

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN  
HASTALARDA BİR NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
OLAN MEMANTİNİN, KULLANMAYAN GRUBA GÖRE  
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Suna DAĞLI

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2009



T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK TANISI ALAN  
HASTALARDA BİR NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
OLAN MEMANTİNİN, KULLANMAYAN GRUBA GÖRE  
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Suna DAĞLI

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK

ESKİŞEHİR

2009



## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Suna DAĞLI'ya ait "Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastalarda bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, kullanmayan gruba göre etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih:09.04.2009

Jüri Başkanı Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ  
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK  
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Serhat ÖZKAN  
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun  
..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR'e, tezimin her aşamasında beni yönlendirerek, bilimsel katkı ve yardımlarının yanında her konuda manevi destekte bulunan, değerli danışman hocam Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK'a, uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan değerli hocalarım, Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e, Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan ÖZDEMİR'e, tezimdeki yardımlarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ'a, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve araştırma görevlisi Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**DAĞLI S. Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastalarda bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, kullanmayan gruba göre etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009.** Bu çalışmada Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanısı alan hastalarda memantin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışmaya, ilaç alan HKB'si olan (n=20), ilaç almayan HKB'li (n=10) ve sağlıklı gönüllülerden (n=10) oluşan üç grup olmak üzere toplam 40 kişi katılmıştır. HKB tanısında Petersen kriterleri kullanılmıştır. Tüm katılımcılar belirli aralıklarla nöropsikolojik testlerle izlenmiş ve çalışmanın başlangıcında ve sonunda serebral SPECT çekirilmişdir. HKB tanısı alan hastalarda özellikle bellek ve yürütücü fonksiyonlarda bozukluk saptandı. Memantin alan grupta kırksekiz haftalık takipte özellikle fonksiyonel alanın değerlendirildiği Blessed demans-yetenek kaybında, global kognitif alanın değerlendirildiği kısa mental durum testinde (KMDT) ve yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği Frontal Değerlendirme Bataryası'nda (FDB) düzelme gözlemlendi. Memantin alan grupta başlangıçta ve çalışma sonrası çekilen serebral SPECT sağ inferior temporal ve parietal bölgede hiperperfüzyon göstermiştir. Sonuç olarak memantin HKB'li hastalarda ilk tedavi olarak önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Hafif kognitif bozukluk, memantin

## ABSTRACT

**DAĞLI S.** Evaluating the efficiency and the reliability of memantine, a NMDA receptor antagonist, in the patients diagnosed as mild cognitive impairment with a control group, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2009. In this study, the efficiency and the reliability of memantine was evaluated in patients who are diagnosed as mild cognitive impairment (MCI). Forty patients enrolled for the study including patients with MCI who are receiving treatment (n=20), patients with MCI but not receiving treatment recently (n=10) and healthy volunteers (n=10). Petersen criteria was used for MCI diagnosis. All the subjects were followed with neuropsychologic tests time to time and both at the study onset and the end of the study all of the subjects cerebral SPECTs were taken. In the MCI diagnosed patients especially memory and motor functions are declined. During the forty-eight days follow-up period of the memantine using group, we determined ability loss in blessed-dementia when evaluating especially the functional zones and improvement when evaluating globale cognitive zone in MSSE and when evaluating executive functions in Frontal Assessment Battery test. We observed hyperperfusion in right inferior temporal and parietal zones in the cerebral SPECTs that we took at the study onset and after completing the study. In conclusion memantine can be suggested as a first drug for MCI diagnosed patients treatment.

**Keywords:** Mild cognitive impairment, memantine.



**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.HKB'nin tipleri	3
2.2. HKB Risk Faktörleri	5
2.3. HKB tarihçesi	5
2.4. HKB Klinik Seyir	6
2.5. HKB ve Davranışsal bozukluklar	7
2.6. HKB Nöropsikolojik Özellikler	8
2.7. HKB Patolojisi	9
2.8. HKB Nörogörüntüleme	11
2.9. HKB Tanı	12
2.10. HKB Tedavi	14
2.10.1 Memantin Etki Mekanizması	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	47
EK- 1	
EK- 2	
EK- 3	
EK- 4	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AChE	Asetil kolin estera
ADAS-cog	AH Assessment Scale-cog
AH	Alzheimer Hastalığı
A $\beta$	Amiloid Beta
APP	Amiloid prekürsör protein
APOE	Apolipoprotein E
CDR	Clinical Dementia Rating
COX2	Siklooksijenaz
ERT	Östrojen replasman tedavisi
FDB	Frontal Değerlendirme Bataryası
fMRI	functional Magnetic Rezonans Imaging
GDS	Global Deterioration Scale
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
KAT	Kolin Asetil Transferaz
KMDT	Kısa mental durum testi
LTP	Uzun dönemli güçlendirme
NFT	Nörofibriller yumak
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NP	Nöritik plak
NSAID	Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç
OM	Orbitomeatal
PET	Positron-Emission Tomography
ROS	Religious Orders Study
ROIs	Regions Of Interest
SD	Standart deviyasyon
SPECT	Single-Photon Emission Tomography
SS	Standart sapma
SSS	Santral sinir sistemi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
Şekil 2.1. HKB Tanı Algoritması	4
Şekil 2.2. Memantinin Etki Mekanizması	19
Şekil 5.1. Hastanın saat çizme testi	44
Şekil 5.2. Hastanın şekil kopyalaması	44

## TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. HKB ile ilgili Tanımlamalar	6
Tablo 2.2. HKB tanısında kullanılan nöropsikiyatrik testler	12
Tablo 2.3. AH'deki tedavi stratejileri: HKB'de şu an mevcut olan, kabul edilen tedaviler ve gelecekteki yaklaşım	20
Tablo 3.1. Fonksiyonel, kognitif ve davranışsal alanları değerlendirmek için kullanılan nöropsikolojik testler	24
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri	26
Tablo 4.2. Memantin kullanan HKB'li grupta (grup 1) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimler	28
Tablo 4.2. (Devam) Memantin kullanan HKB'li grupta (grup 1) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimler	29
Tablo 4.3. İlaç almayan HKB'si olan grupta (grup 2) haftalara göre fark saptanan nöropsikolojik parametreler	30
Tablo 4.4. Sağlıklı gönüllülerde (grup 3) haftalara göre nöropsikiyatrik parametrelerdeki değişimleri	32
Tablo 4.5. Başlangıç değerleri açısından gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri	34
Tablo 4.6. Altıncı haftada nöropsikolojik testlerde gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıklar	35
Tablo 4.7. Onikinci haftada nöropsikolojik testlerin gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıkları	36
Tablo 4.8. Yirmidördüncü haftada nöropsikolojik testlerin gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıkları	37
Tablo 4.9. Kırksekizinci haftada 1.grup ile 3. grup arasında fark saptanan nöropsikolojik parametreler	38
Tablo 4.10. Memantin kullanan HKB'si olan grupta (grup 1 ) serebral SPECT değerleri	39

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hafif Kognitif Bozukluk, normal yaşlanmayla çok erken demans arasındaki döneme uyan kognitif değişiklikleri anlatan bir tanımdır. Bu kişilerde bellek gibi kognitif fonksiyonların birinde veya birkaçında, aynı yaş grubundaki normal kişilere göre daha fazla olacak bir şekilde bozulma saptanır. Buna karşın demans tanısı için gerekli tüm ölçütler bulunmaz (1, 2).

Demansa geçiş dönemi olarak tanımlanan HKB tablosunun iyi anlaşılması, demansa dönecek olguların erken tanı ve tedavisi için son derece önemlidir (3). Günümüzde HKB tedavisi için çalışmalar artmakta olup, Alzheimer Hastalığı (AH) için kullanılan donepezil, rivastigmin, galantamin, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, östrojen, E vitamini ve ginkgo biloba gibi ilaçlar bu durumun tedavisi için de kullanılmıştır (4, 5). Buna karşın HKB için şu anda kabul görmüş bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.

Memantin, AH'nin geç dönem tedavisinde önerilen bir ilaçtır. Etkisini, N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonizması üzerinden gösterir ve böylece hücre harabiyetini engellediği düşünülür. Bu etki mekanizması ile hastalığın erken dönemlerinden itibaren kullanılabileceği tartışması ise halen devam etmektedir (6, 7).

Çalışmamızın amacı, unutkanlık şikayeti ile gelen ve klinik, nöropsikiyatrik, görüntüleme çalışmaları ile HKB tanısı alan kişilerde, tedavi amacı ile başlanan memantinin etkinliğini ve güvenilirliğini belli bir zaman süreci içinde izleyerek ortaya koymak, sonuçları ilaç almayan benzer tanıdaki kişilerle ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Demans, yaşla beraber ortaya çıkan, entellektüel ve kognitif işlevlerin ilerleyici kaybı ile özelleşmiş bir durum olarak tanımlanır (8). Günümüzde Alzheimer hastalığı, demans nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. HKB ise normal yaşlanmanın getirdiği kognitif işlevsel azalma ile demansa bağlı gelişen kognitif yetmezlik arasındaki olguların tanımlaması için önerilmiş bir kavramdır (9, 10). Buna karşın normal yaşlanma ile ortaya çıkan unutkanlık ve benzeri hafif kognitif problemler her zaman Alzheimer hastalığına dönüşecektir anlamına gelmez.

Klinikte HKB ve erken evre AH için her zaman kesin bir ayırım yapmak kolay olmayabilir. Bu nedenle geliştirilmiş nöropsikiyatrik ölçekler, normal ve normal olmayanı ayırmada sıklıkla kullanılır. Bu testlerde yaşa bağlı normal bir bozulma süreci gözlenmez. Doksan yaşına kadar tam sağlıklı yaşlı kişilerde yıllık yapılan psikometrik ölçümlerle kognitif fonksiyonlarda herhangi bir yıkımın olmadığı gösterilmiştir (1). Ancak tüm düşüş prevalansı yaşla artabilir. Diğer taraftan 50 yaşını aşmış kişilerin yeni bilgileri ezberleme, önceden bilinen kelime ve isimleri hatırlamada güçlük çektikleri bilinmektedir. Yetmiş yaş üstü kişilerde ise subjektif unutkanlık şikayetleri daha sıktır ve tıbbi yardım aramak için bir nedendir (11).

HKB, hafif ancak tespit edilebilir aşamadaki kognitif fonksiyonların yetersizliğidir. Yapılan prevalans çalışmaları, tüm alt tipleri içine alındığında demans prevalansını %8-11 arasında tespit ederken, HKB için değişik tanı ölçütleri kullanıldığında %3-36 arasında değişen sonuçlar vermiştir (12, 13). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu durumun 65 yaş üzeri demansı olmayan nüfusta %6-7 sıklıkta gözlemlendiğini ve eğitim seviyesi az olan kişilerde daha sık rastlandığına işaret etmektedir (14, 15). Tüm bu sonuçlarla beraber günümüzde, HKB tanısı alan kişilerin yüksek oranda AH geliştirme riski taşıdığına inanılmaktadır. Bu bakımdan bu kişilerin tanınması, izlenmesi ve tedavisi önem taşır (3, 16-20).

HKB tanısında unutkanlık gibi kognitif yetmezlik bulguları ile beraber giyinme, telefon kullanma, banyo yapma, tuvaleti kullanma gibi günlük aktivite değişiklikleri de sıklıkla görülmekte olup, oldukça sıkıntı vericidir (21). Bu değişiklikler tanıda önem taşır. İlk kez Petersen tarafından hastalığın tanı kriterleri tanımlanmıştır (16-20, 22).

Buna göre, Petersen'in tanımladığı klinik ölçütler şunlardır:

- a. Kişinin kendinden veya bilgi veren yakınından elde edilen şikayetlerde kognitif problemlerinin olduğunun belirtilmesi
- b. Günlük yaşam aktivitesinde basit işlevlerden çok karmaşık işlevlerin etkilenmesi
- c. Yaş ve öğrenim durumu aynı olan kontrollere göre global skorların demans tanısını koyduracak kadar bozulmamış olması (nöropsikolojik testler bozuk olabilir, bellek ve diğer kognitif fonksiyonlar yaş ve eğitim düzeyi eşleştirilmiş kontrollerin ortalamasından 1,5 standart sapma (SS) daha düşüktür)
- d. Günlük yaşam içinde kognitif fonksiyon ve işlevselliğin demans tanısını koyduracak kadar etkilenmemiş olması

## **2.1. HKB'nin Tipleri**

Etkilenen kognitif alanlara göre 3 şekilde olabilir;

- a- Amnestik
- b- Birden çok alan bozukluğu olan
- c- Bellek dışı tek alan bozukluğu ile giden

### **2.1.a. Amnestik HKB**

Karşılaşılan en tipik klinik tablodur. Büyük olasılıkla altta yatan patoloji nörodejenerasyondur. Bu hastalar AH'ye dönüşüm olasılığının en yüksek olduğu gruptur (23). Bu hastalarda kısa dönem bellek korunurken, epizodik uzun dönem bellek bozukluğu vardır. Bazı epizodik uzun dönem bellek işlevleri hafif Alzheimer hastaları kadar bozuk olabilir.

### **2.1.b. Birden Çok Alan Bozukluğu Olan HKB**

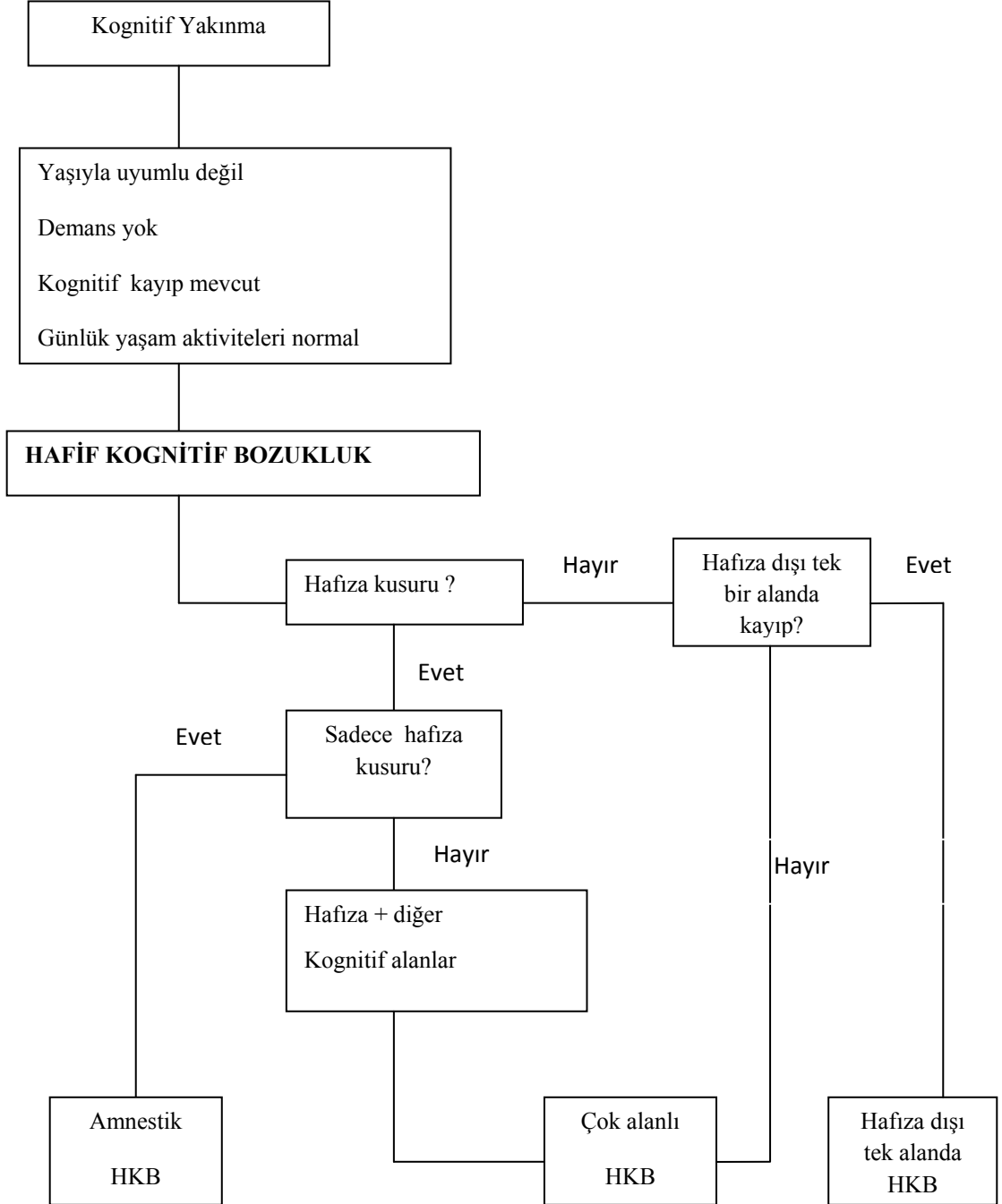
Bu hastalar; öğrenme, bellek, dikkat, konsantrasyon, planlama, sıralama, aritmetik, görsel-mekansal, dil becerileri gibi birden çok kognitif fonksiyonda kayıp ile başvururlar. Bu hastalarda AH'ye dönüşüm olasılığının yanı sıra vasküler demansa dönüşüm olasılığı da mevcuttur.

### **2.1.c. Bellek Dışı Tek Alan Bozukluğu ile Giden HKB**

Bellek dışı tek alan bozukluğu ile giden HKB'si olan hastalarda; dikkat, konsantrasyon, planlama, sıralama, aritmetik, görsel-mekansal, dil becerilerinden yalnız birinde azalma vardır. Bu formun AH, vasküler demans, Parkinson demansı,

Lewy Cisimcikli demansa dönüşüm olasılığı mevcuttur.

HKB tanısı için çeşitli algoritmalar verilebilir ve tanıya daha kolay ulaşılabilir (Şekil 2. 1) (3).



Şekil 2. 1 : HKB tanı algoritması



## 2.2. HKB’de Risk Faktörleri

Hafif kognitif bozukluk için çok değişken histopatolojik bir görünüm ile birlikte çok farklı etyolojilerde bildirilmiştir. Bunlar vasküler, metabolik, travmatik veya dejeneratif olabilir (3). “Cardiovascular Health Study Cognition Study” çalışmasında, yukarıdakilerden farklı olarak serebrovasküler hastalıklar da bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (24). Orta yaş grubu çalışmalarında ise Apolipoprotein Eε4 varlığı, genetik yatkınlık, serum kolesterol yüksekliği ve sistolik kan basıncı yüksekliği HKB geliştirme açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (25).

## 2.3. HKB Tarihçesi

Normal yaşlanma ve HKB arasındaki ayrımın iyi belirlenmesi ile ilgili tartışmalar 1960’lı yıllara kadar dayanmaktadır. İlk kez 1962’de Kral “iyi huylu yaşlılık unutkanlığı” terimini, bakım evlerinde kalan ve hafif bellek bozukluğu olup zaman içinde kötüleşmeyen kişiler için kullanmıştır. Yazar, bu tür hafif bellek kaybının fizyolojik yaşlanma ile ilişkili olduğunu ve demansa dönüşme riski taşımadığını belirtmiş olup, Alzheimer ve diğer dejeneratif demanslara dönüşen kişilerde çok daha belirgin bellek bozukluğu olduğuna işaret etmiştir (26).

İlk kez 1986’da, demans geliştirmemiş kognitif bozuklukta tanı ölçütlerinin standardizasyonu amacı ile “Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü” tarafından, elli yaş üstü kişilerde geçerli olmak kaydı ile yaşla ilişkili bellek bozukluğu kavramı öne sürülmüştür (27). Buna göre, yaşla ilişkili bellek bozukluğu için şu kavramlar ön plana çıkarılmıştır;

1. Kişilerin isimlerini hatırlamada, eşyaların yerini bulmakta, satın alınacak çok sayıda eşyayı veya yapılacak çok sayıda işi, telefon numaralarını veya posta kodlarını hatırlamada güçlük çekme gibi günlük sorunlara yol açan bellek kaybına ait yakınmaların bulunması
2. Wechsler Bellek Ölçeği’nin Mantıksal Bellek alt testi gibi bellek testlerinde genç erişkinler için gösterilmiş olan ortalamaların en az 1 standart sapma altında performans göstermek
3. Entellektüel işlevlerde yeterli olmak
4. Kısa mental durum testinde (KMDT) en az 24 puan alma
5. Bilinç değişikliğine yol açan enfeksiyöz, enflamatuar, vasküler ve sistemik hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, alkol veya madde bağımlılığı veya

kognitif bozukluğa yol açabilecek ilaç kullanımının olmaması

Günümüze kadar ki süreç içinde HKB tanımının nasıl değiştiğine ilişkin bilgiler tablo 2.1'de özetlenmiştir (28). Bu konuda son sözü ise Petersen söylemiş olup, bugün kendi adıyla bilinen ölçütleri getirmiştir (16).

Tablo 2.1. HKB ile İlgili Tanımlamalar

Terim	İlk tarifleyen	Tanım
İyi huylu yaşlılık unutkanlığı	<i>Kral 1962</i>	Yaşlılarda demansa ilerlemeyen bellek bozulması
Yaşla ilişkili bellek bozulması	<i>Crook 1986</i>	Genç erişkinlerle karşılaştırıldığında nesnel bellek bozulması olan öznel bellek bozukluğu yakınmalarının olması
İleri yaş unutkanlığı	<i>Blackford 1989</i>	Yaşla ilişkili bellek bozulmasına ek olarak dört veya daha fazla spesifik kognitif testlerde aynı yaş grubundakilere kıyasla bozulma
Yaşla ilişkili kognitif gerileme	<i>Levy 1994</i>	Herhangi bir kognitif beceride aynı yaş grubundakilere kıyasla bozulma
Demans olmayan kognitif bozulma	<i>Graham 1997</i>	Klinik olarak tanı konulmuş demans yokluğunda bellek, öğrenme, algı-motor, linguistik veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma
Hafif kognitif bozukluk	<i>Petersen 1999</i>	Demans olmaksızın öznel bellek bozulması yakınmaları ileri yaş ve eğitime göre azalmış nesnel bellek bozulması bulgularının olması

#### 2.4. HKB'de Klinik Seyir

Hastalığın seyri değişiktir. Bunların bir kısmı zaman içinde AH'ye dönüştüğü gibi, bir kısmı sabit kalır veya düzelebilir.

Yaş ve eğitim düzeylerine göre beklenenden daha fazla bellek kaybı olan, ancak diğer kognitif işlevleri korunan amnestik hastalarda ve Apolipoprotein Eε4 alleli taşıyan kişilerde, AH'ye dönüşüm olasılığı daha fazladır (10, 24, 29, 30).

Genetik ve kültürel farklılıkların da bu dönüşümde etkin olduğu bilinmektedir. Örneğin Amerikan kökenli HKB'li bireylerin AH'ye dönüşüm oranı yüksek iken Çinli'lerde vasküler demansa dönüşüm eğilimi daha belirgindir (31).

Alzheimer hastalığına dönüşme oranı "The Mayo Alzheimer's Disease Center'a" göre yıllık %10-15 civarındadır (3). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından bu oran yıllık %6-25 arasında verilmiştir (16). Bu oranlar, normal yaşlı kişilerdeki yıllık AH'ye yakalanma oranı %1-2'ye göre çok yüksektir. Altı yıllık sürede bu kişilerin demansa yakalanma oranı %80'e kadar ulaşabilmektedir (32).

HKB'de en az bir yıl ve genellikle iki-üç yıl, bazen de dört, hatta yedi yıl izlem sonucu %5-70 demansa dönüştüğü belirtilmektedir. Bir yıllık izlemlerde %5-10, beş yıllık izlemler de %30-50, yedi yıllık takiplerde de %70-80, dokuz-on yıl sonra olguların %100'üne ulaşan oranlarda sayılar bildirilmiştir (4, 17, 19, 20, 33-37).

Morris, KMDT skoru 24 olanların %60'ında demans dönüşümünden bahsetmiştir. Aynı kişilerde, CDR (Clinical Dementia Rating) skoruna göre ise, skoru 0 olanların %60'ında onbeş yıl sonra, skoru 0,5 olanların beş yıl içinde daha fazla demans geliştirdiğine işaret etmiştir (4). Ritchie ve Tierney bir yıllık izleme HKB'si olanlarda %12 ve %13 demans geliştiğini belirtmişlerdir (38, 39). Bu yüzdeyi Petersen bir yıllık izlem ile %8,3 olarak bulmuştur (22). Wahlung LO üç yıllık izlem ile %35 demans geliştiğini, bunların %53'ünün stabil kaldığını, %11'inin kognitif düzelmeye gösterdiğini bulmuştur (40). Geslani ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri HKB tablosundaki hastaların AH'ye dönüş sıklığını bir yıl sonunda %41, iki yıl sonunda ise %64 gibi yüksek oranlarda bulmuşlardır (18).

HKB'den demansa dönüş yüzdeleri, yapılan araştırmalarda gerçekten birbirlerine uymayacak kadar değişik sonuçlar göstermiştir. Bunun nedenlerinden en önemlisi bir kavram birliğinin bu konuda henüz oturmamış olmasıyla birlikte uygulanan işlem ve nöropsikolojik testlerin farklılığı olabilir (41).

## **2.5.HKB ve Davranışsal Bozukluklar**

HKB sadece kognitif ve işlevsellik azalması olmayıp bir grup davranış

bozukluğunu da içerebilir. Ajitasyon, sanrı ve varsanı gibi psikiyatrik semptomların sıklığı normal yaşlı bireylere göre çok daha fazladır (42).

Çalışmalarda davranış değişiklikleri; duygudurum bozuklukları, psikoz ve apati başlıkları altında incelenmiştir. Bunlardan en sık görülen duygudurum bozukluklarıdır. Depresyonun varlığı, anksiyete ve irritabilite AH için öncü belirtiler şeklinde yorumlanmıştır (43). Hezeyanlar ve hallüsinasyonlar görülebilmekle beraber psikotik semptomlar daha az görülmektedir. Bu tür olgularda frontal ve temporal loblarda nörofizyolojik ve nörokimyasal değişikliklerin olduğu şeklinde görüş ağırlık kazanmıştır (41).

## 2.6. HKB ve Nöropsikolojik Özellikler

Günümüzde HKB hastalarının izleminde kullanımı en kolay ve yararlılığı en yüksek yöntemlerin başında hiç şüphesiz nörokognitif test bataryalarının uygulanması yer almaktadır. HKB'li hastalarda en erken, gecikmiş hatırlama, isimlendirme ve öğrenme ile ilgili fonksiyon kayıplarının saptandığı gösterilmiştir (44).

Bellek fonksiyonunda azalma HKB'nin amnestik tipi için öznel olmakla birlikte diğer formlarında da en sık rastlanan ve en erken belirtilerdendir. Bunun yanında sözel akıcılıkta azalma, anlama, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar ilk etkilenen kognitif yeteneklerdir (35). Buna göre hastaların %90'ında hatırlamada gecikme, %70'inde tekrarlamada azalma, %50'sinde verbal, %25'inde nonverbal tanımda azalma, %25'inde akıcılıkta azalma, %25'inde obje isimlendirmede azalma, %20'sinde saat çizim bozukluğu, %8'sinde konstrüksiyonel apraksi bulgularına rastlanılmıştır (32, 35, 45- 49).

Lam LCW ve arkadaşları yürütücü fonksiyonlardaki azalmanın bellek kusurlarıyla aynı zamanlarda başladığına dikkat çekerek, hatırlamada gecikme, sözel akıcılıkta ve karmaşık motor testlerde azalmanın HKB ve demans ayırımında kullanılabilir göstergeler şeklinde yorumlanabileceğini söylemişlerdir (50). HKB'de bellek ile birlikte yürütücü fonksiyonların azalmasının da AH dönüşümü için önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (35).

HKB'nin AH'ye dönüşümünü en iyi yorumlayan testlerin, üçlü test modeli olduğu bilinmekte olup bunlar, duyulan sözcüklerin bir aradan sonra yeniden hatırlanması, görsel uzaysal işlevlere yönelik konstrüksiyon testi ve belli

kategorilerde kelime türeterek yapılan ve semantik belleğe yönelik akıcılık testi olarak sıralanabilir (44).

Bozoki izole bellek kusuru olanlarla, buna ilaveten diğer kognitif alan bozukluğu olanları karşılaştırdığında, izole bellek bozukluğu olanlarda iki yılda %6, üç yılda %15, beş yılda %44 demans dönüşümü saptarken, ek kaybı olanlarda, iki yılda %24, üç yılda %69, beş yılda %91 demans geliştiğini bildirmiştir (51). Çeşitli yayınlarda özellikle sözel bellek bozukluğu çok önemli bir risk faktörüdür ve beş yıllık izlemde AH'ye dönüşme oranı %42 olarak belirtilmiştir (52, 53).

## 2.7. HKB Patolojisi

AH'ye yol açan patofizyolojik mekanizma bugün artık daha iyi bilinmektedir. Patofizyoloji için esas risk faktörleri, yaşlanma, kalsiyum, mitokondriyal enerji kaybı ve serbest radikal üretimidir (54). Bu yaşa bağlı süreç, genetik risk faktörlerinin birlikteliği ile oluşan nörotransmitter eksikliği ile başlar, mikroglial aktivasyon ve oksidatif stres ile tetiklenen sinaptik kayıp, nörodejenerasyon ve hücre ölümü ile sonlanır.

AH için bugün öne sürülen iki ana hipotez vardır. Bunlardan biri amiloid hipotez; diğeri ise glutamat toksisitesidir. Tüm patoloji ve tedaviler bu iki hipotez üzerinden yürümektedir.

AH ile karakterize iki ana patolojik lezyon vardır; Nöritik plak (NP) ve nörofibriller yumak (NFT). Nöritik plaklar, hücre dışı alanlarda depolanan ve suda erimeyen  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ) oluşumlarıdır. NFT ise hiperfosforile mikrotübüller protein tau'nun hücre içi birikimleri sonucu ortaya çıkar (55). NMDA-aracılı eksitotoksitenin tau fosforilasyonunu arttırdığı ve bu nedenle AH'nin ana patolojik sonlarından biri olan NFT'nin formasyonu ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (56). Günümüzde var olan tedaviler esas olarak nörotransmitterlerin yerine konması üzerine odaklanmıştır. Gelecek tedaviler ise olasılıkla daha başlangıç düzeyleri üzerine etkili olacak ve hastalığın NFT ve NP gibi biyolojik değişimlerini etkileyecektir (57).

AH ve HKB arasında bir patofizyolojik benzerlik var mıdır? Hafif kognitif bozuklukta patofizyoloji en az çalışılan alan olup, bunun nedeni olarak, bu evrede ikincil nedenlerle kaybedilen hasta sayısının, demans aşamasında kaybedilenlere kıyasla daha az olmasından kaynaklanır (22, 58).

Birçok klinik ve patolojik çalışma, HKB kavramının yapısal geçerliliğini destekler. Bu çalışmalarda, kesin demans tanısı konamayan ve CDR skoru 0,5 olan kişilerde, AH'yi düşündürecek histopatolojik bulguların varlığı gösterilmiştir (59-62). Bu değişikliklerin çoğu, hipokampus ve entorinal kortekste olup, nörofibriler yumakların birikimi ile karakteristiktir. Hastalık ilerledikçe patoloji lateral temporal kortekse yayılım gösterir. Amiloid plaklar ise geç evrede oluşur (1, 63, 64).

Religious Orders Study (ROS) çalışması bu açıdan ilginçtir. Buna göre çalışmaya alınan kişiler, hayattayken her yıl kognitif muayeneden geçirilen ve öldüklerinde otopsi yapılmasını kabul eden kişiler arasından seçilmiştir. Bu kişilerin bazıları da HKB veya çok erken hafif AH tanısı aldıkları sırada ölmüşlerdir. Normal, HKB, hafif AH ve orta şiddette AH klinik tanısı alan bu kişilerin beyinlerindeki nöropatolojik ve nörokimyasal değişiklikler geniş şekilde araştırılmıştır. DeKosky ve arkadaşları ROS çalışmasında, HKB'li hastaların %60'ında AH tanısı konmaya yetecek miktarda Alzheimer patolojisi bulmuşlardır (65).

Braak ve arkadaşları ise ünlü patoloji çalışmalarında, 2661 olgunun otopsisinde, nörofibriler değişikliklerin yaşla ilgili altı aşamasını tanımlamışlardır. Burada erken NFT'ler, entorinal, trans-entorinal ve medial temporal lob bölgelerine sınırlıdır ve amiloid plakların gelişiminden önce görülme eğilimindedir. Kognitif olarak normal olgularda ise NFT'lerin entorinal korteks ve hipokampusta yoğunlaştığı ve bu yoğunluklarının ilerleyen yaşla beraber arttığı, nöritik plakların ise daha nadir gözlendiği bildirilmiştir (66).

Normal beyinde bazal ön beyin nöronları, serebral korteks ve hipokampus için gerekli kolinerjik yolların ana kaynağını oluşturur. Bu nöronlar ileri evre AH'de seçici ve şiddetli olarak hasarlanır ve "Kolin Asetil Transferaz (KAT)" gibi tüm kolinerjik maddelerde ileri derecede yetmezliğe neden olur. KAT asetilkolin sentezinden sorumludur ve KAT aktivitesi kolinerjik fonksiyon için güvenilir bir nörokimyasal göstergedir (67). Birçok araştırmacı kolinerjik fonksiyon kaybını Alzheimer ve HKB'deki kısa süreli bellek bozukluğunun nedeni olarak belirtmişlerdir (68-73). Diğer taraftan HKB'li hastaların çoğunda AH'ye benzer şekilde nukleus bazalisin KAT aktivitesinde bir azalma olurken tam tersine superior frontal ile hipokampal bölgelerin enzim aktivitesinde ise bir artma saptanmıştır (67). Bu sonuç HKB'nin altında farklı bir mekanizmanın yattığını düşündürmüş olup, artış

bölgelerindeki kolinerjik sistemin reseptör sayısının artması ile açıklanabilir. Ancak bulgunun diğer çalışmalarla da doğrulanması gerektiği kaydedilmiştir (71).

Bazı çalışmalar AH patolojisine ek olarak vasküler değişikliklerin de patolojide önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Örneğin bir çalışmada, demanslıların yaklaşık yarısında, HKB'lilerin yaklaşık üçte birinde ve normallerin ise dörtte birinden azında serebral enfarktler saptanmıştır (72).

## 2.8. HKB ve Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme yöntemleri yapısal ve fonksiyonel teknikler olarak ikiye ayrılır. Volümetrik magnetik rezonans görüntülemesi bir yapısal teknik olup, burada AH için en çok çalışılan bölge, hipokampus ve hipokampusun tüm beyne olan değişim oranlarıdır (1, 64, 74). Konvansiyonel çalışmalarda en çok göze çarpan bulgu meziyal temporal patolojilerdir (45, 49, 75). Amnestik HKB'li kişilerde normallere göre hipokampal atrofi daha fazla olup AH'ye dönüş için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (76). Son zamanlarda ise entorinal korteks çalışmaları daha fazla dikkat çekmeye başlamış olup, hipokampus ölçümlerine göre, erken kognitif bozukluğu tanımada daha iyi bir gösterge olabileceğinin üzerinde durulmaktadır. Diğer taraftan, kortikal atrofi, medial temporal lob, hipokampal atrofi, entorinal korteks ve hipokampusun yanı sıra, singuler girus atrofisinin varlığı da AH dönüşümü için bir ön faktör olabilir düşüncesi yaygınlaşmaya başlamıştır (51, 77).

Kantarcı ve arkadaşları, bir magnetik rezonans görüntüleme spektroskopisi çalışmasında, HKB'li, normal ve hafif AH hastalarını incelemiştir. Sonuç olarak miyoinositol/kreatinin oranının HKB'li hastalarda normallere göre arttığını, AH'de ise HKB'li hastalara göre çok daha fazla arttığını bulmuşlardır. N-asetilaspartat / kreatinin oranı ise AH gelişmeden düşmemektedir (78).

Metabolik görüntüleme yöntemleri en çok fMRI, SPECT ve PET ile yapılmıştır. HKB'si olan hastalarda, PET ve SPECT incelemelerinde, Alzheimer hastalığına özgü bölgeler olan parietal ve temporal bölgelerde %20, posterior singulate bölgelerde %15 oranlarında hipometabolizma saptanırken, %30-35 olguda metabolizmada veya perfüzyonda bir anormallik olmadığı gösterilmiştir. SPECT ile takip edilen olgularda, posterior singulat bölgelerde en geç 2 yıl içinde serebral kan akımında bir azalma görülmektedir (48). Üç yıllık bir takip çalışmasında HKB olgularında SPECT'te %64 oranında patoloji saptanmış ve bu olguların %53'ü

demansa dönüşmüştür. Parietal, temporal korteks ve limbik sistemde gözlenen metabolik azalma ve hipoperfüzyon kognitif fonksiyonlar ile sıklıkla ilişkili olmaktadır (79, 80). Fakat duyu-motor korteks, pons ve serebellumun rölatif olarak korunduğu bulunmuştur. Posterior singulat korteksin bellek ve görsel-uzaysal yetenekler gibi kognitif fonksiyonlar açısından önemli olduğu bulunmuştur (81). Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmalarda ise meziyal temporal bölgede hipometabolizma anlamlı olarak bulunmuştur (16, 49, 82).

## 2.9.HKB’de Tanı

HKB tanısında ve demansa dönüşüm açısından takibinde sıkça kullanılan nöropsikiyatrik testler tablo 2.2’de özetlenmiştir. Bu testlerde, her ne kadar klinik tanı için önerilen skor aralıkları tartışmalı da olsa, gerek hastanın ilk tanısı, gerekse demansa ilerlemesinin izlemi için dikkatle uygulanması gereken araçlardır. Hasta izleminde tek bir kognitif testi uygulamaktan çok, birden fazla alanı değerlendiren testlerin birlikte uygulanması, azalmış performansın veya gün geçtikçe azalan kognitif fonksiyonların takibini ve bu olguların demansa dönüşümlerinin belirlenmesini daha kolay ortaya koyar.

Tablo 2.2. HKB tanısında kullanılan nöropsikiyatrik testler

Testin adı	HKB için skor aralığı
KMDT	23-27 puan
Global Yıkım Ölçeği	Evre 2-3
Weschler bellek ölçeği	Bellek alt testlerde genç erişkinlerden 1 standart sapma altı, entellektüel işlevlerde yeterlilik
CDR	Evre 0,5

Kognitif bozuklukları KMDT ile tanımlamak mümkün olup bir tarama testi olarak bilinir. Ancak spesifik tanı için yetersizdir. KMDT skorları yaş ve eğitim ile ilişkilidir (83).

CDR, demans şiddeti hakkında bilgi verme esasına dayanır. Burada 0 normal, 0,5 şüpheli demans, 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır demansı tanımlar. HKB’li hastaların çoğu 0,5 ile sınıflandırılabilir. Fakat 0,5 skoru aynı zamanda AH klinik



tanısına da uyabilir (84). Evre 0,5 hafif unutkanlığı olan, olayları kısmen hatırlayabilen, zaman yöneliminde hafif güçlükler çeken, problem çözmede, ev dışı etkinliklerde, ev yaşamında ve entellektüel ilgi alanlarında hafif bozulma gösteren, kişisel bakımını yapabilen bireyleri tanımlamaktadır.

GDS (Global Deterioration Scale), klinik demans ağırlığının değerlendirilmesine ilişkin bir ölçektir. Bu ölçekte 1 ve 2 normal varyasyonları, 3'ten 7'ye kadar olanlar da kognitif bozukluklardaki artmanın derecelerini gösterir (85). HKB'de bu ölçeğin karşılığı 3'tür. Bu olgular, bilinmeyen bir yere yolculuk sırasında kaybolma, iş performansındaki düşüşün iş arkadaşları tarafından fark edilmesi, kelime veya isim bulmaktaki güçlüğü yakınları tarafından fark edilmesi, bir metin veya kitap okuduğunda az bir bölümünü akılda tutabilme, yeni tanıştığı kişilerin isimlerini hatırlamada güçlük, değerli bir eşyanın kaybedilmesi veya yerinin bulunamaması ve klinik testler sırasında konsantrasyon kusurundan oluşan belirtilerden en az ikisinin görüldüğü olgulardır. GDS 3 skoru aynı CDR 0,5'te olduğu gibi hem HKB'yi hem de AH'yi gösterebilir.

Kognitif fonksiyonların daha anlamlı değerlendirilmesi için "Wechsler Adult Intelligence Scala" ve "Modified Blessed Test" gibi daha ayrıntılı ve daha çok kognitif alanı değerlendiren testlerin kullanılmasına ihtiyaç vardır (4, 16, 86). Çalışmalarda, objektif bellek kaybı ile ilgili kabul edilen ölçütler farklılıklar göstermekte, kimi çalışmacılar üç kelime hatırlamayı yeterli bulurken kimi çalışmacılar daha detaylı testlerin gerekli olduğunu savunmaktadır. Genelde kabul edilen standart sözel bellek testlerinde yaşa göre normal kabul edilen normların altında 1 veya 1,5 SD'lik performans tanıda değerlidir (64). Ritchie ve Touchon ise diğer göstergeler normal iken sözel gecikmiş bellek testlerinde 1,5 SD düşük performansın HKB için karakteristik olduğunu savunmuşlardır. Testlerde epizodik bellek azalması, gecikmiş sözel hatırlama ve yürütücü işlev testleri veya saat çizmede hafif problemi olan olguların daha büyük olasılıkla AH'ye dönüştüğü saptanmıştır (64, 87).

Grundman ve arkadaşları, HKB'nin Alzheimer hastalığı ile normallerden ayrılabilmesi için, paragraf hatırlama gibi bir bellek testine, daha büyük bir kognitif bozukluğu dışlamak için KMDT gibi bir kognisyon testine ve bellek bozukluğunu doğrulamak ve demans olmadığını belirlemek için de CDR gibi bir hastalık şiddeti

ölçeğine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (88).

Nöropsikiyatrik testleri klinikte uygulamak dikkat ve beceri gerektirir. Testler bu konuda eğitim almış yetkin kişiler tarafından uygulanmalıdır. Hasta yakınları bazen hastanın güçlüklerini abartır veya azaltabilirler. Endişeli hastalar ise subjektif bellek sorunlarını abartabilir veya inkar nedeniyle olandan daha az gösterebilirler. Bu nedenle psikometrik testlere aşırı bağımlılık yanlış bilgiler de verebilir. Anksiyete, dikkatsizlik veya o ana ait düşük bellek performansı yanlış olarak kötü skorlara, üst entellektüel performans veya yüksek IQ ise yanlış olarak daha iyi skorlara neden olabilir. HKB tanısı için var olan kognitif bozulmanın ortaya konması gerektiğinden birçok klinikte Rey işitsel-sözel öğrenme testi, ipucuyla seçici hatırlama testi, Wechsler Bellek ölçeği gibi testler kullanılmaktadır. Buna karşın, çok sayıdaki objektif teste ve deneyimlere rağmen HKB tanısı kolayca konamayabilir. Tek başına tanı koyduracak nöropsikolojik bir test veya batarya yoktur. Yine de HKB varlığının nöropsikolojik testlerle objektif olarak desteklenmesi gerekir (1).

## 2.10.Tedavi

HKB'nin şu anda kabul görmüş bir tedavisi yoktur. AH'de olduğu gibi, HKB tedavisindeki amaç da semptomları azaltmak ve ilerlemeyi yavaşlatmak olmalıdır. Günümüzde Alzheimer hastalığında kullanılan birçok ilaç HKB tedavisi için de çalışılmıştır. Donepezil, rivastigmin, galantamin, rofecoxib gibi nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, östrojen, E vitamini, ginkgo biloba, nörotropik ilaçlar, NMDA reseptör antagonistleri ve B12-B6 gibi vitamin kombinasyonları bunlar arasında sayılabilir (4, 5). Psikososyal ve kognitif yaklaşımlar gibi farmakolojik olmayan önlemler de çalışılmıştır (1, 64).

Asetilkolinesteraz inhibitörleri, hali hazırda AH için kabul edilmiş tedavi seçenekleridir ve HKB'de çalışılan tedavi seçeneklerinden ilk grubu oluşturmuştur (Tablo 2.3 ). AH için en önemli hipotezlerden biri kolinerjik hipotezdir. Bu hipoteze göre bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların selektif kaybı, serebral korteksin kolinerjik uyarımdan yoksun kalmasına neden olur (72, 89, 90). En son yapılan otopsi çalışmaları, AH'ye benzer şekilde HKB tanısı alan kişilerde bazal ön beyindeki immunreaktif kolinerjik nöronlarda benzer azalmayı rapor etmişlerdir (91). AH'de ilk ilaç olarak marketlere sürülen takrin istenmeyen yan etkilerinden dolayı kullanılmazken, diğer üç asetilkolinesteraz inhibitörü (donepezil, rivastigmine ve

galantamine) onay almış olup birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, asetilkolinesteraz için selektiviteleri ve farmakokinetikleri açısından farklı olmasına rağmen klinik etkiler yönünden benzer görünmektedirler (92). Etkinlikleri için AH'nin kognisyon, davranış ve günlük yaşam aktiviteleri gibi üç önemli alanında değerlendirilmiş ve kısa iyileşmeler bir yıldan fazla bir süre boyunca rapor edilmiştir (93).

Davis ve arkadaşlarının kolinerjik eksikliğin HKB döneminden çok ileri demans evresinde ortaya çıktığını gösteren çalışmaları ile beraber AChE inhibitörlerinin bu hastalarda tedavi amacıyla kullanılabilmesi umudu azalmıştır (73). HKB'de, AH'den farklı olarak KAT'nin bölgesel olarak artışı hastalığın en erken dönemindeki kimyasal dengelenme sürecini akla getirmekte ve böylece AChE inhibitörlerinin verimliliğini kısıtlamaktadır (92).

Tedavi hedefi olarak bellek güçlendirme çalışmaları, nörotropik ajanlar üzerine olan ilgiyi arttırmıştır ve pirasetam bu amaçla sık olarak kullanılmıştır. Buna karşın etkinliği özellikli değildir, daha çok hücrel enerji metabolizması, kolinerjik mekanizmalar, eksitator aminoasit reseptör etkinlikleri ve steroid duyarlılığı üzerine spekülasyon ve kesin olmayan etkinliklerinden söz edilmektedir (94). Pirasetam, bellek bozukluğu olan ve demansı olmayan hastalarda, klinik, çok fazlı ve çift-kör bir çalışmada denenmiş olup, dikkat ve bellek testleri üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir (95). Ancak, HKB'nin tedavi seçenekleri içindeki yeri açısından daha fazla çalışma gereklidir.

AH gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda patojenik mekanizmanın en önemli parçalarından biri oksidatif strestir (96-99). Beyinde bulunan doymamış yağların büyük bir miktarı ve katekolaminler, serbest radikal hasarına özellikle hassastırlar.  $\beta$ -protein öncüsü olan A $\beta$ , presenilinler ve APOE, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve apoptozis ile ilişkilidir. İlave olarak, oksidatif stres ateroskleroz ve tromboz süreci aracılığıyla kognitif bozukluk riskini arttıran ve aterogenezise yol açan bir mekanizma olarak da bilinir (100). Yaşlı hastaların, dört yıl süre ile izlendiği ve nüfusa dayalı bir çalışmada, yüksek plazma lipoperoksidazlarının kognitif azalma için anlamlı bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (101). Altmış beş yaş ve üzeri kişiler arasında yapılan diğer bir çalışmada askorbik asit ve  $\beta$ -karotenin plazma seviyelerinin daha yüksek olması, daha iyi bellek performansı ile ilişkili bulunmuştur

(102). Bu sonuçlar, beyin yaşlanması ile ortaya çıkan serbest radikallerin varlığı ile kognitif bozulma arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterirken diyetin bu durumu önlemedeki öneminin altını çizmektedir. MAO inhibisyonu ile etkinliğini gösteren selegilin, ginko biloba, A, C ve E vitaminleri de diğer kabul gören serbest radikal bağlayıcılarıdır (55, 103). Deneysel modellerde, vitamin E'nin hipokampal hücreler üzerine koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (104). Ginkgo biloba henüz çok iyi kanıtlanmayan etkinliğine karşın, en sık kullanılan antidemans ilaçlardan biridir (105). Ginkgo biloba ile yapılan elli iki haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada, ilacın, özellikle çok şiddetli demans hastalarının kognitif performans ve sosyal fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Buna karşın hafif veya çok hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda ise klinik kötüleşmenin ilerlemeye devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır (106). Bu nedenle, ginkgo biloba için daha iyi tasarlanmış klinik çalışmalara gereksinim vardır (107).

Anti-inflamatuvar ilaçlar diğer denenen ilaçlar arasında sayılabilir. Alzheimer patogenezi üzerine yapılan deneysel çalışmalarda, inflamatuvar sitokinlerin, akut faz proteinlerinin, aktive mikroglianın ve kompleman düzenleyici proteinlerin artışı gösterilmiştir (108). Bu bulgu, antiinflamatuvar ilaç kullanımının, bir dereceye kadar AH'ye karşı koruyabildiği fikrini oluşturmuştur (109). Bununla ilgili çalışılan ilk ilaçlar aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvarlardır (110-112). İndometazin ile tedavi edilen AH'de mental fonksiyonların azalması üzerine bazı olumlu sonuçlar bildirilmiştir (113). COX-2 inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların özellikle nörodejeneratif strese yanıt aşamasında etkin olabileceği ileri sürülmektedir (114).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, östrojen yerine koyma tedavisi (ERT) alan postmenopozal kadınlardaki azalmış AH insidansını rapor etmektedirler (115). Öte yandan, çeşitli gözlemsel ve klinik çalışmalardan elde edilen diğer veriler olası yöntem farklılıklardan dolayı halen ikna edici değildir (116). Östrojenin kognisyon üzerine olası yararlı etkileri daha çok sözel bellek alanında gözlemlenmiştir (117, 118). Östrojenin, ER $\alpha$  ve ER $\beta$  reseptörleri aracılığıyla beyinde, sinir büyüme faktörlerinin aktivasyonu, sinaptogenezin artması, asetilkolin, serotonin, dopamin, noradrenalin gibi çeşitli nörotransmitterlerin fonksiyon modülasyonu ve ilaveten

serebral kan akımının artması gibi çoklu etkileri olduğu bildirilmiştir (119-120). Son zamanlardaki bir çalışmada, e4 taşımayan kadınlar ile karşılaştırıldığında APOE e4 taşıyan kadınların daha az oranda kognitif azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). AH'li bayan hastalara 1 yıl boyunca östrojenin uygulandığı ilk geniş çaplı klinik çalışmada, ERT hiçbir pozitif etki göstermemiştir (122). Yüzbinden daha fazla kişiyi içeren geniş popülasyonlu son bir çalışmada, postmenopozal ERT'nin azalmış bir AH riski ile ilişkili olmadığı gösterilerek bu anlaşmazlığa katkıda bulunulmuştur (123).

Hastalığın patogenezi göz önünde bulundurulduğunda, demans tedavisi amiloid üretimi ve agregasyonu, tau fosforilasyonu, NFT oluşumu ve apoptozis mekanizmaları üzerine olmalıdır. Bu amaçla gelecek tedavileri olarak Gama-sekretaz ve  $\beta$ -sekretaz inhibitörleri de giderek önem kazanmaktadır (124).

İmmünizasyonla ilgili, AH hastalarının aşılmasını içeren ilk kliniksel çalışma, bazı hastalardaki beyin inflamasyonu ve ödemi gibi kabul edilemeyen yan etkilerden dolayı Faz II aşamasında durdurulmuştur. Devam eden çalışmalarda ise, bir nontoksik, nonfibriller A $\beta$  derivesi ile immünizasyonun, inflamasyona neden olmaksızın transgenik farelerde AH patolojisini azalttığını gösteren sonuçlara yer verilmektedir (125).

AH için amiloid hipotezin dışında diğer bilinen bir hipotez ise glutamat toksitesi ile ilgili olmaktadır. Burada eksitatör aminoasit glutamatın aşırı aktivitesi vardır (126). Buna göre glutamatın NMDA reseptör üzerindeki bağlanma yerinin bloke edilmesi ile eksitotoksik hasar önlenir ya da düzeltilebilir. Bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, Almanya'da yaklaşık 20 yıldır klinik olarak AH tedavisinde kullanılmaktadır. Memantin ile şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalar, semptomatik etkilerini göstermek için tasarlanmış olup, ileri AH'deki etkinliğini ortaya koyması açısından önemlidir (127, 128). Klinik öncesi veriler, ilacın daha çok nöron koruyucu mekanizmalar üzerinden etkin olduğunu ve böylece hastalığın ilerlemesini engellemede kullanılabileceğini göstermektedir. Bunun anlamı ise HKB hastaları gibi yüksek risk nüfusunda ileride bu tedaviden yarar görebilecekleri lehine değerlendirilebilir (129, 130).

### 2.10.1 Memantin Etki Mekanizması

Birçok nörodejeneratif hastalığın, NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ile

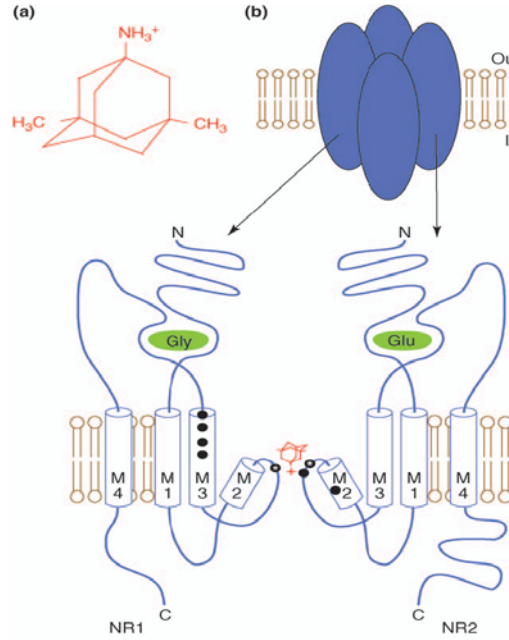
ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen, NMDA reseptör antagonistlerinin tedavide kullanılması girişimi, zayıflatma yan etkisinden dolayı sıklıkla kesintiye uğramıştır (131-133). Hipotez olarak memantin, NMDA reseptör inhibisyon mekanizmasının sonucu olarak patolojik hiperaktivasyonu baskımlarken, fizyolojik aktivasyona izin verir (Şekil 2.2a). Memantin, Avrupa ve ABD’de hafif AH’den şiddetli AH’ye kadar kullanımının onaylanması ile dikkatleri üzerine çekmiştir (134). Bununla birlikte ilacın, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda ve diğer demansların tedavisinde etkili olduğu, glokom, multipl skleroz, epilepsi ve nöropatik ağrı gibi aşırı reseptör aktivasyonu ile ilişkili diğer hastalıklarda da umut vaat ettiği bildirilmektedir (132, 133, 135-138).

NMDA reseptörleri 4 alt ünitelerden oluşan heteromerik bağla kaplı iyon kanallarıdır (Şekil 2.2b) (139). NR1, NR2 ve NR3 olmak üzere 3 NMDA reseptör alt ünitesi tanımlanmıştır. Fonksiyonel glutamat NMDA reseptörleri, NR1 ve NR2 alt ünitelerini içermelidir, NR3 alt ünitesi zorunlu değildir ve NMDA reseptör özelliklerini taşımaz (140). NMDA reseptörlerini etkileyen iki kimyasal maddeden biri glutamat olup NR2 alt ünitesine, diğeri glisin olup, NR1 alt ünitesine bağlanır (Şekil 2.2b).

NMDA reseptörlerinin voltaj-bağımlı kanalları  $Mg^{+2}$  tarafından engellenirken  $Ca^{+2}$  iyonuna karşı ise yüksek geçirgenlik gösterir.  $Mg^{+2}$  engeli, istirahat potansiyelindeki akımın %90’ından fazlasını baskılayabilir.  $Ca^{+2}$  iyon geçirgenliği ise NMDA reseptörlerine farklı fizyolojik ve patolojik önem kazandırır. Bu iyon, reseptörlerin öncesi veya sonrasındaki aktivite artışına, sinaptik bağlantıların stabilizasyonu veya baskılanmasına, sinapsların uzun süreli dayanıklılığı ve güçlendirilmesine ve nekrotik veya apoptotik hücre ölümüne neden olabilir (141-145). Bu nedenle, NMDA reseptör aktivitesinin baskılanması hem zararlı hem de yararlı olabilen çok farklı sonuçlar doğurabilir.

Memantin NMDA kanalına girip, kanal açıldıktan sonra akımı bloke etmesi özelliğinden dolayı “açık kanal engelleyicisi” olarak adlandırılır. Memantin ve  $Mg^{+2}$ ’nin bağlandığı yerlerin üst üste bindiği ileri sürülmüştür; memantin blokajı ile  $Mg^{+2}$  azalır (146, 147). Memantin, NMDA reseptör kanallarını bloke etmesinden sonra, kanal kapanabilir ve agonistler bağlanamaz böylece “tuzak” mekanizması ile memantin kanal içerisinde kalır (148,149). Memantin dışında, MK-801, fenilsiklidin,

ketamin ve amantadin molekülleri de NMDA reseptörleri için “tuzak kanal blokörleri” olarak tanımlanmışlardır (132).



Şekil 2. 2. Memantinin etki mekanizması (139).

Memantinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bir çok hipotezde ilaçla ilgili şu varsayımlar öne sürülmüştür:

- i. Özgün bir şekilde açık kanallara bağlanma yeteneği
- ii. Ortamdaki yüksek yoğunluktaki agonistlere karşı daha hızlı ve daha fazla engelleme eğilimi
- iii. Engel mekanizmasının hızlıca ortadan kalkması
- iv. Güçlü voltaja bağlı etkinlik
- v. Tuzak reseptör etkisi
- vi. Farklı yerlerden engelleme etkisi
- vii. NMDA reseptör alt tipi özgüllüğü,

Memantinin klinik yararı, büyük olasılıkla bu özelliklerin birleşmesinden kaynaklanır (133, 136, 138, 150, 151).

Tablo 2. 3. AH'deki tedavi stratejileri: HKB'deki şu an mevcut olan, kabul edilen tedaviler ve gelecekteki yaklaşımlar (120).

Yaklaşım Şekli	Semptomatik	Hastalık Modifiye Edici
<b>ŞU AN MEVCUT OLAN</b>		
<b>Kolinerjik ilaçlar</b>	+	-
AChE inhibitörleri (donepezil, rivastigmine, galantamine)		
<b>KABUL EDİLEN TEDAVİLER</b>		
<b>Antiglutaminerjik ilaçlar</b>	+	-
NMDA_ antagonistleri (memantin)		
<b>Antioksidanlar</b>	-	+
Vitamin E		
Ginko biloba		
MAO inhibitörü (selejin)	+	-
Nootropikler, piracetam		
<b>Anti-inflamatuvar ilaçlar</b>	-	-
NSAİD		
COX-2 inhibitörleri (celecoxib)		
<b>Hormon Replasmanı</b>	-	-
Östrojen replasman tedavisi		
<b>GELİŞTİRİLMEKTE OLAN YENİ YAKLAŞIMLAR</b>		
<b>NGF &amp; nörotrofinler</b>	-	+
Idebenone		
ATT-082		
<b>B-amiloid sürecindeki yaklaşımlar</b>	-	+
<b>A<math>\beta</math>-aşılması (bir nontoksik/nonfibrillar amiloid-<math>\beta</math> ile)</b>		
$\gamma$ sekretaz inhibitörleri		
$\alpha$ sekretaz arttırıcıları		
$\beta$ sekretaz inhibitörleri (BASE 1)		
<b>Tau hiperfosforilasyonundaki yaklaşımlar</b>	-	+
Glikojen sentaz kinaz 3 $\beta$ inhibitörü		
<b>KOMORBİDİTE TEDAVİSİ, RİSK FAKTÖRLERİNİN KONTROLÜ</b>		
<b>Antihipertansif tedavi</b>	-	-
<b>Statinler</b>	-	-
Lovastatin, pravastatin		
<b>Vit B12 ve folat takviyeleri</b>	-	-



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2007- Mayıs 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne unutkanlık yakınması ile gelen, demans polikliniğinde değerlendirildikten sonra, klinik, laboratuvar, nöropsikolojik testlere, görüntüleme yöntemlerine ve Petersen ölçütlerine göre HKB tanısı konulan hastalar alındı. Sağlıklı kontroller, benzer yaş ve özelliklere sahip hiçbir yakınması olmayan gönüllüler arasından seçildi. Çalışmaya toplam 40 kişinin alınması planlandı. Buna göre çalışma tasarımı şu şekilde oluşturuldu:

- A. Grup 1; Değerlendirilme sonrası memantin başlanan hastalar (n=20)
- B. Grup 2; Değerlendirilme sonrası memantin verilmeden takip edilen hastalar (n=10)
- C. Grup 3; Sağlıklı gönüllüler (n=10)

Grup 2, çalışma tasarımında yapılan değişiklik ile sonradan oluşturuldu ve ilaçsız izleme alındı. Bu nedenle bu hastaların takipleri 24 haftalık olup diğer tüm bireyler çalışmayı 48 haftada tamamladılar.

Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı hasta onay formu alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun olarak hazırlandı ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 13 Şubat 2008 tarih ve 90 sayılı karar ile onaylandı.

#### **Hasta Kabul Kriterleri**

1. Elli yaş üzeri, sağlıklı, kendi başlarına yaşayabilen ve kayıtlı test işlemlerine uyabilen erkek ve kadın olmak
2. Petersen kriterleri koşullarını karşılamak
  - a- Kişinin kendinden veya bilgi veren yakınından elde edilen şikayetlerde kognitif problemlerinin olduğunun belirtilmesi
  - b- Günlük yaşam aktivitesinde basit işlevlerden çok karmaşık işlevlerin etkilenmesi
  - c- Yaş ve öğrenim durumu aynı olan kontrollara göre global skorların demans tanısını koyduracak kadar bozulmamış olması (nöropsikolojik testler bozuk olabilir, bellek ve diğer kognitif fonksiyonlar yaş ve eğitim düzeyi eşleştirilmiş kontrollerin ortalamasından 1,5 standart sapma (SS) daha düşüktür).

d- Günlük yaşam içinde kognitif fonksiyon ve işlevselliğin demans tanısını koyduracak kadar etkilenmemiş olması (16-20, 22).

### **Hasta Çıkarma Kriterleri**

1. Kontrol altında olmayan diyabet, B12 eksikliği, tiroid bozukluğu gibi metabolik bozukluk nedenlerini taşımak
2. Son 5 yıl içinde alkol veya ilaç bağımlısı olmak
3. Herhangi bir nedenle asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanmak
4. Psikiyatrik hastalık öyküsü taşımak

Çalışma, açık uçlu bir çalışma olarak planlandı. Hastalar ve kontroller için bir takip planı yapıldı. Buna göre tüm bireyler, çalışmaya alındıkları tarihte (0. hafta) ve başlangıç tarihinden sonra 6, 12, 24 ve son olarak 48. haftalarda değerlendirildi.

Değerlendirme ölçütleri haftalara göre şöyle değişiyordu:

Bireyler çalışmaya alındıkları tarihte (0.hafta);

- a. Öykü,
- b. Nörolojik ve fizik inceleme,
- c. Kan örnekleri (CBC, B12 vitamini, tiroid fonksiyonları, BUN, kreatin, glikoz, karaciğer fonksiyon testleri),
- d. Nöropsikiyatrik testler
- e. Serebral anatomik görüntüleme (Magnetik rezonans görüntüleme veya serebral tomografi)
- f. Serebral metabolik görüntüleme (SPECT)

6, 12 ve 24. hafta

- a. Öykü,
- b. Nörolojik ve fizik inceleme,
- c. Nöropsikiyatrik testler

48.hafta

- a. Öykü,
- b. Nörolojik ve fizik inceleme,
- c. Nöropsikiyatrik testler
- d. Serebral metabolik görüntüleme (SPECT)

Hastaların tüm verileri, tüm haftalarda demans polikliniğinde kullanılan Turkuaz Alzheimer Çalışma grubu (TAÇ) veri tabanı programına kaydedildi.

**Grup 1;** İlaç alan grup olarak hastalara günde sabah-akşam 10 mg olmak üzere 20 mg memantin başlandı. Çalışmaya katılan kişilerde geriatrik depresyon skalası yüksek saptanan ve psikiyatri tarafından depresyon olarak değerlendirilen kişilere antidepresan tedavi eklendi. Bunun için selektif serotonin geri alım inhibitörleri tercih edildi. Tüm bireylerin daha önce mevcut olan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların (aspirin, hipertansiyon ve diyabet ilaçları, hiperlipidemik ilaçlar) kullanımına devam edildi. Takip süresince ilaç yan etkisi sorgulandı ve kaydedildi.

**Grup 2;** Hastalara tanıdan sonra buna yönelik bir tedavi başlanmadı. Ancak depresyon tedavisi grup 1'e benzer şekilde yapıldı. Bu bireylerde daha önce mevcut olan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların (aspirin, hipertansiyon ve diyabet ilaçları, antilipidemik ilaçlar) kullanımına devam edildi.

**Grup 3;** Sağlam ve sağlıklı bireylerden oluşuyordu. Hiçbir ilaç almıyorlardı.

#### **Serebral SPECT:**

Tüm çalışmaya katılanlar sessiz ve karanlık bir odada gözleri kapalı, supin dinlenme pozisyonunda incelendi. SPECT çalışması süresince aşırı anksiyete gözlenmedi. SPECT taramaları rastgele numaralar ile kodlandı ve klinik verilerden habersiz olan deneyimli nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Bölgesel serebral kan akım imajları, üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan bir radyoaktif izleme olarak Tc-99m HMPAO kullanılarak, SPECT ile elde edildi. Düşük enerjili çok amaçlı kolimatör ekipmanı ile 360° rotator dual head gamma kamera sistemi ile enjeksiyondan 20 dakika sonra SPECT çalışması yapıldı. Lazer klavuz işaret SPECT gereci kullanılarak, hastanın başına orbitomeatal (OM) düzleme paralel tomografik imajlar elde edilebilecek şekilde pozisyon verildi. Otuz saniyelik her bir ark aralığı için 6°'lik aralıklarda 360° rotasyon ile 64X64 bir matriks'te veriler elde edildi. İlgili piksel boyutu 5,5 mm idi. Bir Butterworth filtre kullanılarak filtrelenmiş arka-projeksiyon ile imaj rekonstrüksiyonu yapıldı. Kesit inceliği 5,5 mm idi, azaltma veya dağılma doğrulaması yapılmadı. İmajlar OM düzleme paralel transaksiyal kesitler elde edilmesi için tekrar düzenlendi. Kortikal alanlar ve hemisferlerin konturlarından oluşan transaksiyal kesitler üzerindeki serbest düzensiz alanlar (ROIs), aynı nükleer tıp uzmanı tarafından körlemesine çekildi. SPECT görüntüleme verileri semikantatif analizler ile değerlendirildi. Bir oranın formu

içindeki her bir alanın relatif perfüzyonun indeksine karar verilebilmesi için tüm beyin oran metodu kullanıldı.

### **Fonksiyonel, kognitif ve davranışsal alanları değerlendirmek için kullanılan nöropsikolojik testler**

Hastalara uygulanan testler tablo 3.1’de özetlenmiştir. Çalışmaya katılanlara sabah saatlerinde, sessiz bir odada, her kişiye aynı kişi tarafından, yaklaşık 45-60 dakika arasında süren nöropsikolojik testler uygulandı.

Tablo 3.1. Fonksiyonel, kognitif ve davranışsal alanları değerlendirmek için kullanılan nöropsikolojik testler

<b>Kognitif testler</b>	<b>Kognitif alan</b>	<b>Maximum skor</b>
Kısa Mental Durum Testi	Yönelim, dikkat, bellek, lisan, görsel uzaysal yetenek	30
İleri sayı menzili	Dikkat	5-7
Geri sayı menzili		4-5
Hesaplama	Aritmetik beceri	5
Soyutlama	Yürütücü fonksiyon	3
Praksi	Praksi	13
Sözel Akıcılık	Yürütücü fonksiyon	En az 20-22/ dakika
Kelime listesi belleği 1	Bellek	10
Kelime listesi belleği 2	Bellek	10
Kelime listesi belleği 3	Bellek	10
Boston Adlandırma Total		15
Sık frekanslılar	Lisan	5
Orta frekanslılar		5
Düşük frekanslılar		5
Anlama	Lisan	6
Konstrüksiyon yeteneği	Görsel –uzaysal yetenek	11
Kelime listesini hatırlama	Bellek	10
Kelime listesini tanıma	Bellek	10
Görsel bellek	Bellek	11
Saat çizme testi	Yürütücü fonksiyon, bellek, görsel –uzaysal yetenek	10
Frontal Değerlendirme Bataryası (FDB)	Yürütücü fonksiyonlar	18
<b>İşlevsellik için yapılan testler</b>		
Blessed Demans Skalası yetenek kaybı		8
Blessed Demans Skalası alışkanlık,		9
Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi		23
<b>Davranış testleri</b>		
Geriatrik Depresyon Skalası		4
<b>Klinik demans şiddet değerlendirme ölçeği</b>		
Clinical Dementia Rating Scala (CDR)		3

Klinik ve muayeneden sonra hastalara, Kısa Mental Durum Testi (KMDT) (83), ileri ve geri sayı menzili, hesaplama, soyutlama, praksi, sözel akıcılık testi, anlama, kelime listesi belleği 1, 2, 3, kelime listesini hatırlama, kelime listesini tanıma, konstrüksiyon yeteneği, görsel bellek (152), Boston adlandırma (153), Saat çizme testi (154) , FDB testi (155), Blessed Demans Skalası-yetenek kaybı, Blessed Demans Skalası-alışkanlık (156), Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi (157), Klinik Demans derecelendirme ölçeği (158) ve Geriatrik Depresyon Skalası (159) TAÇ veri tabanı programı kullanılarak uygulandı.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistikleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik bölümü tarafından yapılmıştır. Çalışmada elde edilen verilerde, SPSS for Windows 13.0 ve Sigma Stat 3.1 kullanıldı. Verilerin normallik varsayımları Shapira-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilere Paired Sample “t” test (eşleştirilmiş t testi) ve tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilere Wilcoxon “t” testi ve Kruskal Wallis kullanıldı. Bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method ve Tukey testinden yararlanılmış olup  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin, yaş, cinsiyet, eğitim süresi, el dominansı ve komorbid hastalıklarını gösteren demografik verileri tablo 4.1’de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş, cinsiyet, el dominansı, eğitim ve komorbid hastalıklar arasında fark yoktu. Takip sırasında ilaç alan ve almayan grupta bir hasta çalışmadan kendi isteği ile çıktı. İlaç alan gruptaki hasta 24. haftaya kadar, diğer hasta ise 12. haftaya kadar takip edildi. İlaç alan gruptaki bir hasta da çalışmanın sonunda demansa döndüğü için çalışma bitiminde hızla anti asetilkolinesteraz tedavisine başlandı.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri (\* Oneway Anova, \*\* Ki kare, \*\*\* Kruskal-Wallis )

	Grup 1(n=20)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)	P
Yaş	65 ± 8.04	66.3 ± 7.40	58.7 ± 6.30	P>0.05 *
El dominansı (sağ/sol)	20/0	9/1	9/1	P>0.05 **
Eğitim	5,00 (2,25-8,00)	5,00 (4,5-6,5)	8,0 (5,00-12,00)	P>0,05 ***
Cins (K/E)	10/10	7/3	5/5	P>0.05 **
Komorbid hastalıklar (var/yok)				
Diabetes Mellitus	4/16	1/9	1/9	P>0.05**
Hipertansiyon	12/8	7/3	3/7	
Guatr	2/18	1/9	1/9	
Hiperlipidemi	2/18	4/6	2/8	
Kalp hastalığı	1/19	2/8	1/9	

#### Grup 1 için nöropsikiyatrik verilerin haftalara göre seyri;

Tablo 4.2, memantin kullanan HKB’li grupta (grup 1) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimleri göstermektedir. Buna göre;

A-Geri sayı menzili (p=0,097), soyutlama (p=0,072), praksi (p=0,228), sözel akıcılık (p=0,852), kelime listesi belleği 3 (p=0,331) anlama (p=0,199), saat çizme testi (p=0,716), Blessed demans skalası alışkanlık (p= 0,769), ve enstrümental günlük yaşam aktivitesinde (p=0,255) çalışma süresi içinde anlamlı bir değişiklik görülmedi.

B-İleri sayı menzili (p=0,013), hesaplama (p=0,043), kelime listesi belleği 2 (p=0,042), Boston adlandırma orta frekans (p=0,042), konstrüksiyon yeteneği

( $p=0,005$ ) ve geriatrik depresyon skalasında ( $p=0,010$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ancak bu fark ölçülemeyecek kadar düşüktü.

- i. Hesaplamada, 6. haftadan itibaren başlayıp 24. ve 48. haftalarda giderek yükselen değerler elde edildi.
- ii. Kelime listesi belleği 2, 6. haftadan itibaren başlayıp, 24 ve 48. haftalarda da devam eden yükselme saptandı.
- iii. Konstruksiyon yeteneğinde, 6. haftadan itibaren bir düzelme eğilimi olup, 24 ve 48. haftaya kadar devam etti.
- iv. Geriatrik depresyon skalasında 6. haftada başlayan düzelme 48. haftaya kadar devam etmekteydi.

C-Blessed demans skalası-yetenek kaybında ( $p<0,001$ ), KMDT'de ( $p=0,007$ ), total Boston adlandırma ( $p<0,001$ ), Boston adlandırma düşük frekanslılarda ( $p<0,001$ ), kelime listesi belleği 1'de ( $p=0,003$ ), kelime listesini hatırlamada ( $p<0,001$ ), kelime listesini tanımada ( $p=0,002$ ) ve FDB'da ( $p=0,005$ ) istatistiksel olarak fark saptandı. Bu fark bu alanlarda iyileşmeye işaret ediyordu.

- i. Blessed demans skalası için farklılık 24. haftada başlıyor ve 48. haftaya kadar sürüyordu.
- ii. KMDT'de farklılık 24. haftadan başlayarak 48. haftaya kadar devam ediyordu.
- iii. Boston adlandırma total skorlarda 6. haftadan itibaren başlayan ve 24 ile 48. haftalarda anlamlılık gösteren bir iyileşme vardı. Boston adlandırma düşük frekanslı kelimelerde 0 ve 48 haftalar arasında anlamlı farklılık vardı. Bununla beraber iyileşme 6. haftadan itibaren görülüyordu.
- iv. Kelime listesi 1'deki iyileşme 6. haftada başlayarak 24. ve 48. haftada istatistiksel anlamlılık gösteriyordu.
- v. Kelime listesi hatırlama için iyileşme 6. haftada başlıyordu ve 12, 24 ve 48. haftalarda istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu.
- vi. Kelime listesi tanıma için iyileşme 6. haftada başlıyordu 12, 24. haftalarda başlangıç değerine göre anlamlı fark taşıyacak şekilde iyileşme gösteriyordu.
- vii. FDB benzerlikler testinde iyileşme 6. haftada başlayarak 24. ve 48.

haftada istatistiksel anlamlılık gösteriyordu.

Tablo 4.2 Memantin kullanan HKB'li grupta (grup 1) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimler (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks)

SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık	SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık
Blesed Demans Skalası-Yetenek Kaybı			0-24 hafta 0-48 hafta 6-48 haftalar arasında anlamlı fark vardı	Boston Adlandırma Orta Frekans			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
0.Hafta	1,00	1,00-1,50		0. Hafta	5,00	4,00-5,00	
6. Hafta	1,00	0,50-1,00		6. Hafta	5,00	4,50-5,00	
12.Hafta	1,00	0,50-1,00		12.Hafta	5,00	5,00-5,00	
24. Hafta	0,50	0,00-1,00		24.Hafta	5,00	5,00-5,00	
48. Hafta	0,00	0,00-0,50		48.Hafta	5,00	5,00-5,00	
P	P = <0,001			P	P = 0,042		
KMDT			0-48 haftalar arasında anlamlı fark var	Boston Adlandırma Düşük Frekans			0-48 hafta arasında anlamlı fark var
0. Hafta	28,00	26,00-29,00		0. Hafta	1,50	1,00-3,50	
6. Hafta	28,00	27,50-29,00		6. Hafta	2,50	1,00-4,00	
12.Hafta	28,00	28,00-28,00		12.Hafta	2,50	2,00-4,00	
24. Hafta	29,00	28,00-29,00		24.Hafta	3,00	2,00-4,00	
48. Hafta	29,00	28,25-30,00		48.Hafta	4,00	3,00-4,00	
P	P = 0,007			P	P = <0,001		
İleri sayı menzili			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Konstrüksiyon yeteneği			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
0. Hafta	5,00	4,00-5,00		0. Hafta	10,50	7,50-11,00	
6. Hafta	5,00	5,00-6,00		6. Hafta	11,00	9,50-11,00	
12.Hafta	5,00	5,00-5,00		12.Hafta	11,00	7,50-11,00	
24. Hafta	5,00	4,50-5,00		24. Hafta	11,00	9,50-11,00	
48. Hafta	5,00	4,25-6,00		48. Hafta	11,00	11,00-11,00	
P	P = 0,013			P	P = 0,005		
Hesaplama			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Kelime Listesini Hatırlama			0-12 hafta 0-24 hafta 0-48 hafta arasında anlamlı fark var
0. Hafta	3,50	1,00-5,00		0. Hafta	4,00	2,00-4,00	
6. Hafta	4,00	1,00-5,00		6. Hafta	5,00	3,50-6,00	
12.Hafta	4,50	2,00-5,00		12.Hafta	5,00	3,00-6,00	
24. Hafta	5,00	3,50-5,00		24. Hafta	5,50	4,00-7,00	
48 Hafta	5,00	4,00-5,00		48 Hafta	5,00	3,25-6,75	
P	P = 0,043			P	P = <0,001		



Tablo 4.2. (Devam). Memantin kullanan HKB'li grupta (grup 1) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimler (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks)

SKALA	Median	%25-75	Anlamlılık	SKALA	Median	%25-75	Anlamlılık
Kelime listesi belleği 1				Kelime Listesini Tanıma			
0. Hafta	3,500	2,500-4,50	0-24 hafta ile 0-48 haftalar arasında anlamlı fark var	0. Hafta	18,00	17,00-19,00	0-12 hafta ile 0-24 hafta arasında fark var
6. Hafta	4,000	3,000-5,00		6. Hafta	19,00	18,00-20,00	
12.Hafta	4,000	3,000-6,00		12.Hafta	20,00	19,00-20,00	
24. Hafta	5,00	4,00-6,00		24. Hafta	19,50	19,00-20,00	
48 Hafta	5,00	4,25-5,75		48 Hafta	19,00	18,00-20,00	
P	P = 0,003			P	P = 0,002		
Kelime listesi belleği 2				FDB			
0. Hafta	5,00	4,50-6,00	Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	0. Hafta	14,50	13,50-16,00	0-24 hafta 0-48 hafta arasında anlamlı fark var
6. Hafta	6,00	5,00-6,50		6. Hafta	16,00	15,00-16,50	
12.Hafta	5,50	5,00-7,00		12.Hafta	16,00	14,50-18,00	
24. Hafta	6,00	5,00-7,00		24. Hafta	16,00	15,00-17,00	
48 Hafta	6,00	5,25-6,75		48 Hafta	16,00	14,25-17,75	
P	P = 0,042			P	P = 0,005		
BostonAdlandırma total				Geriatrik depresyon skalası			
0. Hafta	11,00	10,00-13,00	0-24 hafta 0-48 hafta arasında anlamlı fark var	0. Hafta	1,00	0,00-2,00	Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
6. Hafta	12,50	11,00-14,00		6. Hafta	0,00	0,00-1,00	
12.Hafta	13,00	11,50-14,00		12.Hafta	0,00	0,00-1,50	
24. Hafta	13,00	12,50-14,00		24. Hafta	0,50	0,00-1,00	
48 Hafta	14,00	13,00-14,00		48 Hafta	0,00	0,00-1,00	
P	P = <0,001			P	P = 0,010		

### Grup 2 için nöropsikiyatrik verilerin haftalara göre seyri

Tablo 4.3, memantin kullanmayan HKB'li grupta (grup 2) haftalara göre nöropsikiyatrik değişimleri göstermektedir. Buna göre;

A- Blessed demans skalası yetenek kaybı (p=0,259), Blessed demans skalası alışkanlıkta (p=0,392), enstrümental günlük yaşam aktivitesinde (p=0,392), KMDT (p=0,772), ileri sayı menziline (p=0,549), geri sayı menziline (p=0,075), soyutlamada (p=0,392), prakside (p=1,000), sözel akıcılıkta (p=0,161), kelime listesi belleği 1'de (p=0,092), kelime listesi belleği 3'te (p=0,080), Boston adlandırma sık

( $p=0,066$ ), orta ( $p=0,053$ ) ve düşük frekanslılarda ( $p=0,187$ ), anlamada ( $p=1,000$ ), konstrüksiyon yeteneğinde ( $p=0,261$ ), saat çizme testinde ( $p=1,000$ ) ve FDB testlerinde ( $p=0,399$ ) başlangıçtan 24.haftaya kadar istatistiksel bir fark saptanmadı.

Tablo 4.3 İlaç almayan HKB'si olan grupta (grup 2) haftalara göre fark saptanan nöropsikolojik parametreler (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks)

SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık	SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık
Hesaplama			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Geriatrik Depresyon Skalası			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
0. Hafta	4,00	3,00-5,00		0. Hafta	1,00	0,00-4,00	
6. Hafta	4,00	4,00-5,00		6. Hafta	1,00	0,00-1,00	
12.Hafta	5,00	4,00-5,00		12.Hafta	0,50	0,00-1,00	
24. Hafta	5,0 0	4,00-5,00		24.Hafta	0,00	0,00-1,25	
P	P = 0,025			P	P = 0,012		
Kelime listesi belleği 2				Görsel Bellek			
0. Hafta	5,00	4,00-600	0-12 hafta 0-24 hafta arasında anlamlı fark var	0. Hafta	9,00	4,00-11,00	Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
6. Hafta	5,50	4,00-6,00		6. Hafta	11,00	8,00-11,00	
12.Hafta	6,50	6,00-7,00		12.Hafta	11,00	8,00-11,00	
24. Hafta	6,00	6,00-7,00		24.Hafta	11,00	10,00-11,00	
P	P = 0,005				P	P = 0,029	
Kelime Listesini Hatırlama				Kelime Listesini Tanıma			
0. Hafta	4,50	4,00-5,00	0-12 hafta 0-24 hafta arasında anlamlı fark var	0. Hafta	19,00	18,00-19,00	Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
6. Hafta	5,00	5,00-6,00		6. Hafta	19,00	19,00-20,00	
12.Hafta	6,00	6,00-7,00		12.Hafta	20,00	19,00-20,00	
24. Hafta	6,00	5,75-7,25		24. Hafta	20,00	19,75-20,00	
P	P = 0,002				P	P = 0,027	

B- Hesaplama ( $p=0,025$ ), kelime listesini tanıma ( $p=0,027$ ), görsel bellek ( $p=0,029$ ), geriyatrik depresyon skalasında da ( $p=0,012$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ancak bu fark ölçülemeyecek kadar düşüktü.

i. Hesaplama 12. haftadan itibaren başlayıp 24. haftaya kadar

yükselen değerler elde edildi.

- ii. Kelime listesini tanımada 12.haftadan itibaren artan, 24. haftaya kadar devam eden yükselme gözlemlendi.
- iii. Görsel bellekte 6. haftadan başlayıp 24. haftaya kadar devam eden düzelme vardı.
- iv. Geriyatrik depresyon skalasında 12. haftadan itibaren bir düzelme görüldü.

C- Kelime listesi belleği 2’de ( $p=0,005$ ) ve kelime listesini hatırlamada ( $p=0,002$ ) ise istatistiksel fark saptandı.

- i. Kelime listesi belleği 2’de, 6. haftadan başlayıp, 24. haftaya kadar süren bir düzelme izlendi.
- ii. Kelime listesi hatırlama için iyileşme 6. haftada başlıyordu 12 ve 24. haftalarda istatistiksel olarak anlamlılık gösteriyordu.

### **Grup 3 için nöropsikiyatrik verilerin haftalara göre seyri;**

Tablo 4.4, sağlıklı gönüllülerde (grup 3) haftalara göre nöropsikiyatrik parametrelerdeki değişimleri göstermektedir. Buna göre;

A- Blessed demans skalası yetenek kaybı ( $p=0,406$ ), Blessed demans skalası alışkanlıkta ( $p=0,406$ ), enstrümental günlük yaşam aktivitesinde ( $p=1,000$ ), ileri sayı menziline ( $p=0,159$ ), geri sayı menziline ( $p=0,349$ ), hesaplamada ( $p=0,874$ ), soyutlamada ( $p=0,558$ ), prakside ( $p=1,000$ ), sözel akıcılıkta ( $p=0,513$ ), kelime listesi belleği 1’de ( $p=0,066$ ), Boston adlandırma totalde ( $p=0,051$ ), Boston adlandırma sık frekanslılarda ( $p=0,406$ ), Boston adlandırma orta frekanslılarda ( $p=0,231$ ), anlamada ( $p=0,406$ ), konstrüksiyon yeteneğinde ( $p=0,478$ ), görsel bellekte ( $p=0,290$ ) ve saat çizme testinde ( $p=0,406$ ) istatistiksel olarak başlangıçtan 48.haftaya kadar fark saptanmadı.

B-) Kısa mental durum muayenesinde ( $p=0,015$ ), kelime listesi belleği 2’de ( $p=0,034$ ), kelime listesi belleği 3’te ( $p=0,027$ ), Boston adlandırma düşük frekanslılarda ( $p=0,044$ ) ve kelime listesini tanımada ( $p=0,015$ ) istatistiksel fark saptandı ancak bu fark ölçülemeyecek kadar düşüktü.

- i. Kısa mental durum muayenesinde 6. haftada başlayan, 48. haftaya kadar süren artma vardı.
- ii. Kelime listesi belleği 2’de 24. haftada başlayıp 48. haftaya kadar

devam eden artma vardı.

- iii. Kelime listesi belleği 3'te 6. haftada başlayıp 48. haftaya kadar devam eden artma vardı.

Tablo 4.4. Sağlıklı gönüllülerde (grup 3) haftalara göre nöropsikiyatrik parametrelerdeki değişimler (Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks)

SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık	SKALA	Median	%25- 75	Anlamlılık
KMDT			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Boston Adlandırma Düşük Frekans			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
0. Hafta	29,00	28,00-29,00		0. Hafta	3,50	2,00-4,00	
6. Hafta	30,00	29,00-30,00		6. Hafta	4,00	3,00-4,00	
12.Hafta	30,00	29,00-30,00		12.Hafta	4,00	400-4,00	
24.Hafta	30,00	29,00-30,00		24.Hafta	4,00	3,00-4,00	
48.Hafta	29,50	29,00-30,00		48.Hafta	4,00	4,00-4,00	
P	P = 0,015			P	P = 0,044		
Kelime listesi belleği 2			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Kelime Listesini Hatırlama			0-24 hafta arasında anlamlı fark var
0. Hafta	6,00	6,00-7,00		0. Hafta	5,50	5,00-7,00	
6. Hafta	6,00	6,00-7,00		6. Hafta	7,00	5,00-7,00	
12.Hafta	6,00	6,00-8,00		12.Hafta	6,500	6,00-8,00	
24.Hafta	7,00	7,00-8,00		24. Hafta	8,00	7,00-9,00	
48 Hafta	7,00	6,00-8,00		48 Hafta	7,00	7,00-9,00	
P	P = 0,034			P	P = 0,009		
Kelime listesi belleği 3			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil	Kelime Listesini Tanıma			Anlamlı fark var ama ölçülecek düzeyde değil
0. Hafta	7,50	7,00-800		0. Hafta	19,50	19,00-20,00	
6. Hafta	8,00	6,00-8,00		6. Hafta	20,00	20,00-20,00	
12.Hafta	8,00	7,00-9,00		12.Hafta	20,00	20,00-20,00	
24.Hafta	8,00	8,00-9,00		24. Hafta	20,00	20,00-20,00	
48.Hafta	8,00	8,00-9,00		48 Hafta	20,00	20,00-20,00	
P	P = 0,027			P	P = 0,015		
Geriatrik depresyon skalası			0-48 hafta arasında anlamlı fark var				
0. Hafta	1,00	1,00-2,00					
6. Hafta	1,00	0,00-1,00					
12.Hafta	1,00	0,00-1,00					
24. Hafta	0,50	0,00-1,00					
48 Hafta	0,00	0,00-1,00					
P	P = 0,003						

- iv. Boston adlandırma düşük frekanslılarda 6. haftadan itibaren başlayıp 48. haftaya kadar devam eden yükselen değerler elde edildi.
- v. Kelime listesini tanımada 6. haftadan itibaren başlayan, 48. haftaya kadar devam eden artma vardı.

C- Kelime listesini hatırlamada ( $p=0,009$ ) ve geriatrik depresyon skalasında ( $p= 0,003$ ) istatistiksel fark saptandı.

- i. Kelime listesini hatırlamada 6. haftadan başlayan düzelme 48. haftaya kadar devam ediyordu.
- ii. Geriatrik depresyon skalası 24. haftadan başlayıp 48. haftada istatistiksel olarak anlam kazanacak tarzda düzelen değerlere sahipti.

### **Grupların Karşılaştırılması:**

Olguların izlendiği haftalarda, nöropsikiyatrik testlerin gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı. Bu farklılıklar, tablo 4.5, tablo 4.6, tablo 4.7, tablo 4.8 ve tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.5'te başlangıç değerleri açısından gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri gösterilmektedir. Buna göre;

1. Grup 1 ve Grup 3 arasında başlangıç değerlerine göre, hesaplama, kelime listesi belleği 2 ve 3, kelime listesi hatırlama, kelime listesi tanıma, FDB ve CDR istatistiksel olarak farklılık gösteriyordu ve grup 1 daha kötü skora sahipti.
2. Grup 2 ve 3 arasında, kelime listesi 2 ve 3 değerlendirmelerinde istatistiksel fark saptandı, grup 2 daha kötü skora sahipti.
3. Grup 1 ve 2 arasında konstrüksiyon yeteneği grup 1'de daha bozuk olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak ölçülemiyordu.
4. Sözel akıcılık, Boston adlandırma total, Boston adlandırma düşük frekanslılarda ve görsel bellek testlerinin median değerlerine bakıldığında grup 1 ve grup 2, grup 3'e göre daha düşük skora sahipti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.5. Başlangıç değerleri açısından gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan

nöropsikolojik test parametreleri (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

\* Median değerlerde fark var ama istatistiksel olarak fark yok

\*\* İstatistiksel olarak fark ölçülemeyecek kadar düşük

0.HAFTA SKALA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P	Anlamlılık
	Median	%25-75	Median	%25-75	Median	%25-75		
Hesaplama	<b>3,50</b>	1,00-5,00	4,00	3,00-5,00	<b>5,00</b>	5,00-5,00	0,011	1 ile 3. grup arasında fark var
Sözel akıcılık	16,50	13,50-20,00	18,00	17,00-19,00	21,00	20,00-22,00	0,076*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kelime listesi belleği 2	<b>5,00</b>	4,50-6,00	<b>5,00</b>	4,00-6,00	<b>6,00</b>	6,00-7,00	0,007	2 ile 3, 1 ile 3 arasında fark var
Kelime listesi belleği 3	<b>6,00</b>	6,00-7,00	<b>6,00</b>	5,00-7,00	<b>7,50</b>	7,00-8,00	0,006	1 ile 3 2 ile 3 arasında fark var
Kısaltılmış Boston Adlandırma Total	11,00	10,00-13,00	12,00	11,00-12,00	13,50	12,00-14,00	0,160*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kısaltılmış Boston Adlandırma Düşük Frekans	1,50	1,00-3,50	2,00	2,00-3,00	3,50	2,00-4,00	0,141*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Konstriksiyon Yeteneği	10,50	7,50-11,00	11,00	11,00-11,00	11,00	11,00-11,00	0,046**	1 ile 2 arasında fark var ama istatistiksel olarak ölçülemiyor
Kelime Listesini Hatırlama	<b>4,00</b>	2,00-4,00	4,50	4,00-5,00	<b>5,50</b>	5,00-7,00	<0,001	1 ile 3 arasında fark var
Kelime Listesini Tanıma	<b>18,00</b>	17,00-19,00	19,00	18,00-19,00	<b>19,50</b>	19,00-20,00	0,0005	1 ile 3 arasında fark var
Görsel Bellek	8,50	6,00-11,00	9,00	4,00-11,00	11,00	8,00-11,00	0,309*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
FDB	<b>14,50</b>	13,50-16,00	17,00	16,00-18,00	<b>17,00</b>	17,00-18,00	0,004	1-3 arasında fark var
CDR	<b>0,50</b>	0,50-0,50	0,50	0,50-0,50	<b>0,00</b>	0,00-0,00	<0,001	1 ile 3 arasında fark var

Tablo 4.6'da altıncı haftada gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Altıncı haftada nöropsikolojik testlerde gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıklar (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

\* Median değerlerde fark var ama istatistiksel olarak fark yok

\*\* İstatistiksel olarak fark ölçülemeyecek kadar düşük

6 HAFTA SKALA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P	Anlamlılık
	Median	%25-75	Median	%25-75	Median	%25-75		
KMDT	28,00	27,50-29,00	28,50	28,00-29,00	30,00	29,0-30,00	0,009*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Hesaplama	4,00	1,00-5,00	4,00	4,00-5,00	5,00	5,00-5,00	0,035**	1 ile 3 arasında fark var ama ölçülemiyor
Sözel Akıcılık	18,50	17,00-20,00	18,00	16,00-20,00	20,50	20,00-22,00	0,056*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kısaltılmış Boston Adlandırma Total	12,50	11,00-14,00	13,00	12,00-13,00	14,00	13,00-14,00	0,091*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kısaltılmış Boston Adlandırma Düşük Frekans	2,50	1,00-4,00	3,00	2,00-3,00	4,00	3,00-4,00	0,089*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kelime Listesini Hatırlama	5,00	3,50-6,00	5,00	5,00-6,00	7,00	5,00-7,00	0,058*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kelime Listesini Tanıma	19,00	18,00-20,00	19,00	19,00-20,00	20,00	20,00-20,00	0,032**	1 ile 3 arasında fark var ama ölçülemiyor
FDB	<b>16,00</b>	15,00-16,50	17,00	17,00-18,00	<b>18,00</b>	18,00-18,00	<0,001	1 ile 3 arasında fark var
CDR	<b>0,50</b>	0,50-0,50	<b>0,50</b>	0,50-0,50	<b>0,00</b>	0,00-0,00	<0,001	1 ile 3 2 ile 3 arasında fark var

Buna göre;

1. Grup 1 ve Grup 3 arasında 6. haftada hesaplama ve kelime listesi tanıma değerleri istatistiksel olarak ölçülemeyen farklılığa sahipti. Buna karşın Grup 1 değerleri başlangıç değerine göre yükselmiş bulundu. FDB değerleri başlangıca göre artmış olmakla beraber, istatistiksel olarak hala kötü, diğer gruba göre daha düşüktü. CDR için başlangıçtaki istatistiksel fark korunuyordu.

2. Grup 2 ve 3 arasında, CDR değerleri açısından istatistiksel anlamlılık vardı ve grup 2 değerleri daha kötü idi.
3. KMDT, sözel akıcılık, Boston adlandırma total, Boston adlandırma düşük frekanslılarda, kelime listesini hatırlama testlerinin median değerlerine bakıldığında grup 1 ve grup 2, grup 3'e göre daha düşük skorlar göstermekteydi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.7'de onikinci haftada gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Onikinci haftada nöropsikolojik testlerin gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıkları (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)

\* Median değerlerde fark var ama istatistiksel olarak fark yok

\*\* İstatistiksel olarak fark ölçülemeyecek kadar düşük

12. HAFTA SKALA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P	Anlamlılık
	Median	%25-75	Median	%25-75	Median	%25-75		
KMDT	<b>28,00</b>	28,00-28,00	28,50	28,00-30,00	<b>30,00</b>	29,00-30,00	0,002	1 ile 3 arasında fark var
Sözel akıcılık	17,00	14,00-20,00	17,50	15,00-19,00	22,50	20,00-23,50	0,008*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
Kelime listesi belleği 3	<b>6,00</b>	6,00-7,50	7,00	7,00-8,00	<b>8,00</b>	7,00-9,00	0,029	1 ile 3 arasında fark var
Kısaltılmış Boston Adlandırma Total	13,00	11,50-14,00	13,00	12,00-14,00	14,00	14,00-14,00	0,045**	1 ile 3 arasında fark var ama ölçülemiyor
Kısaltılmış Boston Adlandırma Düşük Frekans	<b>2,50</b>	2,00-4,00	3,00	2,00-4,00	<b>4,00</b>	4,00-4,00	0,035	1 ile 3 arasında fark var
Kelime Listesini Hatırlama	<b>5,00</b>	3,00-6,00	6,00	6,00-7,00	<b>6,50</b>	6,00-8,00	0,009	1 ile 3 arasında fark var
FDB	16,00	14,50-18,00	17,00	16,00-17,00	17,50	17,00-18,00	0,119*	İstatistiksel olarak anlamlı değil
CDR	<b>0,50</b>	0,50-0,50	<b>0,50</b>	0,50-0,50	<b>0,00</b>	0,00-0,00	<0,001	1 ile 3 2 ile 3 arasında fark var

Buna göre;



1. Grup 1 ve Grup 3 arasında KMDT, kelime listesi belleği 3, kelime listesi hatırlama, Boston adlandırma düşük frekans ve CDR açısından istatistiksel olarak farklılık saptandı. Buna göre grup 1 daha kötü skora sahipti.
2. Grup 2 ve 3 arasında sadece CDR değerleri anlamlı farklılık gösteriyordu ve grup 2 daha kötü idi.
3. Sözel akıcılık, FDB testlerinin median değerlerine bakıldığında grup 1 ve grup 2’de, grup 3’e göre daha kötüydü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.8’de yirmidördüncü haftada gruplar (1, 2, 3) arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Yirmidördüncü haftada nöropsikolojik testlerin gruplar (1, 2, 3) arasındaki farklılıkları (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)  
\*\* İstatistiksel olarak fark ölçülemeyecek kadar düşük

24 HAFTA SKALA	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P	Anlamlılık
	Median	%25-75	Median	%25-75	Median	%25-75		
KMDT	<b>29,00</b>	28,00-29,00	<b>29,00</b>	27,50-29,00	<b>30,00</b>	29,00-30,00	0,003	1 ile 3 2 ile 3 arasında fark var
Geri sayı menzili	3,00	3,00-3,50	4,00	4,00-3,00	4,00	3,00-5,00	0,027**	1 ile 3 arasında fark var ama ölçülemiyor
Sözel akıcılık	18,00	16,00-20,00	<b>15,00</b>	14,00-19,25	<b>21,00</b>	19,00-25,00	0,013	2 ile 3 arasında fark var
Kelime listesi belleği 2	<b>6,00</b>	5,00-7,00	6,00	6,00-7,00	<b>7,00</b>	7,00-8,00	0,020	1 ile 3 arasında fark var
Kelime listesi belleği 3	<b>7,00</b>	5,00-7,00	7,00	6,75-8,00	<b>8,00</b>	8,00-9,00	0,004	1 ile 3 arasında fark var
Kelime Listesini Hatırlama	<b>5,50</b>	4,00-7,00	6,00	5,75-7,25	<b>8,00</b>	7,00-9,00	0,013	1 ile 3 arasında fark var
Kelime Listesini Tanıma	19,50	19,00-20,00	20,00	19,75-20,00	20,00	20,00-20,00	0,016**	1 ile 3 arasında fark var ama ölçülemiyor
FDB	<b>16,00</b>	15,00-17,00	16,00	15,75-17,25	<b>18,00</b>	17,00-18,00	0,011	1 ile 3 arasında fark var
CDR	<b>0,50</b>	0,50-0,50	0,50	0,50-0,50	<b>0,00</b>	0,00-0,00	<0,001	1 ile 3 arasında fark var

Buna göre;

1. Grup 1 ve Grup 3 arasında KMDT’de 12. haftaya göre artmış olmakla beraber hala istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kelime listesi belleği 2 ve 3, kelime listesini hatırlama ve FDB’da başlangıç değerlerine göre daha iyi bir eğilim gösteren istatistiksel anlamlılık saptandı. CDR’deki farklılık başlangıçtan beri aynıydı.
2. Grup 2 ve 3 arasında, sözel akıcılıkta istatistiksel fark saptandı. Bu fark grup 2’de başlangıç değerlerine göre daha kötüydü.

Tablo 4.9’de kırksekizinci haftada 1.grup ile 3. grup arasında fark saptanan nöropsikolojik test parametreleri görülmektedir. Buna göre;

Kırksekizinci haftada da grup 1 ve 3 arasındaki değerlere bakıldığında, sözel akıcılıkta, kelime listesi belleği 3’de, kelime listesini hatırlamada ve FDB’da istatistiksel olarak anlamlılık vardı.

Tablo 4.9. Kırksekizinci haftada 1.grup ile 3. grup arasında fark saptanan nöropsikolojik parametreler (Mann-Whitney Test)

48. hafta	Grup 1		Grup 3		P
	Median	%25-75	Median	%25-75	
Sözel akıcılık	18.00	15.00-20.00	23.00	19.00-24.00	0,002
Kelime Listesi belleği 3	6.00	6.00-7.00	8.00	7.75-9.00	0,001
Kelime Listesini Hatırlama	5.00	3.00-7.00	7.00	6.75-9.00	0,005
Kelime listesini Tanıma	19.00	18.00-20.00	19.00	18.00-20.00	0,005
FDB	16.00	14.00-18.00	18.00	17.00-18.00	0,008

Tablo 4.10’da memantin kullanan HKB’si olan grupta (grup 1) serebral SPECT değerleri gösterilmektedir. Buna göre; memantin kullanan HKB’si olan grupta çalışma başlangıcında ve yaklaşık 48. haftada çekilen SPECT’te sağ inferior parietal kortekste ( $p=0,006$ ) ve sağ inferior temporal kortekste ( $p=0,031$ ) istatistiksel fark saptandı. Bu fark bu bölgelerde yaklaşık 48. hafta sonrasında perfüzyonda artma şeklindeydi

Tablo 4.10. Memantin kullanan HKB'si olan grupta (grup 1 ) serebral SPECT değerleri (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Alanlar	ÖNCE		SONRA		P
	Median	(%25-75)	Median	(%25-75)	
Superior frontal korteks					
Sağ	2,68	(1,68-2,87)	2,74	(2,56-2,96)	0,107
Sol	2,49	(1,66-3,03)	2,78	(2,53-2,93)	0,286
Medial frontal korteks					
Sağ	2,67	(1,55-2,93)	2,89	(2,67-3,13)	0,25
Sol	2,71	(1,54-3,10)	2,83	(2,68-2,98)	0,133
Inferior frontal korteks					
Sağ	2,56	(1,39-2,73)	2,68	(2,46-2,95)	0,16
Sol	2,43	(1,39-2,83)	2,67	(2,55-2,87)	0,64
Superior parietal korteks					
Sağ	2,46	(1,40-2,67)	2,62	(2,45-2,87)	0,58
Sol	2,40	(1,39-2,75)	2,73	(2,19-2,90)	0,23
Inferior parietal korteks					
Sağ	2,36	(1,40-2,72)	2,59	(2,44-2,72)	<b>0,006</b>
Sol	2,33	(1,28-2,58)	2,61	(2,29-2,69)	0,142
Superior temporal korteks					
Sağ	2,57	(1,52-2,80)	2,69	(2,45-2,88)	0,142
Sol	2,50	(1,35-2,79)	2,66	(2,46-2,72)	0,324
Inferior temporal korteks					
Sağ	2,67	(1,55-2,90)	2,82	(2,47-2,93)	<b>0,031</b>
Sol	2,47	(1,54-2,84)	2,62	(2,36-2,80)	0,387
Oksipital korteks					
Sağ	2,51	(1,40-2,69)	2,58	(2,33-2,87)	0,58
Sol	2,34	(1,57-2,73)	2,57	(2,36-3,02)	0,70
Talamus					
Sağ	2,41	(1,43-2,67)	2,49	(2,31-2,57)	0,952
Sol	2,21	(1,36-2,61)	2,45	(2,24-2,57)	0,277
Serebellar					
Sağ	3,04	(1,94-3,54)	3,39	(2,91-3,77)	0,091
Sol	3,02	(1,92-3,69)	3,29	(3,07-3,69)	0,107

İlaç almayan HKB'si olan grupta ve gönüllü sağlıklı grupta çalışma başlangıcında ve yaklaşık 24-48 hafta sonrasında çekilen serebral SPECT'te perfüzyonda bölgesel herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0,005$ ).

## 5. TARTIŞMA

Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 25-30 yıl içinde sağlık alanındaki ve sosyal alanlardaki iyileşmeye paralel olarak yaşam süresi uzamış, bu da tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasına neden olmuştur. Yaşlı nüfusun artmasıyla beraber, başta demans olmak üzere yaşlılığa özgü bazı hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (160). HKB, normal yaşlanma ile demans arasındaki grubu ifade etmek için kullanılmıştır ve 65 yaş üzeri nüfusta prevalansı yaklaşık %17'dir (161).

Normal popülasyonda demansa dönüşüm riski %1-2 iken, HKB'de demansa dönüşüm riski yılda %10-15 kadar yüksek oranda olduğu için bu kişilerin klinik takibi ve tedavisi önemlidir (3). Ancak hafif kognitif bozuklukta farmakolojik tedavinin etkinliği hala tartışmalıdır. Bugüne kadar HKB için denenen tedavilerin çoğunu asetilkolin esteraz inhibitörleri oluşturmuş olup bunlar sadece kolinerjik hipoteze yönelik uygulamalardır (71, 162, 163). Oysa AH histopatogenezinde en az kolinerjik hipotez kadar kabul gören diğer bir görüş, beynin ana uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın aşırı etkisi ile ilgili olan glutaminerjik hipotezdir (164, 165). Glutamaterjik nörotransmisyonun toksik etkisinin hastalığın çok erken dönemlerinde var olduğu bilgisi modulator tedavileri güncel hale getirmiştir. Memantin, NMDA reseptörleri için parsiyel antagonist etki yapan ilaçtır. Hayvan çalışmalarında NMDA reseptörler üzerine etkili parsiyel etkili antagonistlerin glutamatın zararlı etkisine karşı nöronları koruyabileceği gösterilmiştir. Ancak henüz bunu doğrulayan insan çalışması yoktur (166, 167).

Memantinin güncel kullanımı hafif-orta-ağır dereceli AH ve hafif-orta vasküler demans hastalarındaki kognitif ve davranış bozukluklarına yöneliktir (128, 166-168). Ancak nöronal hasarın, hastalığın klinik öncesi dönemde başladığı bilgisi nöron koruyucu tedavilerin çok erken dönemlerden itibaren kullanılması gerektiği düşüncesini uyandırabilir. Bu çalışmanın amacı da memantinin nöron koruyucu etkinliğini hastalığın en erken döneminde gösterebilmektir. HKB'de memantin kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir (7).

Bu çalışmanın tasarımı hafif kognitif bozukluk tanısı konulan 30 hastadan, 20'sine memantin tedavisi başlamak ve takiplerdeki değişimlerini birbirleri ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmak şeklinde yapılmıştır. Takip materyalleri kognitif

ölçekler ve SPECT değişimleridir. Takipler 24 ile 48 hafta arasında değişmiştir.

HKB hastalarının büyük çoğunluğunda dikkat, mental hız ve semantik bellekle ilgili olmak üzere başka silik kognitif kusurlar olduğu gösterilmiştir. Örneğin Bozoki ve arkadaşları kendi hastalarından aldıkları örnekleme belleğin yanı sıra dikkat, kelime geri çağırma, görsel uzaysal görevler ya da akıcılıkla ilgili bozuklukları da bildirmişlerdir. Biz başlangıçta HKB hastalarımızda, hesaplama, kelime listesi belleği, kelime listesini hatırlama ve tanıma, FDB testlerinde bozulma saptadık. CDR de benzer olarak sağlıklı bireylere göre kötüydü.

İlaç alan grupta tedavi süresi içinde en belirgin düzelme, bir fonksiyonel değerlendirme ölçeği olarak kullanılan Blessed demans skalası-yetenek kaybı ölçeğinde, global kognitif bozulmayı gösteren KMDT'de, lisanı değerlendiren Boston adlandırma total-düşük frekanslılarda ve yürütücü fonksiyonları değerlendiren FDB ölçeğinde görüldü. Düzelmeler ilaç başladıktan sonraki 6. ve 24. haftalarda belirgindi. Bunu destekleyen çalışmalar çok olmamakla beraber, daha çok Alzheimer ve vasküler demans çalışmaları mevcuttur. Orta ve ileri AH'li hastalarda memantin etkinliği ile ilgili olarak, 28. haftada CIBIC-Plus ile ölçülen global klinik etki değişiminde ve günlük yaşam aktivitelerinde 20 mg/gün memantin ile istatistiksel olarak anlamlı etki bildirilmiştir (128). Hafif ile orta dereceli AH'de memantin etkinlik ve güvenilirliğini plasebo ile karşılaştıran diğer bir çalışmada kognisyon, global durum ve davranış üzerinde plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi sonuçlar saptanmıştır (168). Orta ile ağır AH'lilerin katıldığı üç tane altı aylık çalışmanın ikisi memantin az da olsa faydalı etkisi olduğunu göstermiş, toplanan veriler 6. ayda kognisyon, günlük yaşam aktiviteleri ve davranış üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada ise hafif ile orta dereceli vasküler demansa yönelik 6 aylık çalışmaların verilerinin toplanması sonucunda memantin kognisyon ve davranış üzerinde küçük bir faydalı etkiye sahip olduğu gösterilmiş fakat bu etki klinik global ölçümler ile desteklenmemiştir (166).

Salloway ve arkadaşları, 270 amnestik HKB hastasında donepezilin kognitif bozukluktaki etkinliğini plasebo ile karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Gecikmiş hatırlama gibi birincil etkinlik ölçütlerinde anlamlı fark tespit edilememesine karşın, 24 haftalık tedavi sonrasında AH değerlendirme ölçeğinin kognitif maddeleri (ADAS-cog), dikkat testleri ve psikomotor hız, hasta genel değerlendirme skorları

gibi ikincil ölçütlerde donepezilin olumlu etkileri gözlenmiştir. Bu nedenle donepezil tedavisi, etkinliğinin birincil ölçütü olan saf bellek testlerini etkileyecek kadar güçlü olmasa da, dikkat, konsantrasyon ve psikomotor hız üzerinde olumlu etkilere sahip olarak nitelendirilmiştir (169). Sekiz mg/gün'lük dozun üzerindeki galantamin tedavisinin uygulandığı bir çalışmada ise global derecelendirme skalalarında iyileşme, galantamin tedavisinin ayrıca tüm doz seviyelerinde 6 haftadan sonra ADAS-cog skorunda anlamlı azalmaya neden olduğu saptanmıştır (170).

HKB hastalarında donepezil ile yapılan diğer bir çalışmada, donepezil gubunda 24.haftada lojikal bellekte iyileşme saptanmıştır (171).

Çalışmamızda takip süresi boyunca 48. haftada özellikle ilaç alan grupta kelime listesi belleği, kelime listesini hatırlama, tanıma, sözel akıcılık ve FDB için olan farklılık düzelenek devam etti, hesaplamada ise başlangıçtaki sağlıklı bireylere göre olan farklılık ortadan kalktı. Benzer düzelen global değerlendirme ölçeği olan KMDT'de de saptandı. Çalışmanın sonu olan 48. haftada skor artmıştı.

İlaç almayan HKB'si olan grupta ise global kognitif ve fonksiyonel ölçeklerde hiçbir değişiklik gözlenmedi. Buna karşın bellek testlerinde iyileşme gözlendi. Yürütücü fonksiyonların ise bu iyileşmeye eşlik etmediği hatta kötüleştiği yönünde bulgularla karşılaşıldı. HKB'de hafıza ile birlikte kognitif fonksiyonlardan yürütücü fonksiyonların azalmasının AH için bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (35). Bizim çalışmamızda özellikle ilaç almayan HKB grubunda yürütücü fonksiyonlarda kötüleşme saptanması ilerde bu kişilerde AH gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Bu grubun daha uzun süreli takibi gerekmektedir.

Diğer gruplara benzer şekilde, gönüllü sağlıklı bireyler de tekrarlayan testlerde iyi bir bellek performansı sergilediler. Bu sonuç ilginç değildi. Sağlıklı bireylerde aynı kişilerin uyguladığı aynı test materyallerine bir alışkanlık saptanabilir. Bizim bulgularımız dahilinde her üç grup içinde düzelen bellek performansı testlerin katılımcılar tarafından öğrenilmiş olabilmeleriyle açıklanabilir.

Fonksiyonel nörogörüntüleme işlemleri demans tanısını koymada HKB'den demansa ilerlemeyi öngörme ve bu ilerlemeyi izlemede önemlidir (172-175). Özellikle parieto-temporal, frontal ve posterior singulat korteksteki azalmış glukoz metabolizması AH için tipik bir bulgu olabilir. HKB bireylerinde normal bireylerle karşılaştırıldığında bu bölgelerde hipoperfüzyon saptanmıştır (176-178). HKB'li

bireylerde 2 yıllık uzunlamasına yapılan bir SPECT çalışmasında hipokampal-amigdaloid kompleks, arka singulat, ön talamus ve ön singulatin kaudal kısmındaki başlangıç bulguları AH'ye ilerleyenlerin %78'inde demansa ilerlemeyi öngörmüştür (175, 179) .

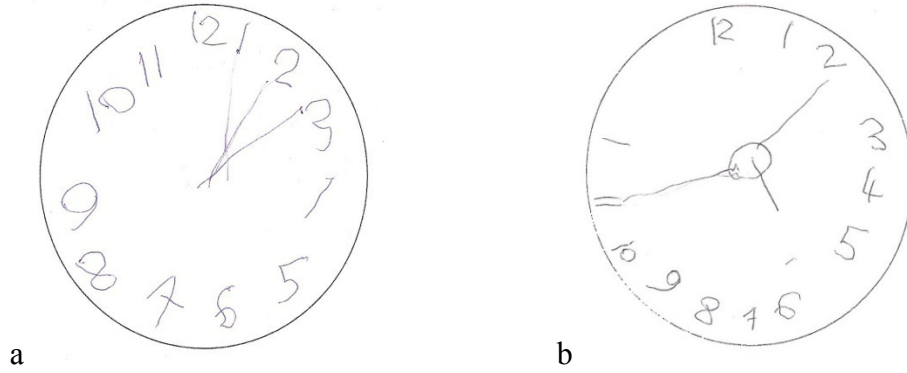
Bizim çalışmamızda ilaç başlanmadan önce ve çalışma sonrasında 48 haftada çekilen serebral SPECT'te ilaç alan grupta sağ inferior parietal ve sağ inferior temporal bölgede hiperperfüzyon saptandı. İlaç almayan grupta ve sağlıklı grupta çalışma öncesi ve sonrası çekilen serebral SPECT'te herhangi bir fark saptanmadı. NMDA reseptör antagonistlerinin serebral kan akımı üzerine iyileştirici etkileri deneysel iskemi modellerinde gösterilmiştir (180, 181). Diğer fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise kısıtlı örnekler vardır. Memantin nörögörüntüleme üzerine etkinliğini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada da memantin alan grupta glukoz metabolizmasındaki azalma plaseboya göre daha azdı. Bu da fonksiyonel ve nöroprotektif etkiyi destekliyordu. Ayrıca AH'de kolinerjik ajanlar özellikle hipokampusu etkilerken, memantin tüm beyin bölgelerini etkiliyordu (182) .

Donepezil başlanan AH hastalarında serebral SPECT çalışmasında dikkat ve hatırlamayı etkileyen posterior-parietal alanda perfüzyonun arttığı gösterilmiştir (183).

Fonksiyonel MR ile yapılan diğer bir çalışmada donepezil alan AH hastalarında ventrolateral prefrontal kortekste aktivasyonda artma saptanırken, plasebo grubunda dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyonda azalma gösterilmiştir (184).

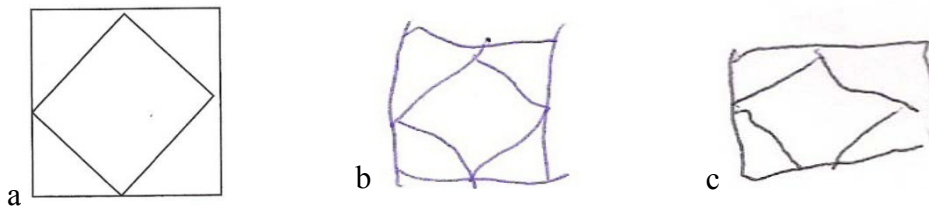
Bizim çalışmamızda ilaç alan grupta bir kişi 48. haftada demansa dönüştü. Eğitimsiz olan hastanın çalışma başlangıcındaki KMDT skoru 28 idi. Özellikle kognitif alanlardan bellek (kelime listesini hatırlama 6/10, kelime listesini tanıma 18/20, görsel bellek 5/11), görsel-uzaysal yetenek (konstriksiyon yeteneği 8/11), ve yürütücü fonksiyonlarda (saat çizme testi 8/10, FDB testinde 14/18) hafif düzeyde bozukluk vardı, geriatrik depresyon skalası 2 olan hastaya memantin 10 mg günde iki kez ve selektif seratonin geri alım inhibitörü başlandı. Hastanın 48. haftadaki değerlendirilmesinde KMDT skorunun 21'e düştüğü, bellek testlerinde (kelime listesini hatırlaması 0/10, kelime listesini tanıma 16/20, görsel bellek 2/11), görsel-uzaysal yetenekte (konstrüksiyon yeteneği 7/11), yürütücü fonksiyonlarda (saat

çizme testi 5/10, FDB testi 14/18) belirgin bozulma gözlendi ve hastanın tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitör tedavisine geçildi. Hastamızın çalışma başlangıcında ve sonrasındaki saat çizme testi şekil 5.1'de ve şekil kopyalaması şekil 5.2'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1. a) Başlangıçta hastanın saat çizme testi b) 48 hafta sonra hastanın saat çizme testi

Herhangi bir zaman dezoryantasyonu veya saat çizmede hafif bir bozukluğu olan HKB'li bireylerin AH'ye ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu bir çalışmada belirtilmiştir (185).



Şekil 5.2. a) Kopyalanması istenen şekil b) Başlangıçta hastanın çizdiği şekil c) 48 hafta sonra hastanın çizdiği şekil

Çalışmamızda ilaç alan grupta iki kişide sadece sersemlik şeklinde yan etki gözlendi, bunun dışında başka bir yan etki gözlenmedi.

Çalışmamız, üç farklı grubun birbiri ile karşılaştırıldığı bir zamana bağlı gözlem çalışması olmasına karşın belirgin sınırlayıcılıkları vardı. Çalışmaya katılan olgu sayısı daha arttırılabilirdi. Ancak HKB için görülme ve yakalanma sıklığının



düşük olması bu süre içinde bizim de yeterli sayıya ulaşamamamıza neden oldu. Diğer taraftan etkinliğin daha iyi gözlenmesi için daha uzun süreli bir çalışma tasarımı gereklidir. Ayrıca farklı nöropsikiyatrik incelemeler ve çoklu görüntüleme modaliteleri de çalışılmalıdır.

HKB homojen bir klinik sendrom olmadığı için hala spesifik bir tedaviye başlayıp başlamamak tartışmalıdır. Ancak bu çalışma memantinin başlangıç tedavisinde yer alabilirliğini göstermek açısından önemlidir. Gelecek çalışmalarla birlikte bu çalışma ile, HKB'de memantin tedavi klavuzlarına girebilir.

## 6. SONUÇLAR

HKB'li 30 hastanın alındığı, memantinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışma sonucunda;

1. HKB tanısı konan hastalarda, özellikle bellek (kelime listesi belleği, kelime listesini hatırlama ve tanıma), yürütücü fonksiyon (FDB testinde) ve hesaplamada bozukluk saptandı.
2. İlaç alan grupta en belirgin düzelme;
  - Fonksiyonel değerlendirme ölçeğinden biri olan Blessed demans skalası-yetenek kaybı ölçeğinde
  - Global kognitif bozulmayı gösteren KMDT'de
  - Lisansı değerlendiren Boston adlandırma total ve düşük frekanslılarda
  - Yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği FDB testinde saptandı.
3. İlaç almayan HKB grubunda yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği testlerden sözel akıcılık testinde kötüleşme gözlemlendi.
4. İlaç alan grupta çalışma öncesi ve sonrası çekilen serebral SPECT'te sağ inferior parietal ve sağ inferior temporal bölgede hiperperfüzyon saptandı.
5. İlaç alan grupta bir kişide 48. haftada demansa dönüşüm oldu ve ilaç alan grupta sadece iki kişide sersemlik şeklinde yan etki gözlemlendi.

### KAYNAKLAR

1. Golomb J, Kluger A, Garrard P, et al. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Limited 2001.p.1-64.
2. By Ronald C, Petersen and Selamawit Negash. Mild cognitive impairment: An overview. CNS Spectrum 2008;13(1): 45-53.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment. Continuum. Dementia 2004;10: 9-28.
4. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. Archives Neurology 2001;58: 397-405.
5. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2006;77: 429-438.
6. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. Lancet Neurology 2003;2: 539-47.
7. Fellgiebel A. Alzheimer drugs for mild cognitive impairment. Neuropsychiatry 2007;21(3): 230-3.
8. Elaine R.Peskind, Steven G.Potkin, Nunzio Pomara, Brian R.Ott, Stephan M. Graham, Jason T. Olin, Scott McDonald for the memantine MEM-MD-10 Study Group. Memantine Treatment in mild to moderate Alzheimer Disease: A 24-Week Randomized, Controlled Trial. American Journal Geriatry Psychiatry 2006;14: 704-715.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Komken E, Tangelos EG. Aging, memory and mild cognitive impairment. International Psychogeriatrics 1997;9 Supplement 1: 65-9.
10. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV. Current concepts in mild cognitive impairment. Archives Neurology 2001;58(12): 1985-92.
11. M.bakar.Hafif kognitif bozukluk. Demans dergisi 2002; 2: 97-104.
12. Buse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity.

- Psychological Medicine 2003;33 (6): 1029-38.
13. Dawe B, Procter A, Philpot M. Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia: a review. *International Journal of Geriatric psychiatry* 1992;7: 473- 479.
  14. Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Archives Neurology* 2005;62 (11): 1739-46.
  15. Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, Bianchi F, Dell'Agnello G, Ghicopulos I, Siciliano G, Murri L. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurology Scandinavica* 2005;12(2): 65-71.
  16. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56: 1133–1142.
  17. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Archives Neurology* 2000;57: 675-680.
  18. Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N. Mild cognitive impairment: an operation rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatrics Cognitive Disorders* 2005;19: 383-389.
  19. Flicker C, Ferris S, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia *Neurology*. 1991; 41: 1006–1009.
  20. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y, Eby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian study on health and aging. *Archives Neurology* 1995;52: 612–619.
  21. Artero S, Touchon J, Ritchie K . Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;16 (11): 1092-7.

22. Petersen RC, Bennett D. Mild cognitive impairment: Is it Alzheimer disease or not? *Journal Alzheimer Disease* 2005;7: 241-245.
23. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA 75 + Mild cognitive Impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurology Scandinavica* 2003;108 (2) : 71-81.
24. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Archives Neurology* 2003;60: 1385–1389.
25. Soininen H. Cardiovascular factors and risk for MCI and AD-population based studies. *Neurobiology Aging* 2004; 25: 23.
26. Kral VA. Senescent forgetfulness. Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal* 1962;86: 257-260.
27. Crook T, Bartus RT, Ferris SH. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental neuropsychology* 1986;4: 261-276.
28. Yaluğ I, Alemdar M. Hafif bilişsel bozukluk. *Pskiyatri* 2006;8(2): 108-114
29. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63: 115–121.
30. Aggarwal NT, Wilson RS, Bienias JL, Berry-Kravis E, Bennett DA (). The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005;11(1): 3-7.
31. Xu G, Meyer JS, Huang Y, Chen G, Chowdhury M, Quach M. Cross-cultural comparison of mild cognitive impairment between China and USA. *Current Alzheimer Research* 2004;1(1): 55-61.
32. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives Neurology* 1999;56: 303–308.

33. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-1796.
34. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, Dekosky ST, Ganguli M. Patterns of decline in pre-symptomatic Alzheimer's Disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry* 2001;58: 853–858.
35. Lopez OL, Becker JT, Jagoust WJ. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77: 159-165.
36. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A. Cognitive processes in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998;121: 135–141.
37. Jacobs DM, Sano M, Dooneif G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45: 317–324.
38. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46: 661–665.
39. Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Comprehensive Psychiatry* 2000;41: 61–65.
40. Wahlund L-O, Pihlstrand E, Eriksson Jonhagen M. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurology Scandinavica* 2003; 107 (Supplement 179): 21–24.
41. Yahya karaman, Hafif kognitif bozukluk erken Alzheimer hastalığı mıdır? *Turkish Journal of Geriatrics* 2006; 9 (4): 240-249.
42. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase* 2005;11(1): 65-71.
43. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *The journal of the American*

- Medical Association 2002;288: 1475-83.
44. Artero S, Tierney MC, Touchon J ve ark. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;107(5): 390-393.
  45. Morris JC, Cummings J. Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2005;7: 235- 239.
  46. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001;56: 37-42.
  47. Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995;43: 1007-1015.
  48. Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shirgill S. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2005;128: 1418-1427.
  49. Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment: when is it a precursor to Alzheimer's Disease? *Geriatrics* 2000;55: 62-68.
  50. Lam LCW, Lui VWC, Chan SSM, Tam CWC. Executive function impairment in community elderly subjects with questionable dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005;19: 86-90.
  51. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives Neurology* 2001;58: 411-416.
  52. Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA. Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment. A Preliminary report. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004;18: 307-313.
  53. Maruf P, Collie A, Darby D. Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004; 18: 342-348.
  54. Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. II.

- Pathophysiological processes. *Human Psychopharmacology Clinical Experimental* 1999;14: 525–81.
55. Jelic V, Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurology Scandinavica* 2003;107 (Supplement 179): 83–93.
  56. Couratier P, Lesort M, Sindou P, Esclaire F, Yardin C, Hugon J. Modifications of neuronal phosphorylated tau immunoreactivity induced by NMDA toxicity. *Molecular and Chemical Neuropathology* 1996;27: 259–73.
  57. Scorer CA. Preclinical and clinical challenges in the development of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *DDT* 2001; 6: 1207–19.
  58. Petersen RC, Bennett D Mild cognitive impairment: is it Alzheimer's disease or not? *Journal of Alzheimer's disease* 2005; 255-62.
  59. Morris JC, McKeel DW, Storandt M et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41: 469–78.
  60. Gomes-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neuron distinguishes very mild Alzheimer's disease from nondemented aging. *Journal Neuroscience* 1996; 16: 4491–500.
  61. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Annals Neurology* 2001;49: 202–13.
  62. Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Archives Neurology* 2001;58: 1395– 402.
  63. DeKosky ST, Ikonomic M, Cochrane E. Cholinergic upregulation in hippocampus in mild cognitive impairment relation to Alzheimer neuropathology. *Neurology* 2002; 58: A239.
  64. Chertkow H. Mild cognitive impairment *Current Opinion in Neurology* 2002;



- 15: 401-407.
65. DeKosky ST. Neurochemistry and neuropathology of mild cognitive impairment. American Academy of Neurology, 56th Annual Meeting, Syllabi on CD-ROM 2004, San Francisco April 24th-May 1st, 2004.
  66. Braak H, Braak. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories *Neurobiology of aging* 1997;18: 351-357.
  67. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren S, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology* 2002;51: 145-55.
  68. Braak H,Griffing K, Braak E. Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res* 1997;3: 235-247.
  69. Geula C, Mesulam M-M. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Eds. *Alzheimer disease*. New York, USA: Raven Press Limited 1994: 263-291.
  70. Enz A. Cholinesterase inhibition in Alzheimer disease: the pharmacologic basis of efficacy. In: *Alzheimer's Disease: What are the Clinical and Therapeutic Implications ?* *Journal Clinical Psychiatry* 2000;61: 307-315.
  71. Morris JC. Challenging assumptions about Alzheimer's Disease: mild cognitive impairment and the cholinergic hypothesis. *Annals Neurology* 2002;51: 143-4.
  72. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;25:2(8000): 1403.
  73. Davis KL, Mohs RC, Marin D et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *The journal of the American Medical Association* 1999;281:1401-6.
  74. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52: 1397-403.
  75. Smith CD, Snowdon DA, Wang H, Markesbery WR. White matter volumes

- and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* 2000;54: 838–842.
76. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology* 2003;2: 15-21.
  77. Wolf H, Jelic V, Gertz H-J, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;107: 52-76.
  78. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A 1H MRS study. *Neurology* 2000;55: 210-7.
  79. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A: The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 1992;33: 181-185.
  80. Syed GM, Eagger S, O'Brien J, Barrett JJ, Levy R: Patterns of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine Communications* 1992;13: 656-663.
  81. Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY: The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Archives Neurology* 1983;40: 711-714.
  82. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population- based cohort study. *British Medical Journal* 2003;326: 245.
  83. Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state.' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12: 189–198.
  84. Hughes RA, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychology* 1982;140: 556–572.

85. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ. Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacology Bull* 1998;24: 661-663.
86. Palmer K, Wang H-X, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution in non demented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159: 436-442.
87. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355: 225-8.
88. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives Neurology* 2004;61: 59-66.
89. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1999;66: 137-47.
90. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of neurology* 1981;10: 122-6.
91. Mufson EJ, Ma S, Dills J et al. Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology* 2002; 443: 136-53.
92. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Safety* 1998;19: 465-80.
93. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57: 489-95.
94. Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs Aging* 1996;8: 245-74.
95. Fioravanti M, Bergamasco B, Bocola V et al. A multicentre, double-blind, controlled study of piracetam vs placebo in geriatric patients with non-vascular

- mild moderate impairment in cognition. *New Trends Clinical neuropharmacology* 1991;5: 27–34.
96. Perry G, Castellani RJ, Hirai K, Smith MA. Reactive oxygen species mediate cellular damage in Alzheimer's disease. *Journal Alzheimer's Disease* 1998;1: 45–55.
  97. Durani N, Münch G, Michel T, Riederer P. Investigations on oxidative stress and therapeutical implications in dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1999;249 (Supplement 3): III/68–III/73.
  98. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Archives Neurology* 2000;57: 1265–70.
  99. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;1502: 139–44.
  100. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344: 793–5.
  101. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48: 1285-91.
  102. Perrig WJ, Perrig P, Staehelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997;45: 718-24.
  103. Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC. Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. *Neurological research* 2004;26(5): 598-602.
  104. Hara H, Kato H, Kogure K. Protective effect of alphatocopherol on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus. *Brain Research* 1990; 510: 335–8.
  105. Förstl H. Clinical issues in current drug therapy for dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000;14: Supplement 1: S103–8.
  106. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R.

- Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 19–26.
107. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001;16: 653–66.
  108. Akiyama H, Berger S, Barnum S et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000;21: 383–421.
  109. Anderssen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45: 1441–5.
  110. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ et al. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiology Aging* 1995;16: 523–30.
  111. Karplus TM, Saag KG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: do they have a beneficial or deleterious effect? *Drug Safety* 1998;19: 427–33.
  112. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48: 626–32.
  113. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43: 1609–11.
  114. Pasinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998; 87: 319–24.
  115. Tang M-X, Jacobs D, Stern J et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348: 429–32.
  116. Shaywitz BA, Shaywitz SE. Estrogen and Alzheimer Disease. Plausible theory, negative clinical trial. *The journal of the American Medical Association* 2000;283: 1055–6.
  117. Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Annals of the New*

- York Academy of Sciences 1994;743: 213–31.
118. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y et al. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998;50: 368–73.
  119. Simpkins JW, Singh M, Bishop J. The potential role for estrogen replacement therapy in the treatment of the cognitive decline and neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging* 1994;15 Supplement 2: 195–7.
  120. Behl C, Manthey D. Neuroprotective activities of estrogen: an update. *Journal of Neurocytology* 2000;29: 351–8.
  121. Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L. Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene–environment interaction. *Neurology* 2000; 54: 1949–54.
  122. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women. effects on cognitive function and dementia. *The journal of the American Medical Association* 1998; 279: 688–95.
  123. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease. *Archives Neurology* 2001;58: 435–40.
  124. Moore CL, Leatherwood DD, Diehl TS, Selkoe DJ, Wolfe MS. Difluoro ketone peptidomimetics suggest a large S1 pocket for Alzheimer's gamma-secretase: implications for inhibitor design. *Journal of medicinal chemistry* 2000;43: 3434–42.
  125. Sigurdsson EM, Scholtzova H, Mehta PD, Frangione B, Wisniewski T. Immunization with a nontoxic / nonfibrillar amyloid-a homologous peptide reduces Alzheimer's disease associated pathology in transgenic mice. *The American journal of pathology* 2001;159: 439–47.
  126. Dean AL, Lipton SA. Potential and current use of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor antagonists in diseases of aging. *Drugs Aging* 2001;18: 717–24.

127. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia, results of the M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999;14: 135–46.
128. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VH, Stoeffler A, Moebius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo controlled 6-month trial. *Neurobiology Aging* 2000;21(1S): S275 (Abstract)
129. Stieg PE, Sathi S, Warach S et al. Neuroprotection by the NMDA receptor-associated open-channel blocker memantine in a photothrombotic model of cerebral focal ischemia in neonatal rat. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999;375: 115–20.
130. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opin Investigational Drugs* 2000;9: 1397–406
131. Lodge D, Danysz W, Parsons CG: Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets. Johnson City: FP Graham Pub; 2002.
132. Palmer GC: Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Current Drug Targets* 2001,2: 241-271.
133. Lipton SA: Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004,1: 101-110.
134. Witt A, Macdonald N, Kirkpatrick P: Memantine hydrochloride. *Nature reviews drug discovery* 2004,3: 109-110.
135. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS: Memantine. Merz. *Current Opinion Investigation Drugs* 2002,3: 798-806.
136. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999,38: 735-767.
137. Beister A, Kraus P, Kuhn W, Dose M, Weindl A, Gerlach M: The N-methyl-D-

- aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum* 2004: 117-122.
138. Lipton SA: Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *Journal of Alzheimer's disease*. 2004;6: 61-74.
139. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF: The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews* 1999;51: 7-61.
140. Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Das S, Cui J, Talantova MV, Wong HK, Gong X, Chan SF, Zhang D et al. Characterization and comparison of the NR3A subunit of the NMDA receptor in recombinant systems and primary cortical neurons. *Journal of neurophysiology* 2002;87: 2052-2063.
141. Hardingham GE, Bading H: The Yin and Yang of NMDA receptorsignalling. *Trends Neurosciences* 2003;26: 81-89.
142. Aamodt SM, Constantine-Paton M: The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brainfunction. *Advances in neurology* 1999;79: 133-144.
143. Nicoll RA, Malenka RC: Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;868: 515-525.
144. Olney JW: Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Current opinion in pharmacology* 2003, 3: 101-109.
145. Perez-Otano I, Ehlers MD: Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosciences* 2005, 28: 229-238.
146. Sobolevsky AI, Koshelev SG, Khodorov BI: Interaction of memantine and amantadine with agonist-unbound NMDA-receptor channels in acutely isolated rat hippocampal neurons. *The Journal of physiology* 1998;512: 47-60.
147. Kashiwagi K, Masuko T, Nguyen CD, Kuno T, Tanaka I, Igarashi K, Williams K: Channel blockers acting at N-methyl-D-aspartate receptors: differential



- effects of mutations in the vestibule and ion channel pore. *Molecular pharmacology* 2002;61: 533-545.
148. Blanpied TA, Boeckman FA, Aizenman E, Johnson JW: Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. *Journal of neurophysiology* 1997;77: 309-323.
  149. Chen HS, Lipton SA: Mechanism of memantine block of NMDA activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism. *Journal Physiology* 1997;499: 27-46
  150. Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G: Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents—preclinical studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 1997;21: 455-468.
  151. Rogawski MA, Wenk GL: The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug reviews* 2003; 9: 275-308.
  152. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised manual. New York: Psychological Corporation, 1987.
  153. LaBarge E, Edwards D, Knesevich JW. Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain Lang* 1986;27(2): 380-4.
  154. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal American Geriatrics Society* 1989;37(8): 725-9.
  155. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11): 1621-6.
  156. Thal LJ, Grundman M, Golden R. Alzheimer's disease: a correlational analysis of the Blessed Information-Memory-Concentration Test and the Mini-Mental State Examination. *Neurology* 1986;36(2): 262-4.
  157. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9: 179-186.

158. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal Psychiatry* 1982;140: 566-572.
159. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. The Haworth Press: New York 1986; 165-173.
160. Drachman DA. If we long enough, will we all be demented? *Neurology* 1994; 44: 1563-1565.
161. Cangöz B, Selekler K. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda bellek işlevlerinin nöropsikolojik değerlendirilmesi. *Demans dergisi* 2003;3: 105-111.
162. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70: 2024-2035.
163. Palmer A, Gershon S. Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *FASEB Journal* 1990;4: 2745-52.
164. Muller W, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry* 1995;28: 113-24.
165. Greenamyre J, Maragos W, Albin R, Penney J, Young A. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1988;12: 421-30.
166. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006;19;(2): CD003154.
167. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2007;24: 20-27.
168. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *American Journal Geriatric Psychiatry* 2006;14(8): 704-15.

169. Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004;63: 651-657.
170. Loy C, Schneider L, Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Cochrane Database Systematic Reviews* 2004;(4): CD001747
171. Yarkin Özenli, Didem Yağcı, Sibel Karaca. Efficacy of Donepezil on Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17: 62-67.
172. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look to the future 1. *Radiology* 2003;226: 315-336.
173. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005;32; 486-510.
174. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychology Review* 2003;13: 1.
175. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 2003;107: 52-76.
176. de Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 10966-71.
177. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology Aging* 2001;22: 529-39.
178. Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurology* 2003;54: 343-51.

179. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50: 1563-71.
180. Dogan A, Eras MA, Raghavendra Rao VR, Dempsey RJ. Protective Effects of Memantine Against Ischemia-Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. *Acta Neurochirurgica* 1999;141: 1107-1113.
181. Kinetic Modelling of (123I)I CNS 1261. A potential SPECT tracer for the NMDA receptor. *Nuclear Medicine and biology* 2003 May;30(4): 441-54.
182. R Schmidt, S Ropele, B Pendl, P Ofner, C Enzinger, H Schmidt, A Berghold, M Windisch, H Kolassa and F Fazekas. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008;79; 1312-1317.
183. Rodriguez G, Vitali P, Canfora M, Calvini P, Girtler N, De Leo C, Piccardo A, Nobili F. Quantitative EEG and perfusional single photon emission computed tomography correlation during long term donepezil therapy in Alzheimer disease. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 39-49.
184. Petrella JR, Prince SE, Krishnan S, Husn H, Kelley L, Doraiswamy PM. Effects of donepezil on cortical activation in mild cognitive impairment: a pilot double-blind placebo-controlled trial using functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology* 2009;30: 411-16.
185. Chertkow H, Verret L, Bergman H, Wolfson C, McKelvey R. Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment. a multidisciplinary approach. Paper presented at 2001 Contemporary Clinical Issues Plenary Session, 53rd Annual Meeting American Academy of Neurology 2001, Philadelphia, PA.

## EKLER

## EK 1

**2) İŞLEVSELLİK TESTLERİ**  
**2A) BLESSED DEMANS SKALASI**  
**(BELLEK VE GÜNLÜK İŞLEVLERDE YETENEK KAYBI)**

	HİÇ KAYIP YOK (0)	BİRAZ KAYIP (0.5)	AĞIR KAYIP (1)
Evle ilgili işleri yapabilme			
Küçük miktardaki parayla baş edebilme			
Bir listeyi hatırlama (örn, alışveriş list.)			
Ev vb yerlerde odaların yerini bulma			
Tanıdık sokaklarda yolunu bulabilme			
Çevreyi yorumlama zorluğu(yer/kişi)			
Yakın dönemdeki olayları hatırlama			
Geçmişte yaşama eğilimi			

SKOR=

**2B) BLESSED DEMANS SKALASI (ALİŞKANLIKLAR)**

	0	1	2	3
<b>YEMEK YEME</b>	Temiz ve uygun gereçlerle	Kirleterek, sadece kaşık kullanabilir	Basit, katı yiyecekler (örn: bisküvi)	Başkası tarafından beslenmelidir
<b>GİYİNME</b>	Yardımsız	Bazen düğmeleri yanlış ilikleme, vs...	Giyinme sırası yanlış & bazı giysileri giymeyi unutma	Giyinemez
<b>SFİNKTER KONTROLÜ</b>	Tam kontrol	Nadiren altını ıslatır	Sıklıkla altını ıslatır	İdrar ve gaita inkontinansı

SKOR=

**2C) ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ:**

SKOR	4	3	2	1	0
<b>TELEFON</b>		rahat kullanıyor	iyi bildiği numaraları arayabilir	arayamıyor, cevap veriyor	hiç kullanamıyor
<b>ALİŞVERİŞ</b>		tek başına yapar	küçük çaplı alışveriş yapabilir	Herhangi bir alışverişte yanında birine ihtiyaç duyar.	yapamaz
<b>YEMEK</b>		yemeği planlar, hazırlar ve servis yapabilir	eğer içeriği hazırlanırsa yemeği uygun olarak hazırlayabilir	yemek ısıtır ve servis yapabilir, veya çok uygun olmayan bir tarzda pişirir	yemeği hazırlanır ve önüne konur.
<b>EVİŞLERİ</b>	hepsini yapabilir	basit işleri temizce yapar (örn. bulaşık, yatak)	basit işleri yapabilir, ama yeterli temizliği sağlayamaz.	evin her işinde yardıma ihtiyaç duyar	hiçbir ev işine katılmaz.
<b>ÇAMAŞIR</b>			tüm kişisel çamaşır işini yapabilir.	basit çamaşır yıkayabilir (çorap vs)	hiçbirini yapamaz
<b>ULAŞIM</b>	tek başına istediği yere istediği şekilde gidebilir	tek başına sadece taksi ile istediği yere gidebilir	yanında biri varken toplu taşıma aracı ile seyahat edebilir.	ancak birisinin yardımı ile taksi ya da özel araçla bir yerden bir yere gidebilir	hiçbir yere gidemez
<b>İLAÇLAR</b>			tek başına, düzenli alabilir	yakını önceden ayrı dozlar halinde hazırlarsa alabilir	hiçbirini yapamaz
<b>PARA İDARESİ</b>			tek başına, bağımsız bütçe yapabilir (fatura takibi, kira vs ödemeleri, banka işleri)	günlük alışverişlerle başa çıkabilir, ancak büyük alımlarda, banka işlerinde yardıma ihtiyaç duyar	hiçbirini yapamaz

SKOR=

## EK 2

### 5B) SMMT

#### \*Eğitililer için:

#### -Yönelim (toplam puan 10)

hangi yıl içindeyiz?  hangi mevsimdeyiz?  hangi aydayız?  bugün ayın kaç?  hangi gündeyiz?   
 hangi ülkede yaşıyoruz?  şu anda hangi şehirde bulunmaktasınız?  şu an bulunduğunuz semt neresidir?   
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir?  Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

#### -Kayıt Hafızası (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 puandır) Masa  Bayrak  Elbise

#### -Dikkat ve Hesap Yapma (toplam puan 5)

100'den geriye 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin (her doğru işlem 1 puan). (Eğer bunda hata olursa) DÜNYA kelimesinin harflerini en sondan başa doğru sırayla söyleyin.  
 93  86  79  72  65  (veya A  Y  N  Ü  D

#### -Hatırlama (toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.  
 Masa  Bayrak  Elbise

#### -Lisan (toplam puan 9)

-Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nelerdir? (saat, kalem) (20sn.tut) 2 puan  
 Saat  Kalem

-Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.'Eğer ve fakat istemiyorum' (10 sn. tut).1 puan

'Eğer ve fakat istemiyorum'

-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 30sn.her bir doğru işlem 1 puan.

Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın  İki elinizle ikiye katlayın  Ve yere bırakın lütfen

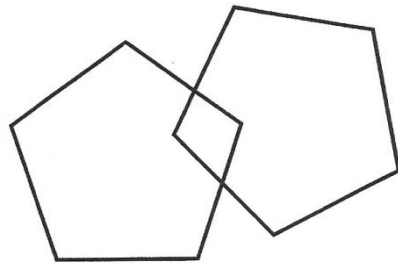
-Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.(1 puan)

## ' GÖZLERİNİZİ KAPATIN'

-Şimdi vereceğim kağıda, aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan)

Cümle anlamlıysa

-Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan)



**TOPLAM SKOR = /30**

### EK 3

#### \*Eğitimsizler için SMMT-E:

##### -Yönelim (toplam puan 10)

hangi yıl içindeyiz?  hangi mevsimdeyiz?  hangi aydayız?  hangi gündeyiz?   
 şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı?

hangi ülkede yaşıyoruz?  şu anda hangi şehirde bulunmaktasınız?  şu an bulunduğunuz semt neresidir?   
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir?  Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

##### -Kayıt Hafızası (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 puandır)

Masa  Bayrak  Elbise

##### -Dikkat ve Hesap Yapma (toplam puan 5)

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

Cuma  Perşembe  Çarşamba  Salı  Pazartesi

##### -Hatırlama (toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

Masa  Bayrak  Elbise

##### -Lisan (toplam puan 9)

-Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (saat,kalem) (20sn.tut) 2 puan

Saat  Kalem

-Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.'Eğer ve fakat istemiyorum' (10 sn. tut).1 puan  
 'Eğer ve fakat istemiyorum'

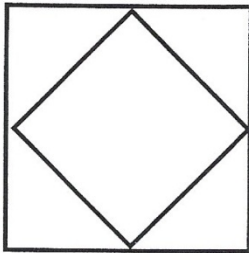
-Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim,beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.'Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın , iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen'.Toplam puan 3 , süre 30sn.,her bir doğru işlem 1 puan.

Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın  İki elinizle ikiye katlayın  Ve yere bırakın lütfen

-Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımın aynısını yapın. (Gözlerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir)

-Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı 1 cümle için 1 puan verilir)

-Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dakika süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)



TOPLAM SKOR= /30

**EK 4**

**5C) DİKKAT:** Rakam uzunluğu: ( Hastaya 1 saniye aralıkla rakamlar tek tek söylenir, son rakama yaklaşırken vurgulama yapmamaya dikkat edilmelidir. Tekrarlayabildiği en uzun rakam dizisinin sayısı ileri ve geri sayı menzili skoru olarak kaydedilir.)

28   3.7 2   5 1 6 9   8 3 5 2 9   2 8 5 1 6 4   4 0 7 2 9 1 6  
51   4 9 3   6 2 9 4   6 1 0 7 4   9 1 7 2 0 3   3 5 0 8 1 7 2

**SKOR (ileri sayı menzili)=**

**SKOR (geri sayı menzili)=**

**5D) HESAPLAMA:** (şimdi size bazı hesaplamalar sormak istiyorum)

5+3=   15+7=   5x13=   39÷3=   31-8=

**SKOR= /5**

**5E)SOYUTLAMA:**

**Şu sözlerle ne demek isteriz?**

Doğru Yanlış

Ayaklarıma karası indi.     

Üzüm üzüme baka baka kararır     

Ağaç yaşken eğilir.     

**SKOR= /3**

**5F) PRAKSİS:** Hastadan, elinde obje varmış gibi,hareketi taklit etmesi istenir.( Eğer elini söz konusu obje gibi kullanırsa apraktik olarak değerlendirilir; örn; parmaklarını tarağın dişleri gibi kullanırsa puan verilmez.)

SAĞ   SOL

a) elinle güle güle de     

b) bıçak tutup diğer eldeki elmanın kabuğunu soy     

c) saçını elinde bir tarak varmış gibi tara     

d) çekiç tutup, çivi çak     

e) anahtar varmış gibi kilidi aç     

f) kibrit çak     

f) mum üfle  

**SKOR= /13**

**5G) SÖZEL AKICILIK (KATEGORİ) :’1 Dakika’** içinde aklınıza gelen tüm hayvan isimlerini olabildiğince hızlı söyleyin.(skor;hastanın söylemiş olduğu hayvan isimlerinin adedi/dakikadır.)

**SKOR:...../dakika**

**5H) KELİME LİSTESİ BELLEĞİ** (“Size 10 kelimelik bir listeyi 3 defa okuyacağım. Listeyi her okumamdan sonra listeden hatırlayabildiklerinizi söyleyin”, bildikleri işaretlenir. Kaç kelime bildiyse skor’a yazılır.

Deneme 1

Deneme 2

Deneme 3

yağ

bilet

kedi

bina

sahil

çimen

kol

bina

sopa

sahil

yağ

bina

mektup

motor

kol

kedi

kol

sahil

sopa

kedi

yağ

bilet

mektup

motor

çimen

sopa

bilet

motor

çimen

mektup

**SKOR= /10**

**/10**

**/10**



5J) KISALTIMIŞ BOSTON ADLANDIRMA: (Gösterilen resimlerin adını söylemesi istenir)

Doğru Yanlış

Doğru Yanlış

(Sık frekanslı kelimeler)

Ağaç \_\_\_\_\_    
 Çiçek \_\_\_\_\_    
 Kayık \_\_\_\_\_    
 Yatak (karyola) \_\_\_\_\_    
 Düdük \_\_\_\_\_

(Orta frekanstaki kelimeler)

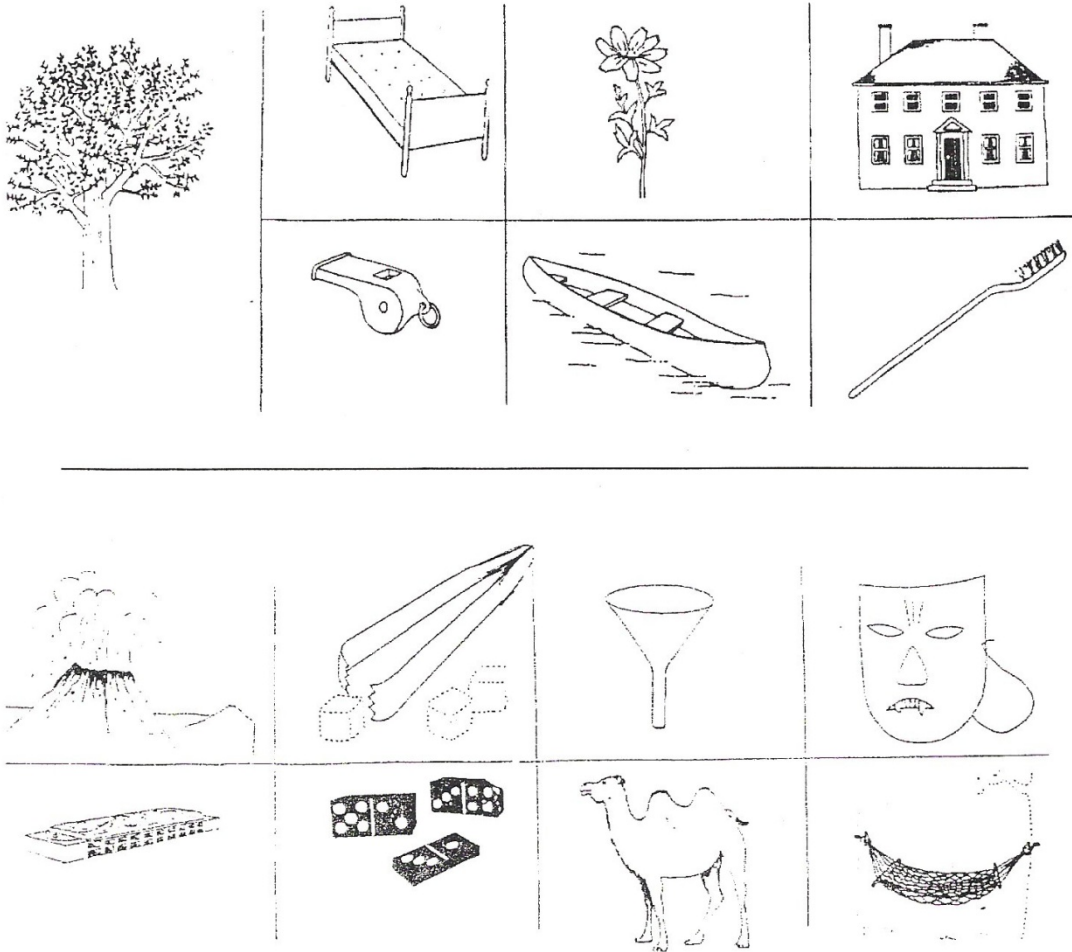
Ev (bina) \_\_\_\_\_    
 Diş fırçası \_\_\_\_\_    
 Huni \_\_\_\_\_    
 Maşa (tutacak) \_\_\_\_\_    
 Deve \_\_\_\_\_

(Düşük frekanslı kelimeler)

Maske \_\_\_\_\_    
 Hamak \_\_\_\_\_    
 Yanardağ \_\_\_\_\_

Domino \_\_\_\_\_    
 Mızık(a) (armonika) \_\_\_\_\_

SKOR= /15



**5M) KELİME LİSTESİNİ HATIRLAMA** ("Daha önce gösterdiğim kelimelerden hatırlayabildiklerinizi söyleyin". Bildikleri işaretlenir)

Yağ  Kol  Sahil  Mektup  Kedi   
 Bina  Sopa  Bilet  Çimen  Motor   
**SKOR= /10**

**5N) KELİME LİSTESİNİ TANIMA** ("Şimdi size daha önce gösterdiğim kelimelerle hiç göstermemiş olduklarımı göstereceğim. Eğer görmüşseniz 'evet gördüm', görmemişseniz 'hayır görmedim' deyin". NOT: Yanlarında nokta bulunan kelimeler daha önce gösterilenlerdir)

Doğru Yanlış	Doğru Yanlış	Doğru Yanlış
camı <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	kahve <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•yağ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
•kol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	lira <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•sahil <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
beş <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•mektup <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	otel <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
dağ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•kedi <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•bina <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
•sopa <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	terlik <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	köy <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
sicim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•bilet <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	•motor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
•çimen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	asker <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

**SKOR= /20**

**5O) GÖRSEL BELLEK**

Biraz önce çizdiğiniz şekillerden hatırladıklarınızı çiziniz.

**5K)ANLAMA:**

Kapıya işaret et (1 puan)

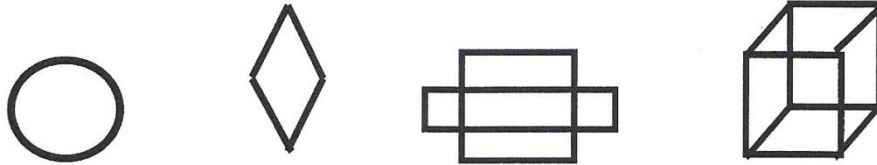
Önce yeri göster sonra da tavanı göster (2 puan)

Sırasıyla burnunu, el bileğini ve çeneni göster (3 puan)

**SKOR= /6**

Doğru Yanlış	Doğru Yanlış
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**5L) KONSTRÜKSİYON YETENEĞİ** ("Aşağıdaki şekilleri bakarak çiziniz. Sonra tekrar hafızanızdan çizmenizi isteyeceğim. Unutmayın")



ŞEKİL ADI	Aşağıdakilerden yapabildiği her hücre için 1 puan skorlanır.			
1- Daire			şekil <3 mm aralıkla kapalı	Çembersel şekilli
2- Eşkenar dörtgen		dört kenar çizilmiş	dört kenarın tümü birleşmiş	tüm kenarlar yaklaşık eşit
3- ki dikdörtgen			İki şekil de dört kenarlı	İki şekil orijinale benzer
4- Küp	Üç boyutlu	ön yüz doğru çizilmiş	içteki çizgiler doğru çizilmiş	karşılıklı kenarlar paralel

**SKORU= / 11**