaları ve sağlıklı yaşlıların değerlerinin çakışması, farklı parametreler ve ölçüm teknikleri ile OİP yanıtlarının araştırılmasına kaynak sağlamaktadır.

5.2.1. P300 Genlik

Uyarının görülme sıklığı, dikkatin uyarana yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesi, ayırt etme becerileri gibi faktörlerle etkilenen P300 genliği, özellikle kısa süreli bellek ve dikkat bozulmaları ile başlayan ve seyreden HKB tanısı açısından oldukça önemlidir. Dikkat mekanizmalarına bağlı işlevsellik gösteren çalışma belleği, göreve bağlı dikkatin odağında tutulan zihinsel temsilleri oluşturur. Bu sebeple, güncel item ile itemlerin bellekteki temsilleri arasındaki ayırım P300 genlik ölçümünde önemli bir faktördür (Peltz, Gratton ve Fabiani, 2011). Klinik incelemelerde, uyarının son görüldüğü andan itibaren çalışma belleğindeki temsillerinin ne ölçüde bozulduğunu anlamak için P300 genliği kullanılabilir. Çünkü, temsillerin zihinde soluklaşması daha fazla güncelleme gerekliliği ile daha yüksek P300 genlikleri oluşturur. Böylece, patolojik değişikliklerle noradrenerjik yolların yer aldığı pariyetal P300 genliklerinde düşüş gözlenirken, güncellemenin, dikkatin artması ile frontal P300 genliklerinde gözlenen artış anlamlıdır (Fjell ve Walhovd, 2001). HKB'deki bilişsel bozulmalar ile zihinsel temsillerin zayıflaması ile uyarının her tekrarında yeni bir uyarın gibi değerlendirme eğilimi artmakta, dikkat her uyarana normalden daha fazla yoğunlaştırılarak karar verme süreci zorlaşmakta bu sebeple sağlıklı yaşlılardan daha yüksek orada frontal bölge genliği elde edilmektedir.

İşitsel uyarana yanıt genellikle santral-pariyetal orta hat üzerinde yüksek genliklere ulaşmaktadır. Temporal, pariyetal ve prefrontal asosiyasyon korteksleri arasındaki ağdan üretilen P300 yanıtı, kortikokortikal yolların bozulması ile HKB'de genlik azalmasına neden olmaktadır (Golob, Johnson ve Starr, 2001; Golob, Irimajiri ve Starr, 2007; Olichney ve ark., 2011). Ancak çalışmada, genlik değerleri incelendiğinde gruplararası anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Genlik değerleri arasındaki varyasyon birçok çalışmada yüksek bulunmuştur. Görevin zorluğu, uyarın modalitesi gibi önemli faktörleri içeren yöntemsel farklılıklar genlik değerlerindeki varyasyonun artmasına neden olmuştur (Lai ve ark., 2010). İşitsel uyarın ayırımı literatürde genellikle 1000 Hz ve 2000 Hz ayırımı ile değerlendirilirken (Polich ve ark., 1986; Caravaglios ve ark., 2008), çalışmamızda 1500 Hz ve 1600 Hz işitsel uyarınları kullanılmıştır. Kolay görevlerde çok erken bozulmaların saptanması zor olacağından, daha yüksek dikkat gerektiren zor görev altında kayıtlama yapılmıştır. Görevin zorlaşması ile genlik değerlerinde genel bir düşüş beklenen bir sonuçtur. Ancak, belirli bir yaştan sonra görülen işitme kayıpları bilişsel bozulmanın dışında seslerin ayırt edilememesi

nedeniyle P300 genlik değerlerini etkilemiş olabilir. Deney öncesinde işitme güçlüğü için herhangi bir ölçüm/değerlendirme yapılmamış, bu sebeple gruplar içindeki işitme güçlüğü oranları saptanmamıştır. P300 yanıtının oluşumunu etkileyebilecek bu durum sonuçların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına neden olmuş olabilir. İleriki çalışmalarda deneye alınmadan önce olguların işitme testine alınması sonuçların salimliği açısından önem arz etmektedir.

5.2.2. P300 Latans

Uyarana ilk maruziyet ile ayırt etme işleminin gerçekleşmesine kadar geçen süreyi ifade eden latans değeri, genlik değerine göre erken evre tanısında daha güçlü bilgi sağlar. P300 genliğindeki düşüş diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda da görülebilir; ancak, latans AH patolojisini diğer hastalıklardan ve depresyon temelli pseudo-demansı ayırt etmede kullanılabilir bir yöntemdir (Duncan ve ark., 2009; Olichney ve ark., 2011). Dikkat bozuklukları ya da dikkat arttırıcı ilaçların etkisinin araştırıldığı çalışmalarda progresif bilgi sağlayabilir.

HKB ve AH ile ilgili yapılan çalışmalarda P300 latansında uzama saptanmıştır (Golob, Johnson ve Star, 2001; Polich, 2007; Olichney ve ark., 2011). P300 genliği uyarana bağlı ölçülürken, zamanlaması (latans) hem uyarana hem de yanıtı bağlı işleme duyarlıdır. Bu sebeple hem uyarının algılanmasına hem de olaya yanıtı göre P300 yanıtı oluşur (Polich, 2007). Uyarın temsiline HKB ile zayıflaması ve daha fazla bellek güncellemesine ihtiyaç duyulması algılama ve yanıt sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Ancak genlikte de bahsedildiği gibi uyarın ayırımının daha zor olması (1500 ve 1600 Hz), örnekteki olguların işitme kayıpları bu süreci daha da zorlaştırmış ve latans sürelerinin de uzamasına neden olmuş olabilir. Sağlıklı yaşlılarda bile herhangi bir bilişsel bozulma olmadığı halde latans uzamaları görülmüştür. Bu nedenle, gruplar arasında anlamlı süre farkı bulunmadığı düşünülmektedir. Her olgunun latans değerleri, kanallardan alınan epokların ortalaması alınarak hesaplanmış; bu sebeple, epoklar arasındaki varyasyon farkının grup farkını indirgediği düşünülmüştür.

P300 yanıtının ölçümlerinden güvenli sonuçlar alabilmek için 36 deneme, en azından 20 deneme değerlendirilmelidir (Duncan ve ark., 2009). Denemelerin ortalaması alınarak hesaplanan değerler, ortalamaya dahil olan deneme sayısının az olması ile güvenilirliğini

kaybetmektedir. Çalışmadaki olguların birçok denemede göz kırpması ve beden hareketleri sebebiyle kas gürültüsüne sahip olması ortalamaya dahil edilen epok sayısının azalmasına ve değerlendirmenin 20'nin altında yapılmasına neden olmuştur. Bunun yanı sıra yeterli sayıda hedef uyarını saymayan olgular, çalışmadaki olgu sayısının hedeflenin altında kalmasına neden olmuştur. Çalışmada yer alan olguların oluşturduğu örneklemin küçük olması, öngörülen sonuçların ulaşılmasına engel teşkil etmiş olabilir.

5.2.3. Etkili Faktörler

Yapılan bazı çalışmalarda biyolojik, menstural ve sirkadiyen döngüler gibi faktörlerin P300 üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Polich ve Kok, 1995). Bunun yanı sıra, yaş, eğitim, el dominansı gibi faktörlerin de P300 genlik ve latans değerlerini etkilediği tartışılmaktadır. Bu sebeple deney öncesinde tüm katılımcıların aldıkları kafein miktarı, uyku süreleri, heyecan seviyeleri not edilmiş, EEG çekimlerinin sabah saatlerinde yapılmasına özen gösterilmiştir. Örneklemin yaşlı katılımcılardan oluşuyor olmasından dolayı menstural döngü dikkate alınmamıştır. Sonuçların beklendiği gibi anlamlı çıkmaması üzerine, yaş, eğitim ve cinsiyet açısından tekrar değerlendirilmiş, P300 yanıtını etkileyip etkilemediği tartışılmıştır.

5.2.3.1. Lokasyon

Genlik ve latans değerleri elektrotların bulunduğu konuma göre farklılık göstermektedir. Özellikle latans incelendiğinde frontal bölgelerden posterior bölgelere doğru ilerledikçe latansın arttığı gözlenmektedir. Mevcut çalışmada da P300 latansları sağlıklı yaşlılarda frontal bölgelerden oksipital bölgelere doğru artış göstermektedir. Ancak HKB grubunda gözlenen örüntü daha düzensiz bir grafik sergilemektedir. Bellek güncellemesini artması ile HKB hastalarında artmış frontal P300 yanıtı beklenirken, çalışmamızda bu sonuca varılamamıştır. Temporopariyetal bölgelerde ise erken enthorinal korteks ve hipokampal etkilenmeler sebebi ile genlik azalması ve latans uzaması beklenmiştir.

Genlik çalışmalarında, HKB'de P300 enerji azalmasının santral yerleşimli ortaya çıktığı, özellikle santropariyetal bölgelerde (P_z) genlik azalması olduğu bildirilmiştir (Ashford, 2011). Ancak çalışmamızda, sağlıklı kontrol ve HKB grupları benzer dağılım göstermişlerdir (Şekil 1). Elektrot konumlarına göre genlik ve latans değerleri gruplandırıldığında da bölgesel grup farklılıklarına rastlanmamıştır (Şekil 2). Ancak oksipital bölgedeki gruplara arası farklılık anlamlı olmamasına rağmen daha belirgindir.

Hemisferler arası farklılıkların da olabileceğinin tartışıldığı Hoffmann ve Polich (1996) 'in çalışmasında, frontal ve santral lokasyonlarda hemisferik farklılık saptanmıştır. İşitsel uyarıların ayırt edilmesinde sağ temporopariyetal ve frontal bölgelerin aktive olduğu bilinmektedir. Mevcut çalışmamızda ise sağ, orta ve sol yerleşimlere göre gruplandırılan elektrotlar arasında da anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

5.2.3.2. Yaş

Çocukluktan itibaren incelenen P300 latansının belleğin gelişimi ile birlikte azalma gösterdiği, ancak sonrasında artmaya başladığı bildirilmiştir (Polich ve ark., 1986). Yaşlanma süreci ile birlikte latans değerleri her yıl ortalama bir ila iki ms artış göstermektedir (Polich ve ark., 1986; Olichney ve ark., 2011). Miyelinazyonun azalması, asetilkolin azalması gibi sinyal iletimini etkileyen faktörlerle yaşlanma ile birlikte OİP latansları uzamaktadır. Bu çalışma sırasında da olgular yaşlarına göre sıralandıklarında 75 yaş altı ve üstü bireylerin farklı EEG örüntüsü gösterdikleri saptanmıştır. Literatürde yaşlılığın belirli yaş gruplarına göre dönemlere ayrıldığı görülmüştür: (a) 65-75 yaş aralığı “Genç Yaşlılık”, (b) 75-85 yaş aralığı “Orta yaşlılık” ve (c) 85 yaş ve üzeri “yaşlı yaşlılık (Hogan ve ark., 2011). Buradan yola çıkarak çalışmamızda yer alan 60-85 yaş arası olgular 60-74 ve 75-85 yaş olmak üzere iki gruba ayrılarak tekrar değerlendirilmiştir. 85 üzeri tek olgu olan 91 yaşındaki sağlıklı kontrol 75-85 yaş grubuna dahil edilmiştir.

Genlik değerlerine bakıldığında genç-yaşlı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında literatürdeki bulgular ile tutarlı özellikle sağ yerleşimli F₄, P_z, P₄, ve O₂ elektrotlarında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sol santropariyetal bölge elektrotları (C₃, P₃, ve O_z) istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen neredeyse anlamlı farklılık göstermektedir. İkinci grup olan ileri yaş-yaşlılarda ise herhangi bir grup farkına rastlanmamıştır. Aynı şekilde latans değerlerinde de hem genç-yaşlı hem de ileri yaş-yaşlı gruplarda anlamlı fark gözlenmemiştir. Yaş gruplarına ayırdıktan sonra gruplardaki olgu sayıları genç-yaşlı grubunda (13 sağlıklı kontrol, 12 HKB hastası) benzer iken ileri yaş-yaşlı grupta (7 sağlıklı kontrol, 16 HKB hastası) örneklem sayısı oldukça farklıdır. İleri yaş-yaşlı grupta herhangi bir farklılığın görülmemesinin nedenin örneklem sayılarındaki farklılıktan ve olgu sayılarının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, yaşlanma ile artan bilişsel bozulmanın erken yaş dönemlerinde HKB'nin saptanmasında daha etkili olacağı ancak ileri yaşlarda bu ayrımı

yapmanın zorlaştığı düşünülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile hastalıktan bağımsız değişen P300 örüntüleri HKB tanı şansını azaltabilir.

5.2.3.3. Eğitim, Cinsiyet ve El Dominansı

Bilindiği üzere eğitim, AH risk faktörleri arasında yer alır. Düşük eğitim seviyesine sahip bireylerin AH'ye yakalanma oranları, yüksek eğitimlilere göre oldukça yüksektir. Çalışmada olguların yaş ortalamaları farklılık gösterse de eğitim seviyeleri arasında bir farklılık bulunmamaktadır. Ortalama ortaöğretim seviyesinde eğitime sahip olan sağlıklı kontroller ve HKB hastaları nöropsikolojik değerlendirme ve EEG çekimleri sırasında özel bir değerlendirmeye ihtiyaç duymamışlardır. Ancak olgular çalışmanın amaçları içinde yer olmadığından eğitim ile ilgili bir değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmada yer alan olguların cinsiyet dağılımları gruplar içinde farklılık göstermektedir. Sağlıklı yaşlı grubunda çoğunlukla kadın katılımcılar yer alırken, hasta grubunda daha çok erkek katılımcılar yer almıştır. AH'ye yakalanma riski açısından cinsiyet farkı olmamasına rağmen erkeklerin kadınlara oranla daha düşük P300 genliğine sahip oldukları saptanmıştır (Hoffman ve Polich, 1999). Sağlıklı grupta erkeklerin yoğunlukta olmasının genlik grup ortalamasını düşürmesi, HKB hasta grubunda kadınların yoğunlukta olmasının ise grup ortalamasını yükseltmesi sebebiyle aradaki farkın yeterli anlamlılığa ulaşmadığı düşünülmektedir.

El dominansına bakıldığında sol el dominant bireylerde, P300 genlik değerlerinin sağ el kullananlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Hoffman ve Polich, 1999). Cinsiyet ve el dominans farklarının korpus kallozum boyutu ve interhemisferik iletim hızı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışmada, sağ ve sol el kullananların karşılaştırılmasının yapılmasına olanak sağlayacak sayıda sol el dominant olgu yer almamaktadır. Bu sebeple P300 parametreleri el dominansına göre değerlendirilmemiştir.

5.3. Nöropsikolojik Testler ve Olaya İlişkin Potansiyellerin İlişkisi

Nöropsikolojik değerlendirme ile P300 yanıtının değerlendirildiği çalışmaların birçoğunda dikkat süreçleri ele alınmıştır (Walhovd ve Fjell, 2002; Duncan ve ark., 2009). Kısa süreli belleğin ve çalışma belleğinin değerlendirildiği sayı menzili testleri ile P300 latans

değerleri ilişkili bulunmuştur. Dikkatin sürdürülmesini içeren mental performans testleriyle P300 latansının en güçlü korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Polich ve Kok, 1995). Sözel testler ile yapılan çalışmada P300 ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır (Walhovd ve Fjell, 2002).

Çalışmamızda, belleğin değerlendirildiği sözel testler, dikkat ve yürütücü işlevler testleri incelenmiştir. Sözel bellek testinin tanıma puanı ile oksipital yanıtlar (O_1 , O_Z , O_2) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Normal bellek performansı ile ilişkili serbest hatırlamanın aksine tanıma puanının artması bozulmuş hatırlama becerisi ile ilişkilidir. Bu sebeple yaşlanma ve/veya hastalık etkisi ile oksipital latans genliklerinde düşüş gözlenmesi anlamlıdır. Tanıma sırasında kullanılan ipucu kelimelerinin zihinde oluşan görsel temsilleri oksipital elektrotlarla korelasyonu oluşturmuş olabilir.

Esasında dikkatin değerlendirildiği ancak kısa süreli bellek ve çalışma belleği performanslarını da içeren ileri sayı menzili testi ile P_3 ve O_1 latans süreleri arasında da negatif korelasyon saptanmıştır. Sayılarla yapılan testlerde, hesaplamann işlemlendiği pariyetal bölge yanıtları ile korelasyonu anlamlı bilgi sağlamaktadır. Frontal işlevleri normal bireyler daha uzun sayı menzillerine ulaşabilmektedirler. Bu sebeple EEG çekimindeki zihinsel sayma görevinde daha az zorlanmaktadır. Ulaşılan sayı menzili arttıkça yanıtın oluşma süresinde kısalma gözlenmiştir. Ancak çalışma belleği ve dikkat süreçlerinden frontal bölgelerin sorumluluğu olmasına rağmen herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Stroop testinden elde edilen yürütücü işlev puanı ise cevabın inhibe edilmesi göreviyle frontal bölge işlevi olarak F_4 latansı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Cevabı inhibe etme becerisindeki güçlük oranı arttıkça latans süresinde görülen uzama anlamlıdır.

Bazı çalışmalarda erken dönemde sürekli ve bölünmüş dikkat sağlam kalırken, tepki inhibisyonu, işitsel hedef seçimi ve dikkat yönünün kaydırılması gibi seçici dikkat görevlerinde bozulma olduğu gözlenmektedir (Perry, Watson ve Hodges, 2000). Kortikokortikal bağlantılarda meydana gelen nöronal hasar ile ön (anterior) ve arka (posterior) bölgelerin arasındaki ve hemisferler arasındaki bağlantının uyumlu aktivasyonunu (koheransını) kaybetmesi sonucunda nöropsikolojik bozulmalarla paralel P300 yanıt değişiklikleri gözlenmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı üzerine yapılan çalışmalar son 20 yıldır hız kazanarak biyolojik ve fizyolojik belirteçler aramaktadır. Şu ana kadar bulunan yöntemlerin birçoğu uygulaması zor, maliyeti yüksek ve başka hastalıklarla çakışabilecek sonuçlar vermesi nedeniyle yeterli değildir. Maliyet açısından ucuz, taşınabilir ve kolay uygulanabilir, girişimsel olmayan bir biyobelirteç erken tanı açısından son derece önemlidir. Ne yazık ki henüz erken tanı için valide edilmiş bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Ayrıca AH için kullanılan biyobelirteç patolojik ve anatomik durum hakkında bilgi verirken işlevselliği yansıtmamaktadır.

Alzheimer hastalığında görülen semptomalojinin asıl nedeni neokortikal asosiyasyon alanlarında görülen progresif hasardır. Neokortikal ağlardaki aktivasyonların incelenmesi sağlayacak P300 ölçümü, hastalık süresinde nöronal ağlardaki erken etkilenmelerin tespitine olanak sağlayabilir. Özellikle P300 latansı, normal yaşlanmadan patolojik yaşlanmaya ve AH şiddetine dönüşümde bilişsel bozulmalardaki kritik periyotları yansıtabilecek önemli bir ölçüm aracıdır. OİP'ler sayesinde sadece erken tanı değil, hastalığın progresyonu da takip edilebilir. Nöropsikolojik testlerle incelenecek korelasyon çalışmaları hangi işlevsel testin beynin hangi bölgesindeki elektrofizyolojik aktiviteyi etkilediği tespit edilerek ileride hangi hastaların AH'ye dönüşüm göstereceği öngörülebilir. P300 sayesinde demans/pseudodemans ayrımı, erken evre AH/ normal yaşlanma ayrımı, demans tiplerinin ayrımı için ve tedavi yöntemlerini değerlendirmede kullanılabilir. Bu sayede, erken ve doğru tanı, vaka kontrolü, demansa dönüşümde yüksek risk sahiplerini saptama gibi avantajlar sağlayacaktır.

Bu araştırma kapsamında nöropsikolojik testler ve OİP'ler ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmiştir. Beklenen sonuçlara ulaşılamamasına rağmen gelecek çalışmalara öncü olması açısından verimli bir çalışmadır. Daha önceki korelasyon çalışmalarında çok yer verilmeyen bellek ve yürütücü işlev testleri de çalışmaya dahil edilerek kapsamlı analizler yapılmıştır. Uygulanan nöropsikolojik testlerin birçoğunda, genç-yaşlıların P300 genlik değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiş, işlevle paralel beyin bölgelerindeki aktivasyonlar ile korelasyonlar saptanmıştır. Sonuçların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının, örneklem büyüklüğü, yaş dağılımı, işitme güçlüğü ve görev zorluğu gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda, katılımcı sayısının artırılmasının, deney öncesi katılımcıların işitme testine alınmasının, görevi gerçekleştirebilecek yetiye sahip olduklarına kanaat getirilmesinin ardından veri toplanması daha uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

Aarsland D, Cumming JL, Yener GG, Miller B. Relationship of aggressive behaviour to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 243-7.

Ahmed, S, Mitchell, J, Arnold, R, Nestor, PJ, Hodges, JR. Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008; 25: 170-177.

American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association: Washington, DC.

Ashford, JW, Coburn, KL, Rose, TL, Bayley PJ, P300 Energy Loss in Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011; 26: 229–238.

Bakar, M. Hafif Kognitif Bozukluk. *Demans Dergisi*, 2002; 2: 97-104.

Barnes, LL, Wilson, RS, Bienias, JL, Schneider, JA, Evans DA, Bennett DA. Sex Differences in the Clinical Manifestations of Alzheimer Disease Pathology. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62: 685-691.

Bayles, KA. Age at Onset of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 1991; 48: 155-159.

Bekçi, B, Karakaş, S. Nöropsikolojik Ölçümlerle Elektrofizyolojik Ölçümlerin İlişkisi: Frontal Lob İşlevselliği. *Klinik Psikiyatri*, 2002; 5:177-184.

Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G. Diagnostic value of event-related evoked potentials n200 and p300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2007;24:405-412.

Bertram, L. The genetics of Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 2008; 89: 223-232.

Bertram, L, Tanzi, RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews:Neuroscience*, 2008; 9: 768-778.

Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur (Adana).

Blennow, K. Cerebrospinal Fluid Protein Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2004; 1: 213-225.

Blennow, K, Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *THE LANCET Neurology*, 2003; 2: 605-613.

Blennow, K, Zetterberg, H, Minthon L, Lannfelt, L, ve ark. Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 2007; 419 : 18–22.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010; 6: 131-144.

Boller, F, Forbes, MM. History of dementia, dementia in history: an overview. *J Neurol Sci*, 1998; 158: 125–133.

Bozoki, A, Giordani, B, Heidebrink, JL, Berent, S, Foster, NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 2001; 58: 411–416.

Braithwaite SP, Stok JB, Lombroso PJ, Nairn AC. Protein phosphatases and Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.*, 2012; 106: 343-379.

Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Long term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 2006; 67: 2176-2185.

Caravaglios, G, Costanzo, E, Palermo, F, Muscoso, EG. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol.*, 2008; 70: 23-32.

Chertkow, H. Mild cognitive impairment. *Current Opinions in Neurology*, 2002; 15: 401-407.

Clifford, R, Jack, Jr. Alliance for Aging Research AD Biomarkers Work Group: structural MRI. *Neurobiology of Aging*, 2011; 32: 48–57.

- Cole CS, Richards KC.** Sleep and cognition in people with Alzheimer's disease. *Issues Ment Health Nurs*, 2005;26:687-698.
- Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A.** Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals, where are we standing ? *Curr Alzheimer Res.*, 2010; 7: 487-505.
- Desikan, RS, Cabral, HJ, Hess, C.P., Dillon, WP ve ark.** Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2009; 132: 2048–2057.
- deToledo-Morrell, L, Stoub , TR, Bulgakova, M, Wilson, RS ve ark.** MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiology of Aging*, 2004; 25: 1197–1203.
- Du, AT, Schuff, N, Amend, D, Laakso, MP ve ark.** Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71: 441–447.
- Dubois, B.** Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current Opinion in Neurology*, 2000; 13: 367-369.
- Dubois, B, Albert, ML.** Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*, 2004; 3: 246-248.
- Duncan, CC, Barry, RJ, Connolly JF, Fischer C ve ark.** Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 2009; 120: 1883–1908.
- Dustman, RE, Emmerson, RY, Ruhlmg, RO, Shearer DE, Steinhaus LA, Johnson SC, Bonekat HW, Shigeoka, JW.** Age and Fitness Effects on EEG, ERPs, Visual Sensitivity, and Cognition. *Neurobiology of Aging*, 1990; 11: 193-200.
- Emik, G, Cangöz, B.** Alzheimer Tipi Demans, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Sağlıklı Yaşlanmada Değişen Bilişsel İşlevler. *Geriatric ve Geriatrik Nöropsikiyatri*, 2010; 2: 25.
- Engler H, Forsberg A, Almkvist O ve ark.** Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 2006; 129: 2856–2866.

Ergen, M. Olaya ilişkin beyin potansiyellerinin (OİP) tek EEG dilimlerinde analizi. İstanbul Üniversitesi, Doktora tezi, 2008:6.

Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Noropsikiyatri Arşivi* 1997;34:62-71.

Fayed, N, Modrego, PJ, Salinas, GR, Gazulla J. Magnetic Resonance Imaging Based Clinical Research in Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dis.* , 2012; Epub ahead of print.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H ve ark. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia, a Delphi consensus study. *Lancet.*, 2005, 366, 2112-2117.

Fjell, AM, Walhovd, KB. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topography*; 2001: 14, 25-40.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.

Gırmzal, A, Yazgan, Ç. Hafif Bilişsel Bozulma. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004; 15: 309-316.

Golob, EJ, Johnson, JK, Starr, A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 2001; 113: 151–161.

Golob, EJ, Irimajiri, R, Starr, A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*, 2007; 130: 740-752.

Golomb J, Cluger A, Garrard P ve ark. *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. 2001, London UK, Science Press.

Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13: 273-281.

Gürvit H, Baran B. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2007; 44: 58-65.

Herholz K. Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 2010; 10: 1667-1673.

Hogan M, Collins P, Keane M, Kilmartin L, Kaiser ve ark. Elektroensafalografic Coherance, aging and Memory: Distinct Responses to Background Context and Stimulus Repetition in Younger, older and Older Declined Groups. *Experimental Brain Research*, 2011;212 (2):241-255.

Hoffman LD, Polich J. P300, Handedness, and Corpus Callosal Size: Gender, Modality, and Task. *International Journal of Psychophysiology*,1999; 31: 163-174.

Hughes C, Berg L, Danziger W ve ark. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry*, 1982; 140: 566-572.

Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009; 132: 1355–1365.

Johns, EK, Phillips, NA, Belleville, S, Goupil, D ve ark. The Profile of Executive Functioning in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Disproportionate Deficits in Inhibitory Control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2012; 18: 1–15.

Johnston, EB, Erdal, K & Stadler, MA. The relationship between the Wechsler Memory Scale- Revised, Attention Index and objective measures of attention. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 1995; 2: 195-204.

Jorm, AF, Masaki, KH, Davis, DG, Hardman, J, Nelson J, Markesbery, WR, Petrovitch, H, Ross, GW, White, LR. Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004; 63:1960-1961.

Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, ve ark. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnestic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2005; 64: 902-904.

Isreal, JB, Chesney GL, Wickens CD, Donchin E. P300 and tracking difficulty: evidence for multiple resources in dual-task performance. *Psychophysiology*, 1980; 17: 259–273.

Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. 1993; TÜBİTAK-TBAG. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2.

Kempler, D, Teng, EL, Dick, M, Taussig, M, Davis, DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1998; 4: 531–538.

Keskinoglu, P, Uçku, R, Yener, G. Pretest Results of The Revised Standardized Mini Mental Examination Test In Community Dwelling Elderly. *Journal of Neurological Sciences*, 2008; 25: 18-24.

Kılınç, S, Torun, F. Türkiye’de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri. *Dirim Tıp Gazetesi*, 2011; 86: 39-47.

Kurt, P, Yener G, Oguz, M. Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: a preliminary result. *Aging Ment Health.*, 2011; 15: 364-369.

Lai, CL, Lin, RT, Liou, LM, Liu, CK. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 2010; 121: 194–199.

Lezak, MD, Howieson, DB, & Loring, DW. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press. 2004.

Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, DeKosky ST, Breitner J, Lyketsos CG, Jones B, Kawas C, Kuller LH. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:159–165.

MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect. An integrative review. *Psychol Bull*, 1991; 109:162-203.

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer’s disease. *Neurology*, 1996;46:130-135.

Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 2002; 14: 33-40.

Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current Concepts in Alzheimer's disease: A multidisciplinary review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2009; 24: 95-121.

Modrego, PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 2004; 61: 1290-1293.

Molloy DW, Standish TIM (1997) A guide to the standardized mini mental state examination. *Int Psychogeriatr*, 9 (Suppl.1): 87-94.

Morris J. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993; 43: 2412-2414.

Negash, S, Geda, YE, Petersen, RC. Neuropsychological characterization of mild cognitive impairment. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 88 (3rd series) Neuropsychology and behavioral neurology.

Olichney, JM, Yang, JC, Taylor, J, Kuta, M. Cognitive Event-Related Potentials: Biomarkers of Synaptic Dysfunction Across the Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011; 26: 215–228.

Öktem, Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29: 196-206.

Öktem, Ö. Alzheimer Hastalığının Erken, Orta ve İleri Dönemlerinde Genel Kognitif Profil. *Beyin ve Nöropsikoloji*, Ed. By., S. Karakaş, C. İrkeç ve N. Yüksel, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, 2003, 101-111.

Peltz, CB, Gratton, G, Fabiani, M. Age-related changes in electrophysiological and neuropsychological indices of working memory, attention control, and cognitive flexibility. *Frontiers in Psychology*, 2011; 2: 1-12.

Perri, R, Carlesimo, GA, Serra, L, Caltagirone, C. Characterization of Memory Profile in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2005; 27: 1033-1055.

Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 2000; 38: 252-271.

Perry, RJ, Hodges, JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A multiple-processes deficit. *Neurology*, 1999; 39: 1477–1482.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256 :183–194.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurology*, 2001; 58: 1985–1992.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurology*, 1999; 56: 303–308.

Pfefferbaum, A, Ford, JM, Roth, WT, Kopell, BS. Age-related changes in auditory event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1980; 49: 266- 276.

Polich, J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 2007; 118: 2128–2148.

Polich, J, Herbst, K. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*, 2000; 38: 3-19.

Polich, J. EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1997; 104: 244–256.

Polich, J, Kok, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*, 1995; 41: 103-146.

Polich, J, Ehlers, CL, Otis, S, Mandell, AJ, Bloom, FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1986, 63: 138-144.

Price, SE, Kinsella, GJ, Ong, B, Mullaly, E ve ark. Learning and memory in amnesic mild cognitive impairment: Contribution of working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2010; 16: 342 – 351 .

Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia, a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011; 26: 991-999.

Ratcliff, G, Saxton, J. Age-associated memory impairment. In *Geriatric Neuropsychiatry* (2nd Ed.), (Coffey, C. E., Cummings, J. L. Eds.). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 2000: 165-179.

Reisberg, B, Ferris, SH, de Leon, MJ, Crook, T. Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacology bulletin*, 1988; 24: 661.

Ribeiro, F, Geurreiro, M, De Mendonça, A. Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *J Clin Exp Neuropsychology*, 2007; 29: 187-197.

Ritchie, K, Artero, S, Touchon, J ve ark. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*, 2001; 56: 37-42.

Ritchie, K, Touchon, J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 2000; 355: 225-228.

Ruitenber, A, Ott, A, van Swieten, JC, Hofman, A, Breteler, MMB. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiology of Aging*, 2001; 22: 575-580.

Schiff, S, Valenti, P, Pellegrini, A, Lot, M ve ark. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 2008; 119: 1795–1802.

Scinto, LFM, Daffner, KR. *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease*. Humana Press, New Jersey, 2000: 3.

Sperling, RA, Aisen, PS, Beckett, LA, Bennett, DA ve ark. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease, recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011; 7:280-292.

Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol.*,1995; 5: 169-177.

Teng, E, Leone-Friedman, SW, Kang, C, Harrell, S ve ark. Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2010. URL: http://www.eastonad.ucla.edu/AAICAD/Lu/Lu_Similar_verbal_fluency_presentation.pdf.

Topaktaş, S. Demansa Elektrofizyolojik İncelemeler. *Demans Dergisi*, 2002; 2: 17-20.

Van der Elst, W, Van Boxtel, MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles, J. Normative data for the Animal, Profession and Letter *M* Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006; 12: 80–89.

Walhovd, KB, Fjell, AM, Brewer, J, McEvoy, LK, Fennema-Notestine, C, Hagler, DJ, Jr., Jennings, RG, Karow, D, Dale, AM. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiology*, 2010; 31: 347–354.

Walhovd, KB, Fjell, AM. The relationship between P3 and neuropsychological function in an adult life span sample. *Biological Psychology*, 2002; 62: 65-87.

Wang, QS, Zhou, JN. Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Research*, 2002; 924: 113–115.

Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.

Weintraub S .Neuropsychological assessment of mental state. *Principles of Cognitive and Behavioral Neurology*, M Marsel Mesulam (Ed), 2000, Oxford University Press, New York, NY.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, 1983; 17: 37-49.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 1244

25.04.2011

Prof.Dr.Görsev YENER
Nöroloji A.D.

Kurulumuz tarafından 14.04.2011 tarih ve 121-GOA protokol numaralı 2011/12-15 karar numarası ile görüşülen “**Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylamsal Olarak İncelenmesi.**” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr


BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	121-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlıklı Yaşlılarda, Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylamsal Olarak İncelenmesi.	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Görsev YENER Nöroloji A.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/12-15	Tarih:14.04.2011
	Prof.Dr.Görsev YENER sorumlu olduğu "Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı ile Sağlık Yaşlılarda, Olay İlişkili Osilasyonlar, Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Nöropsikolojik Testlerin Kesitsel ve Boylamsal Olarak İncelenmesi." isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

EK-2 Özgeçmiş**ÖZGEÇMİŞ
SEDA EROĞLU**

TC Kimlik No / Pasaport No:	38290683504
Doğum Yılı:	1988
Yazışma Adresi :	Başakevler Sitesi No:15 Çamlı, Güzelbahçe İzmir/Türkiye 35310
Telefon :	0555-4915461
e-posta :	eroglusedaa@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Bilkent Üniversitesi	İktisadi, İdari ve Sosyal Bilimler Fakültesi	Psikoloji	Lisans	2010

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
---------------	------	-------	-------------	------------	--------------

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Psikoloji

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı		
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı		
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı		
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı	Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans	
	Doktora	
	Uzmanlık	
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik)		

vb.)

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
-------------------	-------------------------	-------------

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

--

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

--

Diğer yayınlar

--

Düzenleme Tarihi :30/07/2012

EK-3 Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Hafif kognitif bozukluk (HKB), normal yaşlanmadan Alzheimer hastalığına (AH) kadar uzanan süreçte bir ara aşamadır. HKB bellek tipinde ve çoklu bilişsel alanlar tipinde olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Her iki grubun da ilerleyen yıllarda AH'ye dönüşme olasılığı oldukça yüksektir.

HKB tanısında olay-ilişkili osilasyonlar, henüz yapısal görüntüleme yöntemlerine yansımaya başlamamış, beyin dinamiklerini zamansal çözünürlüğü en yüksek biçimde sunan bir yöntemdir. Bu çalışmada HKB'si olan hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller (OİP) incelenerek hasta/sağlıklı gruplarının ayırımında bu yöntemin duyarlılığı ölçülecektir.

Ayrıca Beyin Manyetik Rezonans görüntülemesi de bu çalışma kapsamında çekilecek ve değerlendirilecektir. Bu görüntüleme sırasında bazı sesler işitecek ve çekim sırasında tünele benzeyen bir ortama alınacaksınız. Çekim sırasında bir sıkıntı duyup haber verdiğiniz anda çekim sonlandırılacaktır. Bu çekim herhangi bir girişim gerektirmemektedir ve sizin sağlığınıza olumsuz bir etkisi yoktur.

OİP işleminde sağlıklı gönüllülerin ve HKB'li bireylerin beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı sesler verilerek ve değişik tonlarda ışık gösterilerek kaydedilecek bilgisayar işlemlerinden geçtikten sonra değerlendirilecektir. Bu hastalıklarda benzer durumların ayırt edilmesi için beyin elektriksel aktivitesi incelemesi gerekebilmektedir. Bu nedenle yapılan inceleme bir araştırmacı tarafından değerlendirilecek ve sonuçları hakkında size bilgi verilecektir. Bu işlem rutin incelemeler sırasında hastaneye gelen bireylere uygulanacak olup bu nedenle bireylerden tekrar hastaneye gelmeleri istenmeyecektir. **Tüm bu işlemler yalnızca bir kere uygulanacak olup, tümünün toplamı ortalama 3 saat sürecektir.** Herhangi bir yan etkisi ya da hastaya zararı bulunmayan bu işlemler için gerekli masraflar siz veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum ya da kuruluşa ödetilmeyecektir.

HKB tanısı almış hastalara herhangi bir girişim ya da tedavi uygulanmamaktadır.

Çalışmaya 20 HKB tanısı almış hasta ile 20 sağlıklı gönüllünün dahil edilmesi planlanmıştır. Gönüllü/hasta yakını bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya başlamanız veya başladıktan sonra herhangi bir aşamasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün/hasta yakınının kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Sağlıklı Gönüllünün/Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Tarih:

İmza:

Hasta yakınının (sağlıklı gönüllüler için bu bölümün imzalanması gerekli değildir)

Adı:

Soyadı:

Adres:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı:

Soyadı:

Görevi:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı:

Tel:

Tarih:

İmza:

EK-4 Mini Mental Durum Testi Formu

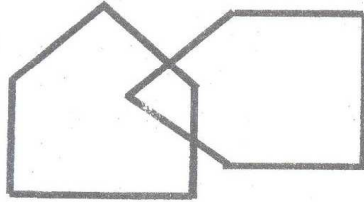
MMSE (MMDT-DEU)

TOPLAM SKOR=

1. Bugün tarih yıl ay gün mevsim nedir?
2. Neredeyiz? hastane kat semt şehir ülke
3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim üç cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu üç cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Hasta tümünü tekrar edininceye dek en fazla altı kez tekrarlanır)
- top kitap elbise
4. Şimdi 100'den geriye 7'ser 7'ser sayın. (Her doğru çıkarma için bir puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harfleri önce teker teker söylenir ve hasta yönlendirilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)
- 93 86 79 72 65 (veya A Y N Ü D)
5. Daha önce tekrarlamanızı istediğim üç cismi hatırlayabilecek misiniz?
- top kitap elbise
6. Şunun adı nedir?
- kalem saat
7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:
- Eğer ben gelirse o gidecek
8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız bir defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir):
- bu kağıdı sol elinizle alın iki elinizle ortadan ikiye katlayın masanın üstüne bırakın
9. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir.)
10. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

11. Şu şekli aynen çizin



EK-5 Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği

Subject Initials _____

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bu görüşme, yarı-yapılandırılmış bir görüşmedir. Lütfen bütün soruları sorunuz. Hastanın CDR'sini saptamak için gerekli olan ek sorular da sorunuz. Lütfen ek sorular ile ilgili bilgileri not ediniz.

Bilgi Veren İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunu var mı? Evet Hayır
- 1a. Evet ise, bu her gün görülen bir sorun mudur (ara sıra görülenin tersi olarak)? Evet Hayır
2. Yakın geçmişteki olayları hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
3. Nesnelerin kısa bir listesini (alışveriş) hatırlayabilir mi? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
4. Son bir yıl boyunca bellekte biraz düşüş oldu mu? Evet Hayır
5. Belleği, bir kaç yıl önceki gündelik yaşam faaliyetlerini (ya da emeklilik öncesi faaliyetlerini) etkileyecek derecede bozuldu mu? (ailenin ve arkadaşların görüşü) Evet Hayır
6. Önemli bir olayı (örn. gezi, parti, aile düğünü) olaydan sonraki bir kaç hafta içinde tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
7. Önemli bir olayla yakından ilişkili ayrıntıları unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
8. Uzak geçmişe ait önemli bilgileri (örn., doğum tarihi, evlenme tarihi, çalıştığı yer) tümüyle unutmuyor mu? Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak
9. Bana onun yaşamında yakın zamanda olmuş, hatırlaması gereken bazı olaylardan söz ediniz. (Daha sonra test etmek için olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, olayın süresi ne kadardı, ne zaman sona erdi ve hasta ile katılımcılar araya nasıl gittiler gibi ayrıntıları alınız.)
1 hafta içinde: _____

1 ay içinde: _____

10. Ne zaman doğdu? _____
11. Nerede doğdu? _____
12. Son devam ettiği okul hangisiydi? _____
İsim _____
Yer _____
Sınıf _____
13. Esas mesleği/işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
14. Son önemli işi (ya da hasta çalışmamış ise eşinin işi) neydi? _____
15. Kendisi (ya da eşi) ne zaman ve niçin emekli oldu? _____

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Oryantasyon Soruları:

Aşağıdakileri hangi sıklıkla doğru olarak bilir:

1. Ayın kaçı olduğu?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

2. Av?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

3. Yıl?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

4. Haftanın günü?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

5. Zamanları ilişkilendirmede güçlük çeker mi (birbirine göre gerçekleşen olaylar için)?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

6. Tanıdığı sokaklarda yolunu bulabilir mi?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

7. Dışarıda, komşu çevresinde, bir yerden ötekine giderken hangi sıklıkta yolunu bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

8. Evin içinde yolunu hangi sıklıkla bulur?

Zamanın çoğunda Bazı zamanlar Seyrek olarak Bilmiyor

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:

1. Genel olarak, onun şimdiki sorun çözme becerilerini derecelendirmeniz gerekse, nasıl değerlendirirsiniz:
 - Her zaman olduğu kadar iyi
 - İyi, ama daha önceki kadar iyi değil
 - Fena değil
 - Zayıf
 - Hiç beceri yok
2. Küçük miktarlarla para hesabını başarma (örn., para bozma, küçük bir bahşış bırakma) becerisini derecelendiriniz:
 - Kayıp Yok
 - Biraz Kayıp
 - Ciddi Kayıp
3. Evin hesaplarını doğru biçimde idare edebilme (örn., çek defterinin dengesini tutturma, faturaları ödeme) becerisini derecelendiriniz:
 - Kayıp Yok
 - Biraz Kayıp
 - Ciddi Kayıp
4. Evdeki bir acil durumla baş edebilir mi (örn., su borusu kaçağı, küçük bir yangın)?
 - Daha önce olduğu gibi
 - Düşünme güçlüğü nedeniyle öncekinden daha kötü
 - Öncekinden daha kötü, başka nedenle (neden) _____
5. Durumları ve açıklamaları anlayabilir mi?
 - Zamanın çoğunda
 - Bazı zamanlar
 - Seyrek olarak
 - Bilmiyor
6. Sosyal ortamlarda ve öteki kişilerle ilişkilerde uygun biçimde [yani, her zaman (hastalık öncesi) olduğu gibi] davranır mı*?
 - Zamanın çoğunda
 - Bazı zamanlar
 - Seyrek olarak
 - Bilmiyor

*Bu soru davranışı ölçer, görünüşü değil.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev Dışı Faaliyet Soruları:

Mesleki

1. Hasta hâlâ çalışıyor mu? Evet Hayır Uygulanamaz
Uygulanamaz ise, soru 4'e geçiniz
Evet ise, soru 3'e geçiniz
Hayır ise, soru 2'ye geçiniz
2. Bellek ya da düşünce sorunları, emekliye ayrılma kararına katkıda bulundu mu? (Soru 4'e geçiniz) Evet Hayır Bilmiyor
3. Bellek ya da düşünce sorunları nedeniyle hasta işinde önemli zorluklar yaşıyor mu?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman Bazı zamanlar Zamanın çoğunda Bilmiyor

Sosyal

4. Hiç araba kullanmış mı? Evet Hayır
Şimdi araba kullanıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, bunun nedeni bellek ya da düşünce sorunları mı? Evet Hayır
5. Hâlâ araba kullanıyorsa, düşünce zayıflığına bağlı sorunlar ya da riskler var mı? Evet Hayır
- *6. İhtiyaçlar için yardımsız olarak alışveriş yapabilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Herhangi bir alışveriş gezisinde kendisine eşlik edilmesi gerekiyor) Bazı zamanlar (Sınırlı sayıda nesnelere için alışveriş, nesnelere tekrar alır ya da gerekli nesnelere umutlu) Zamanın çoğunda Bilmiyor
7. Evin dışındaki faaliyetleri yardımsız olarak gerçekleştirebilir mi?
 Seyrek olarak ya da hiç bir zaman (Genellikle faaliyetleri yardımsız yapamaz) Bazı zamanlar (Sınırlı ve/veya gündelik örneğin camiye ya da toplantılara yüzeysel katılım; güzellik salonuna gidiler) Zamanın çoğunda (Faaliyetlere anlamlı katılım, örneğin, oy verme) Bilmiyor
8. Aile evinin dışındaki toplumsal işlevlere alınıyor mu? Evet Hayır
Hayır ise, neden alınmıyor? _____
9. Hastanın davranışlarını tesadüfen gözleyen biri, onun hasta olduğunu düşünür mü? Evet Hayır
10. Bakımevindeyse, sosyal işlevlere iyi katılıyor mu (düşünme)? Evet Hayır

ÖNEMLİ:

Hastanın ev dışı faaliyetlerindeki bozulmasını derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?

Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev Dışı Faaliyetler: Camiye gitmek, arkadaşları ya da akrabaları ziyaret, siyasi faaliyetler, meslek odası gibi mesleki örgütler, öteki mesleki gruplar, sosyal kulüpler, hizmet örgütleri, eğitim programları gibi.

*Lütfen, eğer hastanın bu alandaki işlev görme düzeyini netleştirmek için gerekiyorsa, notlar ekleyiniz.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Ev ve Hobiler Soruları:

- 1a. Ev işlerini başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 1b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

- 2a. Hobileri başarma becerilerinde ne değişiklikler oldu? _____

- 2b. Neleri hâlâ iyi yapabiliyor? _____

3. Bakım evindeyse, artık iyi yapmadığı şeyler nelerdir (Ev ve hobiler)? _____

Günlük Faaliyetler (Blessed Scale for Dementia):

- | | Kayıp Yok
0 | 0.5 | Ciddi Kayıp
1 |
|-----------------------------------------|----------------|-----|------------------|
| 4. Ev işi görevlerini başarma becerisi | | | |
| Lütfen anlatın: _____

_____ | | | |

5. Ev işlerini hangi düzeyde başarabilir:
 (Birini seçiniz, bilgi verene doğrudan soru sormak gerekmez.)

- Anlamli işlev yok.
 (Yatak yapma gibi basit faaliyetleri, ancak yakından nezaret edilirse gerçekleştirebilir)
- Yalnızca sınırlı faaliyetlerde işlevler.
 (Biraz nezaret edilerek, bulaşıkları kabul edilebilir temizlikte yıkar; sofralar hazırlar)
- Bazı faaliyetlerde bağımsız işlevler.
 (Elektrik süpürgesi gibi araçları çalıştırabilir; basit yemekleri hazırlar)
- Her zamanki faaliyetlerde işlevler var, fakat her zamanki düzeyde değil.
- Her zamanki faaliyetlerde normal işlev.

ÖNEMLİ:

Hastanın EV VE HOBİLERDEKİ yetersizliğini derecelendirebilmek için yeterli bilgi elde edilebiliyor mu?
 Eğer edilemiyorsa lütfen daha fazla sorgulayınız.

Ev işi Görevleri: Yemek pişirme, çamaşır yıkama, temizlik, manav alışverişi, çöpü atma, bahçe işi, basit bakımları sürdürme ve temel ev tamirleri gibi.

Hobiler: Dikiş, resim yapma, eliş, okuma, eğlence, fotoğraf, bahçecilik, tiyatroya ya da konsere gitme, ağaçşleri, spor yapma.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Bilgi Veren İçin Kişisel Bakım Soruları:

*Aşağıdaki alanlarda zihinsel becerisi hakkındaki tahminleriniz nedir:

	Yardımsız	Arasıra düğmeleri yanlış ilikler, vb.	Yanlış sıralama, sıklıkla nesneleri unuttur	Giyinemez
A. Elbise giyme (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3
				Daima ya da hemen hemen daima yardıma ihtiyaç duyar
	Yardımsız	Desteğe ihtiyaç duyar	Bazen yardıma ihtiyaç duyar	
B. Yıkama, giyim kuşam	0	1	2	3
	Temiz; uygun araçlar	Dağınık; kaşıkla	Yalnızca katılar	Bütünüyle beslenmesi gerek
C. Yeme alışkanlıkları	0	1	2	3
	Normal tam kontrol	Ara sıra yatağını ıslatır	Sıklıkla yatağını ıslatır	İdrar ve gaita tutamama
D. Sfinkter kontrolü (Blessed Scale for Dementia)	0	1	2	3

* Teşvik edilmese bile, hastanın kişisel bakımı daha önceki düzeye göre yetersizleşmiş ise 1 numaralı kutunun işaretlenmesi düşünülebilir.

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Bellek Soruları:

1. Bellek ya da düşünme ile ilgili bir sorunuz var mı? Evet Hayır
2. Biraz önce (eşiniz, vb) bana son zamanlarda yaşadığımız bazı olaylardan söz etti. Bana bunlarla ilgili bir şeyler anlatır mısınız? (Gerekirse olayın yeri, günün zamanı, katılımcılar, ne kadar sürdüğü, ne zaman sona erdiği ve hasta ile öteki katılımcıların araya nasıl gittiği gibi ayrıntıları hatırlatınız.)

1 hafta içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____
 0.5 _____
 0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

1 ay içinde

1.0 – Büyük ölçüde doğru _____
 0.5 _____
 0.0 – Büyük ölçüde yanlış _____

3. Size, bir kaç dakika süreyle hatırd tutmanız için bir isim ve adres vereceğim. Bu isim ve adresi benden sonra tekrarlayın: (Doğru biçimde tekrar edene kadar veya en fazla üç deneme boyunca ifadeyi tekrarlayın).

Ögeler	1	2	3	4	5
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir
	Ahmet	Öztürk,	42	Çarşı Caddesi,	İzmir

(Her denemede, doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

4. Ne zaman doğdunuz? _____
5. Nerede doğdunuz? _____
6. Son devam ettiğiniz okul hangisiydi?
 İsim _____
 Yer _____ Sınıf _____
7. Esas mesleğiniz/işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
8. Son önemli işiniz (ya da çalışmamış iseniz eşinizin işi) neydi? _____
9. Ne zaman ve niçin emekli oldunuz (ya da eşiniz ne zaman ve niçin emekli oldu)? _____

10. Sizden hatırlamanızı istediğim isim ve adresi tekrarlayın:
- | Ögeler | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------|-------|---------|----|----------------|-------|
| | Ahmet | Öztürk, | 42 | Çarşı Caddesi, | İzmir |

(Doğru biçimde tekrarlanan öğelerin altını çiziniz.)

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Oryantasyon Soruları:

Her bir soru için hastanın cevaplarını sözcük sözcük kaydediniz

1. Bugünün tarihi nedir?

Doğru Doğru değil

2. Bugün haftanın hangi günü?

Doğru Doğru değil

3. Hangi aydayız?

Doğru Doğru değil

4. Hangi yıldayız?

Doğru Doğru değil

5. Bu yerin adı ne?

Doğru Doğru değil

6. Hangi şehir ya da kasabadayız?

Doğru Doğru değil

7. Saat kaç?

Doğru Doğru değil

8. Hasta, bilgi verenin kim olduğunu biliyor mu (sizin yargınıza göre)?

Doğru Doğru değil

Klinik Demans Derecelendirme Çalışma Sayfası

Hasta İçin Yargılama ve Sorun Çözme Soruları:

Talimat: Eğer hastanın başlangıçtaki cevabına 0 derece verilemiyorsa, hastanın sorunu en iyi nasıl anladığımı belirlemek üzere konu üzerinde ısrar edin. En yakın cevabı daire içine alın.

Benzerlikler:

Örnek: "Bir kurşun kalemle tükenmez kalem arasındaki benzerlik nedir?" (yazı aletleri)

"Şu nesnel arasındaki benzerlik nedir?" Hasta'nın Cevabı

1. şalgam.....karnabahar _____
(0 = sebzeler)
(1 = yenilebilir besinler, canlılar, pişirilebilir, vb)
(2 = ilişkisiz, farklılıklar; satın alınır)
2. çalışma masası.....kitaplık _____
(0 = mobilya, büro mobilyası; ikisinde de kitap olur)
(1 = tahtadan, ayaklar)
(2 = ilişkili değil, farklılıklar)

Farklılıklar:

Örnek: "Şeker ile sirke arasında ne fark vardır?" (tatlıya karşı ekşi)

"Şu nesnel arasında ne fark vardır?"

3. yalan.....hata _____
(0 = biri istemli, biri istemsiz)
(1 = biri kötü, öteki iyi – ya da yalnızca birini açıkladıysa)
(2 = başka herhangi bir şey, benzerlikler)
4. nehir.....kanal _____
(0 = doğal-yapay)
(2 = başka herhangi bir şey)

Hesaplamalar:

5. Bir lirada kaç kuruş var? Doğru Doğru değil
6. 6.75 TL içinde kaç tane 25 kuruş var? Doğru Doğru değil
7. 20' den 3' ü çıkar, her yeni sayıdan üç çıkararak bitene kadar devam et. Doğru Doğru değil

Yargılama:

8. Yabancı bir şehre gittiğinizde, görmek istediğiniz bir arkadaşınızın yerini nasıl bulursunuz?
(0 = telefon rehberine bakma, rehber bulmak için postaneye gitme; ortak bir arkadaşı arama)
(1 = polise sorma, santralı arama (Genellikle adres vermez)
(2 = açık yanıt yok)
9. Yetersizlik, yaşamdaki durumu ve neden muayene edilmekte olduğunu anlaması konusunda hastanın değerlendirmesi (kapsanmış olabilir, fakat burada derecelendirin):
 İçgörüsü iyi İçgörüsü kısmi İçgörüsü zayıf

Subject Initials _____

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
-------------------------------------	---	-----	---	---	---

		Bozukluk				
		Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşkar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalmış; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca parçalar kalır	
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tamıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante	Yalnızca kişilere oryante	
Yargılama & Sorun çözme	Gündelik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor. Geçmiş performansını ile ilişkili yargılamalar iyi	Sorunları çözmeye, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor	
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzeyel bir bakışla normal görünüyor	Evin dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş	Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülmeyecek kadar hasta görünüyor	
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşkar bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok	
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterli	Kendine bakımda tam yeterli	Gayrete getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyalarının bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçırıyor	

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alışıldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.

EK-6 Geriatrik Depresyon Ölçeği

Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Hastanızın geçen hafta içinde nasıl hissettiğine ilişkin en doğru cevabı işaretleyin

1. Genel olarak hayatından memnun mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
2. Daha önce zevk aldığı aktivitelere karşı ilgi kaybı oldu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
3. Yaşamının boş olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
4. Sıklıkla iç sıkıntısı hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
5. Gelecekte umutlu mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
6. Kafasından atanadığı düşünceler onu bunaltıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
7. Çoğu zaman kendini iyi mi hissediyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
8. Başına kötü şeyler geleceğinden korkuyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
9. Çoğunlukla kendini mutlu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
10. Sıklıkla kendisini çaresiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
11. Kendisini huzursuz, kıpır kıpır hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
12. Evde oturmayı dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaya tercih ediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
13. Sık sık gelecek için kaygılanıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
14. Hafızasıyla ilgili çoğu kişiden daha fazla sorunu olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
15. Hayatı olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
16. Kendisini morali bozuk ve hüzünlü hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
17. Şu anki haliyle kendisini değersiz hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
18. Geçmiş olaylar onu kaygılandırıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
19. Yaşamı heyecan verici buluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
20. Yeni bir uğraşa başlamak ona zor mu geliyor?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
21. Kendisini enerji dolu hissediyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
22. Durumunun umutsuz olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
23. Başkalarının ondan daha iyi durumda olduğunu düşünüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
24. Küçük olaylara kolayca üzülüyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
25. Sıklıkla ağlamaklı oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
26. Konsantrasyon olma sorunu yaşıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
27. Şabahları uyanmaktan mutlu oluyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
28. Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınıyor mu?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
29. Onun için bir konuda karar vermek kolay mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>
30. Zihnini daha önceleri olduğu kadar açık mı?	<u>EVET</u>	<u>HAYIR</u>

Değerlendirme

Testteki sorulara "EVET" ya da "HAYIR" olarak cevap verilmesi istenmektedir.
EVET cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 2-4,6,8,10-14,16-18,20,22-26,28
HAYIR cevabı için 1 puan verilen soru numaraları : 1,5,7,9,15,19,21,27,29,30

Toplam Skor:

0-10= depresyonda değil 11-20= hafif derecede depresyon 21-30= ileri evre depresyon

EK-7 Sözel Bellek Süreçleri Testi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ
(B Listesi)

An.Bel :
Öğ.P :

EYÖ :
Ken.Hat :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
1	Kıtap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
																Top.Hat :

Form/Ne620c- 12/98

EK-8 Sayı Menzili Testi Formu

WMS V (sayı dizileri)

DÜZ

skor:

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

TERS

skor:

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

EK-9 Sözel Kategorik Akıcılık Testi Formu

HAYVAN

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

EK-10 Stroop Testi Formu

STROOP TESTİ:

Adı Soyadı:

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

