

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE MİNİ-
COG TESTİNİN MİNİMENTAL TESTE GÖRE TÜRKÇE GEÇERLİLİK
VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsüm GEDİK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2015

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

**KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE MİNİ-
COG TESTİNİN MİNİMENTAL TESTE GÖRE TÜRKÇE GEÇERLİLİK
VE GÜVENİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsüm GEDİK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zekeriya Ülger

ANKARA 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında sonsuz katkılarından dolayı başta tez danışmanım Sayın *Doç. Dr. Zekeriya Ülger* olmak üzere *Uzman Dr. Fatih Sümer'e, Uzman Dr. Mustafa Kemal Kılıç'a, Uzman Dr. Muhammet Cemal Kızılaslanoglu'na, Uzman Dr. Özgür Kara'ya, Uzman Dr. Büşra Canbaz'a, Uzman Dr. Gözde Şengül Ayçiçek'e* çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamış olmalarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistiksel analizinin yapılmasında yardımcı olan *Doç. Dr. Erdem KARABULUT'a* teşekkür ederim.

Son olarak beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme, özellikle anneme teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Dr. Gülsüm GEDİK. Geriatrik popülasyonda Mini-cog testinin geçerlilik çalışması Ankara 2015. Geriatrik popülasyonda yaygın olarak görülen morbidite ve mortaliteyi arttıran bir hastalık olan Alzheimer'ın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Alzheimer hastalığı için altın standart olarak kullanılabilecek hiç bir biyokimyasal belirteç yoktur. Alzheimer hastalığının taramasında kullanılan bir çok tarama testi bulunmaktadır. Ülkemizde ve dünya genelinde bu tarama testlerinden en çok kullanılanı Mini Mental State Examination (MMSE)'dir. Fakat MMSE testinin tanısal değeri eğitim ve dilden etkilenmektedir. Mini-cog testi 3 kelime hatırlama ve saat çizme testinin birleşiminden oluşan kültür, dil ve eğitim açısından heterojen olan demaslı hastaları, demans olmayanlardan ayırmaya yarayan kısa bir testtir. MMSE testinin uygulama süresi yaklaşık 7 dakika sürerken Mini-cog testi 3 dakika kadar sürmektedir. Bu çalışmada geriatrik popülasyonda Mini cog testinin geçerliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Hastanesi Geriatri Polikliniğine başvuran 171'i kadın 129'u erkek olmak üzere toplamda 300 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümüne MMSE ve Mini-cog testi uygulanmıştır. MMSE ve Mini-cog test sonuçlarından habersiz 2 klinisyen tarafından hastalar kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Klinisyen değerlendirmeleri MMSE ve Mini-cog test sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Mini-cog testinde hastalar Muhtemel kognitif bozukluk (+), Muhtemel kognitif bozukluk (-) şeklinde sınıflanmıştır. MMSE ve Mini-cog testi arasındaki kappa uyumu iyi düzeyde (0,79) olarak saptanmıştır . Mini-cog testinin sensitivitesi %87 spesivitesi %95 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda MMSE ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57, MMSE ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57 olarak saptanmıştır. Mini-cog ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57 , Mini-cog ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,45 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma ile Mini-cog testinin Türkiyede geriatrik popülasyonda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde geçerli bir tarama yöntemi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Demans, MMSE, Mini-cog test, Geçerlilik, Yaşlı, Türkiye

ABSTRACT

Dr. Gülsüm GEDİK. A validity study of Mini-cog test in geriatric population. Ankara 2015. Early diagnosis and treatment of Alzheimer, which is a common disease in geriatric population and associated with increased morbidity and mortality is quite important. There is no biochemical indicator as a gold standard for Alzheimer Disease. Thus various methods are used worldwide for screening of Alzheimer Disease. The most commonly used one is Mini Mental State Examination (MMSE) among these methods both in our country and worldwide. But its diagnostic value was influenced by education or language. Mini-Cog, a composite of three-item recall and clock drawing, was developed as a brief test for discriminating demented from non-demented persons in a community sample of culturally, linguistically, and educationally heterogeneous older adults. Administration time for the Mini-Cog was 3 minutes and 7 minutes for the MMSE. In this study, it was intended to perform the validity study of Mini-cog test.

Our study included 300 patients (171 male and 129 female) aged 65 years and older, who admitted to Gazi University Geriatrics Outpatient Clinic. MMSE and Mini-cog test were performed in patients. Two clinicians blinded to MMSE and Mini-cog test results evaluated the cognitive status of patients. The agreement between the results of Mini-cog test and MMSE was observed by clinician's evaluations.

Both MMSE and Mini-cog test was performed in 300 elderly adults. The Mini-Cog, scored by an algorithm as "possibly impaired" or "probably normal". Agreement between Mini-cog test and MMSE (kappa agreement 0.79) was at a good level. Sensitivity and specificity of Mini-cog test were found to be 87 and 95 %. Agreement between Mini-cog and MMSE score by clinician's evaluation was found to be good when assessed with kappa statistics (kappa coefficients; clinicians 1: 0,57 -0,57 clinicians 2:0.58 and 0,45). As a result, it was suggested in this study that Mini cog test is a validated method for the screening of elderly adults in Turkey.

Key Words: Alzheimer dementia, MMSE, Mini-cog test, validity, elderly, Turkey

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demansın Tanımı	3
2.1.1. Demansın Sınıflandırılması	3
2.2. Alzheimer Hastalığı	5
2.2.1. Alzheimer Hastalığının Evreleri	9
2.2.2. Alzheimer Hastalığında Survey	10
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. Demansta Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	13
2.4.1.Yaş	14
2.4.2 Cinsiyet	14
2.4.3 Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü	14
2.4.4. Down Sendromu	16
2.4.5. Düşük Eğitim Düzeyi	17
2.4.6 APO E geni	17
2.4.7 Hipertansiyon	17
2.4.8 Homosistein	18

2.4.9 Diyabetes Mellitus	18
2.4.10 B12 Eksikliği	19
2.4.11 Hipotiroidizm	20
2.4.12 Enfeksiyon	20
2.5.Yaşlı Hastaların Demans Yönünden Değerlendirilmesi	20
2.5.1. Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) Testi	21
2.5.3. ADAS-Cog	24
2.5.4. Clinical Dementia Rating (CDR) Skalası	25
2.5.5. Global Detoriasyon Skalası (GDS):	25
2.5.6. Mini-Cog	25
2.6.Tedavi	28
2.6.1.Eğitim ve Destek	28
2.6.2.Medikal Tedavi	29
2.6.2.1Kolinesteraz inhibitörleri	29
2.6.2.2.Memantine	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM	31
3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi	31
3.2. Hastalara uygulanan değerlendirmeler ve yapılan tetkikler	31
3.2.1. Hikaye	32
3.2.2.Fizik Muayene:	33
3.2.3. Biyokimyasal Belirteçler:	33
3.2.4. Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri:	33
3.2.5. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS):	34
3.2.6. Bazı Hastalıklar için Kullanılan Tanı Kriterleri	34
3.3. Araştırmanın etik yönü	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35

4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması	4
Tablo 2. EURODERM Alzheimer Hastalığı prevalans oranları	11
Tablo 3. TAPS Çalışmasında yaşa ve cinsiyete göre katmanlandırılmış prevelans oranları	12
Tablo 4. Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri	13
Tablo 5. Kappa uyum	35
Tablo 6. Eşlik eden hastalıklar	36
Tablo 7. Biyokimyasal değerlendirmeler	39
Tablo 8. Mini-cog Testinin duyarlılık ve özgüllüğü	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) Testi	23
Şekil 2. Hastaların ikamet ettikleri yerler	37
Şekil 3. Hastaların Medeni Halleri	37
Şekil 4. Hastaların eğitim durumu	38
Şekil 5. Hastaların MMSE skorlarına göre dağılımı	41
Şekil 6. MMSE ile saat çizme Testi arasındaki korelasyon	42

KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
MSS	Merkezi Sinir Sistem
MMSE	Minimental State Examination
CASI	Cognitive Abilities Screening Instrument
VGKC	Voltaj kapılı potasyum kanalı
NMDAR	N-metil D-aspartat reseptörü
NAIM	Non-vaskülitik Otoimmün Meningoensefalit
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
FTD	Frontotemporal Demans
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
NFY	Nörofibriller Yumak
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
VaD	Vasküler Demans
TAPS	Turkish Alzheimer Prevelance Study
PRAD	Olası Alzheimer hastalığı
RR	Relatif Risk
SVH	Serebrovasküler Hastalık
Hs	Homosistein
DM	Diyabetes mellitus

SMMSE	Standardize Mimimental State Examination
ADAS	Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
CDR	Clinical Dementia Rating
GDS	Global Detoriasyon Skalası
FAST	Fonksiyonel Değerlendirme Evrelendirmesi
BCRS	Kısa Kognitif Derecelendirme Ölçeği
CDT	Saat Çizme Testi
BİA	Biyoelektrik empedans Analizi
DEXA	Dual-X-Ray Absorbsiyometri
MNA	Mini-Nütrisyonel Değerlendirme
MNA-SF	Mini-Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form
PEM	Protein-Enerji Malnütrisyonunun
VKİ	Vücut-Kitle İndeksi
DB	Diz Boyu
ÜOKÇ	Üst Orta Kol Çevresi
BÇ	Baldır Çevresi
TDDK	Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IL	İnterlökin
RBP	Retinol Bağlayıcı Protein
PA	Prealbümin (transtretin)
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
CRP	C-Reaktif Protein
3-MH	İdrar 3-metilhistidin
TLS	Total Lenfosit Sayısı

ESPEN	Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Birliği
SGA	Subjektif Global Değerlendirme
NRS	Nütrisyonel Risk Taraması
GTYA	Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri
EGTYA	Lawton-Brody Enstrümental Günlük Temel Yaşam Aktivite Skalası
MMT	Mini Mental Test
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
SNAQ	The Simplified Nutrition Assessment Questionnaire
SCREEN	Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition
MUST	Malnütrisyon Üniversal Tarama Testi
MST	Malnutrition Screening Tool
IAGG	The International Association of Gerontology and Geriatrics
IANA	the International Academy Nutrition and Aging
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
NSAİİ	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH); merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeni ile ortaya çıkan, bilişsel işlevlerde azalma, özbakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır [1-2].

AH ilk olarak 1907 yılında Alzheimer tarafından klinik ve nöropatolojik özellikleri ile tanımlanmıştır [3]. Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar [4-5]. 60-65 yaş arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar [5-6]. 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı öngörülmektedir [7]. Bu rakamlar artan yaşlı nüfusu ile birlikte logaritmik oranda artan AH'nin gelecekte en önemli sağlık sorunlarından biri olacağı izlenimini vermektedir [8].

Demans taraması için en sık kullanılan test 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)'dir. 30 puan üzerinden değerlendirilir ve tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. MMSE'nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu ve ideal eşik değerin 23/24 olduğu saptanmıştır. Bu eşik değerde yalancı pozitiflik oranı %10, yalancı negatiflik oranı %5 düzeyindedir. Ancak, MMSE'nin rutin klinik pratikte kullanımında testin süresi önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle daha pratik ve hızlı tarama testlerine ihtiyaç duyulmuştur [9]. Bu bağlamda, Mini-cog testi; 3 kelime tekrarı ve saat çizmeden oluşan 3 dakika süren kısa uygulanabilirliği kolay bir test olarak rutin kullanım için iyi bir alternatif olabilir.

2000 yılında Borson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Mini-cog testinin, MMSE ve bilişsel yetenekleri tarama ölçeklerine göre duyarlılık, özgüllük ve tanısal değeri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; kültürel, dil ve eğitim olarak heterojen olan yaşlı popülasyonda demanslı hastaların tanısında, Mini-cog testinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda; Mini-cog testi sensitivitesi en yüksek test olarak saptanmıştır (%99). Dahası Mini-cog testinin tanısal değeri eğitim ve dilden etkilenmezken, CASI (Cognitive

Abilities Screening Instrument) düşük eğitim düzeyinden etkilenmekte , MMSE hem düşük eğitim düzeyi hem de dilden etkilenmiştir. Ayrıca uygulama zamanı Mini-cog testi için 3 dakika iken MMSE için 7 dakika olarak saptanmış. Ancak Mini-cog testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği henüz bilinmemektedir. Bu nedenle demans taramasında pratik bir test olan Mini-cog testinin Türk hastalarda da aynı güvenilirlikte kullanılabilirliği konusu net değildir[10].

Mini-cog testinin 3 kelime hatırlama ve saat çizmeden oluşan iki komponenti vardır. Eğer hasta tam bir saat çizebilir ve söylenen üç kelimeyi hatırlar ise, demans dışlanır[11]. Saat çizme testinde, hastadan belirli bir zaman diliminde saat çizmesi istenir. Her biri farklı skorlama sistemi içeren çeşitli saat çizme testleri vardır. Normal saatler tüm sayıları doğru pozisyonda içerir ve istenen saati doğru şekilde gösterir. Saat çizdirme testi demansın ilk evrelerinde bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Konstrüksiyonel praksi, anlama ve planlama yeteneği test edilir ve toplam 6 puan üzerinden değerlendirilir. 4 puanın altı bozulmuş bilişsel fonksiyon ile uyumludur. [12].

Mini-cog testi yaklaşık 3 dakika içerisinde uygulanabilen ve herhangi bir özel ekipman gerektirmeyen eğitim ve dil varyasyonlarından nispeten etkilenmeyen kolay uygulanabilir bir testtir. Bellek ve yürütücü işlevlerin her ikisini de değerlendirebilir [11].

Bu çalışmanın amacı; kısa bir test olan ve deneyimsiz kişilerce de kolayca uygulanabilen Mini- cog testinin ülkemiz yaşlılarının demans yönünden taranmasında MMSE'ye göre Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Eğer Mini-cog testinin kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilebilirse sağlık çalışanları için önemli bir problem olan zaman sorununun önüne geçilmiş olacak aynı zamanda dil ve eğitim düzeyinden etkilenmeyen deneyimsiz personellerce hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilen bir testin Türk hastalarda da kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilirliği ortaya konulmuş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demansın Tanımı

Demans, bilişsel ve entellektüel işlevlerde azalma sonucu bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozukluk olmasıdır[13].

2.1.1. Demansın Sınıflandırılması

Demanslar, primer ve sekonder demans olmak üzere sınıflandırılırlar. Primer demanslar Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) demansa yol açan nörodejeneratif hastalıklarını içerir ve demansların büyük bir bölümü bu sınıfta yer alır [14]. Alzheimer hastalığı tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır. Bu sebeple demans tanısı düşünüldüğünde, başta Alzheimer hastalığı akla gelmelidir. Ancak bu tanının depresyon, vasküler demanslar, frontal lob demanslarından ve nadir görülen diğer demans türleri ile ayrımı yapılmalıdır [15]. Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında, mutad klinik gösterilerinin yanı sıra demansa da neden olması durumunda, söz konusu demans sekonder demanslar adı altında sınıflandırılır. Sekonder demansların en sık nedeni de ön planda basamaklı seyir gösteren, daha çok yürütücü işlev bozukluğu ile karakterize olan vasküler demanstır [14].

Tablo 1. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması

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

Kısaltmalar: VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı; NMDAR: N-metil D-aspartat reseptörü; NAIM: Non-vaskülitik otoimmün meningoensefalit; CADASIL:Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts

and Leukoencephalopathy.; FTD:Frontotemporal Demans ALS: amyotrophic lateral sclerosis HIV: Human Immunodeficiency Virus [16].

Primer demansların nedeni merkezi sinir sisteminin (MSS) ilerleyici nörodejenerasyonudur. Nörodejeneratif hastalık, zihinsel işlevlerin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiasyon alanlarında, sıklıkla kendine özgü patolojik izi bırakarak (örneğin, AH'de senil plak ve nörofibriler yumaklar (NFY), Lewy cisimcikli demansda (LCD) Lewy cisimcikleri) buralarda nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açar ve işlevini bozar [15]. Sekonder demans grubu, demanslar içinde tedavi edilebilir özellikler taşıması nedeniyle çok önemli bir gruptur. Altta yatan nedenin önlenmesi veya giderilmesi ile demans tablosunun önlenildiği veya giderilebildiği bu durumlar ayırıcı tanıda titizlikle gözden geçirilmelidir [16]. Bu hastalık veya bozukluklar ya serebral parankimi doğrudan etkilemekte ya da intrakranial içeriği değiştirerek, beyin yapılarında itilme, çekilmelerle etkili olmaktadır. Bu gruptan Vasküler Demans (VaD), demansın ikinci yaygın formudur ve sıklıkla da miks demansa neden olacak şekilde Alzheimer Hastalığı (AH) ile birlikte bulunabilir [17-18].

2.2. Alzheimer Hastalığı

Bir Alman psikiyatrist olan Alois Alzheimer 1906 yılında ilk “presenil dementia” vakasını yayınlamış ve daha sonra bu hastalık ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından “Alzheimer Hastalığı” olarak tanımlanmıştır [16]. Alois Alzheimer Frankfurt'ta çalışırken garip davranışları ve kısa süreli hafıza defekti olan 51 yaşındaki Auguste D (Deter) isminde unutkanlık yakınmaları olan bir hasta görmüş ve Nisan 1906 da Deter ölünce hastanın dosyasını ve otopsi için beynini Munich'e, Kraepelin'in laboratuvarına getirtmiştir. Burada yeni boyama teknikleri ile hastanın beyinde “amyloid” plakları ve “neurofibriller” yumakları gözlemlemiştir. Kasım 1906 da ilk kez hastalığın patolojisini ve klinik semptomlarını bir kongrede sunmuştur [19-20].

Alzheimer hastalığının kesin tanısı, progresif demans bulguları olan olgularda otopsi sonrası nörofibriler yumaklar, sinaps kaybı, granülovaküolar dejenerasyon, nörotik senil amiloid plaklar, Meynert'in bazal nükleusunda kolinergic hücre kaybı, Hirano cisimciği, kongofilik anjiyopatiler gibi hastalığa özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilir. Ancak tanısız beyin biyopsisi oldukça invazif bir işlem olduğundan, bu durum hastalığın klinik tanısını zorlaştırmaktadır [21]. Bu sebeple hastalık için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir.

NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann et al. 1984)

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:
 - Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
 - EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT’de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT.

IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;

- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar [22].

DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (1995)

A. Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde ortaya çıkar:

- (1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)
- (2) Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:
 - (a) Afazi (dil bozukluğu)
 - (b) Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)
 - (c) Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük)
 - (d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

- (1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)
- (2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)
- (3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

2.2.1. Alzheimer Hastalığının Evreleri

Alzheimer hastalığı klinik olarak 3 evreye ayrılır

Erken Evre: Hafıza problemleri ön plandadır. Aynı soruları tekrar tekrar sorma, yolları karıştırma, isimleri hatırlayamama, ocağın altını açık bırakma, eşyaları anlamsız yerlere koyma ve kaybetme, hesap ve alışverişte zorluk gibi yakın hafıza ile ilgili sorunlar ön planda iken, hastalar genellikle kişisel bakımlarını (örn; giyinme, yıkanma, öz bakımını yapma ve tuvalet) yardıma ihtiyaç duymadan kendileri yerine getirirler ve sıklıkla günlük hayattaki oy verme, dini vecibeleri yerine getirme, araba kullanma, yemek yapma, arkadaşları ve ailesi ile sosyal aktivitelerde bulunma gibi birçok faaliyetlerle meşguliyetlerini (alışlagelen düzeylerde olmasa da) sürdürebilirler.

Orta Evre: Bu evrede hastalarda bellek kaybında artış, uygunsuz kelime kullanma, öz bakımlarında bozulma, kişilik değişiklikleri, gece ve gündüzü

karıştırma, geceleri artan huzursuzluk ve uykusuzluk, uzak akraba ve arkadaş hatırlayamama, iletişim zorluğu, gezinme, halüsinasyon, ajitasyon gibi bulgular gelişebilir [23].

İleri Evre: Bu evrede ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve düşmeler gibi motor komplikasyonlar ortaya çıkabilir [22,25,26]. Üriner ve fekal inkontinans mevcuttur. Terminal evrede hasta tamamen yatağa bağımlıdır ve dış dünyayla iletişimi yoktur. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnomoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur [23].

2.2.2. Alzheimer Hastalığında Survey

Hastalık süresi 1.5-15 yıldır [27].Tanı konulanların %50'si en fazla 3,5 yıl yaşar. Bu sürenin ortalama 8 yıla kadar olduğunu bildiren yayınlar vardır [28].

2.3. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı ile ilgili değişik ülkelerde yapılmış birçok epidemiyolojik çalışma vardır. Yapılan bu çalışmalarda Alzheimer hastalığı prevalansı yaşlılarda %3,6 ile %23 arasında değişmektedir. Bu fark çalışmalarda metodolojik farklar olmasından, farklı yaş gruplarının incelenmesinden ve farklı tanısal kriterlerin uygulanmasından kaynaklanmaktadır [29]. İngiltere Alzheimer cemiyetinin bilgilerine göre 775 000'in üzerinde demans olgusu vardır ve 2050 yılında 1,5 milyon kişiyi aşması öngörülmektedir. İngiltere'deki prevalansı yaklaşık %1 dir [30].

Avrupa ülkeleri çapında yapılan EURODERM projesi kapsamında standardize tanı kriterleri ve epidemiyolojik yöntemler kullanılarak Alzheimer hastalığındaki prevalans sonuçları elde edilmiştir.

Tablo 2. EURODERM Alzheimer Hastalığı prevalans oranları [31]

Yaş Dağılımı	%
60-69	0,3
70-79	3
80-89	20

Türkiye’den ilk çalışma diyebileceğimiz İstanbul, Kadıköy’de gerçekleştirilen TAPS (Turkish Alzheimer Prevalance Study) isimli prevalans çalışmasının sonuçları **Tablo 2.3**’de gösterilmiştir. 90’lı yaşlardan sonraki prevalans konusunda henüz bir uzlaşım olmamakla birlikte artışın devam etmeyip bu oranın plato çizdiği (“AH yaşla ilintilidir”) görüşü ile sürekli yükseldiği (“AH yaşlanmayla ilintilidir) görüşü arasındaki tartışma bu çalışma sayesinde çözümlenmemiştir.

Tablo 3. TAPS Çalışmasında yaşa ve cinsiyete göre katmanlandırılmış prevelans oranları

	Olası AH	Toplam AH	Toplam demans
Yaş grupları bir arada			
Tümü	%11	%16	%20
Erkek	%9	%13	%17
Kadın	%13	%17	%22
Cinsiyet grupları bir arada			
70-74	%9	%14	%18
75-79	%14	%19	%22
80+	%13	%17	%23
Erkek			
70-74	%8	%12	%16
75-79	%9	%12	%15
80+	%11	%16	%20
Kadın			
70-74	%10	%15	%19
75-79	%18	%23	%26
80+	%15	%20	%25

PRAD: Olası Alzheimer hastalığı; toplam AH: PRAD + mümkün AH; toplam demans: toplam AH + non-AH demanslar [32].

2.4. Demansta Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Yaş, ailede demans öyküsünün varlığı, kadın cinsiyet, Down Sendromu, 1,14 ve 21.kromozomlarda spesifik mutasyonların varlığı, apolipoprotein E-4 genotipi ve kafa travması AH için en önde gelen risk faktörleridir [33-36].VaD için ise inme için varolan risk faktörleri geçerlidir; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara, yaş, erkek cinsiyeti. Bu faktörlerden korunma ve değiştirilebilir olanların tedavisinin sağlanmasının, VaD için olduğu kadar AH için de yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek eğitim seviyesi, fiziksel aktivite, NSAID kullanımı, östrojen, statin, E vitamini gibi antioksidan ilaçların AH'ında risk azalmasına neden olduğu bazı çalışmalarda belirtilmişse de bu konuda henüz yeterli kanıt yoktur [35-36].

Tüm kesin ve olası risk faktörleri tablo 4'de gösterilmiştir [37].

Tablo 4. Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

1-ileri yaş	7-Hipertansiyon
2-Cinsiyet	8-Homosistein
3-Genetik yatkınlık ve Aile öyküsü	9-Diyabetes mellitus
4-Down sendromu	10-Vitamin B12 eksikliği
5-Düşük eğitim seviyesi	11-Hipotiroidi
6- Apolipoprotein E4 alleli	12-Enfeksiyon

Yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur [25].Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile ilgili yapılan ‘‘Oregon Brain Aging’’ çalışmasında yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, Apo-E4varlığı, yürüme zamanının gecikmesi kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır [25,38].

2.4.1.Yaş

En güçlü kanıt ilerlemiş yaş için mevcuttur. Hastalığın görülme sıklığı 60 yaşından önce nadirken, 85 yaş ve üzerindeki yaşlarda yaklaşık %50'ye yükselir.

Buradaki temel sorun ileri yaş mı, yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH'na sebep olmaktadır sorusudur.Bütün yaşlılarda görülmemesi yaşı tek faktör olmadığını göstermektedir. Avrupa'da ve Amerika'da yapılan çalışmalarda AH insidansı 65 yaş için %0.5, 85 yaş için %3 olarak belirtilmiştir ve 85 yaş üstü yaşlılarda insidansın, 65 yaş öncesine göre 14 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [39-40].

2.4.2 Cinsiyet

Kadınlarda hastalığın erkeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir. Baltimore Uzunlamasına Yaşlanma Çalışmasında kadınlardaki Alzheimer hastalığı insidans oranlarının erkeklerden daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuştur(%1,43/yıl oranına karşın %1,12/yıl). Aynı çalışmada lojistik regresyon sonuçları eğitim ve yaş düzeltildikten sonra incelendiğinde kadınlarda Alzheimer hastalığı geliştirme oranı erkeklerden %10 fazla bulunmuştur [41]. Kadınlarda AH'nda X linked dominant geçişe bağlı kadın cinsiyet sıklığını açıklayabilecek bir teori üstünde çalışılmıştır ancak genel kabul görmemiştir. Ülkeler arasında cinsiyet açısından değerlendirildiğinde sonuçlar benzerdir [33]. Ancak yaş ve eğitim lojistik regresyon metoduyla elimine edildiğinde dahi birçok çalışmada kadınlarda demans daha fazla olarak gösterilmiştir. Estrojen eksikliği, menapoz yaşı üzerinde de durulmuş ancak açıklanamamıştır [42]

2.4.3 Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü

AH genetik olarak karmaşık ve heterojen bir gruptur. Hastalık genç bireylerde de görülebilir (40–60 yaş arası) ve bu kişiler tüm hastaların yaklaşık

%5'ni oluşturur [43]. Alzheimer hastalığında genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedirler. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalara göre, ikizlerden birinde Alzheimer hastalığı belirtileri görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40'tır. Ancak diğer ikizde Alzheimer hastalığının başlaması daha uzun bir dönemden sonra olur. Bu ve buna benzer çalışmalar Alzheimer hastalığında hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir [44]. Erken başlangıçlı, otozomal dominant geçişli, ailevi AH'da bu zamana kadar üç farklı gende mutasyonların varlığı ortaya konmuştur. Bunlardan biri bir dizi proteolitik enzim aktivitesi sonrası A β peptidini oluşturan APP genidir. 21. kromozomda bulunan bu gende otozomal dominant geçiş gösteren, 77 AH ailesinde 20'den fazla farklı mutasyon saptanmıştır [38,45]. APP mutasyonları nadirdir ve AH'larının %0.1'inden daha azında görülmektedir. Bu mutasyonların, yerleşim yerine göre, artmış β -sekretaz aktivitesi ile A β oluşumunu artırarak, protofibril oluşumuna daha yatkın A β oluşumuna neden olarak, ya da daha amiloidojenik A β formunun (A β 42) oranını artırarak AH'na neden oldukları gösterilmiştir [44]. Birinci dereceden akraba, anne-baba ya da kardeşte AH varlığının demans gelişme riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir [25,38]. Pozitif aile öyküsü olması ile relatif risk(RR) artışı genelde 3.5, 60-69 yaşlarında başlayan hastalıkta 5.3, 70-79 yaşları arasında başlayanlarda 2.3 olarak saptanmıştır. AH kırklı, ellili yaşlarda başladığında aile öyküsü daha belirgindir. İki ya da daha fazla primer akrabasında demans öyküsü olanlarda RR 7.3 olarak bildirilmiştir. Erken başlangıçlı tüm olgularda tabi ki aile öyküsü tek neden değildir, tek yumurta ikizlerinde sadece %40-60 konkordans vardır [38,46]. Mesulam'a göre dominant geçiş %5, nondominant herediter geçiş ve herediter olmayan geçiş %95'tir. Dominant geçişte 1,4, 21; nondominant geçişte 19 nolu kromozomların rol oynadığı düşünülmektedir [46].

AH'nın yalnız %2'sini ailevi AH oluşturur. Literatürde otozomal dominant geçişli AH olan ailelerin olduğu bildirilmiştir. Ancak tek yumurta ikizlerinde AH konkordansının %100'den az olması, hastalıkta genetik faktörlerin tek başına rol oynamadığı; çevresel faktörlerin ve başka risk faktörlerinin önemli olduğunu göstermektedir[47]. Daha sık görülen, geç başlangıçlı AH'da çevresel faktörler

yanı sıra multipl genetik risk faktörlerinin varlığı öngörülmektedir. Genetik faktörlerden yalnızca Apolipoprotein E (ApoE)'nin $\epsilon 4$ alelinin tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [48].

Transgenik fare modelleri genel olarak hastalık patogenezinde $A\beta$ 'nin daha çok başlatıcı ancak tau patolojisinin hastalığı oluşturduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca ApoE4, diğer genetik yatkınlık faktörleri, α -sinüklein, vasküler faktörler, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondri fonksiyon bozukluğu gibi mekanizmaların da patogeneizde yeri yadsınmamalıdır [49].

2.4.4. Down Sendromu

Down sendromu (DS), gelişme ve öğrenme bozukluklarını kapsayan, doğuştan gelen bir anomalidir. Kanada Public Health Agency'nin 2002 yılı raporuna göre, her 800 yenidoğanın 1'i Down sendromlu olarak hayata gözlerini açmaktadır. Down sendromlu kişilerin ortalama yaşam süresi 49 yıldır. Bu kişilerde RCAN1 üreten fazladan bir gen kopyası olmakta ve bu da aşırı RCAN1 üretimine yol açmaktadır. Aşırı üretim sonucunda nöronal ölüm gerçekleşmekte ve hastaların yaşam süresi kısalmaktadır [50]. Down sendrom popülasyonunda 30-39 yaş grubunda Alzheimer hastalığının prevalansı %9.4 iken 60-69 yaş grubunda %54.5'e yükselmektedir. Down sendromlu hastalarda Alzheimer hastalığının psikopatolojisi normal popülasyon ile aynıdır [51]. Down Sendromu APP proteininin ve Down sendromunda ki defektin 21.kromozomda bulunması ilginç bir beraberliktir. Down sendromlu hastaların çoğunluğu 40 yaşlarına geldiklerinde AH'nın tüm klinik ve nöropatolojik bulgularına sahip olmaktadır [38]. Down sendromu ile hem erken hem de geç başlangıçlı AH'nın ailesel birikim gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Klinik bilgi verilmeksizin patoloğun bir spesimine bakarak AH Down sendromu ayırımını yapabilmesi olanaksızdır [22,38].

2.4.5. Düşük Eğitim Düzeyi

75 yaşında eğitimsiz biri, aynı yaşta olup en az 8 yıl eğitim almış birine göre AH gelişimi açısından iki kat daha fazla risk altındadır [22,38,52-53]. Çalışmaların çoğunluğunda düşük eğitim düzeyi AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir [52]. Ayrıca eğitim düzeyi fark etmeksizin fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışan düşük kognitif fonksiyonlu kişiler AH için risk taşırlar.

Ancak bazı yayınlarda eğitimsiz kişilerdeki yaşam boyu bazı aktivite ve kapasitelerdeki kısıtlılığın yanlışlıkla demans arak algılanabileceğini bildirilmiştir [54]. Temel eğitimin dışında ileri yaşlardaki eğitim ve kognitif aktivitelerin yararlı olabileceği ancak istatistiksel ispatlarının yapılamadığı bilinmektedir [55].

2.4.6 APO E geni

APOE'deki bozukluk sonucu otozomal resesif lipid bozukluğu olan ailesel disbetalipoproteinemi meydana gelmektedir [56-57]. Ayrıca APOE polimorfizmlerinin, AH, AH dışı demans, kardiyovasküler hastalık, stroke, ateroskleroz, diyabet, multipl skleroz, obezite, Parkinson Hastalığı ve hatta kanser gibi birçok hastalıkla genetik olarak ilişkisi tespit edilmiştir [56-58].

Düşük plazma Apo E düzeyi gelecekte Alzheimer hastalığının gelişme riskinde artışla ilişkili olarak bulunmuştur. Şuanda hiçbir plazma biyobelirteci Alzheimer hastalığının tanısında kullanılmamaktadır. Bu nedenle, ApoE plazma düzeyleri, yeni ve kolay erişilebilir preklinal bir biyobelirteç olabilir [59].

APOE ϵ 4 alleli geç başlangıçlı AH'nın ailesel ve sporadik formlarında önemli bir genetik risk faktörüdür [60]. APOE ϵ 4'ün patogeneze ne şekilde katkıda bulunduğu henüz bilinmemektedir [61].

2.4.7 Hipertansiyon

Vasküler faktörler ve AH ilişkisi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır [62]. Serebrovasküler Hastalıklar (SVH) Alzheimer hastalığında siktir ve hastalığın klinik şiddetini etkilediğine inanılmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri,

özellikle hipertansiyon, Alzheimer hastalığının gelişiminde etkili olmaktadır. Attta yatan mekanizmayı araştırmak için transgenic APPPS1 farelere hipertansif dozlarda anjiotensin 2 infüzyonu yapılmış ve bu farelerde mutasyona uğramış insan amiloid prekürsörü ve presenil 1 proteininin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Hastalık gelişiminin erken safhası olan ilk 4.5 ayda sadece hipertansif APPPS1 farelerde temporal bellek fonksiyonlarında bozulma görülmüştür [63].

2.4.8 Homosistein

Plazma homosistein (Hs) seviyelerindeki artış vasküler bir risk faktörü olarak gösterilmiştir ve vasküler risk faktörleri AH patogeneğinde önemlidir. Bu yüzden plazma homosistein seviyelerinde artma AH için de bir risk faktörü olarak görülmektedir [64-65].

Hiperhomosisteinemi ile AH arasında önemli ilişkilerin gösterildiği pek çok çalışma mevcuttur [66-68]. Bununla birlikte Hs seviyelerindeki değişikliklerin AH'da önemli olmadığını belirten çalışmalar da vardır [67,69-71].

Hs metionin ve sisteinin bir prekürsörüdür. Folat ve vitamin B12, Hs'nin metionine dönüşümü için, vitamin B6(pridoksin) Hs'nin sisteine dönüşümü için gereklidir. Folat ve vitamin B12 yetmezliği ve vitamin B6 yetmezliği Hs seviyelerinin artmasına neden olur [69,72]. Yani vitamin B12, folik asit ve B6, Hs'nin metabolik yollarında kofaktörüdürler. Bunlardaki eksiklikler sonucu Hs seviyeleri artmaktadır [72].

2.4.9 Diyabetes Mellitus

Epidemiyolojik veriler tip 2 diyabette AH riskinin arttığını desteklemektedir. Fakat bu iki durumun nasıl birbiri ile bağlantılı olduğu halen bilinmemektedir. Olası mekanizmanın ortak genetik faktörler olduğu düşünülmektedir [73]. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda kognitif fonksiyonların diyabetik olmayan hastalara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır [74]. Diyabet aynı zamanda

vasküler demans gelişimi için risk faktörüdür. Kan şekerinin regüle edilmesi kognitif fonksiyonların düzelmesini sağlayabilir ve Alzheimer hastalığına ilerleyişi önleyebilir [75].

AH için Tip 3 Diyabetes mellitus (DM) tabiri ilk kez 2005 yılında Suzanne de la Monte ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Suzanne ve ekibi Alzheimer Hastalarının ölüm sonrası beyin dokularını incelemişler ve AH'nın insülin sinyalizasyonu ile ilişkili bir nöroendokrin hastalık olduğunu bulmuşlardır. Hastalık hem tip 1 hem de tip 2 DM bulgularını (insülin eksikliği ve insülin rezistansı) barındırması nedeni ile tip 3 DM olarak isimlendirilmiştir.

AH'nın nörodejeneratif bulgularının olduğu 45 postmortem beyin dokusunu incelemişler ve bu kişilerde normale kıyasla insülin sekresyonunun ve insülin reseptör sayısının azaldığını tespit etmişlerdir. Postmortem beyin dokuları incelendiğinde insülin , IGF-1 ve bunların reseptörlerinin sentezlendiği m RNA düzeyinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca insülin ve IGF-1 ile regüle edilen tau proteininde de azalma olduğunu saptamışlardır [76].

2.4.10 B12 Eksikliği

Diyette folat, B6 ve B12 eksikliği homosistein seviyesinde artışa neden olmaktadır. Farelerle yapılan bir çalışmada bu 3 vitamin eksikliğinin korteks ve hipokampusta abeta düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır [77]. Psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde, vitamin eksiklikleri rol oynayabilir veya önceden var olan hastalıkların şiddetlenmesine yol açabilir [78]. Bu nedenle, yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın özellikle bilişsel bozukluğu ve bunaması olan psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilebilir [79-81]. Özellikle vitamin eksikliklerine bağlı gelişen dejenerasyonlar, başlangıçta geri dönüşümlü iken, tedavi edilmezse geri dönüşümsüz hale gelebilir [82].

2.4.11 Hipotiroidizm

Hipotiroidili hastalarda Alzheimer riskinin iki kat arttığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Tiroid hormonları Alzheimer hastalığında risk faktörü olan amiloid prekürsor protein sentezini düzenler [83-36]. Tiroid hormonları nöral gelişimi düzenlediği gibi, santral sinir sisteminin olgunlaşmasını ve normal fonksiyon görmesini sağlar. Tiroid hastalıklarının bilişsel yetilerde bozulma ve demans ile ilişkisi bilinmektedir [85]. Hipotiroidi varlığında erken gelişim evresinde beynin maturasyonu bozulmakta, erişkin evrede ise yüksek kortikal fonksiyonlar giderek gerilemektedir [86].

2.4.12 Enfeksiyon

Son zamanlarda yapılan bir çalışmasitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü tip 1'i içeren virus grubu ve Borrelia burgdorferi, Chlamydomphila pneumoniae ve Helicobacter pylori'yi içeren bakteri grubunun Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabileceğine dair veriler ortaya koymaktadır [87]. Ayrıca enfeksiyon yüküve serum inflamatuvar sitokinlerindeki artış ile Alzheimer hastalığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır [88].

2.5.Yaşlı Hastaların Demans Yönünden Değerlendirilmesi

Bireyin demans yönünden değerlendirilmesinde en önemli bölüm hikayedir [33,89]. Demansın erken ipuçları çoğu kez aynı hikayelerin tekraren anlatılması ve aynı soruların tekraren sorulması olabilir. Hastanın önceden uğraştığı hobilere karşı ilgisinde azalma, ev içerisinde yaşanan kazalarda artış önceden düzgün olarak uyguladığı şeylerin aksamaya başlaması örneğin günlük olarak kullanılan ilaçların unutulması, çocuklarının, torunlarının, iyi tanınıp bilinen arkadaş isimlerinin, eşya isimlerinin unutulması gibi belirtiler saptanabilir. Hikaye alınırken hastanın yakın ve uzak hafıza fonksiyonları, günlük hayatındaki otonomi düzeyi, hastada sorgulanma hissi yaratılmaksızın yapılmalıdır [90-92]. Bir unutkanlığın demans sendromuna ait bir bulgu olabilmesi için, kognitif alanlardan (öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ve kişilik) en az birindeki

bozulmanın unutkanlığa eşlik etmesi gerekmektedir. Hafif kognitif bozukluk normal unutkanlık ve demans arasındaki bir tablodur. Önce yakın bellek bozulmakta, birey kelime bulma ve akıcı bir konuşmayı sürdürmede güçlük çekmektedir, daima aynı soruları sorma eğilimindedir [93]. İyi eğitilmiş hastalar erken evrede eksikliklerini kompanze edebilirler, ayrıntılı öykü alındığında karmaşık günlük aktiviteleri (maaş takibi, fatura yatırma, alışveriş ve hesap yapma vs) yürütmekte zorlandıkları gözlenmektedir. Daha sonraki dönemlerde bilişsel kayıplar ortaya çıkmaktadır. Uzak bellek bozulmaya başlayıp, gündemi ve ailedeki olayları takip edememeye başlamaktadırlar. Önce evini, sonra evinde odaları bulamamaya başlamaktadır, kendine bakımı giderek bozulmaktadır [93-94].

Kognitif fonksiyon kaybı şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirmeleri nöropsikiyatrik testler ile yapılır. Nöropsikiyatrik testler kendi içinde kognitif ve nonkognitif testler olarak gruplandırılabilir. Klinikte uygulaması kolay olan demans varlığını tespit etmek için uygulanan kısa tarama testleri ve geniş kapsamlı test grupları kullanılabilir.

2.5.1. Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) Testi

1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testi demans taraması için en sık kullanılan testtir [95]. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir (örn., standardize MMSE, [SMMSE], modifiye MMSE, [MMMSE veya 3MSE]. SMMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar.

MMSE onbir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. Yirmi dört-otuz puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur [96]. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, visuospasial yetenekleri test eder. Yalancı negatif ve yalancı pozitif olduğu durumları bilmek gereklidir. Hafif kognitif bozukluk, ileri derecede kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi

düşük olanlar ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı negatif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı pozitif sonuç alınabilir.

Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği ise 2002 yılında ortalama yaşları 77 olan 71'i demanslı 212 hastada test edilerek farklı uygulayıcılar arası güvenilirliği tespit edilmiştir. 23/24 eşik değeri duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır. MMSE, Türk toplumunda ideal eşik değeri 23/24 seçilerek hafif demans tanısında geçerli ve güveniliridir [9].

Standardize Mini Mental Test

Ad/Soyad : _____ Tanı : _____
Yaş : _____ Eğitim (yıl) : _____ Meslek : _____
Aktif El : _____ Toplam puan : _____

YÖNELİM

(Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ☐
- Hangi mevsimdeyiz ☐
- Hangi aydayız ☐
- Bugün ayın kaç ☐
- Hangi gündeysiniz ☐
- Hangi ülkede yaşıyoruz ☐
- Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ☐
- Şu an bulunduğunuz semt neresidir ☐
- Şu an bulunduğunuz bina neresidir ☐
- Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ☐

KAYIT HAFIZASI

(Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ☐

DİKKAT ve HESAP YAPMA

(Toplam puan 5)

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

HATIRLAMA

(Toplam puan 3)

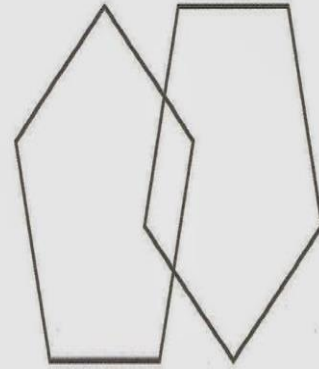
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ☐

LİSAN

(Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ☐
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ☐
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan. ☐
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (aşağıda) ☐
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ☐
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizim (aşağıda) (1 puan) ☐

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



[97]

Şekil 1. Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) Testi

2.5.2 Saat Çizme Testi:

Demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hastadan saat çizmesi, içine sayıları yerleştirmesi ve söylenen zamanı işaretlemesi istenir. Konstrüksiyonel praksi, anlama, planlama yeteneğini test eder. Altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyonla uyumludur. Puanlandırılması aşağıdaki gibi yapılmaktadır:

- saat taslağının yaklaşık olarak doğru şekilde çizilmesi 1 puan
- numaraların yuvarlağın içinde ve doğru sırada yazılması 1 puan
- Numaraların doğru yerleşimi gözardı edilir
- numaraların doğru sırada ve doğru yerlere yerleştirilmesi 1 puan
- akrep ve yelkovanın çizilmesi 1 puan
- akrep ve yelkovanın hastadan çizmesini istediği zamanı doğru bir şekilde göstermesi (akrep ve yelkovanın yerleşimi göz ardı edilir) 1 puan
- akrep ve yelkovanın hastadan çizmesini istediği zamanı doğru bir şekilde göstermesi ve doğru yere tam olarak yerleştirmesi 1 puan

(örneğin akrep ve yelkovan yuvarlağın tam ortasında olacak ve doğru zamanı gösterecek) [98].

Saat çizme testinin avantajları kısa ve çabuk uygulanması ve negatif prediktif değerinin yüksekliğidir. Dezavantajları ise puanlamanın subjektif olması ve yalancı negatifliğinin yüksek olmasıdır [99-100].

2.5.3. ADAS-Cog

ADAS-Cog, kognitif ve non-kognitif olmak üzere 2 alt bölümden oluşan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (ADAS)'ın kognitif alt bölümüdür. Rosen ve arkadaşları tarafından 1984 yılında geliştirilmesinden beri özellikle ilaç çalışmalarında kognitif sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla seçilen ölçek olmaktadır [101]. Bellek, oryantasyon, dil ve praksi kapsayan testte toplam 11

maddede azami 70 (70 en kötü) puana ulaşılır. Zaman (yaklaşık 45 dakika sürer) ve donanım gereksinimiyle günlük klinik pratikten çok araştırma çalışmaları için uygunsa da özellikle bellek kliniklerinde ilk amaç için de kullanımı düşünülebilir [102].

2.5.4. Clinical Dementia Rating (CDR) Skalası

Alzheimer tipi demans olduğu gibi diğer demans biçimlerini de evrelendirmek için kullanılabilecek nispeten eski bir testtir. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Halen kullanılan skorlama sistemi Morris ve arkadaşları tarafından önerilmiştir [103].

2.5.5. Global Detoriasyon Skalası (GDS):

Özellikle normal yaşlanma, amnestik hafif kognitif bozukluk, Alzheimer tipi demans spektrumundakiilerleyici bellek bozukluğu sürekliliğini derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde derecelendirilir. Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek sonrasında aynı ekip tarafından yine 7'lik şiddet ölçeğine dayandırılan işlevsel (Fonksiyonel Değerlendirme Evrelendirmesi - FAST) ve kognitif (Kısa Kognitif Derecelendirme Ölçeği – BCRS) değerlendirme ölçeklerinde de temel alınmıştır [104].

2.5.6. Mini-Cog

Mini-cog testi bilişsel bozukluğu değerlendirmek için kullanılan saat çizme testi (CDT) ve 3 kelime hatırlama testinin birleşiminden oluşan bir testtir. Mini-cog testi yaklaşık 3 dakika içerisinde uygulanabilen ve herhangi bir özel ekipman gerektirmeyen eğitim ve dil varyasyonlarında nispeten etkilenmeyen kolay uygulanabilir bir testtir [105]. Bellek ve yürütücü işlevlerin her ikisini de değerlendirebilir. Toplumda demans tespiti için kullanılabilir.

Mini-cog testinde öncelikle hastaya 3 kelime söylenir ve bu üç kelimeyi daha sonra kendisinden tekrarlanması istenir. Hasta bu 3 kelimeyi tekrarladıktan sonra bu 3 kelimeyi akılda tutmasını daha sonra bu kelimeleri tekrarlamasının isteneceği söylenerek saat çizme testine geçilir. Sonrasında hastadan saat çizmesi istenir ve saati çizdikten sonra önceden söylenen 3 kelimeyi tekrarlaması istenir.

Testin skorlaması şu şekilde yapılır

3 kelimeyi tekrarlama testinden 0 puan alınması Muhtemel kognitif bozukluk(+)

3 kelime tekrarlama testinden 1veya 2 puan Muhtemel kognitif bozukluk(+)

Saat çizme testinden 4 puanın altında alınması

3 kelime tekrarlama testinden 1veya 2 puan Muhtemel kognitif bozukluk (-)

Saat çizme testinden 4 puan ve üzerinde alınması

3 kelime testinde 3 puan alınması Muhtemel kognitif bozukluk (-) [10-106]

2000 yılında Borson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Mini-cog testinin, Mini Mental Test ve bilişsel yetenekleri tarama ölçeklerine göre duyarlılık özgüllük ve tanısal değeri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; kültürel, dil ve eğitim olarak heterojen olan yaşlı popülasyonda demanslı hastaların tanısında, 3 kelime ve saat çizme testinde oluşan kısa bir test olan Mini-cog testinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda; Mini-cog testi sensitivitesi en yüksek test olarak saptanmıştır (%99). Dahası Mini-cog testinin tanısal değeri eğitim ve dilden etkilenmezken , CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) düşük eğitim düzeyinden etkilenmekte , MMSE hem düşük eğitim düzeyi hem de dilden etkilenmekteydi. Ayrıca uygulama zamanı Mini-cog testi için 3 dakika iken MMSE için 7 dakika sürmekteydi

Fage BA ve Ark. Tarafından yapılan bir çalışmada yine toplumda AH ve demans tanısında Mini-cog testinin tanısal değerinin saptanması amaçlanmış ve değerlendirme 3 farklı randomize kontrollü çalışma ile yapılmıştır. Çalışmalarda Mini-cog duyarlılıkları 0.99, 0.76 ve 0.99 olarak rapor edilmiştir. Mini-cog özgünlüğü 0.93, 0.89 ve 0.83 olarak saptanmıştır [107].

Perez-Mojico ve ark. Tarafindanyapılan başka bir çalışmada, porto riko’lu yaşlılarda AH tanısında Mini-cog testinin yararı değerlendirilmiştir. Çalışmaya 60-100 yaşları arasında bir nörolog tarafından onaylı Alzheimer Demans tanılı 50 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Alzheimer tanısı olmayan bakım evlerinde yaşayan 50 gönüllü çalışmaya alınmıştır. Sonuç olarak; Mini-cog testinin özgüllüğü % 96 ,duyarlılığı %84 ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır. MMSE eğitim ve dilden etkilenirken Mini-cog testi dil ve eğitimden etkilenmemiştir. Bu çalışma Porto Rikolu yaşlı toplum örnekleminde demans taramasında Mini-cog testinin kullanımını desteklemektedir [108].

Demans tanısı sıklıkla birinci basamakta tespit edilememekte ve pratisyen hekimler demansın erken tanısında kullanılabilecek basit testlere ihtiyaç duymaktadırlar. Kamenski G. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada birinci basamakta demans tespitinde, orjinal Mini-cog ve modifiye Mini-cog testi MMSE ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın amacı pratisyen hekimler tarafından uygulanan Mini-cog ve MMSE’nin korelasyaonunu değerlendirmektir. Bu çalışmada pratisyen hekimler tarafından uygulanan Mini-cog testinin sensitivitesi 0.85 (95% CI: 0.71, 0.98), spesivitesi 0.58 (95% CI: 0.46, 0.71), PPV (pozitif predictive value) 0.47 (95% CI: 0.33, 0.61) ve NPV (negatif predictive value) 0.90 (95% CI: 0.80, 0.99) olarak saptanmıştır. Sonuçta pratisyen hekimler Mini-cog testinin kullanışlı kısa zamanda uygulanabilen ve birinci basamakta kullanılabilecek bir test olduğunu savunmuştur [109].

Yaşlı popülasyondaki artış nedeniyle demans tanısının konulmasına ihtiyaç giderek artmaktadır. Mevcut tarama testleri zaman ve eğitim gerektirmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Farklı dillerde konuşan 249 yaşlı erişkin ile yapılan bir çalışmada Mini-cog testi ve MMSE karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda Mini-cog testi deneyimsiz kişiler tarafından uygulanabilen yüksek duyarlılık(%97) ve özgüllüğe sahip (%95)ilk basamakta kullanılabilecek bir tarama testi olarak kabul edilmiştir [110]

2.6.Tedavi

İstenen ve beklenen tedavi, hastalığa neden olan altta yatan patolojinin tedavisi ile hastalığın progresyonunun durdurulması ve hastanın eski normal hayata döndürülmesidir. Maalesef bugün böyle bir tedaviye sahip değiliz. Bununla beraber son yıllarda daha etkin ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlarla hastanın semptomlarını iyileştirmek, hastalığın progresyonunu bir nebze yavaşlatmak, hastanın günlük yaşamdaki aktivitelerini düzeltmek mümkündür. Alzheimer hastalığının tedavisi kognitif fonksiyonlara yönelik tedavi ve hastanın psikolojik semptomlarına yönelik tedavi olmak üzere iki başlıkta gözden geçirilebilir. Alzheimer tedavisinde etkin ilk semptomatik tedavi, kolinerjik yerine koyma tedavisidir. Kolinerjik hipoteze göre Alzheimer'de kognitif fonksiyonların ve özellikle hafıza bozukluğunun azalmış kolinerjik transmisyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir [111]. Alzheimer hastalığının standart ve etkin bir tedavi protokolü yoktur. Temel sorun nöron kaybı ve kolinerjik sistemdeki azalmadır. Kolinerjik etkinliğin artırılması hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın progresyonunda düzelme sağlarken, nöron kaybı geri dönüştürülemez.

Alzheimer hastalığında verilen kolinesteraz inhibitörleri mortaliteyi etkilememekte, ancak hastanın yaşam kalitesinde ve hastalık evresinde stabilizasyon sağlamaktadır [112].

Alzheimer hastalığının tedavisinde birinci basamak eğitim ve destek, ikinci basamak ilaç tedavisidir.

2.6.1.Eğitim ve Destek

- Hastalık ve hastalık prognozu hakkında aile ve hastanın bilgilendirilmesi,
- Sosyal aktivitenin ve günlük yaşama katılımın desteklenmesi,
- Gerektiğinde ileri evrelerde sürekli gözetim, kısıtlı yaşam,
- Vesayet, vekalet gibi legal konuların hasta ve hasta yakını ile konuşulması
- Yeni çıkan ve çıkmakta olan tedavilerin hasta ve yakınları ile görüşülmesi,[113].

2.6.2. Medikal Tedavi

AH önlenmesi ve tedavisinde başta antiinflamatuvar ilaçlar, antioksidanlar, statinler ve nöromodülatörler olmak üzere çok sayıda ilaç denenmiş ve bazı çalışmalarda olumlu etkileri de gösterilmiş olsa da şu an için faydalı etkileri konusunda görüş birliği bulunan ve rutin kullanımda olan FDA onaylı yalnız iki grup ilaç mevcuttur;

2.6.2.1 Kolinesteraz inhibitörleri

Kolinesteraz enzimi bir nörotransmitter olan asetilkolin'in hidrolizini katalizlemektedir. Vücutta asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz olmak üzere iki tane kolinesteraz enzimi bulunmaktadır. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlara kolinesteraz inhibitörleri veya antikolinesterazlar denilmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesterazı inhibe ederek santral ve periferik kolinerjik fonksiyonu güçlendirmektedir. Alzheimer Hastalığı tedavisi için ilk olarak takrin, ve daha sonra donepezil, rivastigmin ve galantamin kullanıma girmiştir. Takrin ve rivastigmin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın her ikisini de inhibe ederken, donepezil ve galantamin spesifik olarak asetilkolinesterazı inhibe etmektedir [114]. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinden ilk çıkan takrinin hepatotoksikite nedeniyle kullanımdan kaldırılmasından sonra şu an kullanımda olan asetilkolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Bu ajanlar asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmek yoluyla Alzheimer hastalığında azalan en önemli nörotransmitter olan asetilkolinin sinaptik aralıkta seviyesinin artmasını sağlar. Erken ve orta evrede klasik tedavilerdir [115].

2.6.2.2. Memantine

Son çalışmalar, Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde eksitator bir nörotransmitter olan glutamat ve NMDA veya AMPA tipi glutamat reseptörlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Memantin, voltaj-bağımlı, orta derecede afinitesi olan, kompetitif olmayan bir NMDA antagonisti olup

etkisini, nöronal disfonksiyona yol açan glutamat'ın patolojik olarak artmış seviyesini bloke ederek gösterir [111,116]. Memantin ilk olarak diyabetik hastalarda oral anti diyabetik bir ilaç olarak ortaya atılmış, ancak bu konuda çok etkin olamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda ilaç, hayvan modellerinde kognisyon ve öğrenme üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmesinden sonra, özellikle Alzheimer hastalığı olmak üzere birçok demans türü üzerinde etkinliği çalışılmıştır. Çalışmalarda dikkat çeken husus yüksek etkinliğin yanında oldukça düşük oranlarda görülen yan etkilerdir. Tüm bu çalışmaların sonucu olarak memantin 2002 yılında FDA tarafından orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde ruhsatlandırılmıştır [117].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesinde planlanmış ve yürütülmüştür. Bir yıllık süre zarfında, Geriatri Ünitesi'ne başvuran 65 yaş ve üzeri hastalara, çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmaları talep edilmiş ve kabul eden hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri olarak hastanın 65 yaş veya üzerinde olması, Türkçe konuşuyor olması, okuma yazma biliyor olması, testin yapıldığı dönemde kognitif fonksiyonları etkileyecek akut ciddi hastalığının olmaması, ciddi işitme ve görme probleminin olmaması kriter olarak alınmıştır. Bu kriterlere uyan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan 300 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Hastalara uygulanan değerlendirmeler ve yapılan tetkikler

Hastaların yaşı, medeni durumu, eğitim durumu, kiminle birlikte yaşadıkları, daha önceden tanı konulu hastalıkları, ayrıntılı bir şekilde sorgulanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 300 hastanın tamamına aynı gün içerisinde yüzyüze görüşme ile, MMSE ve Mini-cog testi uygulanmıştır.

MMSE onbir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. Yirmi dört-otuz puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur. Hafif kognitif bozukluk, ileri derecede kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi düşük olanlar ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı negatif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı pozitif sonuç alınabilir. Çalışmamızda eşik değer olarak 23/24 kullanıldı.

Mini-cog testi bilişsel bozukluğu değerlendirmek için kullanılan saat çizme testi (CDT) ve 3 kelime hatırlama testinin birleşiminden oluşan yaklaşık 3 dakika içerisinde uygulanabilen ve herhangi bir özel ekipman gerektirmeyen eğitim ve dil varyasyonlarında nispeten etkilenmeyen kolay uygulanabilir bir testtir.

Testin skorlaması şu şekilde yapılır

3 kelimeyi tekrarlama testinden 0 puan alınması
bozukluk(+)

Muhtemelkognitif

3 kelime tekrarlama testinden 1veya 2 puan
bozukluk(+)

Muhtemel kognitif

Saat çizme testinden 4 puanın altında alınması

3 kelime tekrarlama testinden 1veya 2 puan
(-)

Muhtemel kognitif bozukluk

Saat çizme testinden 4 puan ve üzerinde alınması

3 kelime testinde 3 puan alınması
(-)

Muhtemel kognitif bozukluk

MMSE testi (EK1)

Mini-cog testi (EK2)

Çalışmamızda aynı zamanda MMSE ve Mini-cog testi ile klinisyen kararları arasındaki uyuma da bakılması planlanmıştır. Bu sebeple MMSE ve Mini-cog test sonuçlarından habersiz iki geriatri uzmanı hastaları demans yönünden değerlendirmiştir. Uzmanlar tarafından hastalar demans ve demans değil olarak gruplandırılmıştır. Geriatri uzmanları değerlendirmelerini hikaye, fizik muayene, hastaların kullandığı ilaçlar, günlük temel yaşam aktiviteleri, depresyon skalası, mini nutrisyon analizi, biyokimyasal belirteçler, eşlik eden hastalıkları (SVO, Parkinson, hipotiroidi, b12 eksikliği, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon) sorgulayarak yapmışlardır.

3.2.1. Hikaye

Bireyin demans yönünden değerlendirilmesinde en önemli bölüm hikayedir. Hastalar değerlendirilirken ev içerisinde yaşanan kazalarda artış, önceden düzgün olarak uyguladığı şeylerin aksamaya başlaması, örneğin; günlük olarak kullanılan

ilaçların unutulması, çocuklarının, torunlarının, iyi tanınip bilinen arkadaş isimlerinin, eşya isimlerinin unutulması gibi belirtiler sorgulanmıştır.

Hikaye alınırken hastanın uzak hafıza fonksiyonları okuduğı okul, kaç çocuğı olduğu, gibi sorulara verilen cevaplar ile değeriendirilirken,yakın hafızayı değeriendirmek için şu anda kullanmakta olduğı ilaçlar gibi sorular sorularak değeriendirilmiştir. Ayrıca, hastanın şikayetlerinin ne zaman başladığı, yavaş, hızlı, basamaklı veya giderek kötüleşen bir seyir izleyip izlemediğı değeriendirilmiştir. Sorgulama sırasında, hastada yeni şeyler öğrenememe, nesnelerin adını unutma, cümle içeriğinin azalması, hesap yapamama, bir işi planlayıp bitirememe, bildiğı ve tanıdğı yerlerde kaybolma, davranışsal ve psikiyatrik problemlerin var olup olmadığı irdelenmiştir.

3.2.2.Fizik Muayene:

Hastalar demansa neden olabilecek ipuçları ve komorbit hastalıklar açısından değeriendirilmiştir. Nörolojik muayenede önceden geçirilmiş serebrovasküler olaya ait lateralize edici bulgu, parkinsonizme ait rijidite, bradikinezi, tremor gibi bulguların varlığı değeriendirilmiştir. Hastanın yürüyüş ve denge fonksiyonları değeriendirilmiştir. Hastalar demans açısından değeriendirilirken görme ve işitme açısından sorun olup olmadığı da göz önünde bulundurulmuştur.

3.2.3. Biyokimyasal Belirteçler:

Hastaların elektrolitleri, üre, kreatinin, glikoz, kalsiyum ve karaciğer fonksiyon testleri gibi biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B₁₂ düzeyi incelenmiştir. Hastalar kognitif bozukluğına sebep olabilecek vitamin B₁₂ eksikliği, tiroid hastalıkları, hiperkalsemi gibi tanılar gözden geçirilmiştir.

3.2.4. Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri:

a. Temel günlük yaşam aktiviteleri: Banyo, giyinme, transfer, idrar ve dışkı kontrolü, beslenme

b. Instrumental günlük yaşam aktiviteleri: Telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama, ev korunması, transport, ilaç kullanımı, finans

3.2.5. Geriatrik Depresyon Skalası (GDS):

Hastalara depresyon değerlendirmesi amacıyla GDS kısa formu uygulanmıştır. GDS 15 soruluk bir test olup, 6 puan üzeri depresyon tanısını desteklemektedir.

3.2.6. Bazı Hastalıklar için Kullanılan Tanı Kriterleri

Hipertansiyon, muayene sırasında ölçülen sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması, ve/veya hastanın daha önceden hipertansiyon tanısının olduğunu söylemesi ve/veya hastanın antihipertansif amaçlı bir ilaç kullanıyor olması olarak değerlendirilmiştir.

Dislipidemi, total kolesterolün 200 mg/dl'nin ve/veya trigliseritin 150 mg/dl'nin ve/veya LDL'nin 130 mg/dl'nin (diyabet veya koroner kalp hastalığı olanlarda 100 mg/dl'nin) üzerinde ve/veya HDL'nin erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl'nin altında olması şeklinde değerlendirilmiştir.

Diabetes mellitus, açlık plazma glukozunun 126 mg/dl, farklı zamanlarda ölçülen spot plazma glukozunun 2 kez 200 mg/dl'nin üzerinde olması veya 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve diyabet için oral antidiyabetik veya insülin kullanıyor olması olarak değerlendirilmiştir.

Hipotiroidi tanısında TSH için sınır değer uIU/ml 4,2 serbest T4 için 0,93 ng/dl ve serbest T3 için 2,0 pg/ml olarak alınmıştır.

B12 eksikliği için alt sınır değer 200 pg/ml olarak alınmıştır.

3.3. Araştırmanın etik yönü

23.06.2014 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar No: 327'dir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler ‘SPSS 15.0 for Windows’ ile analiz edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama (mean) $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (min-max) ve nitel değişkenler için sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İki grup ortalaması arasındaki farklılık bağımsız gruplarda Chi-Square Testi ile incelenmiştir. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası uyum için kappa katsayısı kullanılmış olup Tablo 3.1 kullanılarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tablo 5. Kappa uyum

Kappa	Açıklama
0.81-1.00	Çok iyi düzeyde uyum
0.61-0.80	İyi düzeyde uyum
0.41-0.60	Orta düzeyde Uyum
0.21-0.40	Düşük düzeyde uyum
0.00-0.20	Zayıf uyum
<0.00	Çok zayıf uyum

4. BULGULAR

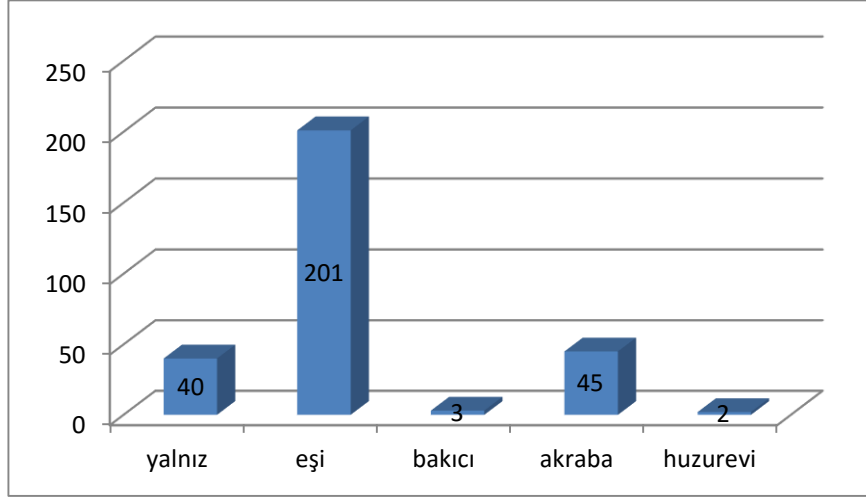
Çalışmamıza dahil edilen 300 hastanın 171'i (%57) erkek, 129'u (%43) kadındı. Yaş ortalamaları 71.5 ± 7.5 idi.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında; komorbit hastalık olarak en sık hipertansiyonun (%66) 2.sıklıkta hiperlipidemi, 3.sıklıkta ise diyabetes mellitusun eşlik ettiği görülmüştür.(tablo 6).

Tablo 6. Eşlik eden hastalıklar

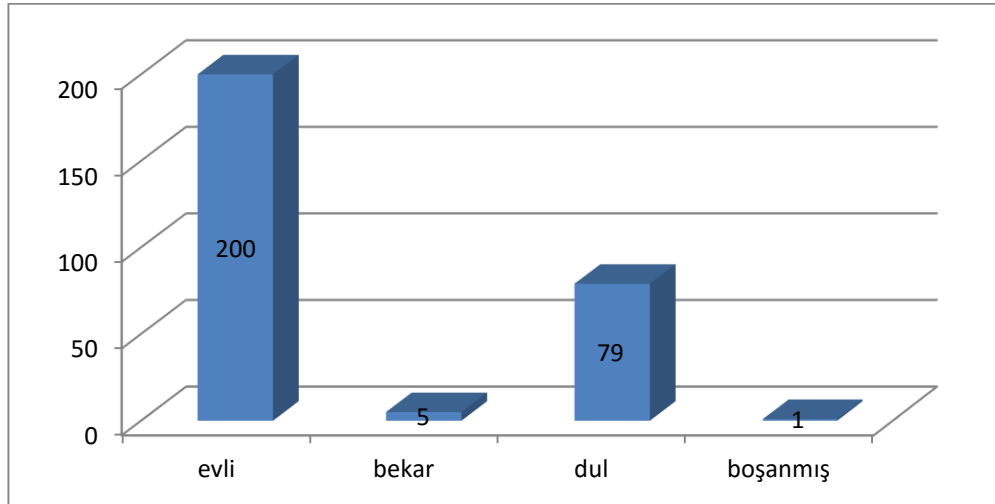
DM	%34,6
HT	%66
HL	%38,3
Koroner Arter Hastalığı	%26,7
Parkinson	%1,7
Depresyon	%14
Serebrovasküler Hastalık	%5,7

Hastaların ikamet ettikleri yerlere bakıldığında 201 hasta (%67) eşi ile birlikte yaşamaktaydı. Sadece 3 hasta (%1) bakıcı ile ve 2 hasta (%0,7) huzurevinde kalmaktaydı (Şekil 2).



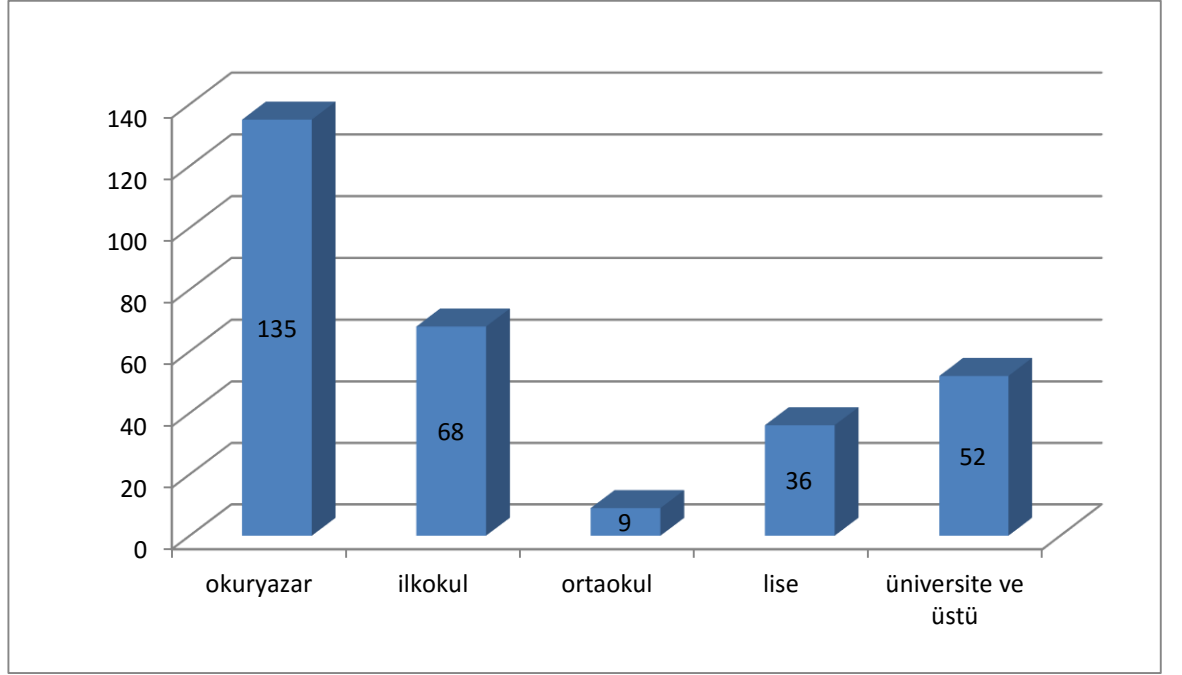
Şekil 2. Hastaların ikamet ettikleri yerler

Hastaların medeni hallerine bakıldığında 200'ü (%66,7) evli, 79'u (%26,3) dul olduğu görülmüştür (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Medeni Halleri

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında 135'inin (%45) okuryazar ancak herhangi bir okul mezunu değil iken, 52'sinin (17,3) ise üniversite ve üstü eğitim düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Okuma yazması olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların eğitim durumu

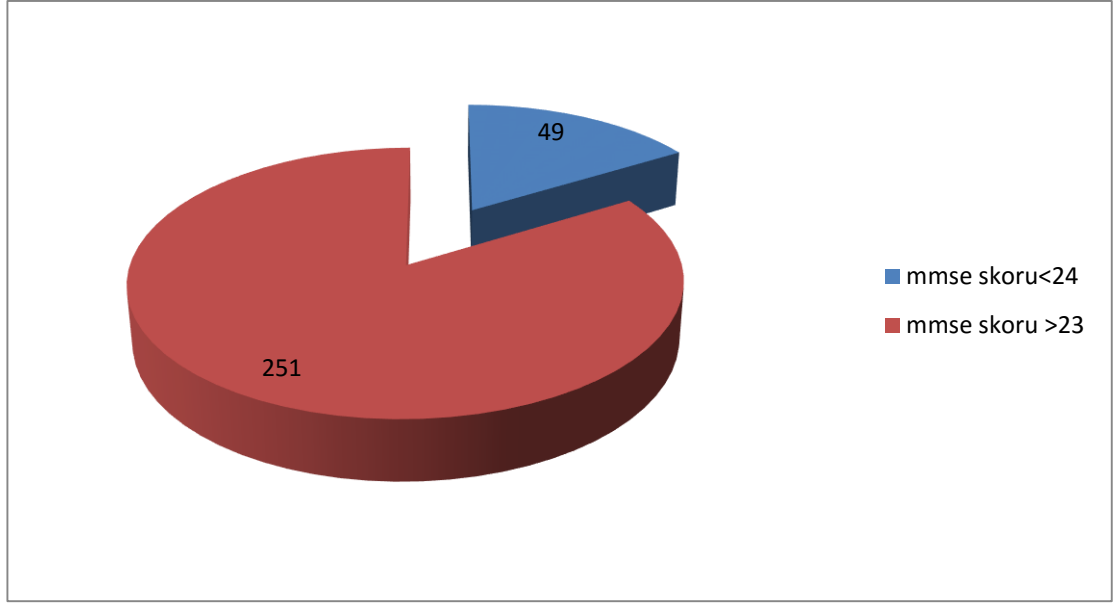
Hastaların biyokimyasal test sonuçları ve kan sayımı değerleri tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7. Biyokimyasal değerlendirmeler

	Hasta (n:300)			
	Mean	Median	minimum	maximum
Hemoglobin	14,20±1,70	13	5,40	17,40
Hematokrit	39,80±50	40	16	53
MCV	87,60±6,10	88	63	110
Lökosit sayısı	7720±2944	7450	800	32000
Trombosit sayısı	239732±8279	231000	96000	657000
Albümin	4,08±0,46	4,04	2,10	5,20
Kreatinin	0,90±0,43	0,80	0,20	4,40
LDL	129,40±43,16	126	38	260
Trigliserit	154,80±93,80	131	40	627
B12 vitamini	453,07±511,75	376	141	1924
Folat	9,56±3,55	9	3,20	30
D vitamini	22,47±11,99	21	5,70	78
Sodyum	139,27±3,06	139	129	157

Potasyum	4,45±0,46	4,50	2,90	6
Kalsiyum	9,41±0,50	9,40	7,70	11,40
Fosfor	3,26±0,53	3,30	1,60	5
Tsh	2,09±2,70	1,50	0,01	38
T4	1,17±0,26	1,10	0,40	3
T3	2,59±0,23	2,60	0,26	3,70
Açlık kan şekeri	114,57±39,07	102	63	366
Ast	23,56±15,82	20	9	191
Alt	19,22±14,68	16	6	175
Hb A1c	6,54±1,27	6,30	3,90	12,80
Sedim	24,17±17,39	21	2	87
Crp	14,10±32,70	4,95	1	336
Total protein	4,08±0,47	7	4,20	8,80

MMSE skoru en düşük 2, en yüksek 30 puan olarak saptandı. MMSE Skoru 24 ün altında olan toplam 49 hasta, 24 ve üzerinde olan toplam 251 hasta bulunmaktaydı (Şekil 5).



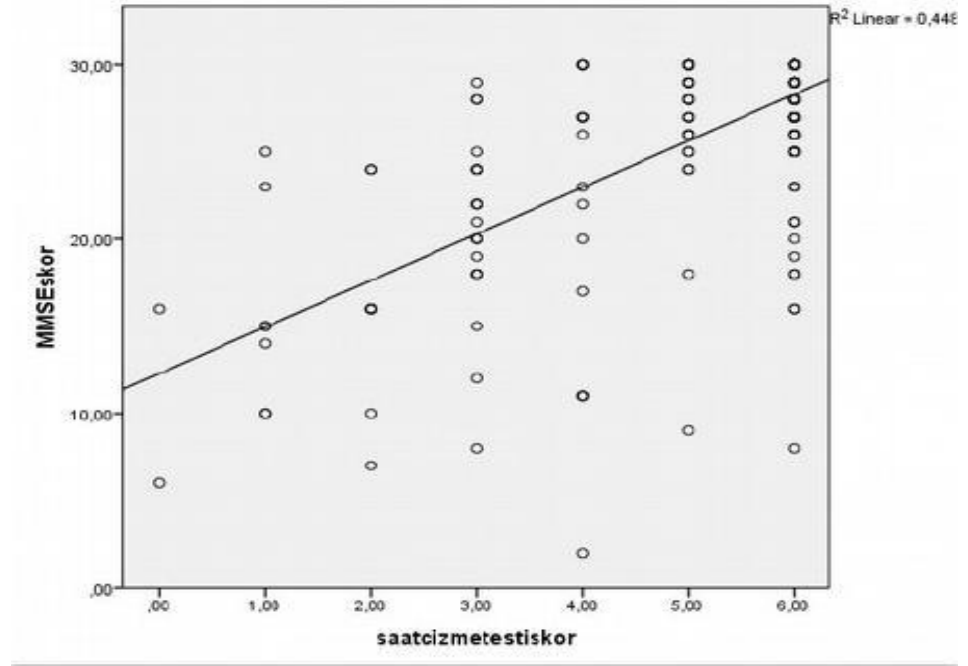
Şekil 5. Hastaların MMSE skorlarına göre dağılımı

Çalışmamızın asıl amacı kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde Mini-Cog testinin MMSE'ye göre Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesiydi. Bu bağlamda bakıldığında sınır değeri 23/24 olarak alınan MMSE ile Mini-Cog arasındaki kapa uyumu 0,79 olarak saptanmıştır. 0.60-0.80 arası kapa uyumu iyi düzeyde uyum olarak kabul edildiğinden MMSE ile Mini-Cog arasındaki kapa uyumunun iyi düzeyde olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; MMSE skoru için eşik değeri 23/24 olarak alındığında Mini-cog testinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %87 ve %95 olarak saptanmıştır (Tablo 8)

Tablo 8. Mini-cog Testinin duyarlılık ve özgüllüğü

			Mini-cog		Total
			pozitif	Negatif	
MMSESkor	< 24	Sayı	43	6	49
		% (yüzde)	87,8%	12,2%	100,0%
	24 ve üzeri	Sayı	12	239	251
		% (yüzde)	4,8%	95,2%	100,0%
Total		Sayı	55	245	300
		% (yüzde)	18,3%	81,7%	100,0%



Şekil 6. MMSE ile saat çizme Testi arasındaki korelasyon

Çalışmamızda MMSE ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57, MMSE ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57 olarak saptanmıştır. Mini-cog ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57 , Mini-cog ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,45 olarak saptanmıştır.

MMSE ile hipotiroidi arasındaki ilişkiye bakıldığında hipotiroidili hastalar ile hipotiroidisi olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:1,0)

Yine hipotiroidi ile Mini-cog arasındaki uyuma bakıldığında hipotiroidili hastalar ve hipotiroidi olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:1,0)

B12 eksikliği ile MMSE ve Mini-cog arasındaki uyuma bakıldığında; B12 eksikliği olan hastalarla MMSE ve Mini-cog skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p:0,7 p:0,7)

Koroner Arter Hastalığı ile MMSE ve Mini-cog arasındaki uyuma bakıldığında; koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda MMSE ve Mini-cog skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:0,7 p:0,6)

Serebrovasküler Hastalık ile MMSE ve Mini-cog arasındaki uyuma bakıldığında; Serebrovasküler Hastalığı olan ve olmayan hastalarda MMSE ve Mini-cog skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:0,3 p:0,06)

Hiperlipidemi ile Mini-Cog Testi arasındaki uyuma bakıldığında; Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalarda MMSE ve Mini-cog skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p:0,8 p:0,7)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kısa ve pratik bir test olan Mini-cog testi sonuçlarının MMSE ile korele olduğu gösterilmiş, MMSE ve Mini-cog testi arasındaki kappa uyumunun 0,79 olduğu bulunmuştur. Bu bulgular Mini-cog testinin Türkçe konuşmayı bilen hastalarda demans taramasında kullanılabilecek bir test olduğunu göstermesi açısından oldukça değerlidir. Yaptığımız bu çalışma; Mini-cog testinin ilk Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasıdır. Bir ilk olması ve sonuçların olumlu çıkması nedeniyle diğer çalışmalara ışık tutacak ve klinik pratiğe büyük katkılar sağlayacak bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz. MMSE ve Mini-cog arasındaki kappa uyumunun iyi düzeyde olması; MMSE gibi daha uzun süren bir testin yerine Mini-cog testinin çok yönlü geriatrik değerlendirmede kullanılabileceğini ve önemli bir problem olan zaman sıkıntısının önüne geçilebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Bu sebeple çalışmamızın yaşlıların tek seferde çok yönlü değerlendirilebilmesi ilkesi önündeki sorunlardan biri olan süre sıkıntısını aşabilmek adına günlük pratiğe önemli katkılar sağlayacağı aşikardır.

Yaşlı popülasyonun artması ile birlikte, özellikle geriatrik popülasyonu daha çok etkileyen sorunlar da artmaktadır. Bu sorunlardan biri de AH'dır. Hastalık, başlangıçta sinsi bir unutkanlıkla başlayabileceğinden dolayı yaşlılıkta izlenen unutkanlık normal olarak görülmemelidir.

AH ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan ilaç tedavileri ile erken yakalanan vakalarda, hastalığın son safhaya gidiş süresi uzatılmakta, hastanın öz bakım süresi uzatılıp, bakıcı yükü azaltılmaktadır. Bu sebeple erken tanı oldukça önemlidir. AH'nın tanısında kullanılan altın standart bir biyokimyasal belirtecin olmaması, tanı koymayı güçleştirmektedir. Bu nedenle tanı için çeşitli testler geliştirilmiştir.

Yaşlılarda AH taramasında altın standart test MMSE'dir. Bir çok ülkede geçerliliği gösterilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Uluslararası alanda yaygın olarak kullanılan Mini Mental Testin, Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerliliği ve güvenilirliği 2002 yılında sınanmıştır. Standardize Mini

Mental Test (SMMT) ve uygulama kılavuzu Türkçe'ye çevrilmiştir. Çalışmaya en az 5 yıl eğitim almış, ortalama yaşları 77 ± 6 olan toplam 212 denek alınmıştır. Kappa değerleri hesaplanarak en uygun eşik değeri tespit edilmiştir. Eşik değerler içinde 23/24 değerinin 0,91 duyarlık, 0,95 özgüllük, sırasıyla 0,90, 0,95 ve 0,86 pozitif, negatif yordayıcı değeri ile kappa değeri gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışma ile SMMT'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu ve ideal eşik değeri 23/24 olduğu saptanmıştır. Ancak, MMSE'nin rutin klinik pratikte kullanımında; testin süresi önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle daha pratik ve hızlı tarama testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu bağlamda, Mini-cog testi 3 kelime tekrarı ve saat çizmeden oluşan 3 dakika süren kısa, eğitimsiz kişilerce de uygulanabilen kolay bir testtir [97].

Mini-cog testinin geçerliliği ve güvenilirliğinin gösterilmesi için yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır. Fakat Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği henüz gösterilmemiştir. Bu nedenle de çalışmamızda; Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Mini-cog Testinin Mini Mental Teste Göre Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Mini-cog testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilebilirse, MMSE'nin yerine, Türk hastalarda demans taramasında kullanılabilecek kısa pratik bir test olarak iyi bir alternatif sunulacaktır.

Literatürde Mini-cog testinin geçerliliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; çalışmaların bir çoğunda altın standart test olarak MMSE'nin kullanıldığını gördük. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilecek MMSE dışında bir çok test bulunmaktadır fakat, altın standart testin MMSE olması nedeniyle çalışmamızda Mini-cog testinin geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendirirken Mini-cog testini MMSE ile kıyaslanmıştır.

Mini-cog testinin geçerlilik ve güvenilirliğine yönelik yapılan çalışmalarda biri de 2001 yılında Scanlan ve Borson tarafından yapılmıştır. Farklı dillerde konuşan 249 yaşlı erişkin hasta ile yapılan bu çalışmada Mini-cog testi MMSE ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda Mini-cog testinin deneyimsiz kişiler tarafından uygulanabilen yüksek duyarlılık (%97) ve özgüllüğe sahip (%95) ilk

basamakta kullanılabilecek bir tarama testi olduğu ortaya konulmuştur [110]. Katılımcı sayısı bakımından çalışmamıza benzer olduğu için sonuçların çalışmamızla korelasyonu oldukça önemlidir. Fakat bu çalışma, bizim çalışmamızla metodolojik açıdan bire bir aynı değildir. Bizim çalışmamızda saat çizme testi olarak 6 puan üzerinden bir değerlendirme yapılırken, bu çalışmada ise saat çizme testi olarak 4 puan üzerinden değerlendirmenin yapıldığı (0,1,2,3) saat çizme testi kullanılmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada farklı dillerde konuşan yaşlı erişkinler çalışmaya dahil edilmiştir. MMSE testi dilden etkilendiği için çalışmamızda Türkçe konuşmayı bilmeyen hastalar en baştan çalışma dışı tutulmuştur. Çalışmanın sonucunda Mini-cog testinin duyarlılığı %97 (bizim çalışmamızda %87) özgüllüğü %95 (bizim çalışmamızda %95) olarak saptanmıştır. Özgüllük çalışmamızla bire bir korelasyon göstermekte iken duyarlılık bu çalışmaya göre daha düşüktür. Bu farklılığın gerek uygulayıcılar arasındaki farktan gerekse metodolojik farklardan (örn:saat çizme testinin skorlaması) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Mini-cog testi 2003 yılında Soo Borson ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ile validiye edilmiştir. Bu çalışmanın amacı; bizim çalışmamızda da olduğu gibi demans tanısında Mini-cog testinin duyarlılık ve özgüllüğünün saptanması bu sayede de kısa bir bilişsel tarama testi elde etmektir. Çalışma, 1119 yaşlı erişkini içeren Monongahela Valley Independent Elders Survey (MoVIES)'den rastgele bir örneklem alınarak yürütülmüştür. İngilizce konuşmayı bilen 65 yaş üstü, toplum içerisinde yaşayan ve en az 6 yıl eğitim almış kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada demanslı hastalarda ortalama MMSE skoru 21.3 ± 5.8 demansı olmayanlarda 27.8 ± 1.9 olarak saptanmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 73.1 ± 6 ve ortalama eğitim süreleri 12 yıldır. Mini-cog testinin etkinliği konvansiyonel nöropsikolojik ölçekler ile karşılaştırılmıştır. MMSE için eşik değer 24 olarak alındığında sensitivitesi %71, spesifitesi %94 olarak saptanmıştır. Mini-Cog testinin sensitivitesi MMSE'den daha yüksek (%76) spesifitesi ise daha düşük (%89) olarak saptanmıştır[118]. Bu çalışmada yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer şekilde 73.1 ± 6 (çalışmamızda yaş ortalaması 71.5 ± 7.5) saptanmıştır. Bir çok çalışmanın geriatrik popülasyona uygulanması ve 65 yaş altı katılımcıların çalışmaya dahil edilmemesi sebebiyle çalışmamızda diğer

çalışmalarla benzer bir yaş ortalaması saptanmıştır. Çalışmamızda Mini-cog testinin sensitivitesi %87 spesivitesi %95 olarak saptanmıştır. Çalışmada Mini-cog testinin sensitivite ve spesivitesi konvansiyonel nöropsikolojik ölçekler ile kıyaslanmıştır bizim çalışmamızda ise Mini-cog testinin sensitivite ve spesivitesi MMSE'ye göre değerlendirilmiştir. Bir diğer farklılık ise katılımcıların eğitim düzeyinden kaynaklanmaktadır. Çalışmada katılımcıların en az 6 yıl eğitim almış olması kriter olarak alınmış bizim çalışmamızda ise katılımcıların okur-yazar olması kriter olarak alınmıştır. Sensitivite ve spesivitenin benzer olmaması bu farklılıklara bağlanabilir.

Fage BA ve Ark. tarafınca yapılan ve Kasım 2013 de yayınlanan bir çalışmada Toplumda AH ve AH dışı demans tanısında Mini-cog testinin tanısal değerinin saptanması amaçlanmıştır. Değerlendirme 3 farklı randomize kontrollü çalışma ile yapılmıştır. Bu üç çalışma için toplamda 1620 katılımcı çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bireysel çalışmalarda Mini-cog duyarlılıkları 0,99 0,76 ve 0,99 olarak rapor edilmiştir. Mini-cog özgünlüğü bireysel çalışmalarda 0,93 0,89 ve 0,83 olarak saptanmıştır. Fakat çalışmalar arasında klinik ve metodolojik heterojeniteler mevcuttur [107]. Bu çalışma oldukça fazla katılımcı ile yapılan bir çalışma olup veriler bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Bizim çalışmamızda Mini-cog testinin sentivitesi ve spesivitesi sırasıyla %87, %95 olarak saptanmıştır. Sınır değer 23/24 olarak alınan MMSE ile Mini-cog arasındaki kappa uyumu çalışmamızda 0,79 olarak saptanmıştır. 0.60-0.80 arası kappa uyumu iyi düzeyde uyum olarak kabul edildiğinden MMSE ile Mini-cog arasındaki kappa uyumunun iyi düzeyde olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızı toplamda 300 hasta ile tamamladık. Fakat bu çalışmada olduğu gibi farklı uygulayıcılar arasında kıyaslama yapılabilmesi için ilerleyen zamanlarda çalışma başka kollardan genişletilebilir.

Yine Eylül 2014'de Perez-Mojico ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Porto Riko'lu yaşlılarda Alzheimer hastalığı ve ilişkili demansların tanısında Mini-cog testinin yararı değerlendirilmiştir. Çalışmaya 60-100 yaşları arasında bir nörolog tarafından onaylı Alzheimer Demans tanılı 50 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Alzheimer tanısı olmayan bakım evlerinde yaşayan 50 gönüllü dahil

edilmiştir. Sonuç olarak; Mini Cog testinin özgüllüğü % 96 duyarlılığı %84 (p <0.001) olarak saptanmıştır. MMSE eğitim ve dilden etkilenirken Mini-cog testinin dil ve eğitimden etkilenmediği saptanmıştır. Bu çalışma Porto Rikolu yaşlı toplum örnekleminde demans taramasında Mini-cog testinin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmaya toplamda 307 hasta alınmış olup 227'sini kadın hastalar oluşturmaktadır [119]. Katılımcı sayısı çalışmamıza benzetmekle beraber bizim çalışmamızda 300 hastanın sadece 129'unu (%43) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Yapılan bir çok çalışmada bu çalışmada olduğu gibi kadın sayısı erkeklere oranla daha fazladır. Fakat bizim çalışmamızda katılımcılara bakıldığında erkek sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışma Türkiye'de ve Türkçe konuşmayı bilen hastalara uygulandığı için ve aynı zamanda okuryazar olma kriteri arandığı için bir çok kadın hasta çalışmaya dahil edilememiştir. Ülkemizde kadınların okur yazar olma oranının düşük olması ve bazı bölgelerde Türkçe konuşulmaması nedeniyle sonucun bu şekilde çıktığını düşünmekteyiz.

Tsoi KK. ve ark. tarafından yapılan, Haziran 2015 de yayınlanan bir çalışmada Bilişsel Testlerin demans tanısındaki yararının ortaya konulması amaçlanmıştır. Demans küresel bir halk sağlığı sorunudur. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) demans tespiti için özel bir araçtır, fakat birçok başka test de mevcuttur. Bu çalışmanın amacı; demans tespiti için tüm bilişsel testlerin tanısal performansını değerlendirmektir. 49.000 katılımcının bulunduğu 149 çalışmada 11 tarama testi tespit edilmiştir. Çalışmaların birçoğunda (n:102) MMSE Testi kullanılmış ve 10 263 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. MMSE'nin sensitivitesi %95, spesivitesi %95 olarak saptanmıştır. İçerisinde Mini-cog'un da olduğu diğer 10 test MMSE ile karşılaştırıldığında tanısal performansı en yüksek olan Mini-cog ve Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) olarak saptanmıştır. Mini-cog sensitivitesi 0,91 ve spesifitesi 0,86 ACE-R sensitivitesi 0,92 spesifitesi 0,89 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak MMSE dışında, demans tanısının konulmasında kullanılabilecek birçok test bulunmaktadır. Mini-cog testi ve ACE-R demans taramasında, Montreal Cognitive Assessment ise hafif bilişsel bozukluk taramasında iyi alternatiflerdendir [120]. Bu çalışmada da kanıtlandığı üzere demans taramasında MMSE dışında kullanılabilecek bir çok test bulunmaktadır. Peki bunlar arasında

seçim neye göre yapılmalıdır? Tüm hekimlerin ortak sorunu olan zaman probleminin önüne geçmesi nedeni ile Mini-cog testi bir adım ne geçmektedir. Aynı zamanda dil ve eēitimden etkilenmeyişi yine Mini-cog testinin avantajlarındandır. Sonuçlar bizim çalışmamızla korelasyon gösterip çalışmamızı destekler niteliktedir.

Costa D. ve ark. tarafından yapılan 2012’de yayınlanan bir çalışmada genel popülasyon rneēinde MMSE ve Mini-cog testinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yaşları 60 ve üzerinde olan 609 kişiye eēitimli anketörler tarafından testler uygulanmıştır. MMSE için eşik deēer 24 n altı olarak alındıēında katılımcıların % 3.1’inde bilişsel bozukluk, 25 in altı olarak alındıēında % 6,2 sinde bilişsel bozukluk saptanmıştır. Mini-cog testi için eşik deēer 3’n altı olarak alındıēında %11,3’ nde bilişsel bozukluk saptanmıştır. MMSE için eşik deēer 24’n altı ve Mini-cog için eşik deēer 3’n altı olarak alındıēında Cohen’s kappa deēeri 0,116 ve eşik deēer MMSE için 25’in altı alındıēında 0,258 olarak saptanmıştır. Eşik deēer MMSE için 26’nın altı ve Mini-cog için 3 n altında kabul edildiēinde en yüksek kappa deēeri (0,413) elde edilmiştir [121]. Mini cog testi 3 kelime tekrarı ve saat çizme testinin birleşiminden oluşmaktadır. Bu çalışmada 3 kelime tekrarı 3 puan üzerinden (hiç kelime hatırlayamazsa 0 puan, kelimelerin hepsini hatırlarsa 3 puan) skorlanmıştır. saat çizme testinde basit saat çizme testi kullanılmış olup puanlaması tamamen normal saat çizimi 2 puan, anormal saat çizimi 0 puan şeklinde deēerlendirilmiřtir. Mini cog testi toplamda 5 puan üzerinden deēerlendirilip 0-2 puan arası yüksek şüpheli kognitif fonksiyon bozukluēu, 3-5 puan arası kognitif fonksiyon bozukluēu düşünülmemekte şeklinde yorumlanmaktadır. Fakat biz çalışmamızda bu çalışmada olduēu gibi basit saat çizme testi yerine 6 puan üzerinden skorlanması yapılan saat çizme testini kullandık. Mini-cog testini de muhtemel kognitif bozukluk var ve muhtemel kognitif bozukluk yok şeklinde deēerlendirdik. Bu alışmada Mini-cog testi için eşik deēer 3’n altı olarak alındıēında %11,3’nde bilişsel bozukluk saptanmıştır. Bizim alışmamızda Mini-cog test sonucu ‘muhtemel kognitif fonksiyon bozukluēu var’ şeklinde olan hasta sayısı katılımcıların %18,3’n

oluşturmaktadır. Bu farklılığın Mini-cog testinin skarlama yönteminden kaynaklanan bir farklılık olduğunu düşünmekteyiz.

Milian M. ve arkadaşları tarafından yapılan 2012 de yayınlanan bir çalışmada günlük klinik pratikte demanslı hastalarla demanslı olmayan hastaların ayırımında MMSE, Mini-cog ve saat çizme testinin tanısal değerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Heterojen bir hasta örnekleme ve sağlıklı katılımcıların verileri retrospektif olarak incelenmiştir (n:502). Katılımcıların 438'ini demans tanılı hastalar oluşturmaktaydı. 438 demanslı hastanın %49,1'i Alzheimer demans tanılı %50,9 'u Alzheimer dışı demans tanılı hastalardan oluşturmaktaydı. 64 katılımcı da ise herhangi bir kognitif bozukluk saptanmamış. Çalışmanın sonucunda; Mini-cog testinin MMSE'ye göre anlamlı olarak yüksek tanısal değere sahip olduğu saptanmıştır (MMSE için eşik değer 24 ve altı alındığında sensitivitesi %72,6 25 ve altı alındığında sensitivitesi %79,2 Mini-cog testinin sensitivitesi %86,8 ve saat çizme testinin sensitivitesi %78,1). Mini-cog testinin spesifitesi %100, MMSE'nin spesifitesi her iki eşik değer için de %100, saat çizme testinin spesifitesi %96,9 olarak saptanmıştır [122]. Sonuç olarak bu çalışmada Mini-cog testinin tanısal değeri saat çizme testi ve MMSE' ye oranla daha yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmada Mini-cog testinin eğitimden daha az etkilendiği ve aynı zamanda test süresinin MMSE'ye kıyasla çok daha kısa (3-4 dakika) olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışma toplamda 502 katılımcı ile gerçekleştirilen ve 438'ini demanslı hasta örnekleminin oluşturduğu bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda ise 300 hastanın sadece 49'unda MMSE skoru 24'n altında saptanmıştır. Demanslı hasta sayımız bu çalışmaya oranla oldukça az olmasının nedeni katılımcılarımızı bu çalışmada olduğu gibi demanslı popülasyon örnekleminde alarak yapmış olmamızdır. Geriatri polikliniğine başvuran ve çalışmamızın kriterlerini karşılayan hastalar demanslı olup olmasına bakılmaksızın çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bu çalışmada MMSE için eşik değer 24/25 ve 25/26 olarak alınmıştır. MMSE'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında eşik değerin 23/24 olarak saptanması nedeni ile biz çalışmamızda eşik değer olarak 23/24'ü kullandık. Bizim çalışmamızda sensitivite % 87 spesivite %95 olarak saptanmıştır. Bu

farklılığın eşik değerin farklı olmasından ve saat çizme testindeki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Mini-cog testinin uygulama süresinin MMSE'ye oranla kısa olması günlük pratikte hekimler için oldukça önemli olan zaman problemini ortadan kaldırmaktadır.

Kamenski G. ve arkadaşları tarafından Aralık 2009'da yayınlanan bir çalışmada birinci basamak da demans tespitinde, orjinal Mini-cog ve Modifiye Mini-cog testinin tanısal değeri MMSE ile karşılaştırılmış. Demans tanısı sıklıkla birinci basamakta tespit edilememekte ve pratisyen hekimler demansın erken tanısında kullanılabilecek basit testlere ihtiyaç duymaktadırlar. Çalışmanın amacı pratisyen hekimler tarafından uygulanan Mini-cog ve MMSE'nin korelasyonunu değerlendirmektir. Bu çalışma 2005-2006 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmadır. Faz 1'de pratisyen hekim tarafından katılımcılara Mini-cog testi uygulanmıştır. Faz 2'de bir nörolog tarafından katılımcılara MMSE, saat çizme testi ve rutin klinik muayene yapılmıştır. Pratisyen hekimler tarafından uygulanan Mini-cog testinin sensitivitesi 0.85 (95% CI: 0.71, 0.98), spesivitesi 0.58 (95% CI: 0.46, 0.71), PPV (pozitif prediktif değer) 0.47 (95% CI: 0.33, 0.61) ve NPV (negatif prediktif değer) 0.90 (95% CI: 0.80, 0.99) olarak saptanmıştır. Sonuçta pratisyen hekimler Mini-cog testinin kullanışlı, kısa zamanda uygulanabilen ve birinci basamakta kullanılabilecek bir test olduğunu savunmuştur [123]. Fakat bu çalışmada MMSE için eşik değer bizim çalışmamızın aksine 27/28 olarak alınmıştır.

Nüfus arttıkça yaşlı yetişkinlerin oranında da artış olmaktadır. Bu nedenle demans insidansı ve prevalansında önemli ölçüde artış olması beklenmektedir. Yaşlı hastalarda en iyi bakımın uygulanabilmesi için erken tanı ve teşhis kritik öneme sahiptir

Michieletto F. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İtalyan popülasyonda, demans tarama yöntemi olarak Mini-cog testinin kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bakım ihtiyacı olan yaşlı yetişkinlerin katıldığı çok merkezli bir İtalyan çalışmasıdır. Birçok farklı çalışma göstermiştir ki Mini-cog testi 3 dakikadan daha kısa sürede uygulanabilen basit bir testtir. Demans taramasında kullanılan uzun testler kadar etkilidir. Buna ek olarak Mini-cog testi kognitif

testleri uygulama konusunda yabancı olan personeller tarafından kolayca uygulanabilir [124].

Borson S. ve ark. tarafından yapılan 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada, çok ırklı bir numunede kognitif bozukluğun basit şekilde ortaya konulmasında Mini-cog testi MMSE ile karşılaştırılmıştır. Demans ve hafif bilişsel bozukluk kriterlerini karşılayan 231 kişi (toplamda 371 yaşlı yetişkin) çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki test de kognitif bozukluğu saptamada etkili olarak bulunmuştur fakat Mini-cog testinin daha etkili olduğu saptanmıştır. ($p<0.01$) Genel doğruluk Mini-cog testi için %83 MMSE için %81 olarak saptanmıştır. Mini-cog testinin Alzheimer tipi demans hastalarını tespitinde daha üstün olduğu tespit edilmiştir. ($p=0.05$) Düşük eğitim düzeyi MMSE kullanımını kısıtlar ve onu negatif yönde etkilerken, Mini-cog testi eğitimden etkilenmemektedir [125]. Bu çalışma gerek katılımcı sayısı gerekse eşik değerin 23/24 olarak kabul edilmesi sebebiyle bizim çalışmamızla benzer niteliklerdedir. Fakat bu çalışmada demans ve hafif bilişsel bozukluk kriterlerini taşıyan toplamda 231 hasta bulunmaktadır. Geriatri polikliniğe herhangi bir şikayetle başvuran hastalar çalışmamıza dahil edildiği için demanslı hasta sayısının bu oranda yüksek olması bizim çalışmamız için mümkün olmamıştır.

Yine benzer amaçla 2000 yılında Borson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Mini-cog testinin duyarlılık, özgüllük ve tanısal değeri MMSE ve bilişsel yetenekleri tarama ölçekleri (CASI) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; kültür, dil ve eğitim bakımından heterojen olan yaşlı popülasyonda demans taramasında, 3 kelime ve saat çizme testinde oluşan kısa bir test olan Mini-cog testinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda; Mini-cog testi sensitivitesi en yüksek test olarak saptanmıştır (%99). Dahası Mini-cog testinin tanısal değeri eğitim ve dilden etkilenmezken, CASI (Cognitive Abilities Screening Instrument) düşük eğitim düzeyinden etkilenmekte, MMSE hem düşük eğitim düzeyi hem de dilden etkilenmekteydi. Ayrıca uygulama zamanı Mini-cog testi için 3 dakika iken MMSE için 7 dakika sürmekteydi.

Nüfusun yaşlanması ile hafıza şikayetleri ve demanslı yaşlı yetişkinlerin sayısında oldukça fazla artış olmaktadır. Demanslı yetişkinlerin belirlenmesi, onların bakım

ihtiyaçlarının planlanması ve demansa yönelik tedavilere başlanması açısından oldukça önemlidir. Tarama testleri demansın mevcut olup olmadığının belirlenmesi için faydalı olmaktadır. Fakat gerek eğitim ve dilden etkilenmeleri gerekse uygulanmalarının uzun zaman alması kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu kişileri tespit etmek için Mini-cog gibi kısa hafıza testlerini kullanabilir olması oldukça kolaylık sağlamaktadır [10,126].

Tip 3 Diabetes mellitus (DM) ilk kez 2005 yılında Suzanne de la Monte ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Hastalık hem tip 1 hem de tip 2 DM bulgularını (insülin eksikliği ve insülin rezistansı) barındırması nedeni ile tip 3 DM olarak isimlendirilmiştir. AH'nın nörodejeneratif bulgularının olduğu 45 postmortem beyin dokusunu incelemişlerdir ve bu kişilerde normale kıyasla insülin sekresyonunun ve insülin reseptör sayısının azaldığını tespit etmişlerdir [79]. Biz de alışmamızda MMSE ve Mini-cog test sonuçları ile diyabet arasındaki ilişkiye bakmayı planladık. MMSE ile diyabet arasındaki ilişkiye bakıldığında diyabetli hastalar ile diyabeti olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,8$). Fakat çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların bir çoğu diyabet için uygun insülin ve oral antidiyabetik tedavisi almaktaydı ve Hb A1c değerleri istenilen düzeylerdeydi. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ıkkmaması hastanın kan şekerlerinin regüle olmasına bağlanabilir. Aynı zamanda yaptığımız çalışma kesitsel bir çalışma olup diyabet ve demans arasındaki ilişkiye bakmak için çok uygun değildir. Diyabet ile kognitif bozukluklar arasındaki uyuma bakılabilmesi için diyabet tanılı hastaların uzun dönem izlendiği ve kan şekeri regüle seyredenlerle seyretmeyenler arasında kognitif fonksiyonlarda bozukluk olup olmadığının değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

Kardiyovasküler risk faktörleri, özellikle hipertansiyon, Alzheimer hastalığının gelişiminde etkili olmaktadır. Attta yatan mekanizmayı araştırmak için transgenic APPPS1 farelere hipertansif dozlarda anjiotensin 2 infüzyonu yapılmış ve bu farelerde mutasyona uğramış insan amiloid prekürsörü ve presenil 1 proteininin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Hastalık gelişiminin erken safhası olan ilk 4.5

ayda sadece hipertansif APPPS1 farelerde temporal bellek fonksiyonlarında bozulma görülmüştür [63]. Biz de çalışmamızda hipertansiyon ile MMSE ve Mini-cog test sonuçları arasındaki ilişkiye bakmayı planladık. MMSE ve Mini-cog ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında hipertansiyonu olan hastalar ile hipertansiyonu olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,3$ $p:0,2$). Polikliniğe başvuran hastaların bir çoğu hem diyetine uyumlu, hem de hipertansiyon ilaçlarını düzenli bir şekilde kullanmaktaydı. Hipertansiyon hastası olmalarına rağmen tedaviye uyumları nedeni ile çoğu hastanın tansiyonları düzenli seyretmekteydi. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum saptanmaması hastaların tedaviye uyumlarına ve birçoğunun tansiyonlarının düzenli seyretmesine bağlanabilir.

2004 yılında Stuerenburg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vit B12 eksikliği ile Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiye bakılması planlanmıştır. Vit B12 düzeyi 184'ün altında olan hastalardan en düşük olan %10'luk kesim ile vit B12 düzeyi 598'in üzerinde olan hastalardan en yüksek değere sahip %10'luk kesim karşılatırılmıştır. MMSE skoru sırasıyla 20 ± 4.6 ve 15.7 ± 6.1 olduğu saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,008$) [127]. Çalışmanın sonucunda vit B 12 eksikliğinin Alzheimer hastalığının seyrini hızlandırdığı kanısına varılmıştır. Bizde çalışmamızda hem MMSE hem de Mini-cog test sonuçları ile B12 düzeyleri arasında ki ilişkiye bakmayı planladık. B12 eksikliği ile MMSE ve Mini-cog arasındaki uyuma bakıldığında; B12 eksikliği olan hastalarla MMSE ve Mini-cog skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,7$ $p:0,7$). Fakat biz çalışmamızda hastanemizde B12 değeri için alt sınır olarak 200 değerini kullandık. Karşılaştırma yaparken B12 değeri 200'ün altında olanlar ile 200 ve üstünde olanlar arasında fark olup olmadığına baktık. Şu bir gerçek ki b12 değerinin 199 olması ile 200 veya 201 olması arasında önemli bir fark olması beklenemez. Bu sebeple bu çalışmada olduğu gibi B12 değeri düşük olanlar arasında en düşük olan %10'luk kesim ile yüksek olanlar arasında en yüksek %10

‘luk kesimin karşılaştırılması daha mantıklıdır. Sonuçlar arasında anlamlı bir fark çıkmaması buna bağlanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarından bahsetmek gerekirse; öncelikle çalışma geriatri polikliniğine demans ve demans dışı bir çok farklı problemle başvuran hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Zaten hastane ortamında olmaları hastaların o gün içinde uzun süre beklemiş olmaları ve aynı zamanda hastalıkları konusunda endişeli olmaları nedeniyle değerlendirme testlerine yeteri kadar konsantre olamamış ve bu da kognitif testlerin sonuçlarını bir miktar etkilemiş olabilir. Kognitif testler hastalara uygulanmadan önce hastalar muayene, poliklinik sırası bekleme, kan verme gibi bir çok işleme tabi tutulduğu için kognitif testlerden sıkılmış olabilir ve sorulara yeteri kadar düşünerek cevap vermemiş olabilirler. Hastaların bazısı sonuç göstermeye gelen ve sonuçları konusunda endişeleleri olan hastalardı. Şu bi gerçek ki hastalar sonuçlarının nasıl çıktığını, önemli bir problem olup olmadığını merak etmekte bu da test performanslarını etkilemektedir. Hastalara kognitif testler o gün içerisinde olmak üzere sadece bir kez uygulanmıştır. Aslında testlerin farklı zamanlarda aynı uygulayıcı ile tekrar edilmesi ve sonuçlar arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılması çalışmanın güvenilirliğini arttırabilirdi fakat aynı hastalara tekrar ulaşmak gerek zaman kısıtlaması gerekse hastaların bunu kabul etmemesi sebebiyle gerçekleştirilemedi. Yaşlı hastaların bir çoğu görme ve işitme problemine sahipti ve bazısı okuma yazmayı bilmemekteydi. Görme ve işitme problemi olan, okuma yazması olmayan hastalarda Mini-cog testi ve diğer kognitif testlerin uygulanamayışı yine çalışmamızı kısıtlandıran faktörlerdi ve bu hastalar çalışmaya dahil edilemedi. Çalışmamız bir yıllık süre zarfında gerçekleştirildiği için çalışma 300 hasta ile tamamlandı. Hasta sayısının arttırılması çalışmanın güvenilirliğini arttırabilirdi. Buna rağmen hasta sayısı hem istatistiksel açıdan hem de diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yeterli düzeyde olması nedeniyle bulguların güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Katılımcıların bir çoğunda kognitif fonksiyon bozukluğu olmadığı için bir çok hasta hem MMSE hem de Mini-cog testinden yüksek puanlar almıştır. MMSE testinden tam puan alan bir hastanın Mini-cog testinden düşük puan alması pek beklenen bir sonuç

değildir. Bu nedenle çalışmanın kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmesinin daha güvenilir bulgular vereceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın sonucunda; dil ve eğitim düzeyinden etkilenmeyen deneyimsiz personellerce hızlı ve kolay uygulanabilen, uygulanma süresi kısa olan bir testin kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki kullanılabilirliği ortaya konulmuştur.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya geriatri polikliniğine ayaktan başvuran yaşlı hastalar alınmıştır. Hastaların kognitif fonksiyonları MMSE ve Mini-cog testi yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda aynı zamanda MMSE ve Mini-cog testi ile klinisyen kararları arasındaki uyuma da bakılması planlanmıştır. Bu sebeple MMSE ve Mini-cog test sonuçlarından habersiz iki geriatri uzmanı hastaları demans yönünden değerlendirmiştir. Kısa eğitimsiz personellerce kolayca uygulanabilen dil ve eğitimden etkilenmeyen Mini-cog testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği tespit edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya yaş ortalamaları $\pm$ SD değerleri $71,5 \pm 7,5$ yıl olan 171 erkek, 129 kadın hasta alınmıştır. Çalışmamıza toplamda 300 hasta dahil edilmiştir.

MMSE Skoru 24'ün altında olan toplam 49 hasta (%16,3), 24'ün üzerinde olan toplam 251 (%83,7) hasta olduğu saptanmıştır. Mini-cog test sonucu muhtemel kognitif bozukluk olarak saptanan 55 hastanın (%18,3) olduğu tespit edilmiştir. Demans tanısı için kullanılan MMSE'de eşik değer 23/24 olarak alındığında MMSE ve Mini-cog arası kappa uyumu 0,79 (kappa istatistiğine göre iyi düzeyde uyum) olarak saptanmıştır. MMSE için eşik değer 24/25 alındığında MMSE ve Mini-cog arası kappa uyumu 0,83 (kappa istatistiğine göre çok iyi düzeyde uyum) olarak saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%66), hiperlipidemi (%38), diabetes mellitus (%34), koroner arter hastalığı (%26), serebrovasküler hastalık (%5,7 olduğu görülmüştür.

MMSE ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57, MMSE ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57, Mini-cog ile 1.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,57, Mini-cog ile 2.grup klinisyen arası kappa uyumu 0,45 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda; MMSE skoru için eşik değeri 23/24 olarak alındığında Mini-cog testinin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %87 ve %95 olarak saptanmıştır. Sonuçlar Mini-cog testinin geçerliliğini destekler yöndeydi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile, ülkemiz yaşlı yetişkinlerinde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde Mini-cog testinin geçerli bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışma ile sağlık çalışanları için önemli bir problem olan zaman sorununun önüne geçilmiştir. Aynı zamanda dil ve eğitim düzeyinden etkilenmeyen deneyimsiz personellerce hızlı ve kolay uygulanabilen bir testin kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki kullanılabilirliği ortaya konulmuştur. Bu çalışma; Mini-cog testinin ilk Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasıdır. Bir ilk olması ve sonuçların olumlu çıkması nedeniyle diğer çalışmalara ışık tutacak ve klinik pratiğe büyük katkılar sağlayacak bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

1. Gilman S. (1997). Alzheimers disease. 40(2):230-45.
2. Lleo, A., Greenberg, S. M., & Growdon, J. H. (2006). Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.*, 57, 513-533.
3. Alzheimer, A. (1907). *Uber Einartige*; 64,146-8
4. Katzman, R., Saitoh, T. (1991). Advances in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 5(3), 278-286.
5. Taneli, B., Sivrioğlu, Y., Taneli, T. (1999). *Alzheimer disease* (1.Basım).31-80.
6. Evans, D. A., Funkenstein, H. H., Albert, M. S., Scherr, P. A., Cook, N. R., Chown, M. J., Taylor, J. O. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *Jama*, 262(18), 2551-2556.
7. Olshansky, S. J., Carnes, B. A., Cassel, C. K. (1993). The aging of the human species. *Scientific American*, 268(4), 46-52.
8. Khachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42(11), 1097-1105.
9. Güngen C, Ertan T, Eker E et al. (2002) Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği . Türk Psikiyatri Dergisi 13,273-281
10. Borson, S., Scanlan, J., Brush, M., Vitaliano, P., & Dokmak, A. (2000). The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International journal of geriatric psychiatry*, 15(11), 1021-1027.
11. Trongsakul, S., Lambert, R., Clark, A., Wongpakaran, N., & Cross, J. (2015). Development of the Thai version of Mini-Cog, a brief cognitive screening test. *Geriatrics & gerontology international*, 15(5), 594-600
12. Johnston B, Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MA, et al eds. (2004). *Current Geriatric Diagnosis and Treatment*. McGraw-Hill, 16-26
13. Geriatri (2003). *Turkish Journal of Geriatrics*, 6(4), 119-123,

14. Emre, M. (2009). Classification and diagnosis of dementia, a mechanism-based approach. *Eur J Neuro*. 16,168–173.
15. Green RC. (1995). Alzheimer's disease and other dementing disorders in adult. *Clinical Neurology*. Philadelphia: Lippincott Raven Pub, PA. Chapter 32
16. Rasquin, S. M. C., Verhey, F. R. J. And Lodder, J. (2003). Vascular Cognitive Impairment: A new concept. *Ned Tijdschr Neurol*, 104, 209-214.
17. Roman GC. (2003) Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *Journal Am Geriatr Soc*. 51,296-304.
18. Langa KM, Foster NL, Larson EB. (2004) Mixed dementia emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*, 292, 2901-2908.
19. Arsava M. Dr Alois Alzheimer (2003) *Alzheimer ve Diğer Demanslar kitabı içinde*. Selekler K (Ed), Güneş Kitabevi, pp 1-3.
20. Alzheimer A. (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr*, 4, 356-385.
21. Karaman Y. (2002) Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1. Baskı. Ankara: Lebib Yalkın Matbaası.
22. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.
23. Terry R.D., Katzman R., Bick K.L., Sisodia S.S. (1999). *Alzheimer Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2nd edition). Çev edi: Doç. Dr İ. Hakan Gürvit Yelkovan Yayıncılık, 11–25
24. Mutluer, M., Güney, F., & İlhan, S. (2013). Devinime İlişkin Kortikal Potansiyellerin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Orta Evre Alzheimer Hastalığı'nı Değerlendirmede Noropsikolojik Testler ile Korelasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 50, 9-14
25. Tyas, S. L. (2001). Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alcohol Research and Health*, 25(4), 299-307.

26. Teri, L.; Hughes, J.P, Larson, E.B (1990) Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontology* 45,P58–P63,
27. Waite, L., Grayson, D., Jorm, A. F., Creasey, H., Cullen, J., Bennett, H., ... & Broe, G. A. (1999). Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13(1), 34-37.
28. DAFFNER, K. R., & Scinto, L. F. (2000). Early diagnosis of Alzheimer's disease: an introduction. *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Humana Press, Inc., Totowa, NJ*, 1-28.
29. Hugh C. Hendrie (1998) Epidemiology of Dementia and Alzheimer's Disease *Am Journal Geriatr Psychiatry* 6:S3-S18.
30. Alzheimer's Society Website <http://www.alzheimers.org.uk>
31. Rocca, W. A., Hofman, A., Brayne, C., Breteler, M., Clarke, M., Copeland, J. R. and Amaducci, L. (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980–1990 prevalence findings. *Annals of Neurology*, 30(3), 381-390.
32. Gurvit H, Emre M, Tinaz S ve ark. (2008) Am J Alzheimers Dis Other Demen. *Kentli bir Türk toplumunda demans prevalansı*, 23(1), 67-76.
33. Cankurtaran M, Arıoğlu S. (2004) *Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta risk faktörleri*. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları, AD Geriatri Ünitesi Yan dal uzmanlık tezi.
34. Mocerı V. (2000) Early risk factors and development of Alzheimers disease. 54, 415-420
35. Arıoğlu S. (2003) Alzheimer tip demansta risk faktörleri. 5. Ulusal İç hastalıkları Kongresi kitabı 102-105.
36. Kurt GS. (2003) Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 1(1),38-44.
37. Forster, D. P., Newens, A. J., Kay, D. W., & Edwardson, J. A. (1995). Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *Journal of epidemiology and community health*, 49(3), 253-258.

38. Terry, R. D., Katzman, R., Bick, K. L., & Sisodia, S. S. (2001). Alzheimer hastalığı. *Hakan Gürvit, editör*. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık.
39. Sujuan Gao, PhD; Hugh C. Hendrie, MB, ChB; Kathleen S. Hall, PhD; Siu Hui, PhD (1998). The Relationships Between Age, Sex, and the *Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Arch Gen Psychiatry*, 55,809-815
40. Loeb C, Meyer JS. (1996) Vascular dementia: still a debatable entity? *J Neurol Sci*. 143(1-2),31-40.
41. Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, Fozard, J., & Zonderman, A. (2000) 'Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: *The Baltimore Longitudinal Study*' *Neurology*, 54, 2072-2077.
42. Alva G, Potkin SG. . Clin Ger Med (2003) Alzheimer disease and other dementias, 19(4), 763- 776
43. Warner, J., Butler, R. (2001). Drugs for Alzheimer's disease: More effective agents are needed. *BMJ: British Medical Journal*, 323(7321), 1127.
44. Eker, E (2005) Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi *Psikiyatri*, 1(29), 3-16
45. Bettens, K., Sleegers, K., and Van Broeckhoven, C. (2010). Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Human Molecular Genetics*, ddq142.
46. Clarfield, A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 163(18), 2219-2229.
47. Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., ... & Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153.
48. Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., & Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(5), 1977-1981.

49. Ashe, K. H., Zahs, K. R. (2010). Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron*, 66(5), 631-645.
50. Sun, X., Wu, Y., Chen, B., Zhang, Z., Zhou, W., Tong, Y., & Song, W. (2011). Regulator of calcineurin 1 (RCAN1) facilitates neuronal apoptosis through caspase-3 activation. *Journal of Biological Chemistry*, 286(11), 9049-9062.
51. Prasher, V. P., Sachdeva1N. and Tarrant, N. (2015). Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome, *Neurodegener Dis Manag.* 5(3), 249-56.
52. Marquia BS, Moore M, Diane B, et al.(2002) Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*, 59,601-606.
53. Ravaglia G. (2002) Education, occupation and prevalence of dementia. Finding from the Concelice study. *Dement geriatr Cogn Disord* 14,90-100.
54. Roberts, J. L., Clare, L., & Woods, R. T. (2009). Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(2), 95-109.
55. GJ Kennedy (2003) Dementia. Geriatric medicine an evidence based approach. Cassel KC. New York Springer, 1079-1095.
56. Finch CE, Sapolsky RM. (1999) The evolution of Alzheimer Disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol Aging* 20,407-428
57. Saunders A, Paulik M, Mosely A, et al. (2002, October).APOE isoforms in Alzheimer Disease: from susceptibility gene to screenable targets. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40, Special Supplement, S1-S352,
58. Lambert, J. C., Mann, D., Richard, F., Tian, J., Shi, J., Thaker, U., & Amouyel, P. (2005). Is there a relation between APOE expression and brain amyloid load in Alzheimer's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(7), 928-933
59. Hyman BT, Holtzman DM (2015) Apolipoprotein E levels and Alzheimer risk *Ann Neurol.* 77(2),301-11.
60. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. (1993) Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic *Alzheimer's disease*.43(8),1467-1472.

61. Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006). Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(15), 5644-5651.
62. Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*, 156(5), 445-453.
63. Cifuentes, D., Poittevin, M., Dere, E., Broquères-You, D., Bonnin, P., Benessiano, J., ... & Lévy, B. I. (2015). Hypertension accelerates the progression of Alzheimer-like pathology in a mouse model of the disease. *Hypertension*, 65(1), 218-224.
64. Breteler, M. M. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease:: An epidemiologic perspective. *Neurobiology of aging*, 21(2), 153-160.
65. De Koning ABL, Werstuck GH, Zhao J, Austin RC.(2003) Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 36,431-441.
66. Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., Refsum, H., Sutton, L., & Ueland, P. M. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 55(11), 1449-1455.
67. Diaz-Arrastia, R. (1998). Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for Alzheimer disease?. *Archives of neurology*, 55(11), 1407-1408.
68. Kalaria, R. N. (2002). Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovascular Diseases*, 13(Suppl. 2), 48-52.
69. Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S., Miller, J., Green, R., & Mayeux, R. (2004). Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 62(11), 1972-1976.
70. Miller JW, Green R, Mungas DM et al.(2002) Homocysteine, vitamin B12, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 58,1471-1475.
71. Wright, C. B., Lee, H. S., Paik, M. C., Stabler, S. P., Allen, R. H., & Sacco, R. L. (2004). Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort The Northern Manhattan Study. *Neurology*, 63(2), 254-260.

72. Hoffer LJ.(2004)Homocysteine remetilation and transsulfuration.Metabolism 53,1480 1483.
73. Saykin, A. J., Shen, L., Yao, X., Kim, S., Nho, K., Risacher, S. L. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Genetic studies of quantitative MCI and AD phenotypes in ADNI: Progress, opportunities, and plans. *Alzheimer's & Dementia*, 11(7), 792-814.
74. Bangen, K. J., Gu, Y., Gross, A. L., Schneider, B. C., Skinner, J. C., Benitez, A., & Luchsinger, J. A. (2015). Relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive change in a multiethnic elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1075-1083.75
76. Kroner, Z. (2009). The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: type 3 diabetes?. *Alternative Medicine Review*, 14(4), 373.
77. [Zhuo JM](#), [Praticò D](#) (2010) Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. 45(3):195-201 . Epub 2009 Dec 11.
78. *Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF (1994). "Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative". Arch. Neurol. 51 (12), 1198–204.*
79. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, et. al (2006) Vitamin B 12 and folat serum levels in newly admitted psychiatric patients. 25, 60-70
80. Maralcan M, Ellidokuz E. Güncel Gastroenteroloji (2004) Vitamin B12 eksikliği. 8/3,199-204.
81. Fava, M., Borus, J. S., Alpert, J. E., & Nierenberg, A. A. (1997). Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154(3), 426.
82. (2009). Psikiyatrik ve Nörolojik Bozukluklarla ilişkisi, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 7(1),31-36.
83. Ewins DL, Rossor MN, Butler J, et al. (1991) Association between autoimmune thyroid disease and familial Alzheimer's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 35 :93-6.
84. Roccisano, D., Henneberg, M., & Saniotis, A. (2014). A possible cause of Alzheimer's dementia–Industrial soy foods. *Medical hypotheses*, 82(3), 250-254.

85. Dugbartey, A. T. (1998). Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*, 158(13), 1413-1418.
86. Tarter, R. E., Edwards, K. L., & Van Thiel, D. H. (1988). *Perspective and rationale for neuropsychological assessment of medical disease* (pp. 1-10). Springer US.
87. Katan, M., Moon, Y. P., Paik, M. C., Sacco, R. L., Wright, C. B., & Elkind, M. S. (2013). Infectious burden and cognitive function The Northern Manhattan Study. *Neurology*, 80(13), 1209-1215
88. Tarter, K. D., Simanek, A. M., Dowd, J. B., & Aiello, A. E. (2013). Persistent viral pathogens and cognitive impairment across the life course in the third national health and nutrition examination survey. *Journal of Infectious Diseases*, jit616.
89. Park, H. L., O'Connell, J. E., & Thomson, R. G. (2003). A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(12), 1121-1134.
90. Dugu, M., Neugroschl, J., Sewell, M., & Marin, D. (2003). Review of dementia. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 70(1), 45-53.
91. Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., & Camicioli, R. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology*, 59(4), 601-606.
92. Dede ŞD, Arıoğlu S. (2005). Yaşlı hastada demans değerlendirmesi ve önemi Türkiye Tıp Dergisi Geriatri özel Sayısı
93. Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985-1992.
94. Callahan, C. M., Hendrie, H. C., & Tierney, W. M. (1995). Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Annals of internal medicine*, 122(6), 422-429.
95. Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. J Psychiatr Res (1975) "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician 12,189-98.
96. Alzheimer ve Parkinson demansında kantitatif elektroensefalografinin tanısal değeri. Dr. Esra E. Acarel. Uzmanlık tezi. İstanbul 2003.

97. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
98. Shua-Haim, J. (1996). A simple scoring system for clock drawing in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(3), 335-335.
99. E Richardson, H., & N Glass, J. (2002). A comparison of scoring protocols on the clock drawing test in relation to ease of use, diagnostic group, and correlations with Mini-Mental State examination. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(1), 169-173.
100. Shulman, K. I., Pushkar Gold, D., Cohen, C. A., & Zuccherro, C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(6), 487-496.
101. Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*.
102. Akça-Kalem fi, Öktem Ö, Hanağası H, Emre M. (2003) Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası Kognitif Alt Skorunun (ADAS-cog) betimsel istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 40,13-25
103. Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*.
104. Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*.
105. McCarten JR, Anderson P Kuskowski MA et al. J Am Geriatr Soc. (2012) Finding dementia in primary care,the results of a clinical demonstration Project 60(2),210-217
106. Lessig, M., Scanlan, J., Nazemi, H., & Borson, S. (2008). Time that tells: Critical clock-drawing errors for dementia screening. *International Psychogeriatrics*, 20(3), 459-470.
107. Fage, B. A., Chan, C. C., Gill, S. S., Noel-Storr, A. H., Herrmann, N., Smailagic, N., & Seitz, D. P. (2015). Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a community setting. *status and date: New, published in*, (2).

108. Martínez-Martín, P., Prieto-Jurczynska, C., & Frades-Payo, B. (2008). [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. *Revista de neurologia*, 49(8), 393-398.
109. Kamenski, G., Dorner, T., Lawrence, K., Psota, G., Rieder, A., Schwarz, F., & Strotzka, S. (2009). Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Mental health in family medicine*, 6(4), 209.
110. Scanlan, J., Borson, S. (2001). The Mini-Cog: receiver operating characteristics with expert and naive raters. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(2), 216-222.
111. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, Risk Faktörleri, Koruyucu Etkenler, Klinik, Tanı ve Ayırıcı Tanı. Nörolojide Yeni Ufuklar, Alzheimer ve Diğer Demanslar içinde. Selekler K, Ed. Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları, 2009, pp 1-27.
112. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
113. Farlow, MR (1998). Pharmacological treatment of cognition in Alzheimer's disease. *Neurology*, 51, 36-44.
114. ALAŞEHİRLİ, B. (2005). Kolinesteraz İnhibitörleri (Antikolinesterazlar). *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(18), 47-57.
115. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ* 2008; 178: 825-36.
116. Selekler K. (2009). *Alois Alzheimer. Nörolojide Yeni Ufuklar*. Alzheimer ve Diğer Demanslar içinde. Ed: K Selekler. Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları, pp 1-3.
117. Evans, J. G., Wilcock, G., & Birks, J. (2004). Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(03), 351-369.
118. Borson, S., Scanlan, J. M., Chen, P., & Ganguli, M. (2003). The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(10), 1451-1454.

119. Pérez-Mojica, D., González-Viruet, M., & Rodríguez, R. J. (2014). A-43Detection of Cognitive Impairment Using the Mini Cog in Puerto Rican Elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(6), 519-519.
120. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC, (2015) Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. 175(9),1450-8.
121. Costa D, Severo M, Fraga S, Barros H, (2012) *Mini-Cog and Mini-Mental State Examination: Agreement in a Cross-Sectional Study with an Elderly Sample*, 33(2-3),118-24.
122. Milian, M., Leiherr, A. M., Straten, G., Müller, S., Leyhe, T., & Eschweiler, G. W. (2012). The Mini-Cog versus the mini-mental state examination and the clock drawing test in daily clinical practice: screening value in a German Memory Clinic. *International Psychogeriatrics*, 24(05), 766-774.
123. Kamenski, G., Dorner, T., Lawrence, K., Psota, G., Rieder, A., Schwarz, F., & Strotzka, S. (2009). Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Mental health in family medicine*, 6(4), 209.
124. Scanlan, J. M., Binkin, N., Michieletto, F., Lessig, M., Zuhr, E., & Borson, S. (2007). Cognitive impairment, chronic disease burden, and functional disability: a population study of older Italians. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(8), 716-724.
125. Borson, S., Scanlan, J. M., Watanabe, J., Tu, S. P., & Lessig, M. (2005). Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(5), 871-874.
126. <http://ekutup.dpt.gov.tr/nufus/yaslilik/eylempla.pdf> f.Erişim:4 Aralık 2008.
127. Joerg, S. H., Stefanie, G., & Tomas, M. T. (2004). 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid concentrations in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease, depression and mild cognitive impairment. *Neuroendocrinology Letters*, 25(6), 435-437.