******

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİTIP FAKÜLTESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSOPAGNOZİK ALZHEİMER HASTALARINDA OKSİPİTAL LOBUN VOLÜMETRİK İNCELEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fulya YİĞİT**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL**

**DENİZLİ – 2018**

******

**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSOPAGNOZİK ALZHEİMER HASTALARINDA OKSİPİTAL LOBUN VOLÜMETRİK İNCELEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fulya YİĞİT**

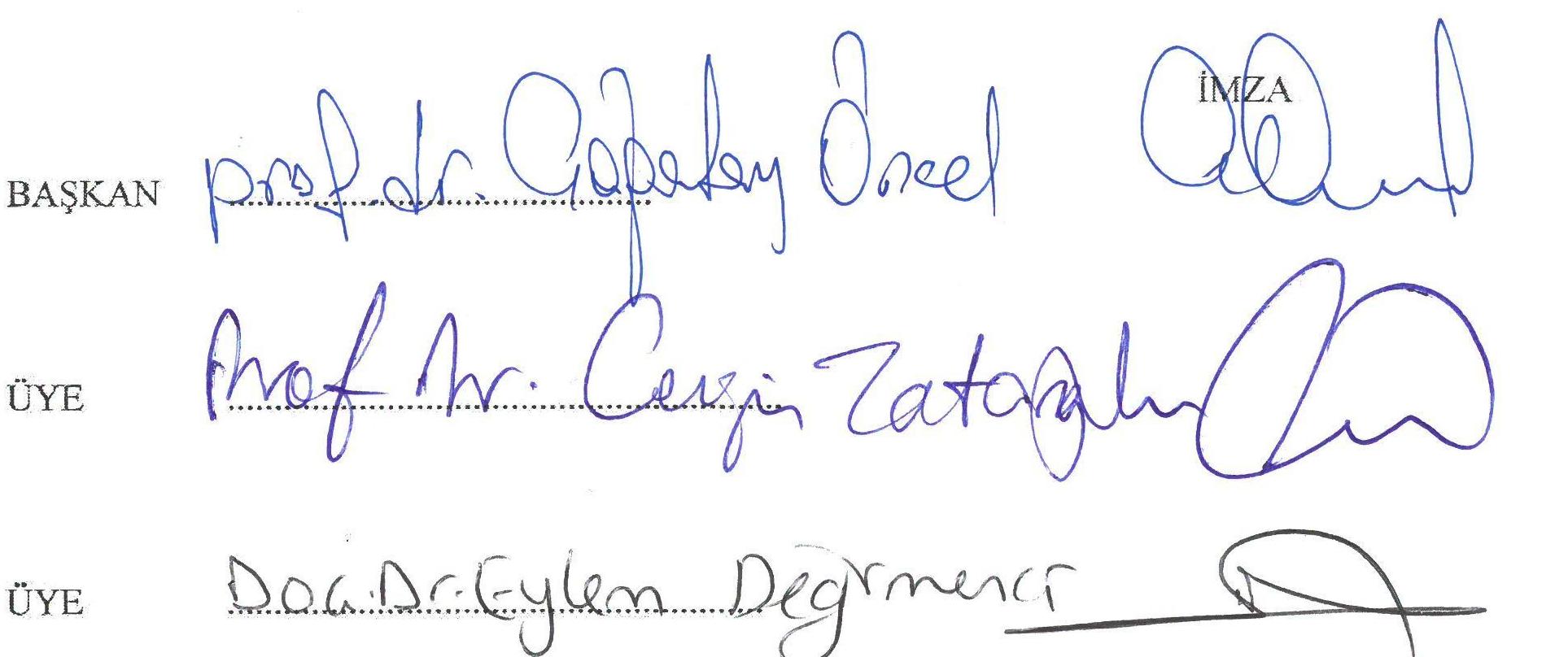
**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL**

**DENİZLİ – 2018**

**ONAY SAYFASI**

Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL danışmanlığında Dr. Fulya YİĞİT tarafından yapılan “**PROSOPAGNOZİK ALZHEİMER HASTALARINDA OKSİPİTAL LOBUN VOLÜMETRİK İNCELEMESİ**” başlıklı tez çalışması 22/02/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

(…/…./.....)



# TEŞEKKÜR

Nöroloji’de her zaman engin bilgilerinden faydalandığım, tezimi oluşturma ve tamamlama aşamalarında desteğini esirgemeyen, doğru seçimleri yapabilmek için daima örnek aldığım, hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Çağatay Hilmi ÖNCEL’e,

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle her ihtiyaç duyduğumda paylaşan, hocalarım Prof. Dr. Levent Sinan BİR, Prof. Dr. Attilla OĞUZHANOĞLU,Prof.Dr. Göksemin ACAR, Doç.Dr Eylem DEĞİRMENCİ, Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN ve Yrd.Doç.Dr. Selma TEKİN’e

Nöroloji Anabilim Dalının birlikte çalıştığım ve her zaman olumlu davranışları ile pozitif katkıda bulunan sevgili asistan, hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her türlü mutluluğu ve sıkıntıyı paylaştığım aileme…

Teşekkür ederim.

Dr. Fulya YİĞİT

# **İÇİNDEKİLER**

Sayfa No:

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SEMBOLLER VE KISALTMALAR vi

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ ix

ÖZET x

ABSTRACT xi

GİRİŞ 1

GENEL BİLGİLER 5

ALZHEİMER HASTALIĞI GENEL ÖZELLİKLER 5

Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji 5

Alzheimer Hastalığında Etyoloji, Patofizyoloji Ve Patoloji 6

Alzheimer Hastalığında Genetik Özellikler 8

Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri 9

Alzheimer Hastalığında Koruyucu Faktörler 12

Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular Ve Evreler 15

Alzheimer Hastalığında Tanı 19

ALZHEİMER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN TEST VE DİĞER İNCELEMELER 29

Nöropsikolojik Testler 29

Alzheimer Hastalığında Bellek Bozuklukları 30

Alzheimer Hastalığında Dikkat Bozuklukları 31

Alzheimer Hastalığında Yönetici İşlev Bozuklukları 33

Alzheimer Hastalığının Dilsel Süreçlere Etkisi 33

Alzheimer Hastalığında Görsel-Mekansal Bozukluklar 34

Alzheimer Hastalığında Duyum ve Hareket Bozuklukları 35

Biyobelirteçler 35

Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri 36

Manyetik Rezonans Görüntüleme Belirteçleri 36

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 37

PKA Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri 38

GEREÇ VE YÖNTEM 39

Araştırmanın Yeri 39

Araştırmanın Örneklemi 39

Verinin Toplanma Yöntemi 39

Manyetik Rezonans Görüntüleme 39

İstatiksel Yöntemler 39

Çalışmada Kullanılan Kognitif Ölçekler 40

Mini-Mental Durum Muayenesi-MMSE 40

Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü (ADAS-Cog) 41

Boston Adlandırma Testi 41

Benton Yüz Tanıma Testi 41

WAIS-R Küp Desen Alt Testi 43

Geriatrik Depresyon Ölçeği 43

Global Bozulma Ölçeği (GBÖ) 43

Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA) 43

BULGULAR 45

TARTIŞMA 54

SONUÇ 60

KAYNAKÇA 63

# SEMBOLLER VE KISALTMALAR

AA : Alzheimer’s Association

AAN : Amerikan Nöroloji Akademisi

ACE-R : Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş

ADAS-Cog : Alzheimer’s Disease Assesment Scale- Cognitive Subscale

ACDSE-ADL : Alzheimer Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living Scale

AH : Alzheimer Hastalığı

APP : Amiloid Prekürsör Protein

BNT : Boston Adlandırma Testi

BDNF : Beyin- Türevli Nörotrofik Faktör

CDR : Clinical Dementia Rating

DAT : Alzheimer Tipi Demans

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMF : Elektromanyetik Alan

FDG : Fluorodeoxyglucose

GBÖ : Global Bozulma Ölçeği

GDS : Geriatrik Depresyon Ölçeği

GYA : Günlük Yaşamın Aktiveteleri

HKB : Hafif Kognitif Bozukluk

KG : Kontrol Grubu

MMT/MMSE : Mini Mental Test- Mini Mental State Examination

MoCA : Montreal Kognitif Değerlendirme Testi

MRG : Manyetik Resonans Görüntüleme

NFY : Nörofibriler Yumaklar

NINCDS- ADRDA : National Instıtute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

NIA : National Instıtute on Aging

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PKA : Posterior Kortikal Atrofi

PPAR-y : Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Reseptör Gamma ve Fluorodeoxyglucose

SPECT : Single Photon Emission Tomography

WAIS : Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği

vb. : ve benzeri

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

[Şekil 1 Hasta grubu MR Volümü ve ADAScog değerlerinin karşılaştırılması 50](#_Toc507091779)

[Şekil 2 Hasta grubu MR Volümü ve MMT değerlerinin karşılaştırılması 50](#_Toc507091780)

[Şekil 3 Hasta grubu MR Volümü ve GBÖ değerlerinin karşılaştırılması 51](#_Toc507091781)

[Şekil 4 Hasta grubu MR Volümü ve GDS değerlerinin karşılaştırılması 51](#_Toc507091782)

[Şekil 5 Hasta grubu MR Volümü ve GYA değerlerinin karşılaştırılması 52](#_Toc507091783)

[Şekil 6 Hasta grubu MR Volümü ve BNT değerlerinin karşılaştırılması 52](#_Toc507091784)

[Şekil 3 Hasta grubu MR Volümü değerlerinin hastalara yönelik grafisi 53](#_Toc507091785)

# TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

[Tablo 1. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri 19](#_Toc507091786)

[Tablo 2. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri 21](#_Toc507091787)

[Tablo 3. Demans Tanısı İçin Temel Kriterler 22](#_Toc507091788)

[Tablo 4. AH Demansı İçin Tanı Kriterleri 23](#_Toc507091789)

[Tablo 5. Biyobelirteçleri Kapsayan AH Demansı Kriterleri 25](#_Toc507091790)

[Tablo 6. PKA Klinikoradyolojik Sendromunun Ana Özellikleri 28](#_Toc507091791)

[Tablo 7. Hastaların tanımlayıcı verileri 45](#_Toc507091792)

[Tablo 8. Prosopagnosik gruba dahil olan test değerleri 47](#_Toc507091793)

[Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında volumetrik ortalamalarının karşılaştırılması 48](#_Toc507091794)

[Tablo 10. MR volumü ile nöropsikolojik test karşılaştırması 49](#_Toc507091795)

# ÖZET

**PROSOPAGNOZİK** **ALZHEİMER HASTALARINDA OKSİPİTAL LOBUN VOLÜMETRİK İNCELEMESİ**

Dr. Fulya YİĞİT

ProsopagnozigAlzheimer hastalarının bilişsel, davranışsal ve işlevsel tanı ve takip testlerinden elde edilen verilerle kantitatif olarak saptanan MR görüntüleme bulguları arasında olası bir ilişkinin varlığını araştırmaktır. Biyolojik süreçlerin klinik yansımalarını ölçülebilir hale getirmek hem erken tanı çabaları hem de hastalık progresyonu konusunda daha ucuz, daha objektif, daha yaygın kullanılabilir yöntemlerin ölçümünü amaçlamaktadır.

Pamukkale Üniversitesi Nörobji AD’ye başvuruda bulunan ProsopagnozikAlzheimer (PG)(n=30) ve non-prosopogrozik Alzheimer (KG)(n=30) hastaları çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Mini- Mental Durum Muayenesi- MMT, Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği- Kognitif alt bölümü (ADAS- Cog), Boston Adlandırma Testi (BNT), Benton Yüz Tanıma Testi, WAIS- R Küp Desen Alt Testi, Geriatrik Depresyon Ölçeği(GDS), Global Bozulma Ölçeği (GBÖ), Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA) uygulanmıştır. Elde edilen MR görüntülerinde Cavalieri yöntemi kullanılarak oksipital lobun volüm ölçümü yapılmış ve gruplar arasında volümetri değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda oksipital lobun MRG volüm ölçümleri ile Benton Yüz Tanıma Testinin ilişkili çıkması hastalığın tanısında objektif bilgi edinilmesi konusunda olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. Elde edilen verilerin klinik kullanımdaki karşılığı ise yüz tanıma bozukluğu yakınması olan hastaları değerlendiren klinisyenlerin öncelikli seçmesi gereken durumlarda testlerden Benton Yüz Tanıma Testinin MRG’ye ulaşılamayan yerlerde posterior bölgede atrofi oranı konusunda öngörücü olacağı konusudur. Oksipital lobun MRG volümetrik incelemesi atipik prezentasyonlu AH olgularında hastalığın teşhisi konusunda veri sağlayıcısı olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:**ProsopagnozikAlzheimer Hastaları, Oksipital Lob, MR Volüm

# ABSTRACT

**VOLUMETRIC EXAMINATION OF OCCIPITAL LOBE IN PROSOPAGNOSIC ALZHEIMER PATIENTS**

Dr. Fulya YİĞİT

The aim is to investigate the presence of a possible relationship between the data obtained from cognitive, behavioral and functional diagnosis and monitoring tests of prosopagnosic Alzheimer patients and the quantitatively determined MR imaging findings. It is also intended to have the clinical reflections of biological periods to be measurable and to measure the cheaper, more objective, more common methods regarding the early diagnosis attempts and the disease progression.

The prosopagnosic Alzheimer (PG)(n=30) and non-prosopagnosic Alzheimer (KG)(n=30) patients, who have applied to the Department of Neurology of Pamukkale University, develop the sample of the study. Mini- Mental Status Examination - MMSE, Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive sub section (ADAS- Cog), Boston Naming Test, Benton Face Recognition Test, WAIS- R Dice Pattern Sub Test, Geriatric Depression Scale, Global Deterioration Scale (GDS), Daily Life Activities Scale (DLA) are applied. In the MR images obtained, the volume measurement of occipital lobe is performed by using the Cavalieri method and the volumetry values between the groups are compared.

In this study, the relationship of the MRG volume measurements of occipital lobe and Benton Face Recognition Test reveals positive results for obtaining objective information for the diagnosis of the disease. Benton face recognition test will pioneer for determining the atrophy ratio in posterior area for clinical use (areas where MRG cannot access) in the patients having face recognition disorder complaints. MRG volumetric examination of occipital lobe can be used as a data provider for the diagnosis of the disease in atypical-presentation AH cases.

**Keywords:**Prosopagnosic Alzheimer Patients, Occipital Lobe, MR Volume

# GİRİŞ

Dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte yaş ile ilişkili görülen hastalıklarda da artış görülmektedir. Bu hastalıkların içinde en sık ve yaygın görülenlerden biri de demanstır. Güncel hayatta bunama adı verilen demans kelimesi yerleşmiş, varolan, edinilmiş olan zihinsel işlevlerin sonradan yitirilmesi anlamını taşımaktadır. Bu nedenle demans; erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde yada entellektüel fonksiyonlarda bozulma olarak ifade edilebilir([1](#_ENREF_1)). Demans içeriğinin merkezinde; bellek, dil, emosyon, beceri, tanıma, yargı ve yürütme gibi kognitif işlevlerin, davranışların bozulması, bu bozulmanın kişinin önceki performansına kıyasla bir düşüş yada değişiklik oluşturması ve bu düşüş yada değişikliklerin günlük yaşam aktivitelerinde bir bozulmaya sebep olmaları yer alır. Entellektüel fonksiyonların belli bölümleri serebrumun sınırlı bölgeleri tarafından kontrol edilmektedir([2](#_ENREF_2), [3](#_ENREF_3)). Bazı demansların esas özelliği olan bellek hasarı serebrumun diğer birçok bölgesindeki hasarı sonucunda da oluşabilir ancak diensefalon ve temporal lobların inferomedial bölgeleri bellek için esastır. Benzer şekilde dil işlevlerinin hasarı baskın serebral hemisferin hasarı ile ilişkilidir; özellikle frontal, temporal ve paryetal lobların perisilviyen bölgeleri. Okuma ve hesap yapma becerilerinin kaybı sol (baskın) serebral hemisferin posteriyor bölgelerindeki hasarlarla ilişkilidir.Alet kullanma becerisinin ve jestlerin taklidinin kaybı (apraksiler) baskın paryetal bölgedeki doku kaybı ile ilişkilidir([4](#_ENREF_4), [5](#_ENREF_5)).Çizim becerisindeki yada basit veya karmaşık şekillerin küpler, çubuklar,resim aranjmanları, vb ile yapılandırılmasındaki hasarlar paryetal lob lezyonlarında, sıklıkla da sağ (baskın olmayan) tarafın hasarında gözlemlenir. Bu nedenle klinik tablo kısmen lezyonun boyutuna, yani hasarlanan serebral doku miktarına; kısmen de patolojik değişikliğin ağırlığını taşıyan beyin bölgesine bağlıdır([3](#_ENREF_3)). Demans sendromu birçok farklı etyolojik etmenin sonucu olarak gelişebilmekle birlikte, tüm demans olgularının üçte ikisinden fazlasını Alzheimer (AH) oluşturmaktadır([4](#_ENREF_4), [6](#_ENREF_6)). Anatomik olarak nörodejeneratif demanslardan hiçbiri tamamen kortikal yada subkortikal değildir. Dejenerasyon genellikle serebral kortekse ait yapısal değişikliklerle ilgilidir ancak diensefalon ve daha önce bahsedildiği gibi bazal gangliyonlar da tutulur. AH'de başlıca süreç kortikal asosiyasyon alanlarında ve mediyal temporal loblardaki sinir hücrelerinin kaybıdır([7](#_ENREF_7), [8](#_ENREF_8)). Ayrıca AH’deki değişiklikler serebral korteksin oldukça dışına taşabilmekte, striatum, talamus hatta serebellumu içerebilmektedir. Ayrıca işlevsel olarak bu lezyonlar etkilerini serebral korteksin frontal ve diğer bölgelerin nöral bağlantılarını keserek göstermektedirler. AH'de hasarın esas bölgesi hipokampustur, ancak bazal frontal bölgede, hipokampusa projeksiyonları olan kolinerjik çekirdeklerin hasarı, bellek işlevlerinin bozukluğunu büyük ölçüde arttırır([5](#_ENREF_5)).

Alzheimer hastalığı geri dönüşsüz ve ilerleyici bilişsel yıkımın yol açtığı tabloyla seyreder. Bu yüzden AH'nın erken tanısı ve bu progresif gidişin yavaşlatılabilmesi hem hasta ve hasta yakınları açısından hem de ülke ekonomisi yönünden büyük öneme sahiptir([8](#_ENREF_8)).

AH patofizyolojik olarak nörodejeneratif bir hastalıktır ve seçici nöron kaybıyla karakterizedir. Nöron kaybı tipik olarak limbik sistemde, entorinal kortekste başlayıp, yavaş yavaş diğer limbik ve paralimbik bölgelere, heteromodal asosiyasyon kortekslerine, ardından homomodal asosiyasyon korteks bölgelerine ve en son olarak da primer duysal motor kortekse yayılır. AH'nin patogenetik başlangıcından klinik bulguların ortaya çıkmasına kadar 20 yıllık bir süre gerekebileceği hesaplanmaktadır. Hastalık limbik sistemde başlayacak ve sonra neokortikal asosiyasyon alanlarına geçecek ve giderek bu bölgedeki hasarın şiddetini artıracaktır([9](#_ENREF_9)). Nörodejenerasyon limbik-paralimbik alanlara sınırlı kaldığı sürece bu alanlarda temsil edilen epizodik bellek sistemi giderek işlevsizleşeceğinden bu durum bir ilerleyici, izole unutkanlık olarak yansıyacaktır. Ancak nörodejenerasyon neokortikal heteromodal kortekslere sıçradığında bu alanlarda temsil edilen dil ve görsel mekansal işlevler de bozulmaya başlayacağından demansın asgari koşulu olan birden fazla kognitif bozukluk kriteri doldurulmuş olacaktır. Neokortikal asosiyasyon alanlarına geçiş de eş zamanlı bir yayılım değildir, özgül bir zamansal seyir gösterir. Posterior heteromodal alanlar prefrontal korteksten nispeten daha önce tutulur. Bu zamansal tarz erken ve orta evrelerinde AH'nin kendine özgü nöropsikolojik profilini belirler. Tipik AH sendromu yakın bellek(limbik), dilsel(sol hemisfer posterior heteromodal) ve görsel- mekansal (sağ hemisfer posterior heteromodal) işlevlerin bozulduğu, prefrontal kortekse özgü yürütücü işlevler (planlama, soyutlama, zihinsel esneklik vb.) ve kişiliğin göreli sağlam kaldığı profile sahiptir([10](#_ENREF_10)).

Posterior kortikal atrofi (PKA) AH'nın fokal bir varyantıdır. D. Frank Benson ve arkadaşları tarafından posterior kortikal bölgelerdeki atrofiye bağlı erken vizüel disfonksiyonu olan hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Diğer bir ismi Benson sendromudur([11](#_ENREF_11)).PKA sendromunda %80 oranında altta yatan neden AH olmakla birlikte, etyolojide kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans, prion hastalıkları ve subkortikal gliozis de saptanmıştır([12](#_ENREF_12)).

Sendrom vizüel sistemin progresif nörodejenerasyonu ile karakterizedir. Vizüel sistemdeki nörodejenerasyonu progresif kognitif bozulma izler. Kortikal vizüel sistemin ana fonksiyonu uyaranın kimliği ve lokalizasyonunu belirlemektir. Bu da uyaranın ne olduğu ve nerede olduğu ile ilişkilidir. Kliniğin başlangıç prezentasyonu etkilenen vizüel yolağa bağlı olarak farklılık göstermektedir. Klinik bulgular dorsal (oksipito-paryetal) ve/veya ventral (oksipito-temporal) vizüel yolağın yada primer vizüel kortikal bölgenin disfonksiyonunu yansıtır. Magnosellüler, dorsal (nerede) vizüel yolağın bozukluğu Balint Sendromu (simultanognozi, okülomotor apraksi, optik ataksi) ve Gerstmann Sendromu (parmak agnozisi, akalkuli, agrafi, sağ- sol dezoryantasyonu), giyinme apraksisi ve afaziye neden olabilir([13](#_ENREF_13)). Parvosellüler, ventral (ne) vizüel yolağın bozukluğu prozopagnozi, nesne agnozisi, agrafisiz aleksiye neden olabilir. Ancak hasta ileri evredeyse her iki yolakta da etkilenme olur. Semptomları tipik AH'na göre daha erken yaşlarda başlar. 50-60 yaşlar arasında kinik semptomlar görülür. Ancak bazı çalışmalarda 45-74, 40-86 yaşları arasında da başlangıç bildirilmiştir([3](#_ENREF_3), [12](#_ENREF_12)). Hastalığın klinik özelliklerinin heterojen oluşu ve farklı prezentasyonlarının olması nedeniyle tanısında gecikme olabilir ve yanlış tanı koyulabilir. Bu da hastalara yetersiz ve gereksiz medikal tedavi verilmesine ve gereksiz cerrahi girişimlerin uygulanmasına neden olabilir. Bu yüzden hastalığın tanınması önemlidir.

AH'de MR görüntüleme, temporal/paryetal kortikal atrofi, hipokampüsler ve entorinal kortekste bu atrofiden orantısız olarak belirgin hacim kaybı, orantılı ventrikül ve sulkus genişlemesi ve eşlik eden mikrovasküler hastalığın değerlendirilmesi için önemlidir. AH'de klinik bulgular, hastalığı oluşturan patolojik mekanizmaların oluşturduğu hasardan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinden elde edilen erken dönem bulguları önemlidir([1](#_ENREF_1), [2](#_ENREF_2), [14](#_ENREF_14)). Bu bulgular, lateral ventriküllerde dilatasyon ve özellikle temporal bölgelerde olmak üzere kortikal sulkuslarda genişlemedir. Hafif kortikal atrofi, klinik ve psikolojik testlerde normal fonksiyon gösteren bazı yaşlı bireylerde de görülebilir. Son dekadda MRG yöntemleri beyindeki ince volümetrik değişimleri ölçecek şekilde geliştirilmiştir. Böylece AH temelinde yer alan nörodejenerasyon ve hücre ölümünün morfolojik olarak atrofi ile sonuçlanması artık ölçülebilir hale gelmiştir. AH'de volümetrik MRG özellikle medial temporal lobda atrofi gösterir.

Beyin MR görüntülemesinde PKA hastalarında hipokampusta göreceli olarak korunma, paryetal ve oksipital, temporal alanlarda ise atrofi görülmüştür. MR görüntülemenin normal olduğu yada non-spesifik atrofi paterninin saptandığı hastalarda voxel bazlı morfometri çalışmalarında kontrollerle karşılaştırıldığında posterior lob atrofi paterni saptanmıştır. Kortikal atrofi bilateraldir ancak sağ tarafta daha fazladır. Beyin morfometrik incelemelerinde PKA hastalarında tipik AH'na göre temporo-oksipital gri madde volümünde belirgin düşme saptanmıştır. MR görüntülemedeki fokal atrofiyle birlikte saptanan vizüel bozukluklar AH'nın daha agresif bir formunun başlangıcını ve daha genç yetişkinlerde hızlı ilerleyen demansın ayrı bir formunu gösterebilir([5](#_ENREF_5)). PKA'lı hastada büyük olasılıkla preklinik evrede gelişmiş olan MR görüntülemedeki fokal beyin atrofisi vizüel semptomların başlangıcında saptanabilir. PKA, AH'dan paryeto-oksipital bölgelerde daha fazla olan atrofi paterni ile ayrılır. AH'da ise özellikle medial temporal bölgelerde atrofi görülür. Vizüel alan defektleri demansın ilk bulgusu olabilir. Beyindeki volüm kaybı demansın kognitif ve davranışsal semptomlarından önce görülebilir. Vizüel bozuklukların olduğu olgularda demans gözönüne alınması gereken bir durumdur. Beyindeki volüm kaybına duyarlı MR tekniklerinin kullanımı yüksek kortikal vizüel defektleri olan hastalarda bu açıdan önemlidir([15](#_ENREF_15)).

Bu çalışmanın amacı, prosopagnozik Alzheimer hastalarının, bilişsel, davranışsal ve işlevsel tanı ve takip testlerinden elde edilen verilerle kantitatif olarak saptanan MR görüntüleme bulguları arasında olası bir ilişkinin varlığını araştırmaktır. Biyolojik süreçlerin klinik yansımalarını ölçülebilir hale getirmek hem erken tanı çabaları hem de hastalık progresyonu konusunda daha ucuz, daha objektif, daha yaygın kullanılabilir yöntemlerin önünü açmaktadır([7](#_ENREF_7), [8](#_ENREF_8)).

# GENEL BİLGİLER

# ALZHEİMER HASTALIĞI GENEL ÖZELLİKLER

Alzheimer hastalığı; öncelikle yaşlı populasyonu etkileyen, etyoloji ve patogenezi tam anlamıyla ortaya konamamış, nörodejeneratif bir hastalıktır. AH, demansın en sık nedenidir. Temel klinik özelliği selektif bellek yıkımıdır. Neokortikal tutulum ile diğer bilişsel işlev bozuklukları klinik tabloya eklenmektedir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir([16](#_ENREF_16), [17](#_ENREF_17)). Tedavi ile bazı semptomlar kontrol altına alınabilse de kür sağlayan tedavisi yoktur ve tüm hastalarda hastalık progresif seyretmektedir. AH'de nöropatolojik değişiklikler([18](#_ENREF_18)), diffüz ekstraselüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklardır. Bu temel patolojiye sıklıkla reaktif mikrogliozis, nöron ve sinaspların kaybı eşlik etmektedir.

## Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji

AH yaşlı populasyonda en sık görülen demans nedenidir([19](#_ENREF_19)). AH erişkin yaşamın her döneminde tanımlanmış olsa da hastaların büyük çoğunluğu 60 yaşlarında yada daha yaşlıdır; göreli olarak daha az sayıda hasta ellili yaşlarının sonlarında yada daha gençtir. Yaş AH için en önemli risk faktörüdür ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır. Yapılan prevalans çalışmalarının meta- analizinde 65 yaş altı popülasyonda nadir görülen Alzheimer hastalığı, 65 yaş üstü popilasyonda yaklaşık %5-10 sıkılıkla görülür. Bu sıklık 65-70 aralığında %5 iken her beş yıllık dilimde ikiye katlanarak 85 yaş üzerinde yaklaşık %35 sıklığa ulaşır([20](#_ENREF_20)). İnsidansın yaşla birlikte artmasına karşın en yüksek prevalans 8. dekatta görülür. AH'li hastaların yaklaşık %43'ü 75-85 yaş arasındadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 70 yaş üzerinde AH prevalansı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur([21](#_ENREF_21)). AH insidansı 65 yaş üzerinde %1,5-2 arasında değişirken yaşla birlikte insidans oranı artmaktadır. 85 yaşından sonra insidans ve prevalansın artmaya devam ettiği görüşü ise tartışmalıdır. Rochester, Minnesota'da demansın insidansını genel olarak yılda 100.000 kişilik toplumda 187 vaka ve AH ön tanısı için yılda 100.000'de 123 vaka olarak belirlenmiştir([20](#_ENREF_20)).

Klinik olarak tanı konmuş AH'nin insidans oranı tüm dünyada aynıdır ve yaşla artar, yaklaşık olarak 60 yaşın altında 100.00'de yılda 3 yeni vaka ortaya çıkarken, 60 yaş üstünde bu sayı çarpıcı şekilde 125'e ulaşır. Hastalığın prevalansı 100.000 kişilik toplumda 60-69 yaş grubu arasında yaklaşık 300; 70-79 yaş grubunda 3200 ve 80'in üstünde 10.800'dür. AH kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. AH'nin otozomal dominant geçişli kalıtsal formları 65 yaşından erken ortaya çıkmakta ve bu sebeple erken başlangıçlı AH (EBAH) grubunda sınıflandırılmaktadır([14](#_ENREF_14), [22](#_ENREF_22)). 65 yaşından sonra ortaya çıkan AH olgularına ise geç başlangıçlı AH (GBAH) adı verilmektedir. EBAH tüm AH olgularının %1-6'sını oluşturmaktadır([23](#_ENREF_23)).AH'nın atipik varyantı olan PKA'da AH'larının %5'inde görülmektedir. Mortaliteye de bağlı olan prevalans oranları kadınlarda 3 kat yüksektir. AH'nın yaşamda kalım oranları temel olarak solunum ve kardiyovasküler nedenler ve gıdasızlığa ve henüz net olarak bilinmeyen başka nedenlere bağlı olarak beklenenin yarısına inmiştir.

## Alzheimer Hastalığında Etyoloji, Patofizyoloji Ve Patoloji

AH'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi etyolojide genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

AH patofizyolojik olarak nörodejeneratif bir hastalıktır ve seçici nöron kaybıyla karakterizedir. Nöron kaybı tipik olarak limbik sistemde, entorinal kortekste başlayıp yavaş yavaş diğer limbik ve paralimbik bölgelere, heteromodal asosiyasyon kortekslerine, ardından homomodal asosiyasyon korteks bölgelerine ve en son olarak da primer duysal ve motor kortekse yayılır. Hastalığın bellek bozukluğu ile olan tipik başlangıç ve sonraki klinik seyrini de bu patolojik yayılım belirler([18](#_ENREF_18)).

Hastalığın tipik patolojik bulguları bahsedilen bölgelerde hücre ve sinaps kaybı yanında hücrelerarası alanda amiloid proteininden oluşan plakların, hücreler içinde ise hiperfosforilize olmuş tau proteininden oluşan iğciklerin saptanmasıdır. Primer olayın ne olduğu tartışmalı olmakla birlikte bugün için en önemli hipotez amiloid kaskadı hipotezidir. Bu hipoteze göre çevresel faktörlerin, hücre yaşlanmasının yada genetik mutasyonların sonucunda bir hücre duvarı proteini olan APP'nin (amiloid prekürsör protein) normal yıkım süreci değişime uğramaktadır. Normalde hücre membranı dışına sarkan uç parçası kesilip sekrete edilen APP bu durumda daha distalden kesilmekte, bunun sonucu ortaya çıkan amiloid-beta 1-42 peptidi parçalanamayıp oligomerize olmakta, bu parçalar birbirleriyle beta tabakası tipinde bağlantılar kurarak çözünemez hale gelip plaklar şeklinde çökmektedirler. Amiloid birikimini takiben de hiperfosforilize hücre içi tau proteini agrege olur.Tau proteini aksonal iskeleti oluşturan mikrotübüllerin ana yapı taşıdır. Mikrotübüller hücre gövdesinden hücre uzantılarına ve uzantılardan hücre gövdesine madde transportunu sağlayan ana sistemdir. Tau proteini hiperfosforilize olunca yapısı bozulur,agrege olarak çözünemez bir yapıya dönüşür. Bu çözünemez yapı filamentöz inklüzyonlar olarak nörofibriler yumakları (NFY) oluşturur. Yumaklar sitotoksik etkilidir ve aksonal transportun bozulmasına neden olurlar. Artmış oksidatif stresle birlikte proteozom aktivitelerinin bozulması ile otofaji bozulur ve hatalı protein temizlenmesi ortadan kalkarak nöronal hasar ortaya çıkar.

PKA hastalarında etyolojide %80 oranında AH saptanmıştır. C-PiB PET ile görüntülemede kortikal Aβ birkiminin varlığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda PKA ve AH arasında nörofibriler yumak ve senil plak dağılımı açısından farklılıklar gözlense de bazı çalışmalarda belirgin farklılık saptanmamıştır. Levine ve ark. PKA'lı bir hastada senil plak ve nörofibriler yumak yoğunluğunu oksipito-paryetal alanlarda en yüksek, frontal lobta en az yoğunlukta saptamışlardır([24](#_ENREF_24)). Hof ve ark. buna benzer şekilde senil plak ve nörofibriler yumak yoğunluğunu primer vizüel korteks ve vizüel asosiyasyon alanlarında-oksipitoparyeto-temporal bileşkede en yüksek yoğunlukta saptamışlardır([25](#_ENREF_25)). Frontal alanlarda ise patolojik değişiklikler en az yoğunlukta saptanmıştır. Tang-Wai ve ark. PKA ve AH'li hastaları karşılaştırdığında PKA'lı grupta vizüel korteks ve vizüel asosiyasyon korteksinde yüksek yoğunlukta nörofibriler yumak ve senil plak saptamışlardır([26](#_ENREF_26)). Hipokampus ve subikulumda ise daha az yoğunlukta nörofibriler yumak ve senil plak saptamışlardır. Ancak diğer kortikal alanlardaki plak yoğunluğu PKA ve AH hastalarında benzer bulunmuştur. PKA ve tipik AH hastalarının bos bulguları karşılaştırıldığında biyomarkerlar (Aβ1-42, T-tau, P-Tau) açısından benzer bulgular saptanmıştır. Bu bulgular da PKA'nın AH patolojisi ile ilişkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

AH biyokimyasında en belirgin kayıp kolinerjik sistemdedir. Serebral korteks ve limbik sistemin kolinerjik innervasyonunu sağlayan nucleus basalis Meynert ve diğer ön beyin kolinerjik çekirdeklerinde hücre kaybı, korteksin kolinerjik innervasyonunu gösteren kolin-asetil transferaz ve asetilkolinesteraz enzimlerinde azalma, in vivo olarak da kolinerjik terminalleri işaretleyen radyo-nükleotid işaretleyicilerde azalma saptanır. Bunun yanında noradrenalin, serotonin gibi diğer asendan mono-aminerjik nörotransmitter sistemlerinde de göreceli olarak daha az olmakla birlikte kayıplar görülmektedir.Bu süreçlerin dışında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, gliozis, inflamasyon ve kolesterol metabolizma bozuklukları patogenezde rol oynamaktadır.

Sonuç olarak AH patofizyolojisi çok faktörlü olup genetik ve çevresel indükleyicilerin bir aradalığı ile tetiklenen Aβ ve plak üretimi ile başlayıp, nörofibriler yumak oluşumu ile süren ve oksidatif hasar, sinaptik kayıp, inflamatuvar yanıt sonrası gerçekleşen önlenemez apopitotik nöron ölümü ile sonlanan, makroskobik göstergesi serebral atrofi olan karmaşık bir süreçtir.

## Alzheimer Hastalığında Genetik Özellikler

AH'nin genetik özelliğini ailevi yatkınlık ve Mendelien geçişli monogenik AH olarak iki başlık altında incelemek mümkündür. Ailevi yatkınlık ile kastedilen birinci derece akrabalarında AH bulunan bireylerin hastalık riskinin yaklaşık 2-3 kat artmasıdır.

Bugüne kadar mutasyonları AH'ne sebep olduğu bilinen üç değişik gen saptanmıştır. Bunlar 21. kromozom üzerindeki APP geni, 1. kromozom üzerindeki Presenilin 2 geni ve 14. kromozom üzerindeki Presenilin 1 genidir. Bu genlerin hepsi otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte penetrans ve ekspresyonları farklılık gösterir.

Monogenik formlar dışında yatkınlık genleri de vardır. Kanda lipitlerin taşınması için kullanılan bir protein olan ApolipoproteinE insanlarda 3 değişik formda bulunmaktadır (tip 2,3,4). ApoE4-ε4 alelini taşıyan bireylerde AH riski 2 kat artmaktadır. ApoE4-ε2 alelinin ise koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. ApoE4-ε4 populasyon riski açısından AH için en önemli risk faktörünü oluşturur. Benzer bir yatkınlık geni olarak mitokondriyal bir proteini kodlayan TOMM geni saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan tüm genom populasyon genetiği çalışmaları ApoE4-ε4 genotipinin geç başlangıçlı AH için en güçlü risk faktörü olduğunu tekrar kanıtlamış, bunun yanında toplumda sıklığı yüksek ancak oluşturduğu risk açısından düşük etkili birkaç yatkınlık geni daha tanımlanmıştır([27](#_ENREF_27)).

## Alzheimer Hastalığında Risk Faktörleri

Yaş AH için en önemli risk faktörüdür, cinsiyet ise tartışmalıdır. Beyinde nörotrofik bir faktör olarak işlev gören östrojen, menopoz öncesi kadınlarda mitokondrileri amiloid beta toksisitesine karşı korur, daha az ROS üretilmesini ve apopitojenik sinyallerin daha az salınmasını sağlar. Dolayısıyla postmenopozal dönemde östrojenin azalması beraberinde koruyucu etkinliğin de azalmasına neden olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda post- menopozal dönemde östrojen replasmanı kullanan kadınlarda demans prevalansının daha düşük olması da bu varsayımı desteklemektedir([19](#_ENREF_19)). Erkeklerde ise ömür boyu mevcut olan testosteron östrojene dönüşerek koruyucu etkinliğini devam ettirir. Bir çalışmada AH insidansının 85 yaş üzerindeki erkeklerde yılda %2,7, kadınlarda ise %8.9 olduğu gösterilmiştir. Avrupa'da EURODEM İnsidans Araştırma Grubu 85 yaşından sonra kadın cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu ve yaşla birlikte bu riskin daha da arttığını bildirmişlerdir. Ancak risk faktörü olarak cinsiyetin farklılık yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizde yapılan demans epidemiyolojisi çalışmasında AH prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Kesin olarak doğrulanmamakla birlikte, AH tanısı alan bir hastanın 1. derece kadın akrabalarında yaşam boyu hastalık riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Düşük eğitim düzeyinin bugün için bir diğer risk faktörü olduğu fikri kabul görmektedir. Yüksek eğitim düzeyinin hastalığın ortaya çıkış eşiğini arttırdığı fikri, daha fazla nöral etkinlik ve kapasite ile kompanzasyon yeteneğinin artmasına neden olan kognitif rezerv hipotezi ile açıklanmaktadır. Kognitif rezerv stabil değildir, dolayısıyla hayat boyunca gelişebilir.

Küçük kafa çevresinin AH için bir risk faktörü olduğu görüşü de benzer şekilde beyin rezervi (büyük beyinde daha çok nöron ve sinaptik bağlantıların olması) ve kognitif rezerv teorisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır.

Bilinç kaybına neden olan kafa travması hikayesi ile AH arasındaki ilişki travmanın amiloid prekürsör protein ekspresyonunda artışa ve buna bağlı olarak da amiloid beta birikimine neden olduğu hipotezi ile açıklanmıştır. Kafa travması ile AH arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar (EURODEM) olduğu gibi aksini savunanlar da vardır (Rotterdam ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması gibi). APOE-ε4 aleli yokluğunda kafa travması öyküsünün AH için risk faktörü olmadığı, ancak APOE-ε4 aleli varlığında ise hem AH riskini 10 kat artırdığı hem de AH'nin başlangıç yaşı üzerine etkisi olduğu öne sürülmektedir.

AH için risk faktörleri olarak en sık çalışılan mesleksel ajanlar organik çözücüler, pestisitler, elektromagnetik alan (EMF), alüminyum ve kurşundur. Elektrikçiler, tamirciler, santral operatörleri, kaynakçılar, marangozlar, terziler gibi elektrikli aletlerle çalışanlar aşırı düşük frekanslı (ELF) EMF maruziyeti için risk altındaki meslek gruplarıdır. Bir meta- analizde ELF-EMF maruziyetinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olmasına rağmen maruziyet dozu ile risk artışı ve cinsiyet ilişkisinin belirlenememiş olması dolayısıyla daha fazla çalışmaya gereksinim vardır([28](#_ENREF_28)).

Sigara ve alkol kullanımının AH gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmeleri hala tartışmalıdır. Populasyon temelli yeni bir prospektif kohort çalışması, orta yaş döneminde iki ve/veya daha fazla paket/gün sigara içenlerde AH riskinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Nörogörüntüleme çaşışmalarında da sigara kullanımının gri cevher doku kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Buna karşın sigaranın kolinerjik nikotinik reseptörlerin upregülasyonuna ve bunun sonucu olarak Aβ düzeylerinin düşmesine neden olarak AH gelişimini azalttığını savunan çalışmalar ise sigara içenlerin ileri yaşlara gelmeden diğer hastalıklar nedeniyle ölmeleri ve vasküler demansa daha yatkın olmaları şeklinde eleştirilmiştir.

Orta yaş döneminde ağır alkol kullanımının özellile APOE-ε4 aleli taşıyanlarda AH riskini üç kat arttırdığı, bir başka çalışmada ise AH başlangıç yaşını erkene çektiği belirtilmiştir([22](#_ENREF_22)). Yine de alkol kullanımının APOE-ε4 alelli taşımak gibi diğer risk faktörleri ile interaksiyonu yeterince ortaya konamamıştır.

Özgeçmişte 10 yıl kadar geriye giden tedavi gerektirmiş depresyon öyküsünün riski arttırdığına dair çalışmalar vardır. Amiloid ilişkili depresyonun (depresyon+yüksek plazma Aβ40/Aβ42 oranı) ApoE-ε4 alelinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra 12 yılık prospektif bir çalışmada ise depresyonun kesitsel olarak kognitif kayba neden olduğu ancak zaman içinde gelişen kognitif kaybın depresyonla açıklanamayacağı bildirilmiştir. AH ve depresyon arasındaki ilişki her ikisinin de patogenezlerinde ortak paylaştıkları azalmış nörotropik faktörler ve nöroinflamatuar süreçler ile ilişkilendirilmektedir.

Kısıtlı sosyal ilişkiler bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur. Kişilik yapısı olarak nörotisizmi düşük ve dışa dönük kişilerde demans riski az iken nörotisizmi düşük olsa bile kısıtlı sosyal ilişkilerin risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Geniş bir sosyal çevre ile ilişki kognitif fonksiyonları etkileyebilecek olan affektif ve entellektüel stimülasyonu destekler. Ayrıca eşini kaybeden ve daha sonra yeniden evlenmeyen bireylerde AH riskinin en yüksek buna karşın hiç evlenmemiş veya birden fazla boşanma yaşayanlarda ise orta derecede risk olduğu bildirilmiştir. Bu durum tekrarlayan eş kaybı ve ayrılıkların neden olduğu streslerin hipotalamo-hipofiz-adrenal aksında disregülasyonuna yol açtığı, buna bağlı gelişen kortizol/glukokortikoidlerin düzeyindeki artışın hipokampusta hasara yol açması ile açıklanmıştır.

Epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, vasküler risk faktörlerinin (sigara kullanımı, obezite, yüksek total koletsreol düzeyi) ve vasküler morbiditenin (yüksek kan basıncı, inme, diabet, sessiz beyin infarktları ve beyaz cevher lezyonları) vasküler demans dışında AH için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir([18](#_ENREF_18)). Gözlemsel çalışmalarda orta yaş döneminde özellikle iyi kontrol edilmemiş olan hipertansiyonun AH için risk faktörü gösterilmiştir.

İleri yaş dönemindeki takip çalışmalarında ise takip süresindeki farklılıktan kaynaklanan birbirini desteklemeyen çalışmalar vardır. Ancak uzun süreli çalışmalarda ileri yaştaki düşük kan basıncının AH riskini arttırdığı savunulmuştur. Benzer şekilde orta yaş döneminde yüksek serum total kolesterol düzeyinin de AH için bir risk faktörü iken ileri yaştaki kolesterol düzeyindeki düşüklüğün hastalığın bir süreci olabileceği veya gelişecek olan AH için işaret olduğunu savunan görüşler de vardır.

Metabolik sendromun AH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen başka bir çalışmada ise metabolik sendromun değil ama komponenti olan hiperinsülinemi ve diabetin bağımsız risk faktörü gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek homosistein düzeyinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ailede demans öyküsü AH için kendi başına risk faktörüdür. AH'li hastaların kardeşlerinde yaşam boyu hastalık riski beklentisi ikiye katlanarak %10'dan %20'ye çıkar. Monozigotik ikizlerde dizigot ikizlere oranla AH birlikteliği anlamlı oranda fazladır.

Ailede Down sendromu öyküsü de Ah riskini 2-3 kat arttırmaktadır. 35 yaşın altında iken Down sendromlu çocuk doğuran annelerin AH riski, diğer tiplerde mental retarde doğuran annelere göre 5 kat artmıştır.

## Alzheimer Hastalığında Koruyucu Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar bazı faktörlerin kısmen koruyucu olabileceğini göstermiştir. Yüksek eğitim düzeyinin koruyuculuğu kogntifi rezerv ile açıklanmaktadır. Çok güçlü kanıtlar olmamasına rağmen ApoE4-ε2 aleline sahip olmanın koruyucu olduğu yönündeki etkisi ise ε2'nin β- amiloid fragmanının temizlenmesinde daha etkin rol alması ile açıklanmaktadır.

Oksidatif stres ve eksitotoksisitenin patogenezdeki rolü tartışmalı olmasına rağmen anti-oksidanlar terapotik etkileri açısından geniş ölçüde çalışılmışlardır. Bir antioksidan olan E vitamini ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda E vitamininin C vitamini ile birlikte koruyucu etkileri varmış gibi görünse de Washington Heights-Inwood Columbia Üniversitesi Yaşlanma Çalışması ve Honolulu Çalışması gibi diğer önemli çalışmalarda ise bir etki gösterilememiştir([29](#_ENREF_29), [30](#_ENREF_30)). 1997 yılında Sano ve arkadaşlarının AH tanısı alan hastalarda 200 IU/gün dozunda E vitaminin hastalığın seyrini yavaşlattığını gösteren çalışmalarından sonra Vit E bir süre için AH tedavisinin bir parçası olmuştur([31](#_ENREF_31)). Ancak kanama diyatezi yan etkisinin yanısıra AH'de antioksidan alımının etkisi olmadığını gösteren diğer klinik çalışmalar nedeniyle bugün korunma yada tedavide önerilmemektedir.

İnfamatuar mekanizmaların nörodejenerasyonda rol aldığı hipotezi, pek çok gözlemsel çalışmada uzun süreli anti-inflamatuar ajan kullanan hastalar arasında AH sıklığının daha az olması ile desteklenmiştir. Buna karşın sağlıklı yaşlılarda demans gelişimini engellemek veya AH'lilerde hastalık seyrini yavaşlatmak amacıyla tasarlanan anti-inflamatuar klinik çalışmaları ise başarılı olmamıştır ve bu grup ilaçlar bu amaçla önerilmemektedir([19](#_ENREF_19)).

Benzer şekilde östrojen kullanan post-menopozal kadınlarda da AH sıklığının daha az olması östrojenin koruyucu etkisi üzerine tartışmalar başlatmıştır. 2004 yılına kadar gözlemsel çalışmalarda hormon yerine koyma tedavileri ile AH riskinin azaldığına dair sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen Kadın Sağlığı İnisiyatifi çalışmasında östrojen tedavisinin jinekolojik kanser sıklığında artışa neden olmasının yanında koruyucu etkisi bir yana AH riskini de arttırdığı gösterilmiştir.

Vasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının AH riskini azaltabileceği gözlemsel çalışmalarda saptanmıştır. Farklı kesitsel veya vaka kontrol çalışmalarında kolesterol düşürücü ilaç (statin veya diğerleri) kullananlarda AH riskinin %70'e yakın azaldığı gösterilmiştir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkinin ötesinde doğrudan α- sekretaz proteolitik yolunu uyararak sAPP oluşumunu arttırdıkları ve amiloid beta aracılı oksidatif strese karşı pozitif etkileri olduğuna ilişkin deneysel deliller bulunmuştur. Ancak AH'lilerde yapılan klinik çalışmalarda statin tedavisinin faydası gösterilememiştir.

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde antihpertansif tedavinin demans riskini %13 azaltabileceği sonucuna varılmıştır ancak sonuçlar bu çalışmalarda demans yada AH gelişiminin ikincil son nokta olması ve kısa takip süreleri nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Takip çalışmalarında antihipertansif tedavinin koruyucu etkisi 75 yaş altında tedavi başlananlarda ve uzun süreli tedavi durumlarında daha belirgindir. Ancak antihipertansif tedavi aterosklerotik süreci geciktirerek serebrovasküler lezyonları azaltarak ve serebral perfüzyonu artırarak koruyucu etki gösterirken kalsiyum kanal blokerlerinin ise nöroprotektif etkilerinin varlığı da önerilmiştir.

Aβ klirensinde şaperon olarak görev gören insülin degrade edici enzim (IDE), insüline dirençli tip II diyabetiklerde, periferde artan insülini parçalamak için kullanılmaktadır. Dolayısıyla insülin direncini düşürerek işlev gören peroksizom proliferatörü ile aktive reseptör gamma (PPAR-γ) agonistleri sınıfı antidiyabetikler vasküler risk kontrolü yanısıra potansiyel olarak anti-Alzheimer etki de gösterebilirler. Ancak yeni yapılan çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 693 hafif- orta evre hastada PPAR-γ agonisti olan roziglitazonun monoterapide etkisi olmadığı gösterilmiştir([32](#_ENREF_32)).

Genç yaşlarda hafif-orta düzeyde alkol kullanımının demans riskini azalttığı yönünde kanıtların varlığına rağmen aksini gösteren çalışmalar da vardır.

Farklı toplum temelli takip çalışmalarında Akdeniz diyetinin vasküler yolaklardan bağımsız olarak koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir. Akdeniz diyeti ile tahıllar, sebzeler, meyvalar, peynir, süt, özellikle balık, zeytinyağı ve kırmızı şaraptan zengin bir diyet kastedilmektedir. Fransa 'da yapılan bir çalışmada ise özellikle ApoE-ε4 aleli taşımayanlarda Akdeniz diyetinin koruyucu etkinliğinin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Serum vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri ile AH gelişim riski ilişkisine dair farklı sonuçlar vardır. Washington Heights-Inwood Columbia Yaşlanma Projesi ve Cochrane veri tabanı Vit B12 ve folik asit kullanımının kognisyon üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Buna karşın VITACOG çalışmasında ise serum homosistein düzeyini düşüren B vitaminlerinin kullanımı ile volümetrik MRG ölçümlerinde beyin atrofi hızının yavaşladığı gösterilmiştir([33](#_ENREF_33), [34](#_ENREF_34)).

Zihinsel ve fiziksel aktiviteni koruyuculuğundan da söz edilebilir. Kungsholmen-İsveç çalışmasında belirli bir spor türü veya egzersiz seçilmeden fiziksel egzersizin demans riskini azalttığı bulunmuştur. Colcombe ve Kramer'in meta- analizinde ise egzersize tabi tutulan sedanter yaşlıların tutulmayanlarla karşılaştırıldığında kısa süreli kognitif düzelme sergiledikleri ortaya konmuştur([28](#_ENREF_28), [35](#_ENREF_35)). Özellikle ApoE-ε4 aleli taşıyanlarda orta yaş döneminde başlanan düzenli fiziksel aktivitenin AH ve diğer demanslar için kuvvetle koruyucu olduğu belirtilmiştir. Fiziksel aktivite bir yandan vasküler riskin kontrolü aracılığıyla diğer yandan da beyin plastisitesini destekleyerek ve belki de farklı gen transkripsiyonlarını ve BDNF gibi nörotropik faktörleri etkileyerek koruyucu etki gösteriyor olabilir.

Çok sayıda çalışma okumak, sanatsal faaliyette bulunmak, oyun oynamak gibi zihinsel aktivite gösteren yaşlıların AH geliştirme risklerinin daha düşük olduğunu ileri sürmüştür. Wilson ve arkadaşları kognitif olarak stimüle edici faaliyetlere daha sık katılan yaşlıların daha düşük ihtimalle kognitif bozulma sergilediklerini gösterdiler([36](#_ENREF_36)). Başka bir çalışmada yüksek karmaşıklıkta bir işe sahip olanlarda demans riskinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular düzenli kompleks zihinsel aktivite yapanlarda hipokampal atrofi hızının azaldığını gösteren nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmiştir. Zihinsel aktivite de daha zengin kognitif rezerv oluşturarak etki ediyor olabilir.

## Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular Ve Evreler

Alzheimer hastalığının patolojik ve klinik olarak zaman içindeki seyri birlikte değerlendirildiğinde hastalığı 6 evrede değerlendirenler vardır. Bu evreler:

1) Presemptomatik evre

2) Preklinik evre

3) Çok erken şüpheli demans

4) Hafif düzeyde demans

5) Orta düzeyde demans

6) Ağır düzeyde demans olarak sınıflandırılır.

National Institute on Aging (NIA) ve Alzheimer's Association (AA)'un birlikte 2011'de geliştirdikleri yeni tanı kriterleri önerilerinde ise:

1) Preklinik AH

2) AH'na bağlı hafif kognitif bozukluk (HKB)

3) AH'na bağlı demans olmak üzere AH'nın 3 evresi tanımlanmıştır. AH'na bağlı demansı da başlangıç ve baskın kognitif bozukluklara 2 alt tipe ayırmışlardır. Bunlar;

-Amnestik tip: En sık görülen tiptir. Yakın bellek bozukluğu ve öğrenme güçlüğü ön plandadır.

-Nonamnestik tip: Bunun da 3 alt tipi tanımlanmıştır. Epizodik bellek bozukluğundan önce diğer işlevlerde bozulmalar görülür. Lisan prezentasyonunda konuşurken kelime bulma güçlüğü ön plandadır. Vizyospasiyal tipte baskın kognitif bozukluk nesne, yüz tanımada bozukluk, simultanognozi, aleksi gibi görsel ve uzaysal bozukluklardır([37](#_ENREF_37)). Yürütücü işlev bozukluğu ile prezente olan tipte önde gelen bilişsel bozukluklar akıl yürütme, yargılama, problem çözmede bozukluklardır. Böyle vakalarda MRG tipik limbik-hipokampal atrofi yerine ön plandaki semptoma uygun olarak temporal, paryetal yada frontal atrofi gösterebilir.

Aşağıda 6 evreye göre klasik amnestik tip AH klinik bulgularından bahsedilecektir.

**Presemptomatik Evre:** Bu döneme klinik öncesi faz adı da verilmektedir. Bu evrede hastalığa ait patolojik değişiklikler başlamıştır([18](#_ENREF_18)). Ancak ne klinik olarak ne de nöropsikolojik testlerde herhangibir bozukluk yoktur. Hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce (10-20 yıl) başlar.

**Preklinik Evre:** Bu evrede sadece duyarlı nöropsikometrik testlerle saptanabilen epizodik ve kısmen semantik bellek bozukluğu vardır. Günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme yoktur. Klinik demans evreleme ölçeğinden halen sıfır puan alınır. Yaşa bağlı bellek bozukluğu kriterlerine uyup daha sonra demans geliştiren kişiler bu evreye uyabilir. Beynin mediyal temporal bölümleri etkilenmiştir. Bu süre ortalama 2-7 yıldır.

**Hafif Kognitif Bozukluk-Şüpheli Demans:** Bu evre klinik demans için eşik oluşturan evredir. Bu evrede kişiler veya yakınları, hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde azalma, ev, sosyal ve mesleki işlevlerde hafif bozulmadan bahsederler. Klinik demans evreleme ölçeği skoru 0.5'tir. Bu evre son tanı taslağında AH'na bağlı hafif kognitif bozukluk olarak adlandırılmaktadır. Tüm HKB'lilerin yaklaşık %12'si prodromal AH olarak değerlendirilen HKB'lilerin %20'si her yıl demansa dönüşmektedir. Bir klinikopatolojik çalışmada 0.5 evredeki kişilerin %75'inde AH ile uyumlu patolojik bulgular bildirilmiştir.

**Hafif Evre:** Bellek bozukluğu daha belirgin hale gelir. Yakın bellek bozukluğu ön plandadır. Yeni bilgileri öğrenme güçlüğü vardır. Eskiler iyi hatırlanır. Evde sık sık eşyalar kaybedilir, yemekler yakılır, konuşulan konular hemen unutulduğu için tekrar tekrar gündeme getirilir, randevular unutulur, yakın zamanda tanışılan insanların adları unutulur. Hastalar notlar almaya, alışveriş listeleri yapmaya, adresleri kaydetmeye başlar. Hafif isimlendirme bozukluğu, zaman zaman kelime bulma güçlüğü, konuşma içeriğinde sığlaşma, konuşmanın akıcılığında azalma, az konuşma şeklinde lisan bozuklukları eklenir. Beceri de bozulmaya başlar. Bu evrede daha çok kompleks işlerin yapılmasında problem vardır. İnce el-ev işleri, bahçe işleri, tamirat, kompleks mesleki becerilerde performans düşüklüğü dolayısıyla bu işleri yapmaktan kaçınma ortaya çıkar. Araç kullanmakta problemler olur. Ancak özellikle iç görüsü olmayan hastalar buna rağmen ısrarla araba kullanmak ister. Şekilleri kopyalama güçlüğü, tanıdık olmayan çevrelere oryante olma güçlüğü, kaybolma eğilimi şeklinde görsel- mekansal becerilerde bozulma başlar. Dikkat bozulur.

Kayıtsızlık, tahammülsüzlük gibi kişilik değişiklikleri olabilir. Bazen içgörü kaybolur ve belirtileri inkâr eder. İçgörü kaybolmadı ise hastalığa yönelik endişe ve anksiyete olur. Depresif semptomlar, somatik yakınmalar saptanır. Uyku düzeni bozulabilir. Yakınmalar genellikle akşamları artar. Buna gün batımı fenomeni denmektedir.

Nörolojik bakı normaldir. Bütün bu belirti ve bulgular sonucu kompleks işlerde günlük yaşam aktivitesi bozulmaya başlar. Paranın yönetiminde sıkıntılar ortaya çıkabilir. Örneğin ödemeler tekrar yapılabilir, fazla ödeme yapılabilir. Klinik Demans Evreleme ölçeği 1'dir. Süre 1-3 yıldır.

**Orta Evre:** Uzak bellekte de bozulma başlar. Adreslerini, telefonlarını, mezun oldukları okulların adını, akrabaların adlarını hatırlamakta güçlük çekerler. Konuşma daha da bozulur. Anlamsız konşmalar olur, yanlış anlamalar artar. Aynı konuşmaları tekrarlama (perseverasyon), esas konudan uzaklaşma (tanjansiyalite) ortaya çıkar. Beceriler daha da bozulur. Ancak basit işler yapılabilir. Mekân oryantasyonu iyice bozulmuştur. En bildik yerleri, evlerini, hatta evin odalarını bile karıştırmaya başlar. Yapılandırma, yargılama, muhakeme, planlama gibi yürütücü işlevler belirgin bozulmuştur. Akalkuli gelişir.

Kayıtsızlık ve kimi zaman huzursuzluk şeklinde kişilik değişikliği vardır. Amaçsız yürüme, stereotipik hareketler şeklinde motor semptomlar eklenebilir. Daha ileri dönemlerinde delüzyonlar, ajitasyon, agresyon, hallüsinasyonlar eklenir. Parasının, eşyasının çalınması, evinin kendi evi olmadığı, eşini yada bakıcısını onların yerine geçmiş bir yabancı olarak görme (Capgras sendromu), eş yada bakıcı tarafından terk edilme en sık görülen delüzyonlar olarak tespit edilmiştir([38](#_ENREF_38)). Görsel hallüsinasyon en yaygın görülendir. Evde yabancı insanları görmek en sık dile getirilendir. İşitsel hallüsinasyonlar da olabilir.

Günlük yaşam aktivitesi daha bozulur. Banyo, giyeceklerini seçme, yemeklerini hazırlama, traş olma gibi günlük işlerde uyarı ve yardıma ihtiyaç vardır. Paranın yönetimi hemen hemen tamamen bozulmuştur. Son dönemlerinde sfinkter bozuklukları da tabloya eklenir. Kinik demans evrelem ölçeği 2'dir. Süre2-10 yıldır.

**Ağır Evre**: Kognitif işlevler çok belirgin kötüleşmiştir. Yönelim tamamen kaybolmuştur. Eşlerini ve çocuklarını dahi tanımakta güçlük çekerler. Tutarlı konuşma kaybolmuştur. Ekolali (karşısındakinin konuşmalarını tekrarlama), palilali (aynı cümleleri, kelimeleri tekrarlama) vardır. Anlama tamamen bozulmuştur. Basit iletişim bile imkânsız hale gelmiştir. Zamanla sadece anlamsız sesler çıkarabilir. Yemek yeme, açlık ve tokluğunu bilme gibi en basit günlük yaşam aktiviteleri bile bozulur. Ajitasyon mevcuttur. Özellikle geceleri artar ve uykusuzlukla birlikte bakıcılar için ciddi sorun oluşturur. Terminal döneme doğru kaybolur. Bu dönemde nörolojik bulgular ortaya çıkar. Yürüme bozulur, hareketler yavaşlar. Ekstremitelerde rijidite ve zamanla fleksiyon postürü olur. Myokloniler olabilir. Tamamen inkontinandır. Günlük yaşam aktivitesi tamamen bozulmuş ve başkasının bakımına muhtaç hale gelmiştir. Terminal döenmde yatağa bağımlı hali gelir, beslenme zorlaşır ve genellikle komplikasyonlarla hasta kaybedilir. Süre ortalama 3-8 yıldır.

## Alzheimer Hastalığında Tanı

AH tanısı öykü ve klinik özellikler temelinde konulmaktadır. AH, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi başlangıçlı, yavaş seyirli bir tempoyla neokortikal tutulumun da katılmasıyla diğer kognitif işlevlerinde bozulduğu bir demans sendromudur([39](#_ENREF_39)). Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN)'nin Kalite Standartları Alt Komitesinin 2001 yılında yayınladığı demans tanı rehberi, AH tanısı için DSM-III-R yada NINCDS-ADRDA (National Instıtute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tanı kriterlerinin (tablo 1) kullanılmasını önermiştir ve uzun yıllardır klinik pratikte bu kriterler kullanılmaktadır. Daha sonra DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) (tablo 2) yayınlanarak kriterler revize edilmişse de klinik pratikte yaygın olarak kullanılan kriterler bunlardır([40](#_ENREF_40)).

Tablo 1 NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri([41](#_ENREF_41)):

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

Tablo 2 DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri

|  |
| --- |
| **A.**         Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şeklinde ortaya çıkar:  (1)            Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski    bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)  (2)           Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:  (a)     Afazi (dil bozukluğu)  (b)     Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde   bozulma)  (c)     Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın            nesneleri tanımakta güçlük)  (d)    Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)  **B**.             A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.  **C**.             Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.  **D.**           A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:  (1)            Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek   merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)  (2)            Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV infeksiyonu)  (3)            İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar  **E.**             Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.  **F.**            Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir. |

Bu kriterlere göre özetle bellek ile birlikte en az bir kognitif alanda daha GYA'ni etkileyen, yavaş -ilerleyici bilişsel bozukluk varsa ve yapılan incelemelerde başka bir demans lehine bulgu yoksa AH tanısı konur. Böyle bir tabloya yol açabilecek sekonder nedenlerin (sistemik, nörolojik, psikiyatrik) ekarte edilebiliyor olması da her ikisi için zorunlu dışlama kriteridir. Bu koşulların gerçekleştirildiği tipik tabloya DSM-IV 'Alzheimer Tipi Demans' (DAT) adını vermektedir([39](#_ENREF_39)). NINCDS-ADRDA için ise aynı tablonun adı 'Muhtemel Alzheimer Hastalığı' (PRAD) olmaktadır. Ancak son yıllarda AH patolojisi kliniği ve tedavisine yönelik çalışmalardan elde edilen ve biriken veriler ışığında HKB döneminde hatta preklinik dönemde tanı koyabilmek için yeni tanı krtiterleri oluşturmak bir gereklilik haline gelmiştir. Bu amaçla National Instıtute on Aging (NIA) ve Alzheimer's Association (AA), NINCDS-ADRDA tarafından oluşturulan tanı kriterlerini güncelleyerek AH'nın üç evresi için gözden geçirilmiş tanı kriterleri ve rehberi taslağı oluşturarak 2011'de yayınlanmıştır. 2012'de de patologlar için AH ve diğer demansların patolojik tanı kriterleri taslağını geliştirmişlerdir. Bu tanı rehberi, NINCDS-ADRDA kriterlerinden farklı olarak preklinik AH, AH'na bağlı HKB ve AH'na bağlı demans olmak üzere AH'nin 3 evresini tanımlamış ve belirteçler eklemiştir. Ayrıca 1984'teki kriterlerde olmayan AH ile diğer demansların ayırıcı tanısına yönelik yeni kriterler de eklenmiştir. Ancak bu kriterlerin henüz klinik pratikte kullanımı önerilmemekte bunun için daha çalışmalara ihtiyaç olduğu önerilmektedir (AA 2015). Bugün için daha çok bilimsel araştırmalar için kullanılmaktadır. Bu önerilen yeni tanı kriterlerine göre;

**Preklinik AH Evresi:** Klinik belirti olmadan beyin görüntülemesi veya biyobelirteçlerle beyindeki patolojik değişikliklerin saptanması şeklinde tanımlanmıştır. Bu evre klinik olarak demans gelişiminden önceki 20 yılı kapsayabilir. Preklinik AH evresi de kendi içinde evrelere ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3 Demans Tanısı İçin Temel Kriterler([42](#_ENREF_42)):

|  |
| --- |
| 1) Çalışma performansını ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen kognitif ve davranışsal bozukluklar  2) Daha önceki performans düzeyinde düşme  3) Bu değişiklikleri açıklayacak deliryum ve major psikiyatrik hastalık olmaması  4) Hastadan ve hastayı iyi tanıyan bir yakınından alınacak öykü ve yatakbaşı kognitif değerlendirme veya nöropsikolojik testlerle saptanan kognitif bozulma. Öykü ve yatakbaşı değerlendirme tanı için yeterli olmazsa nöropsikolojik testler yapılmalıdır.  5) Kognitif ve davranış bozuklukları aşağıdakilerden en az ikisini içermelidir.  a) Yeni bilgileri edinememe ve hatırlayamama; tekrarlayan sorular ve konuşmalar, kişisel eşyaları bulamama, randevuları, olayları unutma, bilinen yolları kaybetme.  b) Akıl yürütme, yargılama, kompleks görevleri yürütmede bozukluk; güvenlikle ilgili riskleri anlamada, parayı yönetmede, karar verme yeteneğinde, kompleks ve ardışık aktiviteleri planlamada bozukluk.  c) Görsel-mekansal becerilerde bozulma, iyi görme olmasına rağmen yüzleri veya nesneleri tanımada, görüş alanındaki nesneleri bulmada, basit işlemleri uygulamada, giyinme oryantasyonunda bozukluk.  d) Lisan fonksiyonlarında bozukluk, konuşurken yaygın kullanılan kelimeleri bulamama, konuşmada tutukluk, konuşma, heceleme ve yazım hataları  e) Kişilik, davranış ve tavırda değişiklikler; ajitasyon gibi alışılmadık mood değişiklikleri, motivasyon ve insiyatifte bozulma, apati, kontrol kaybı, sosyal çekilme, önceki aktivitelere ilgide kayıp, empati kaybı. |

**AH'na bağlı Hafif Kognitif Bozukluk:** Hasta ve çevresi tarafından farkedilen fakat günlük yaşam aktivitelerini pek etkilemeyen bilişsel fonksiyon bozukluğunun olduğu evredir. HKB'lilerin %12-17'si her yıl, yaklaşık yarısı 3-4 yılda demansa dönüşmektedir. Yeni önerilen tanı kriterlerinde HKB olan kişilerin beyin görüntüleri yada biyobelirteçlerinde Alzheimer ile uyumlu değişiklikler varsa bu tanının konması önerilmektedir.

**AH'na Bağlı Demans:** Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yapan, belirgin, çoklu bilişsel kayıp olan evre için önerilen tanıdır. 2011 yılında önerilen tanı kriterlerinde ekip önce demans tanısı için temel kriterleri belirlemiştir (tablo 4).

Tablo 4 AH Demansı İçin Tanı Kriterleri([42](#_ENREF_42)):

|  |
| --- |
| 1) Olası (probabl) AH demansı: Temel klinik kriterler  A. Hasta geldiğinde demans kriterlerini karşılayacak ve ek olarak aşağıdakiler olacak  a. Sinsi başlangıç: Aylar-yıllar içinde gelişen belirtiler, saatler-günler içindeolmayacak  b. Net bir şekilde kognisyonda kötüleşme bildirilecek ya da gözlenecek; ve  c.Öykü veya değerlendirmede başlangıç ve en belirgin belirti aşağıdakilerden biri olacak  I. Amnestik prezentasyon: AH'nın en sık rastlanılan sendromik prezentasyonu  Öğrenmede zorluk ve yeni öğrenilenleri hatırlamada zorluk olmalı.  Ek olarak en az bir tane başka bir kognitif fonksiyon bozukluğu eşlik etmeli.  II. Nonamnestik prezentasyon:  \* Dil prezentasyonu: En belirgin defekt kelime bulmadadır fakat diğer kognitif alanlarda da bozukluk olmalı.  \* Görsel mekansal prezentasyon: En belirgin bozukluk nesne agnozisi, yüz tanıma bozukluğu, simultanognozi ve aleksi gibi mekansal kognisyondadır. Diğer kogntif alanlarda da bozukluk olmalı.  \* Yürütücü disfonksiyon: En belirgin bozukluk akıl yürütme, muhakeme ve problem çözmededir. Diğer kognitif alanlarda da bozukluk olmalı.  d. Aşağıdakiler olduğunda probabl AH demansı tanısı konmamalı  I. Kognitif bozukluğun ortaya çıkması ya da bozulması ile yakın zamansal ilişki gösteren strok öyküsü veya multipl infarkt, geniş infarkt, şiddetli beyaz cevher intensitesi şeklinde serebrovasküler hastalık varlığı  II. Demans dışında Lewy cisimcikli demansın diğer temel bulguları varlığında  III. Frontotemporal demans davranışsal varyantına uyan belirgin klinik görüntü olduğunda  IV. Semantik varyant veya tutuk/agramatik varyant primer progresif afaziye ait belirtiler ön planda olduğunda  V. Eş zamanlı olarak kognisyonu etkileyebilecek olan diğer aktif nörolojik hastalık, nörolojik olmayan bir medikal komorbidite, kullanılan bir ilaç varlığında  B. Kesinlik düzeyi arttırılmış probable AH demansı  a. Dökümante edilmiş kayıp ile probabl AH demansı: Bu tanı probabl AH demansı temel klinik kriterlerini karşılayan hastalarda var olan kognitif bozulmanın kesinlik düzeyini arttırır ama özel olarak sürecin AH patofizyolojisine bağlı olduğu ihitmalini arttırmaz.Takiplerde bilgi verenden elde edilen bilgiler formal nöropsikolojik testler veya standardize mental durum testleri ile gösterilmiş progresif kognitif bozulma varlığında bu tanı koyulmalıdır.  b. AH'na neden olan genetik mutasyon taşıyanlarda probabl AH demansı: Probabl AH demansı temel klinik kritelerini karşılayan hastalarda APP,PSEN1, PSEN2 gibi AH'na neden olan genlerde bir mutasyon varsa bu,Klinik durumun AH patolojisine bağlı olduğu ihtimalini arttırır.APOE epsilon 4 alelini taşımanın yeterince özgül olmadığı düşünülerek bukategoriye dahil edilmemiştir.  Not: 1984 NINCDS-ADRDA kriterlerindeki probabl AH tanı kriterlerini karşılayan tüm hastalar bu yeni tanı kriterlerini de karşılayacaktır.  2) Mümkün (Possible) AH demansı: Temel Klinik Kriterler  Aşağıdaki durumlarda bu tanı konulur.  A. Atipik seyir: Kognitif defisitlerin natürü temel klinik kriterleri karşılarken, ani başlangıç olduğunda veya progresif kognitif kaybı gösteren objektif dökümentasyon öykü detayı olmadığında veya  B. Etyolojik olarak karışık prezentasyon: AH demansının tüm temel klinik özelliklerini karşılayan fakat;  a. Kognitif bozukluğun ortay çıkması yada bozulması ile yakın zamansal ilişkigösteren strok öyküsü veya multipl infarkt, geniş infarkt, şiddetli beyaz cevher intensitesi şeklinde serebrovasküler hastalık varlığında  b. Demans dışında Lewy cisimcikli demansın diğer temel bulguları varlığında  c. Eşzamanlı olarak kognisyonu etkileyebilecek olan diğer aktif nörolojik hastalık nörolojik olmayan bir medikal komorbidite, kullanılan ilaç varlığında  Not: 1984 NINCDS-ADRDA kriterlerindeki possible AH tanısı bu yeni kriterleri karşılamamaktadır. Böyle bir hasta yeniden değerlendirilmelidir.  3. AH patolojik sürecine ait delillerle birlikte olası AHProbabl AH demansı ana kriterlerini karşılayan bir hastada yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerin varlığı bu demansın AH patolojisine olduğu ihtimalini arttırır. Ancak bu belirteçlerin rutin tanıda kullanılması önerilmemektedir. Bunun nedenleri; klinik kriterler çoğu hastada oldukça doğru tanı sağlamaktadır, bu tanı kriterlerinin uygunluğunu göstermek için daha çalışmaya ihtiyaç vardır, merkezler arasında biyobelirteçlerin standardizasyonu açısından sorunlar vardır ve toplumsal düzeyde bakıldığında biyobelirteçlere ulaşımda sınırlılık vardır. Bugün için bu beliteçlerin bilimsel araştırmalarda, klinik çalışmalarda ve uygun olan yerlerde klinisyenin uygun gördüğü durumlarda kullanılması yaralı gibi görünmektedir. Biyobelirteç sonuçları pozitif, negatif ve belirsiz olmak üzere 3 katergoride değerlendirilir(tablo 5).  4. AH patolojik sürecine ait delillerle birlikte mümkün AH  Bu kategoride AH olmayan demans kriterlerini karşılayan fakat AH patofizyolojik sürecini destekleyen biyobelirteç pozitifliği saptanan yada AH nöropatolojik kriterlerini karşılayan hastalar vardır. Örneğin klinik olarak Lewy cisimcikli demans veya frontotemporal demans alt tiplerine uyan fakat AH biyobelirteçleri pozitif olan veya otopside AH patolojisi kriterlerini karşılayan hastalar bu gruptadır. Her iki biyobelirteç grubunun da pozitif olması gerekmektedir. Mümkün AH demans tanısıikinci bir patofizyolojik süreci dışlamaz.  5. Patofizyolojik olarak kanıtlanmış AH demansı  Klinik AH demansı kriterlerini karşılayıp otopsi sonrası patolojik olarak da AH patolojisi kriterlerini karşılayan hastalar bu gruba girmektedir.  6. AH'na bağlı olmayan demans  A. AH demansı klinik tanı kriterlerini karşılamayan hastalar  B. I. Olası veya mümkün AH klinik kriterlerini karşılamaktan bağımsız olarak HIV demansı, Huntington hastalığı demansı veya diğer demanslar için yeterince kanıtı olan veya çok nadiren de AH ile üst üste binen hastalar.  II. Mümkün AH klinik kriterlerini karşılamaktan bağımsız olarak hem Aβ hem de nöronal hasarlanma belirteçlerinin negatif olduğu hastalar |

Tablo 5 Biyobelirteçleri Kapsayan AH Demansı Kriterleri

|  |
| --- |
| **Tanı AH etyolojisinde Aβ Nöronal Hasar**  **Kategorisi Biyobelirteç Olasılıkları(Bos veya PET) (Bos tau-FDG PET- Yapısal MRG)** |
| **Muhtemel AH**  **Demansı** Bilgi vermez Uygun değil,çelişkili/belirsiz Uygun değil, çelişkili/belirsiz  Orta düzeyUygun değil, belirsiz Pozitif  Orta düzey Pozitif Uygun değil, belirsiz  Yüksek Pozitif Pozitif  (Klinik kriterlere dayalı, AH patolojik sürecine ait delillerin üç düzeyi ile birlikte) |
| **Mümkün AH**  **Demansı** Bilgi vermezUygun değil,çelişkili/belirsizUygun değil,çelişkili/belirsiz  Yüksek, fakat sekonder Pozitif Pozitif etyolojiyi dışlatmaz  (Klinik kriterlere dayalı, AH patolojik sürecine ait delillerle birlikte) |
| **AH'ye bağlı**  **Olmayan** Düşük Negatif Negatif  **Demansın**  **Özellikleri** |
| *Kısaltmalar: AH: Alzheimer hastalığı, Bos: Beyin omurilik sıvısı, PET: Pozitron emisyon tomografisi,*  *FDG: 18Fluorodeoksiglikoz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme* |

AH tanısı için de 3 kategori belirlemişlerdir.Bunlar; Olası (probabl) AH, Mümkün (possible) AH ve AH patolojik sürecine ait delillerle birlikte olası veya mümkün AH. İlk ikisinin klinik tanıda üçüncüsünün araştırmalar için kullanılması amaçlanmıştır.

Yeni rehberler iki grup biyobelirteç önermektedir. Biri beyinde amiloid birikimi hakkında bilgi veren diğeri nöron dejenerasyonunu gösteren biyobelirteç grupları. Amiloid birikimi ile ilgili biyobelirteçler; Amiloid PET'de amiloid birikimi ve BOS'ta Aβ42 düşüklüğüdür. Nöron dejenerasyonunu ve hasarlanmasını gösteren biyobelirteçler ise; BOS'ta total ve fosforile tau (p-tau)yüksekliği, PET'de temporoparyetal kortekste FDG tutuluşunda düşüklük, MRG'de medial, bazal, lateral temporal ve medial, lateral paryetal kortekste atrofi olarak belirlenmiştir([34](#_ENREF_34), [43](#_ENREF_43)).

Fosforile tau AH için daha özgül olsa da bu kriterlerde eşdeğer tutulmuştur. İlk ortaya çıkan ve en dinamik olan biyobelirtecin Aβ belirteçleri olduğu belirtilmektedir. Nörodejenerasyonla ilgili olanlar ise daha geç dönemde klinik bulgular başlamadan kısa bir süre önce ortaya çıkmaktadır ve bu bulguların progresyonu ile birlikte klinik progresyon da olmaktadır. Preklinik fazda biyobelirteçler AH patolojisini saptamada kullanılırken, HKB ve AH fazında klinik tanı esastır, biyobelirteçler tamamlayıcıdır. HKB fazında biyobelirteçler altta yatan patolojiyi ve AH'na dönüşecek olanları belirlemede yararlıdır. Demans fazında altta yatan AH patolojisini netleştirmede yararlıdır.

PKA hastaları kompleks vizüel semptomlarla prezente olur. Hastalarda nesneleri vizüel yol ile yorumlamak, lokalize etmek, nesnelere ulaşmada bozukluk vardır. Başlangıçta epizodik bellek, yürütücü işlevler, lisan becerileri ve içgörü göreceli olarak korunmuştur. Ancak hastalığın progresyonuyla kognitif olarak daha diffüz bir bozulma paterni görülür. PKA tanısı için üç aşamalı bir sınıflandırma yöntemi görülür. Birinci aşama PKA sendromunu tanımlayan ana klinik ve kognitif özelliklere ve elde edilebiliyorsa destekleyici olarak beyin görüntüleme kanıtına dayalı olarak kliniğin posterior kortikal odaklı nörodejeneratif bir temeli olduğunu belirtir. Hastada beyin tümörü yada diğer bir kitle lezyonu, inme ile birlikte belirgin vasküler hastalık, birincil oküler hastalık olmamalıdır([44-48](#_ENREF_44)). İkinci aşamada klinik prezentasyonun saf PKA sendromu yada ek nörodejeneratif sendromun kriterlerinin karşılandığı PKA-artı sendromu açısından değerlendirilir. Üçüncü aşamada altta yatan neden patofizyolojik biyomarker kanıtına dayalı olarak belirlenir. PKA'de nörogörüntülemede oksipital, paryetal ve/veya oksipito-temporo-paryetal bölgede fokal yapısal (MR görüntülemede atrofi) ve fonksiyonel (fluorodeoksiglikoz pozitron emission tomografide hipometabolizma, single photon emission tomografide hipometabolizma) anormallikler klinikoradyolojik PKA sendromunun destekleyicisi olarak görülürler([43](#_ENREF_43), [49](#_ENREF_49)). (Tablo 6)

Tablo 6 PKA Klinikoradyolojik Sendromunun Ana Özellikleri([17](#_ENREF_17))

|  |
| --- |
| **Klinik Özellikler**  - Sinsi başlangıç  - Kademeli progresyon  - Erken dönemde belirgin vizüel disfonksiyon ± diğer posterior kognitif fonksiyonlarda bozulma  **Kognitif Özellikler**  *Günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek ölçüde aşağıdaki özelliklerden en az 3'ü klinik prezentasyonun erken döneminde olmalı*  - Çevre agnozisi  - Simultanognozi  - Uzaysal algılamada bozukluk  - Nesne algılamada bozukluk  - Konstrüksiyonel dispraksi  - Okülomotor apraksi  - Optik ataksi  - Aleksi  - Sağ/ sol dezoryantasyonu  - Akalkuli  - Ekstremite apraksisi  - Aperseptif prosopagnozi  - Agrafi  - Homonim vizüel alan defekti  - Parmak agnozisi  **Aşağıdakilerden hepsi karşılanmalıdır**  - Göreceli olarak anterograd bellek fonksiyonlarında korunma  - Göreceli olarak konuşma ve non vizüel lisan becerilerinde korunma  - Göreceli olarak yürütücü işlevlerde korunma  - Göreceli olarak davranış ve kişilikte korunma  **Nörogörüntüleme**  - MRG/ FDG-PET/SPECT görüntülemede ağırlıklı olarak oksipito-paryetal, oksipi-temporal atrofi/ hipometabolizma/ hipoperfüzyon saptanması  **Dışlama kriterleri**  - Semptomları açıklayacak beyin tümörü yada diğer bir kitle lezyonunun varlığı  - Semptomları açıklayacak fokal inmeyle birlikte belirgin vasküler hastalık varlığı  - Afferent vizüel sistem bozukluğu (optik sinir, kiazma yada traktusta)  - Kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer nedenlerin var olması (örn: renal yetmezlik) |

# ALZHEİMER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN TEST VE DİĞER İNCELEMELER

## Nöropsikolojik Testler

Nöropsikolojik değerlendirme nörolojide yardımcı muayene yöntemlerinden biridir. Beyin- davranış ilişkisi temeline oturan nöropsikolojik testlerle gerçekleştirilir. Psikiyatrik sendromların saf psikiyatrik mi olduğu yoksa organik süreçle mi karıştığı, takipte ileride nörolojik hastalığın ortaya çıkıp çıkmayacağı ve klinikte çeşitli nörolojik hastalıklarda yapılacak araştırmalarda da mental işlevlerin çeşitli hastalıklardaki profillerinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir.

Demans ve AH'nin tanısı ve takibi için kullanılan birçok nöropsikolojik test vardır. Ancak bir tarama testinin; yakın-uzak bellek, oryantasyon, dikkat, lisan, beceri, görsel-uzaysal yetiler ve yürütücü fonksiyonları değerlendirmesi gerekir. Bugün için en yaygın kullanılan tarama ve takip testleri; Kısa Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination- MMSE), ve Blessed Demans Ölçeği- Bilgi-bellek-konsantrasyon alt testi (Blessed Dementia Scale- İnformation-Memory-Concentration Test- BDE-IMC'dir). AH'na özgü global kognisyon testlerinden en yaygın kullanılanı Alzheimer's Disease Assesment Scale- Cognitive Subscale (ADAS-Cog)'tur. Bunların dışında Kısa Mental Durum Muayenesi Testi (STMS), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R) da kognitif bozukluğu değerlendirme için kullanılan diğer tarama testleridir.

En yaygın kullanılan demans evreleme ölçekleri, Klinik Demans Evreleme (Clinical Dementia Rating-CDR) ve Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale- GDS)'dir. Günlük yaşam aktivitelerini (GYA) saptamak ve izlemek için de kullanılan birçok ölçek vardır. Bu ölçekler genelde GYA'ni temel ve enstrümental GYA şeklinde iki başlık altında değerlendirirler. Bunun dışında Alzheimer Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living Scale (ADCS- ADL) de GYA'leri değerlendirmede kullanılabilir. Nöropsikiyatrik belirti ve bulguları değerlendirmek için CERAD Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BSRD), Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), Geriatric Depression Scale (GDS)kullanılabilir([50](#_ENREF_50), [51](#_ENREF_51)).

AH'nın farklı evrelerinde hastaların sergilediği kognitif işlevlerdeki bozukluğu anlamak için hastalığın beyinde hangi bölgelerden başlayarak nerelere yayıldığını göz önüne almak gerekir. AH'de dejeneratif sürecin başladığı ve daha sonra yayıldığı bölgeleri şöyle özetleyebiliriz:

1) Hipokampuslar, entorinal korteks

2) Asosiyasyon korteksleri

Arkada: Temporo- paryetal asosiyasyon korteksi

Önde: Frontal asosiyasyon korteksi (prefrontal korteks)

AH demansında dejeneratif süreç ilk olarak hipokampusları ve entorinal korteksi tutar. Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön arka multimodal asosiyasyon kortekslerine doğru yayılır. Arka asosiyasyon korteksi yani temporoparyetal korteks karmaşık görsel-mekansal becerilere, önce prefrontal asosiyasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalarla karşılaşırız.

### Alzheimer Hastalığında Bellek Bozuklukları

AH'de klinik öncesi dönemdeki bozulma epizodik bellekteki bozulma ile başlamaktadır. Epizodik bellek bozukluğu yeni bilginin öğrenilmesi ve bunun zaman içinde saklanmasını içeren test ve görevlerde izlenebilmektedir. Bu ölçme araçları arasında hikâye hatırlama, kelime listesi öğrenme ve sözel çağrışım çiftlerini hatırlama bulunmaktadır.

AH'nin erken semptomunu oluşturan epizodik bellek bozukluğu temelde öğrenilen materyali kayıt edememekten ileri gelmektedir. Buna göre hasta yeni öğrenme yapamaz, tekrarlanan denemeler öğrenmeyi sağlayamaz. Hastada tanıma belleği de bozulmaktadır. Tanıma görevlerindeki bozuk performans ise geri getirmenin değil kayıt sürecinin bozulduğunun en açık işaretidir. Yine kayıt bozukluğu sonucu serbest hatırlama testlerinde hasta sadece en son sunulan bilgiyi hatırlama eğilimi gösterir. Gecikmeli hatırlama bozulur, bu da uzun süreli bellek (USB) kaybı yapamamaktan ileri gelir. Hastalığın erken döneminde uzak geçmişe ait anılar yakın geçmiş anılarına kıyasla daha iyi hatırlanmaktayken hastalığın ilerleyen dönemlerinde uzak bellek de göreceli olarak bozulur.

Hastalığın erken döneminde semantik bellekte de bozulma görülebilmektedir([52](#_ENREF_52)). Hastalarda hatırlanması gereken bilginin işlenmesine yardımcı olabilecek semantik stratejiler ve ipuçlarını kullanma yeteneği azalmıştır. Semantik belleği değerlendirmede sözel akıcılık en sık kullanılan görevdir. Bir yılda kaç gün olduğu gibi aşırı öğrenilmiş gerçeklerin haıtrlanması; karşılaştırarak adlandırma, sözel tanımlama ve anlamsal özellikli sorulara karşılık olarak kelime tanımlama, cümle doğrulama testleri de semantik belleği değerlendirmede kullanılır([53](#_ENREF_53)). Çalışma belleği erken klinik evrede göreceli hafif etkilenmiştir. İşitsel/ sözel uzam hastalığın erken döneminde korunmuştur. Çalışma belleği sadece orta evrede normallere kıyasla anlamlı düzeyde bozulmuştur.

AH'de epizodik ve semantik belleği içeren açık bellek erken dönemde bozulurken örtük bellekle ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur([14](#_ENREF_14)). Çalışmaların çoğunluğu örtük belleğin bozulduğunu belirtirken bir bölümü sağlam kaldığını iddia etmektedir.

Belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren WMS-R'ın tüm alt test puanlarının AH'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sözel belleği değerlendiren Mantıksal Bellek I,II, görsel belleği değerlendiren Görsel Üretim I,II ve Sözel Çağrışım Çiftleri I alt testlerinin AH'li hastaları sağlıklı deneklerden anlamlı düzeyde ayırt edebildiği görülmüştür.

### Alzheimer Hastalığında Dikkat Bozuklukları

Hastalığın oldukça erken dönemlerinde hastalar günlük görevleri yerine getirmede zorluk yaşarlar. Dikkatlerini yoğunlaştırmada güçlük çekerler, dikkat kolayca başka taraf kayar yada daha önce uygulanan görevlerle karşılaşıldığında, dikkatin yönünü deneysel görevde tutamazlar. Bu gözlemler hastaların yaşadığı zorlukların temelinde dikkate ilişkin bozuklukların yattığını, bu bozuklukların hastalığın erken bulgusu olduğunu düşündürmektedir([14](#_ENREF_14)). Nitekim bölünmüş dikkat ve seçici dikkat erken dönemde dil ve görsel-mekansal alandaki algılama ve yapılandırma bozukluklarından daha önce bellekle birlikte bozulanbir bilişsel işlevdir. Erken dönemde dikkatin odaklanma durumu ve sürekli dikkat korunmaktadır. Etkilenen, dikkatin çeldirici uyarıcılardan çekilmesi ve bir uyarıcıdan diğerine kaydırılmasıdır. Bunlara göre hastalar çeldiricilerin karıştırıcı etkilerine daha fazla açıktır. Hastalarda kontrol grubuna kıyasla bulma ve ayırt etme paradigmalarında farklı performans gözlenmektedir. Bu farklı performans rekabet eden ve çelişen tepkilerin inhibisyonu için gerekli olan modulasyon bozukluğuyla yakından ilişkilidir. Sürekli dikkatteki bozulma ise erken dönemde hafiftir yada hiç yoktur. Dikkati sürdürme ve odaklanmada bozulma orta evrede belirginleşir, ileri evrede ise her iki dikkat türü de bozulmuştur.

Basit dikkat erken dönemde korunmakta, orta dönemde bozulmaya başlamaktadır. İleri evrede sayı uzamı ileri derecede daralmıştır.

Bunlara göre erken klinik dönemde epizodik bellekteki bozulmayı dikkat alanındaki bozulma takip etmekte; dikkat bozuklukları hastalığın ilk belirtisi olan bellekteki bozulmaya eşlik etmekte veya katkıda bulunmaktadır. Ancak İz Sürme Testi, Stroop Testi ve çeşitli reaksiyon zamanı testleri uygulanarak belirlenen karmaşık dikkat bozuklukları erken dönemde bellek bozukluklarına kıyasla daha hafiftir.

Dikkatin etkilendiğini gösteren bu bulgulara karşın bazı çalışmalarda bölünmüş dikkatin erken dönemde bozulduğu; diğer çalışmalarda ise erken dönemde sürekli ve bölünmüş dikkatin sağlam kaldığı; tepki seçimi ve ketlemesi, işitsel hedef seçimi ve dikkatin kaydırılması gibi seçici dikkat görevlerinde bozulma olduğundan bahsedilmektedir. Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastalığın erken döneminde bölünmüş dikkatin seçici dikkat ile birlikte bozulduğu bulunmuştur([54](#_ENREF_54)).

### Alzheimer Hastalığında Yönetici İşlev Bozuklukları

Yürütücü işlevlerdeki bozukluklar erken klinik dönemde epizodik bellek bozukluklarını izler. Erken dönemlerde yönetici işlevlerdeki bozulma, soyutlama yeteneğindeki yetersizlikte kendini gösterir. Soyutlama yeteneğini ölçmede; atasözünü yorumlama ve iki şey arasındaki benzerliği bulma görevleri kullanılabilir. Hasta erken dönemde somutlaştırma şeklinde bozukluk gösterirken, orta evrede niteliksiz cevaplar vermekte veya ikincil özelliklere bakılmaktadır. İleri evrede ise hasta sadece nesneler arasındaki farkı söyleyebilmektedir.

AH'li hastalarda yönetici işlevlerin sağlıklı gerçekleştirilmesini gerektiren planlama, sıralama ve dizileme becerilerinin de bozulduğu görülmektedir. Bu bozulma hastanın günlük hayatında yemek pişirme, giyinme, alışverişe çıkmak gibi yönetici işlevlere dayanan günlük faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde görülen başarısızlık olarak ortaya çıkmaktadır. Birden fazla işi birarada yürütme yada birkaç kişi arasındaki konuşmaları izleme gibi, yönetici işlevlere dayanan davranışlar hastalığın evreleri boyunca ilerleyerek bozulmaktadır. Yine yönetici işlev bozukluğuna işaret eden perseverasyon ve konfobulasyon da evreler boyunca artmaktadır. Farklı bellek türlerinin hastalığın klinik evrelerine göre değişiminin incelendiği bir çalışmada hastalığın orta evresinde hafif evresine kıyasla perseverasyon ve kavramsallaştırma puanlarında düşme olduğu görülmüş, ileri evrede puanlardaki bu düşme artmıştır. Ancak bu bozukluklarda çeşitli bellek türlerinde giderek artan bir yıkımın da rol oynadığı gözden kaçırılmamalıdır.

### Alzheimer Hastalığının Dilsel Süreçlere Etkisi

Dille ilişkili erken belirtiler kelime geri çağırmada, nesne adlandırmada yada doğru kelimeyi bulmada zorlanmadır([22](#_ENREF_22)). Hasta sanki bir kelime etrafında dolanır. Erken döenmde hafif bir ad bulma güçlüğü şeklinde olan dil bozuklukları, orta evrede daha belirginleşir. İleri evrede ise oldukça ileri boyutlara ulaşabilir.

Ancak dildeki bu bozukluklar bellek, dikkat ve soyutlama işlevlerindeki bozulmayla yakından ilgilidir. Başka bir deyişle dil örüntüsünde bozulma, hastalıktaki semantik bellek yıkımının bir sonucudur. Hastanın semantik işlemlemesindeki bozulma, kategorilere ait kelimelerin üretilmesinin istendiği sözel akıcılık testleri ve nesne adlandırma testlerindeki bozulma ile kendini gösterir. Hastaların uygun kelime yada ismi bulma ve soyut kavramlarla ilişkili olarak dili anlama ve kullanmada yaşadıkları problemler, hastalarda kavramlara ilişkin temel algıların ve soyut bilginin kaybı olduğunu göstermektedir. Kavramların özellikleri ve işlevleri gibi ayırt edici semantik özellikleri bilme yetisinin bozulması hastaların dolambaçlı yoldan konuşmasına, adeta kelimenin etrafında dönmesine yol açar. Semantik işlevlerde bozulmaya paralel olarak sentaks basitleşir, okuduğunu anlama ve sözel muhakeme bozulur. Bozulma belirginleştikçe dil tutarsız ve anlamdan yoksun hale gelir. Özellikle karmaşık gramatik yönergelerde sözel perseverasyonlar ve hafif afaziler gözlenir (parafazi)([13](#_ENREF_13)). Semantik bellekteki yıkıma bağlı olarak etkileşim ve iletişim yetenekleri etkilenen hastalar olayların bütünü ile ayrıntılarını ilişkilendirmede zorluk çekerler; bu da fakirleşmiş davranış repertuarına yol açar. Yaşanan bu zorluklar karşılıklı konuşmada duraklamalar biçiminde kendini gösterir.

### Alzheimer Hastalığında Görsel-Mekansal Bozukluklar

Erken klinik evrede epizodik belleğin yanında görsel-mekansal algılama da etkilenir. Erken evrede görsel-mekansal işlevlerdeki hafif düzeydeki bozukluk orta evrede belirginleşir. İleri evrede bozukluğun şiddeti artar, türü değişir. Önce sokakta kaybolan, gideceği yeri bulamayan, yön tayin edemeyen hastalar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte evin içinde de mutfak, tuvalet ve yatak odasının yerini karıştırmaya başlar.

Hastalığın erken dönemlerinde Çizgi Yönünü Belirleme Testi ve üç boyutlu şekilleri içeren testlerle ölçülen yönlenim bozuklukları; Hooper Görsel Organizasyon Testi ile ölçülen nesne organizasonu ve tanımlamada bozukluklar ve Benton Görsel Muhafaza Testi ile ölçülen görsel-mekansal bellekte bozulmalar gözlenmektedir.

Erken dönemde gözlenen görsel-mekansal algılama bozukluklarını, hastalığın ilerleyen dönemlerinde görsel-mekansal işlemin ileri süreçlerindeki etkilenme izler. Bu bağlamda Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği (WAIS) Küplerle Desen alt testi ile ölçülen görsel-mekansal yapılandırma; Raven Standart Matrisler Testi ile ölçülen görsel-mekansal muhakeme bozuklukları ortaya çıkar. Orta-ileri evre hastalarda karmaşık görsel algıyı değerlendiren Benton Çizgi Yönünü Belirleme, Benton Yüz Tanıma ve WAIS Küplerle Desen testlerinde erken evre hastalar ve sağlıklı gruba kıyasla bozulma olduğu görülmüştür([14](#_ENREF_14), [37](#_ENREF_37)).

### Alzheimer Hastalığında Duyum ve Hareket Bozuklukları

Hastalığın son evresi beynin daha geniş alanlarının etkilendiği, yaygın bozuklukların görüldüğü global sendrom dönemidir. Tabloya bu dönemde agnozi ve apraksiler eklenir. AH'de global sendrom döneminde görsel, işitsel, dokunsal alanlarda agnoziler vardır. Görsel nesne agnozisi olan kişiler nesneye ilişkin tüm özellikleri duyumsarlar, ancak nesneyi algılayamazlar. Hastalarda yüz tanımaya ilişkin agnozilerin yanında hastalığı tanımama/inkâr etme de oldukça yaygındır([37](#_ENREF_37), [55](#_ENREF_55)).

Apraksi istemli hareket yollarında bir bozukluk olmadığı ve hareketlerle ilgili duyusal-motor koordinasyon normal olduğu halde; öğrenilmiş, istemli karmaşık hareketlerin yapılmasında gözlenen bozulmayı ifade eder. Apraksiler yapılandırmaya ilişkin olanlar (spontan çizim, geometrik şekilleri kopyalama) ve el hareketlerine ilişkin apraksiler (taklit etme, komutları yerine getirme, tek yada iki el kullanımı ve nesne kullanımı) olmak üzere iki grupta ele alınabilir. Apraksileri belirlemede hastadan yapılan hareketleri taklit etmesi ve/veya sözlü olarak verilen hareket emirlerini yerine getirmesi istenir. Bu uygulamalarda, bilinen sembolik mimik ve jestlerin yapılması (örn: asker selamı vermek, öpücük göndermek); gerçek cisimlerin kullanılması (tarak, makas, diş fırçası gibi); gerçek cisimler yokken bunları kullanıyormuş gibi davranılması istenir. Hastalığın orta evresinde gözlenmeye başlanan apraksiler hastalık ilerledikçe daha belirginleşir; hasta bilinen hareketleri dahi yapamamaya başlar.

## Biyobelirteçler

Biyobelirteç kavramı normal biyolojik süreçleri, patolojik süreçleri veya bir tedavi girişiminin farmakolojik cevaplarını objektif olarak ölçen ve değerlendiren karakteristik biyolojik belirteçler olarak tanımlanmaktadır([18](#_ENREF_18)). AH için geliştirilen modele göre biyobelirteçler Aβ birikim (amiloidoz) belirteçleri ve nörodejenerasyon belirteçleri olarak iki grupta sınıflanırlar. Birinci grup içinde BOS Aβ42 düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntülemede serebral amiloid yükünün artması bulunmaktadır. İkinci grup ise nöronal hasarı yansıtan BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, sinaptik disfonksiyonu yansıtan FDG-PET ile posteriyor singulat, prekuneus ve temporoparyetal hipometabolizma, nörodejenerasyonu yansıtan yapısal MRG'de mediyal temporal, paralimbik ve temporoparyetal atrofidir([34](#_ENREF_34)).

### Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri

BOS'ta Aβ42 düzeyinin normal yaşlılara göre düşük, tau ve p-tau'nun yüksek olması biyobelirteç olarak önerilmektedir. BOS'ta p-tau ve Aβ42 düzeyinin %86 duyarlılık ve %80 özgüllükle AH olan kişileri normallerden ayırdedebildiği gösterilmiştir. Fagan ve ark. nın çalışmasında da yüksek tau/Aβ42 oranına sahip kişilerin %70'i 3 yıl içinde çok hafif AH'na dönüşürken bu oran normal olan kişilerin sadece %10'u çok hafif demansa dönüşmüştür([19](#_ENREF_19)). Aynı çalışmada benzer oranlar HKB olanların AH'na dönüşümünde de gözlenmiştir. BOS'ta inflamasyon belirteçleri gibi diğer biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır([56](#_ENREF_56)).

### Manyetik Rezonans Görüntüleme Belirteçleri

İlerleyici kortikal atrofi bir biyobelirteç olarak nörodejenerasyonun önemli bir göstergesidir. AH'da öncelikle mediyal temporal doku kaybı olmaktadır ve klinik ile negatif korelasyon göstermektedir([17](#_ENREF_17), [43](#_ENREF_43), [44](#_ENREF_44), [57](#_ENREF_57)). Hipokampal ve entorinal korteks atrofisi hastalık şiddeti arttıkça daha yaygın hale gelmektedir. Mediyal temporal atrofi amnestik HKB hastalarının AH'ye dönüşümünde %80 üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yıllık hipokampal atrofi oranları AH için %3-6 iken normal yaşlılarda bu oran %0,3-2.2 arasındadır. Benzer şekilde tüm beyin hacmi veya ventriküler hacimdeki değişiklik oranları da AH klinik ilerleyişi ile uyumlu birer biyobelirteçtir([58](#_ENREF_58)). Yaşlı bireylerde ventriküler büyüme oranı 1.3 cm3 /yıl iken AH'da 7.7 cm3/yıldır. Atrofi oranları kognitif ölçekler ve nörofibriler yumak yükü ile korelasyon göstermektedir. Kortikal incelme ise %83 duyarlılık ve %93 özgüllük ile AH'yi sağlıklı kontrollerden ayırabilmektedir([43](#_ENREF_43), [57](#_ENREF_57), [59](#_ENREF_59)).

Yapısal görüntülemeler dışında kognitif bir ödev yerine getirilirken ölçülen beyin kan oksijen düzeyine bağımlı (BOLD) yanıtlarını ölçen fonksiyonel MRG de kullanılabilmektedir. FMRG’de yapılan kayıtlamalarda elde edilen en önemli bilgilerden birisi mediyal temporal yapılardaki BOLD yanıtının kayıt ve hatırlama sırasında AH hastalarında azalmasıdır([60](#_ENREF_60)).

Diğer bir işlevsel yaklaşım ise beyin istirahat aktivitesi sırasında yapılan fMR görüntülemesidir([58](#_ENREF_58)). 'Default mode' adı verilen beyin istirahat aktivitesi için posterior singulat, mediyal frontal ve paryetal alanlar çalışmalarda tutarlı bir şekilde bu aktivite ile ilişkili bulunmuştur([47](#_ENREF_47), [48](#_ENREF_48)). AH hastalarında default mode aktivitesinde azalma olmaktadır([45](#_ENREF_45)).

### Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET serebral kortikal metabolizmayı gösterir ve esas olarak sinaptik aktiviteyi yansıtmaktadır([44](#_ENREF_44)). 18- Florodeoksiglikoz (FDG) kullanılarak beyin glikozmetabolizması değerlendirilen PET çalışmalarında, AH'de sağlıklı kontrollere göre posterior singulat, temporoparyetal korteks ve prekuneusta anlamlı metabolizma azalması saptanmıştır([38](#_ENREF_38), [45-47](#_ENREF_45)). Beynin hangi bölgesinde glikoz metabolizmasının azaldığı o bölgedeki sinaptik bozulmayı ve nöronal dejenerasyonu işaret eder. Bu bulgular AH'yi diğer demanslardan ayırmada yararlıdır. Duyarlılığın %94 olmasına karşın özgüllük değeri %73-78'dir. HKB'nin AH'ye ilerlemesi ve AH ile FTD ayrımında yararı klinik kullanıma girmiştir. Ancak maliyet etkinliğinin yüksek olması ve radyonüklid kullanımı dezavantajları arasındadır. PET-FDG uygulamasının Parkinson demansından ayrımda anlamlı olmadığını eklemek gerekir([61](#_ENREF_61)).

***Pet Amiloid Görüntülemesi***

Amiloid birikimini in vivo olarak PET ile göstermek mümkündür. Üzerinde en çok çalışma yapılmış amiloid bağlayan ligand Pittsburg bileşenidir (PIB). AH'de en tutarlı olarak prefrontal korteks, prekuneus ve posterior singulat alanlarında PIB tutulumu görülmektedir([46](#_ENREF_46), [48](#_ENREF_48)). Bu bölgeleri lateral paryetal, temporal korteks ve striatum izlemektedir. Erken tanı ve monitorizasyon için PIB yararlı bir araçtır. Amiloid birikiminin en erken evrede ortaya çıkıyor oluşu ve PIB ile bu durumun saptanabilmesi erken tanı açısından önemini ortaya koymaktadır. Normal kişilerde eşik değere göre %20-30 oranında PIB tutulumu olabilmektedir. HKB hastalarında %60 oranında PIB tutulumu olmaktadır. Amnestik HKB hastaları ve ApoE4 allel taşıyıcılarında PIB tutulumu daha yüksektir. PIB tutulumu olan HKB hastaları 3 yıl içinde %80 oranında AH'ye dönüşüm göstermektedir. AH'de ise %95-100 oranında PIB tutulumu görülür([62](#_ENREF_62)).

### PKA Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri

PKA'lı hastalarda MR morfometrik incelemelerinde ağrılıklı olarak oksipital, temporal ve paryetal loblarda atrofi görülür([43](#_ENREF_43)). Diffüzyon tensör görüntülemede posterior beyin alanlarında beyaz cevher traktus bütünlüğünde düşüklük görülmüştür([45](#_ENREF_45), [47](#_ENREF_47), [48](#_ENREF_48)). Single photon emission tomography (SPECT) ve fluorodeoxyglucose (FDG) PET kullanılarak yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile oksipito-paryetal alanlarda yapısal değişiklikler saptanmıştır. Bazı çalışmalarda PKA'lı hastalarda Pittsburg compound B (PiB)-PET ile oksipital ve paryetal loblarda amiloid birikimi saptanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda PKA ve tipik AH hastalarında PiB tutulumu karşılaştırıldığında amiloid birikiminde belirgin farklılık gözlenmemiştir. Her iki grupta da diffüz PiB tutulumu frontal, temporoparyetal, oksipital korteks boyunca görülmüştür([49](#_ENREF_49)).

# GEREÇ VE YÖNTEM

## Araştırmanın Yeri

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde yürütülmüştür.

## Araştırmanın Örneklemi

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine başlıca unutkanlık ve yüz tanımada bozukluk yakınması ile gelen NINCDS-ARDRA kriterlerine göre 'muhtemel Alzheimer Hastalığı' tanısı alan prosopagnozisi olan ve olmayan hastalar dahil edilmiştir([55](#_ENREF_55)).

## Verinin Toplanma Yöntemi

Hasta ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınarak fizik ve nörolojik muayeneyi takiben olası başka etyolojik nedenlerin dışlanması amacı ile her hastada tam kan sayımı, biyokimyasal analizler çalışılmıştır.

## Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya kabul edilen hastalarda görüntüler Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 1.5 Tesla MR cihazı (Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ile elde edilmiştir. Hastalarda elde edilen T2 TSE ağırlıklı MR görüntüleri TR: 4925, Nex: 2.0, FOV: 25.5, Phase FOV: 1 parametreleri ile sagittal düzlemde 5 mm kesit kalınlığında ve aralıksız 25 kesitten oluşmaktadır.

Elde edilen MR görüntülerinde Cavalieri yöntemi kullanılarak oksipital lobun volüm ölçümü yapılmış ve gruplar arasında volümetri değerleri karşılaştırılmıştır([49](#_ENREF_49)).

## İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 (Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Çalışma öncesi gruplara dahil edilecek hastaların sayısını belirlemek için, örneklem büyüklüğü hesaplaması yapıldı. Bu araştırma için 60 kişi (her iki grup için en az 30 hasta) alındığında %95 güvenle %95 güç elde edeceği hesaplandı. Sürekli değişkenler ortalama± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız gruplarda T Test, Ki-kare test, MannWhitney U Testi ve Spearman korelasyon analiz testleri ile veriler değerlendirilmiştir.

## Çalışmada Kullanılan Kognitif Ölçekler

Bilişsel düzeyi belirlemek için MMSE, ADAS-Cog testleri; hastaların klinik evre değerlendirmesi için Global Bozulma Ölçeği kullanıldı. Görsel-mekansal işlevlere yönelik; Benton Yüz Tanıma Testi, WAIS-R küp desen alt testi, dil testlerinden Kısa Boston Adlandırma Testi uygulandı([63](#_ENREF_63)). Kognitif yıkıma bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmayı saptamayı hedefleyen işlevsel ölçeklerden Günlük Yaşam Aktiviteleri ölçeği kullanıldı. Depresyon açısından değerlendirme için Geriyatrik Depresyon Ölçeği uygulandı.

### Mini-Mental Durum Muayenesi-MMSE

En yaygın kullanılan kognitif tarama testidir. Orjinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiştir([39](#_ENREF_39)). Kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliklerinin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir. MMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriyatrik Psikiyatri ekibi tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmıştır. Aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyonu mevcuttur. Harmancı ve arkadaşları tarafından yapılan Kadıköy İstanbul'da 1019 yetmiş yaş üzeri yaşlıların taranması ile gerçekleştirilen Türkiye Alzheimer Hastalığı prevalans çalışmasında 24 puanlık sınırın demansı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü %75 olarak belirlenmiştir([64](#_ENREF_64)). En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekân oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel- mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan testin pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlı olduğu açıktır.

### Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü (ADAS-Cog)

ADAS-Cog kognitif ve non-kognitif olmak üzere 2 alt bölümden oluşan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinin kognitif alt bölümüdür. Bellek, oryantasyon, dil ve praksisi kapsayan testte toplam 11 maddede azami 70 (70 en kötü) puana ulaşılır. Zaman ve donanım gereksinimiyle günlük klinik pratikten çok araştırma çalışmaları için uygunsa da bellek kliniklerinde tarama amaçlı kullanımı düşünülen bir testtir.

### Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test (BNT)) dil becerilerinden adlandırmayı değerlendiren bir testtir. Testin orijinal kitapçığı zorluk derecelerine göre sıralanmış 60 resimden oluşmaktadır. Çalışmamızda kısaltılmış versiyonu uygulanmıştır. Bu versiyonda 15 resim bulunmaktadır. Testin uygulanmasında resimler sırasıyla deneğe gösterilir ve ne olduğu sorulur. Hasta görsel tanıma hatası yaptığı takdirde nesnenin kimliğiyle ilgili bilgi sağlayan semantik ipucu verilir. Eğer denek nesneyi tanır fakat ismini hatırlayamazsa, verilen bir fonemik ipucu ile (doğru ismin başladığı sesle ilgili) bilgi sağlanır. Verilen semantik ve fonemik ipuçları kaydedilir. Wilson ve ark. yaptığı çalışmada 15 maddelik kısa versiyonun 47 Alzheimer hastasında temporal korteks, parahipokampal ve hipokampal bölgenin MRG ile hacim ölçümleriyle belirgin korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

### Benton Yüz Tanıma Testi

Yüz tanıma testi ilk olarak 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir. Levin, Hamser ve Benton daha sonra 54 cevap maddesi içeren uzun formun yanısıra 27 maddeden oluşan kısa bir form da oluşturmuşlardır([63](#_ENREF_63)). Bu test oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır. Görsel asosiyasyon korteksindeki ne yolunun hasarları bu testteki performası bozabilir. Test uygulamasında hastaya gösterilen test sayfasının üst yarısında siyah beyaz çekilmiş bir insan yüzü resmi bulunur. Test sayfasının alt yarısında da gene siyah beyaz çekilmiş 6 tane insan yüzü fotoğrafı bulunmaktadır. Bunlardan sadece bir tanesi sayfanın üst yarısındaki fotoğrafla aynıdır. Hastanın başarması gereken görev bu 6 fotoğraftan hangisinin yukarıdaki fotoğrafla aynı olduğunu tespit etmektir. Testin ilk 6 maddesi kolaydır, ancak sonraki 13 madde giderek zorlaşır. Çünkü artık denek yukarıdaki fotoğrafla aşağıdaki fotoğraflardan 3 tanesini eşlemek durumundadır. Ancak deneğin bulması gereken bu 3 fotoğraf yukarıdaki fotoğrafın tıpatıp aynısı değildir. Yukarıdaki fotoğraftan farklı olarak aşağıdaki fotoğraflarda profiller ve gölgelendirmeler daha çeşitlidir. Hasta aşağıdaki fotoğrafların herbirini tek tek iyice inceleyip yukarıdaki fotoğrafla aralarındaki benzerliği aramak durumundadır. İlk 6 madde için yönerge şöyle verilebilir. Birinci sayfadaki tek resim gösterilerek: "Bu genç kadını görüyor musunuz?" (Alt taraftaki 6 resim işaret edilerek) 'Şimdi bu alttaki resimlerden hangisi yukarıdaki kişiye ait gösterir misiniz?' yada 'Bana resmin altında bulunan numarayı söyler misiniz?' denir. Yönergenin tam olarak anlaşıldığından emin olunduktan sonra test başlanır. Deneğin yanıtı kayıt formuna işaretlendikten sonra ikinci sayfa açılır. Tek resim işaret edilerek deneğe: "Şimdi de bu kadına ait resim hangisi? Bana gösterir misiniz?" denir ve deneğin yanıtı kaydedilir. Daha sonraki 7-13. sayfalar (kısa ve uzun form) için tek resim bulunan sayfa işaret edilerek, "Bu genç kadını görüyorsunuz (alt tarafta bulunan altı resim işaret edilerek) burada da yukarıdaki kişiye ait üç resim var, onları bulup bana gösterir misiniz?" denir. "Bundan sonraki her sayfada bana üçer tane resim göstermeniz gerekiyor" denerek cevaplar kaydedilir. Denek iki yanıt verip üçüncüyü bulmakta zorlandığında "En çok benzettiğini göster" şeklinde yönerge verilir. Yanıtlar kaydedilirken doğru veya yanlış tarzında geri bildirimler verilmez. Hastanın performans anksiyetesi yaşadığı durumlarda motivasyonunu artıracak cümleler kullanılabilir. Verilen doğru yanıtlar kayıt formunun sol tarafında, yanlış yanıtlar ise kayıt formunun sağ tarafında bulunan numaralar kontrol edildikten sonra daire içine alınarak kaydedilir. Verilen her doğru yanıt 1 puan olarak kabul edilir. Toplam puan deneğin test performasının göstergesidir. Testin maksimum puanı kısa formda 27 uzun formda 54'tür. Benton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada deneklerin ortalama performans puanları 43-46 arasında değişmektedir. 40'ın altındaki herhangibir puan hastalık belirtebilmekle birlikte, 38 ve altında puan alan bireylerde yüz tanıma bozukluğu olması gözönüne alınmıştır.

### WAIS-R Küp Desen Alt Testi

WAIS-R küp desen alt testi vizüospasiyal yeteneği yansıtan bir testtir. Hastanın küplerle oluşturulmuş desenlerin resmine bakarak kendi elindeki küplerle aynı desenleri oluşturmaya çalışması istenir. Artan zorluk derecesiyle sıralanmış 10 tane resmin iki renkli olan 4 veya 9 küple oluşturulmasını gerektirir. Zorluk derecesinin giderek arttığı 3 aşamadan oluşur.

### Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS)

Hastanın kendisi tarafından doldurulabileceği gibi görüşme ile muayene eden tarafından da doldurulabilen evet-hayır şeklinde cevaplanılan toplam 30 sorudan oluşur. Sınır değer 14 olarak kabul edilir.

### Global Bozulma Ölçeği (GBÖ)

AH'da ilerleyici bellek bozukluğu sürekliliğini derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde derecelendirilir. GBÖ 1 bellek yakınması olmayan normal yaşlıya, GBÖ 2 ise subjektif bellek yakınmaları objektif olarak gösterilemeyen kaygılı yaşlıya, GBÖ 3 bellek yakınmaları objektif olarak da gösterilen, GBÖ 4 bellek dışına da taşan sorunları olan hastaları karşılar. GBÖ 5'te orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluk örnekleri sıralanır. GBÖ 6 ve GBÖ 7 ise ağır evreye karşılık gelecek şekilde önce ağır davranışsal sorunlar sergileyen sonrasında giderek yatağa bağlanan hastaları tanımlar.

### Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA)

Yaşlı bireyde günlük yaşamla ilişkili işlevleri değerlendiren bir ölçektir. Yaşamın sürdürülmesi için gereken temel gereksinimleri karşılamaya yönelik aktiviteleri sorgular. Her madde 3 puanlık bir ölçekte değerlendirilir (0= bozukluk yok,1=hafif evre, 2=orta evre 3= ağır evre).yakını görüşmesi ile doldurulur. Eğer bir maddede sorgulanan işlevde bozulmaya karar verilmişse o işlevin yerine getirilmesi için gerekli yardım düzeyinin kısmi veya tam olmasına göre 1 veya 1 puan alır.

# BULGULAR

Çalışmaya katılan 60 hastanın yaş ortalaması 67,43±9,12 idi. Prosopagnosig grubu (PG) yaş ortalaması 65,73, kontrol grubunun (KG) yaş ortalaması 69,13’dü. Toplam hasta sayısında cinsiyet incelendiğinde 31 (%51,7) kadın ile 29 (%48,3) erkekti. PG Grubunda 17 (%56,67) kadın, 13(%43,33) erkek ile kontrol grubunda 14 (%46,67) kadın, 16 (%53,33) erkek vardı. Eğitim durumunda PG grubunda 5 (%16,67) kişi okuryazar değil, 17 (%56,67) kişi ilkokul mezunu, 8 (%26,66) kişi yüksekokul ve üstü mezuniyet durumuna sahipti. Kontrol gurubunda 7 (%23,33) kişi okuryazar değil, 15(%50) kişi ilkokul mezunu, 2 (%6,67) ve 6 (%20) kişi yüksekokul ve üstü mezuniyet durumuna sahipti. Dominant el her iki grupta da sağ taraf ağırlıktaydı(PG=27(%90), kontrol=26(%86,67)). Çalışmaya dahil edilen hastalar hafif ve orta evre Alzheimer hastalarıydı. Hastaların tamamlayıcı verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

**Tablo 7 Hastaların tanımlayıcı verileri**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Değişkenler** | **PG(n=30)**  **X±Ss (Min-Maks)** | **KG(n=30)**  **X±Ss (Min-Maks)** | **p** |
| Yaş (yıl) | 65,73±9,10 | 69,13±8,96 | >0.05 |
|  | **n (%)** | **n (%)** |  |
| Cinsiyet  Kadın  Erkek | 17 (56,67)  13(43,33) | 14 (46,67)  16 (53,33) | >0.05 |
| Eğitim Durumu  Okuryazar değil  İlkokul  Ortaokul  Yüksekokul | 5 (16,67)  17 (56,67)  -  8 (26,66) | 7 (23,33)  15(50)  2 (6,67)  6 (20) | >0.05 |
| Dominant ekstremite  Sağ  Sol | 27 (90)  3 (10) | 26 (86,67)  4 (13,33) | >0.05 |

PG=Prosopagnosig grubu KG=Kontrol Grubu)

Prosopagnosik gruba (PG) dahil edilen hastalara uygulanan WAIS-R (bdt) testinin ortalaması 14,30±0,88 olarak bulundu. BENTON testinin ortalaması ise 30,07±1,57’idi.

**Tablo 8 Prosopagnosik gruba dahil olan test değerleri**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Değişkenler** | X ± SS | Medyan (min - maks) |
| WAIS-R (bdt) | 14,30±0,88 | 14 (13 - 16) |
| BENTON | 30,07±1,57 | 30 (26 - 33) |

(BENTON= Yüz Tanıma Testi, WAIS-R (bdt)= Küp Desen Testi)

PG ve KG arasındaki karşılaştırmada GBÖ testinde test skorlarında PG grubu daha yüksekti (PG=4,33>KG=4,17), istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. ADAScog testinde PG değerleri 33,03±5,80, KG değerleri 20,03±4,06 olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü(U=3,212, p=0,0001). MMT skorlarında PG 18,93±2,03, KG 22,60±1,19 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=4,256, p=0,0001). (U=9,321, p=0,0001). GDS skorlarında PG 17,93±3,08, KG 6,03±3,14 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=0,024, p=0,0001). GYA skorlarında PG 7,80±1,16, KG 3,70±1,41 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=0,268, p=0,0001). BNT skorlarında PG 14,27±0,69, KG 9,40±0,93 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=2,867, p=0,0001). MR Volume skorlarında PG 687,45±126,87, KG 1078,31±110,00 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=0,322, p=0,0001).

**Tablo 9 Hasta ve kontrol gruplarında volumetrik ortalamalarının karşılaştırılması**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Değişkenler** | **PG(n=30)**  **X±Ss (Min-Maks)** | **KG(n=30)**  **X±Ss (Min-Maks)** | **U** | **p** |
| ADAScog | 33,03±5,80 | 20,03±4,06 | 3,212 | 0,0001\* |
| MMT | 18,93±2,03 | 22,60±1,19 | 4,256 | 0,0001\* |
| GBÖ | 4,33±0,48 | 4,17±0,38 | 9,321 | 0,141 |
| GDS | 17,93±3,08 | 6,03±3,14 | 0,024 | 0,0001\* |
| GYA | 7,80±1,16 | 3,70±1,41 | 0,268 | 0,0001\* |
| BNT | 14,27±0,69 | 9,40±0,93 | 2,807 | 0,0001\* |
| MR Volümü | 687,45±126,87 | 1078,31±110,00 | 0,322 | 0,0001\* |
| Hastalık Süresi (yıl) | 3,82±0,61 | 4,14±0,78 | 1,846 | 0,241 |

PG=Prosopagnosig grubu KG=Kontrol Grubu(MMT=Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi, ADAScog= Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü, GDS= Geriyatrik Depresyon Ölçeği, GYA= Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, GBÖ= Global Bozulma Ölçeği, BNT:Boston Adlandırma Testi)

MR Volümü ile Nöropsikolojik testlerin karşılaştırılmasında GBÖ testinde PG ve KG arasında kolerasyon analizi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (r=-0,212, p=0,103 ).

ADAScog Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,632, p=0,0001). MR volümü ile ADAScog Testi arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=0.627, p=0,0001). MR volümü ile Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi arasında pozitif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

Geriyatrik Depresyon Ölçeği ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,686, p=0,0001). MR volümü ile Geriyatrik Depresyon Ölçeği arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

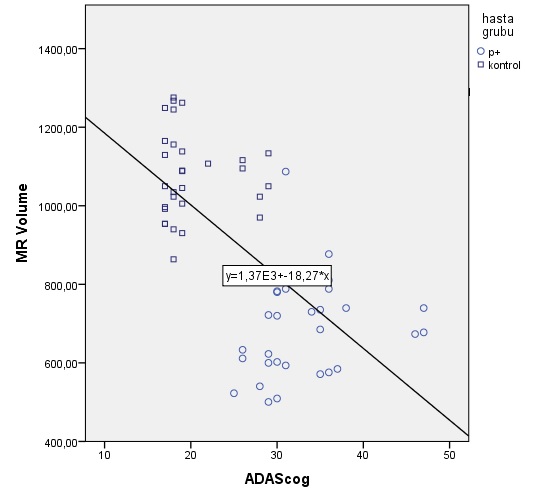
Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,639, p=0,0001). MR volümü ile Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

BostonAdlandırma Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,765, p=0,0001). MR volümü ile BOSTON Adlandırma Testi arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

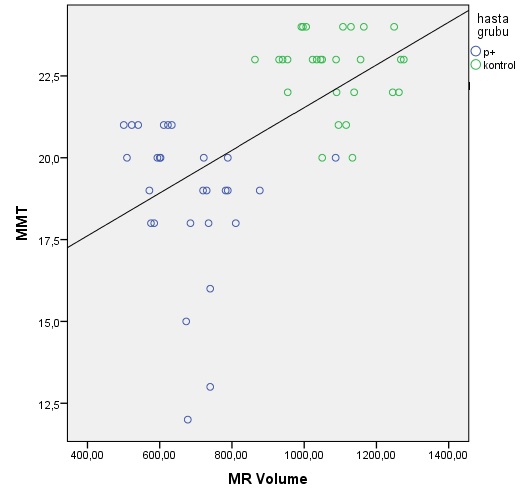
ADAScog Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü, (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,632, p=0,0001). MR volümü ile ADAScog Testi arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkca MR Volümünde azalma görüldü.

**Tablo 10 MR volümü ile nöropsikolojik test karşılaştırması**

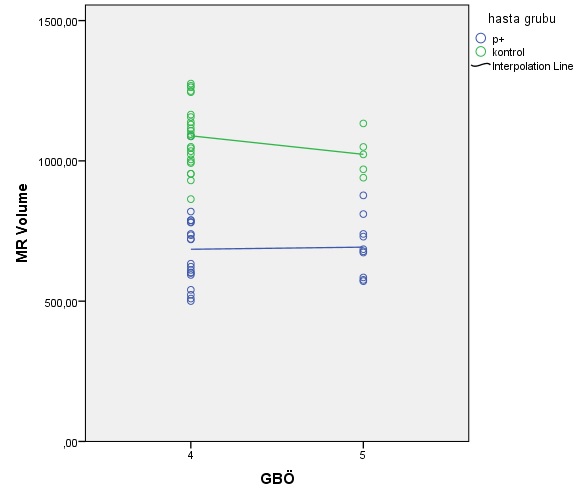
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ADAScog | MMT | GBÖ | GDS | GYA | BNT |
| MR Volümü | -0,632 | 0,627 | -0,212 | -0,686 | -0,639 | -0,765 |
| p=0,000 | p=0,000 | p=0,103 | p=0,000 | p=0,000 | p=0,000 |



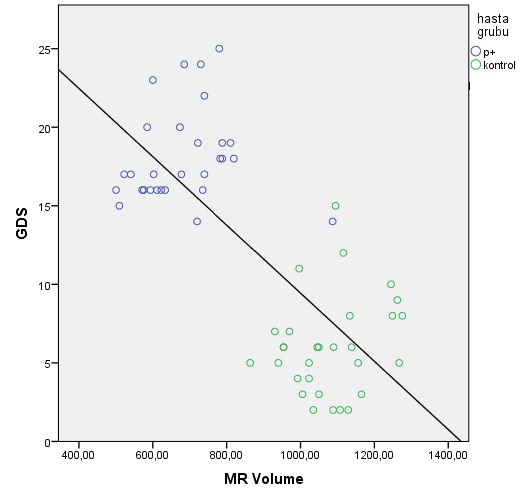
Şekil 1 Hasta grubu MR Volumü ve ADAScog değerlerinin karşılaştırılması



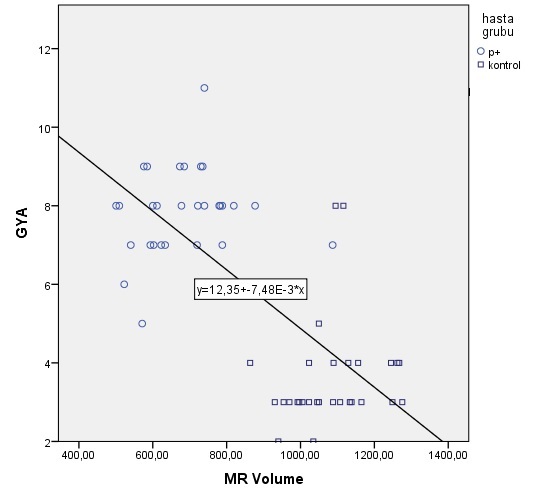
Şekil 2 Hasta grubu MR Volumü ve MMT değerlerinin karşılaştırılması



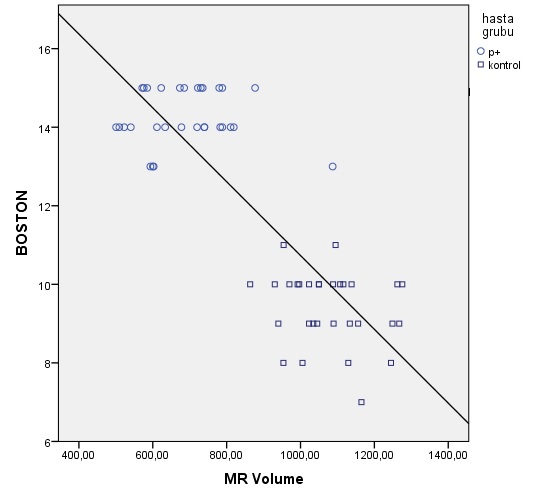
Şekil 3 Hasta grubu MR Volumü ve GBÖ değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4 Hasta grubu MR Volumü ve GDS değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5 Hasta grubu MR Volumü ve GYA değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 6 Hasta grubu MR Volumü ve BNT değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 7 Hasta grubu MR Volüm değerlerinin hastalara yönelik grafisi

# TARTIŞMA

Bu çalışmada prosopagnozik olan ve prosopagnozik olmayan AH olguları klinik olarak değerlendirilmiş, nöropsikolojik test bataryası uygulanmış, oksipital lob MRG volüm ölçümleri yapılmıştır. Klinik ölçekler, NPT sonuçları, MRG volüm ölçümleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Prosopagnozik AH olgularından yapılan MRG volüm ölçümleri sonucunda elde edilen bulgular prosopagnozik olmayan grubun ölçüm bulgularına göre düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada oksipital lobun volüm incelemesi ile yüz tanıma bozukluğunu değerlendiren bir test olan Benton Yüz Tanıma Testi ile korelasyon saptanmıştır. Veriler MRG ölçümleri ile testin ilişkili olduğunu doğrulamıştır.

Tipik AH'da ön planda epizodik bellek tutulumunun olduğu bilinmektedir. Bellek tutulumu ile klinik başlangıç AH için tipik başlangıç özelliği olmakla birlikte, atipik özellikler ile başlayan ve bellek dışı kognitif tutulumun ön planda olduğu prozopagnozik olguları daha az sıklıkta olsa da görülmektedir. MMT, ADAS-Cog ile kognitif değerlendirme yapılan olgularımızda her iki grubun test sonuçlarında da bozukluk saptanmıştır. Prosognozik hasta grubunda WAIS- R Küp Desen Alt Testi de uygulanmış test sonuçlarında düşük değerler saptanmıştır. Prosopagnozik hastaları saptamak için genel vizüel agnoziye yönelik yapılan Boston Adlandırma Testi prosopagnozik hasta grubunda normal saptanmıştır. Prosopagnozik hastalarda etkilenen bir test olan Benton Yüz Tanıma Testinin değerlerinin düşük saptanması hastalığın vizüel yolak bozukluğu ile prezentasyonuyla uyumludur.

Davranış ölçeği olarak kullanılan GDS ortalama değerleri prosopagnozik grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu da vizüel yakınması olan hastalarda reaktif olarak anksiyete ve depresyon gelişmesiyle uyumludur.

İşlevsellik ölçeği olarak kullanılan GYA ölçeğinde ortalama prosopagnozik grupta daha yüksek saptanmıştır. AH evresinde belirleyici özellik günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmesidir. Ortalamanın yüksek saptanması GBÖ ile saptanan demans evresinin prosopagnozik hasta grubunda daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bu noktada sonuçlar uyumludur.

Cangöz ve ark.’nın çalışmasında hafif kognitif bozukluk (HKB) tanısı almış hasta grubu ile sağlıklı kontrolgrubu belleğin değişik boyutlarını ölçen beş adet nörokognitif test ile değerlendirilmiştir(WAIS Sözcük Dağarcığı alt testi-Görsel İşitsel Sayı dizileri testi- Kelime KöküTamamlama Testi-İşitsel Sözel Öğrenme Testi-Benton Yüz Tanıma Testi). HKBhastalarında WAIS sözcük dağarcığı alt testindeki puanların sağlıklı yaşlılardan düşükolduğu bulunmuş, öğrenme ve belleğin ayrıntılı testlerde etkilendiği saptanmıştır.Bizim çalışmamızda BENTON yüz tanıma ve WAIS-R testlerinin karşılaştırılmasında AH ile prosopagnozik AH arasında da anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlenmiştir.

Lohseve ark. da insan beyninin diğer nesnelere veya yerlere kıyasla yüzlere artmış aktivasyon gösteren alanlarını kapsamlı bir şekilde incelemiştir([68](#_ENREF_68)). Primer görme korteksinden posterior oksipitotemporal yüz alanlarına etkili bağlanmanın, yüz seçiciliğine yol açtığını göstermişlerdir. Ayrıca, yaşam boyu yüz tanıma bozukluğu olan gelişimsel prosopagnosisi olan kişilerde, posterior oksipitotemporal yüz bölgelerinde yüz seçiciliğinin azaldığını bulmuşlardır. Bu azalmış yüz seçiciliğinin, primer görme korteksinden posterior oksipitotemporal yüz alanlarına olan etkili bağlantı ile açıklanabileceğini göstermişlerdir. Bu durum çalışmamızla uyumludur.

Jilahui ve ark. kategorik visual korteks verilerini çalışmış ve yaygın yüz tanıma sorunlarını çözmek için yüzler, sahneler, gövdeler, nesneler ve şifrelenmiş nesnelerin videolarından oluşan bir cihaz kullanarak 22 prosopagnozili ve 27 kişilik kontrol grubunu taramışlar. Daha sonra, kategori seçiciliğini, bir kortikal alanın belirli bir görsel kategoriye olan ölçüsünü analiz etmişler. Prosopagnoziklerde yüz alanlarında azalmış yüz seçiciliği görülmüş ve yüz tanıma alanlarından üç posterior ve iki anterior bölgede yüz seçiciliğindeki azalma anlamlı bulunmuş. Bulgular, prosopagnoziklerin yüz tanıma ağında yaygın defisitlere sahip olduklarını göstermiştir.

Elde edilen bulgular sonucunda prosopagnozik AH grubunda prosopagnozik olmayan AH grubuna göre oksipital lob volümünde istatiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bulgular literatür çalışmalarıyla uyumludur(17).

AH'nin atipik vizüel bir varyantı olan PKA'lı olgularda MR görüntülemede tipik olarak oksipital, temporal ve paryetal loblarda ağırlıklı olarak etkilenme görülür. Kortikal atrofi bilateraldir ancak sağda daha fazladır. Literatürde yapılan tartışmalarda PKA hastaları tipik AH olguları ile karşılaştırılmış ve PKA hastalarında tipik AH olgularına göre sağ vizüel asosiyasyon korteksinde daha fazla oranda ve sol hipokampüs ile sol medial temporal bölgede daha az oranda atrofi saptanmıştır.

Çalışmamızda ADAScog, GYA, Boston adlandırma testi, Benton yüz tanıma testi, Mini mental durum testi (MMT) ve Geriatrik depresyon ölçeği (GDS) puanlarındaki bozulma ve MR Volüm değerleri PG ile KG olguları arasında anlamlı düzeyde belirgin bulunmuştur.

PKA tanısı nöropsikolojik değerlendirmeler, ölçekler ve nörogörüntüleme ile konulmaktadır. Vizüel yakınması olan ileri yaştaki hastalarda sendromun tanısının konması, prognoz ve seyir hızı için kognitif duruma ilişkin veriler, klinik değerlendirme ve nörogörüntüleme gereklidir. Nörogörüntülemede MR volümetrik incelemeleri hastalığı tanımlamada bu açıdan önemlidir. Volümetrik incelemede saptanan atrofi bulguları, hastalığın patogenetik sürecine bağlı nöron ölümü sonrası ortaya çıkan doku kaybına bağlıdır ve saptanan atrofinin nöropsikolojik testlerle doğrulanan kognitif bozulma ile korele olduğu varsayımını desteklemektedir.

AH’da ilk ve en önemli bulgu bellek bozukluğudur. AH nöropatolojisinin transentorinal ve entorinal korteksten başladığı([72](#_ENREF_72))ve hipokampüse ilerleyerek bütün limbik sisteme ve neokortekse yayıldığı bilinmektedir([73](#_ENREF_73)).Prosopagnozik olgular ise bilateral inferior oksipito-temporal bölgelezyonlarında görülür ve genellikle akromatopsi, aleksi ve görme alanı defektleri ile birliktedir.Çalışmamızda PG ve KG olgularının ayırıcı tanısında kullanılan nörokognitif test değerleri ile oksipital lob hacim ölçümleri arasındaki ilişki ele alınmış literatürdeki varsayımları doğrular niteliktedir.

Bu çalışmada prosopagnozik olan AH ve prosopagnozik olmayan AH olgularında oksipital lobun MRG volüm ölçümü yapılmıştır. Volümetrik sonuçlar nöropsikolojik test sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Prosopagnozik hastaları saptamada kullanılan Benton Yüz Tanıma Testi bu grupta düşük değerler göstermiş ve oksipital lob volümü prosopagnozik grupta prosopagnozik olmayan gruba göre düşük saptanmıştır. Nörodejenerasyona bağlı nöropsikolojik profilde de bozulma görülmekte ve bu durum atrofi ile ilişkili sonuç ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar hastalığın tanısında oksipital lobun volümetrik ölçümünün kognitif ayrıntılı değerlendirmeye ek olarak kullanılabileceği konusunda literatüre katkı sunmaktadır.

Tranel ve ark. Benton yüz tanıma testi ve çizgi yönü  
belirleme testinin anatomik ilişkisini fokal serebral lezyonu olan olgularda  
araştırmışlardır. Sonuçlar 201 olgunun 38’inde yüz tanıma testinde bozulmaya işaret  
etmiştir. Bu bozulma özellikle sağ posterior- inferior parietal ve sağ ventral oksipitotemporal bölge lezyonlarıyla ilişkili bulunmuştur([76](#_ENREF_76)).Bizimçalışmamızda da; Benton yüz tanıma testinde bozulma saptanan prosopagnozik hasta grubunun oksipital lob hacim ölçümleri prosopagnozik olmayan gruba göre düşük tespit edilmiştir.

AH demansı klinik evrelemesi nöropsikolojik değerlendirmeler ve ölçekler kullanılarakyapılmaktadır. Bu sebeple evrelerin ilerlemesi klinik ve kognitif bir perspektif ile ortayakonmaktadır. Hastalığın prognozu ve seyir hızı için asıl veriler kognitif durum ve klinikdeğerlendirmeden gelmekte iken biyobelirteç hipotezine göre bu seyir hızı ve prognozubelirleyecek işaretleyicilerin ölçülebilir şekilde tanımlanması klinik seyrin objektifliğinisağlamada büyük önem taşımaktadır. Hastalığın ilerleme hızı konusunda uzun yıllardır bilinen nöropsikolojik değerlendirme alt testlerinin yanı sıra MRG volüm ölçümlerinin deyol gösterebileceği bilinmektedir. Bulgular, nöron ölümü sonrası ortaya çıkan doku kaybıyla ortaya çıkan atrofinin, atrofiye bağlı gelişen kognitif bozulmayla korele olduğu varsayımını desteklemektedir. Yapılan çalışma, MRG volümölçümleri ile kognitif testlerin ilişkili olduğunu göstermektedir([77](#_ENREF_77)). Çalışmamızda MRG volumetri ileoksipital lob ilişkilitest, bellek testleri arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalar da da MRG volümünün, kognitif alanları ölçen testlerle ilişkisinin yüksek olduğu raporlanmıştır([78](#_ENREF_78)).Bu bulgu bizim bulgularımıza benzemektedir. Bizim çalışmamızda MR ölçümlerinde ortalama oksipital lob volümleriprozopagnozik olmayan KG grubunda 1078,10 iken prosopagnozik grupta687,45 olup, prosopagnozik olmayan grupta daha yüksek volüm değerleri saptanmıştır.

Tranel ve ark. Benton yüz tanma testi ve Çizgi yönü belirleme testinin anatomik ilişkisini fokal serebral lezyonu olan olgularda araştırmışlardır. Sonuçlar 201 olgunun 38’inde yüz tanıma testinde bozulmaya işaret etmiştir. Bu bozulma özellikle sağ posterior- inferior parietal ve sağ ventral oksipitotemporal bölge lezyonlarıyla ilişkili bulunmuştur([76](#_ENREF_76)). Başka bir çalışmada normal erişkinlerde yüz tanıma testinin belirleyicileri saptanmıştır. Bu çalışmada 20-92 yaş arasındaki sağlıklı bireylere yüz tanıma testi yapılarak algısal işleme hızı ile frontal lob hacmi/beyin ventrikül oranı karşılaştırılmıştır. Sonuçta serebral atrofi ile algısal işleme hızı arasında yaklaşık %35 oranında ilişki bulunmuştur([79](#_ENREF_79)). Başka bir çalışmada; AH ve psödemans olguları karşılaştırıldığında, AH grubunda Benton yüz tanıma testindeki bozulma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ise prosopagnosik AH olan olguları saptamada, yüz tanıma bozukluğuna duyarlı olan Benton yüz tanıma testi kullanılmış ve bu olgularda normalden düşük test sonuçları elde edilmiştir. Prosopagnozik olgularda, prosopagnozik olmayan olgulara göre oksipital lob volüm değerleri düşük saptanmıştır. Bu durum da, nöron ölümü sonrası ortaya çıkan doku kaybıyla ortaya çıkan atrofinin, atrofiye bağlı gelişen kognitif bozulmayla korele olduğu varsayımını desteklemektedir.

Fox ve ark. oksipital lobdaki değişikliklerin en erken ne zaman ortaya çıktığını araştırmak amacıyla, otozomal dominant AH riski taşıyan olgularda çalışma yapmışlar ve atrofinin henüz semptomlar ortaya çıkmadan başladığını göstermişlerdir([80](#_ENREF_80)). Bizim prosopagnozikolgularımız semptomatik dönemlerinde değerlendirilmiştir.

Alzheimer hastalığında bilişsel bozuklukların gelişimi üç ana evrede gerçekleşir. İlk evrede bellek etkilenmektedir. Bu dönemde epizodik bellek bozukluğu ön plandadır([81](#_ENREF_81)). Bir sonraki aşama ise zihinsel işlevlerdeki bozuklukların günlük yaşama yansıdığı dönemdir. Erken klinik evre olarak tanımlanan bu aşamada, epizodik belleğin yanı sıra görsel-mekânsal algılama, sözel akıcılık ve adlandırma belirgin olarak etkilenmiştir. Bu dönemde bilgi ve dilin temeli olan semantik bellekteki bozulma belirginleşir. Bilginin geri getirilmesi ile bilgiye ulaşma konusunda bozukluklar ortaya çıkmaya başlar([82](#_ENREF_82)). Bizim uyguladığımız nörokognitif testlerde debu bozukluklar gösterilmiştir.

# SONUÇ

Prosopagnozik Alzheimer hastalarının, bilişsel, davranışsal ve işlevsel tanı ve takip testlerinden elde edilen verilerle kantitatif olarak saptanan MR görüntüleme bulguları arasında olası bir ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada:

1. ADAScog testinde PG değerleri 33,03±5,80, KG değerleri 20,03±4,06 olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (U=3,212, p=0,0001) bulundu. ADAScog Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,632, p=0,0001). MR volümü ile ADAScog Testi arasında negatif korelasyon vardı. Test değerleri arttıkça MR Volümünde azalma bulunmuştur.
2. MMT skorlarında PG 18,93±2,03, KG 22,60±1,19 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=4,256, p=0,0001). Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi ile MR volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü (Spearman korelasyon analizi ile; r=0,627, p=0,0001). MR volümü ile Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi arasında pozitif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkça MR Volümünde azalma olduğu bulundu.
3. GBO skorlarında PG 4,33±0,48, KG 4,17±0,38 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark (U=9,321, p=0,0001) olduğu bulundu.
4. GDS skorlarında PG 17,93±3,08, KG 6,03±3,14 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=0,024, p=0,0001). Geriyatrik Depresyon Ölçeği ile MR volümü parametre kıyaslamasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,686, p=0,0001). MR volümü ile Geriyatrik Depresyon Ölçeği arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri arttıkça MR Volümünde azalma bulundu.
5. GYA skorlarında PG 7,80±1,16, KG 3,70±1,41 olarak ölçüldü veistatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=0,268, p=0,0001). Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile MR Volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık vardı (Spearman korelasyon analizi ile; r=-0,639, p=0,0001). MR Volümü ile Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri arttıkça MR Volümünde azalma olduğu bulundu.
6. BOSTON skorlarında PG 14,27±0,69, KG 9,40±0,93 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (U=2,867, p=0,0001). BOSTON Testi ile MR Volümü parametre kıyaslanmasında düzeyde istatistiksel anlamlılık (Spearman korelasyon analizi ile; r=--0,765, p=0,0001) ve MR Volümü ile BOSTON Testi arasında negatif korelasyon bulundu. Test değerleri arttıkça MR Volümünde azalma olduğu görüldü.
7. Prosopagnosik gruba (PG) dahil olduğu düşünülen hastalara uygulanan WAIS-R (bdt) testinin ortalaması 14,30±0,88 olarak bulundu. BENTON testinin ortalaması ise 30,07±1,57 olarak bulundu. Her iki testte elde edilen sonuçlar normalden düşüktür.
8. MR Volüm skorlarında PG 687,45±126,87, KG 1078,31±110,00 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark (U=0,322, p=0,0001) olduğu bulundu.

Sonuç olarak, vizüel semptomları olan atipik prezentasyonlu prosopagnozik 30 olgu ile tipik AH olan 30 olgunun incelendiği bu çalışmada oksipital lob MRG volüm ölçümleri, nöropsikolojik testler arasındaki ilişki ikili olarak incelenmiştir. Benton Yüz Tanıma Testi değerlerinin düşük saptandığı prosopagnozik hastalarda oksipital lob volümü prosopagnozik olmayan hastalara göre daha düşük değerler göstermiştir. Oksipital lob MR volüm ölçümleri ile nöropsikolojik değerlendirme alt testlerinden Benton Yüz Tanıma Testi sonuçlarının ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmada eksik olarak kabul edilebilecek yönler volümetrik incelemede giral ve sulkal yapıların gözönüne alınmamış olması söylenebilir.

Elde edilen verilerin klinik kullanımdaki karşılığı ise yüz tanıma bozukluğu yakınması olan hastaları değerlendiren klinisyenlerin öncelikli seçmesi gereken durumlarda testlerden Benton Yüz Tanıma Testinin MRG’ye ulaşılamayan yerlerde posterior bölgede atrofi oranı konusunda öngörücü olacağı konusudur. Oksipital lobun MRG volümetrik incelemesi prosopagnozik AH olgularında hastalığın teşhisi konusunda veri sağlayıcı olarak kullanılabilir.

# KAYNAKÇA

1. Villemagne VL, Chételat G. Neuroimaging biomarkers in Alzheimer’s disease and other dementias. Ageing research reviews. 2016;30:4-16.

2. Haque S, Vaphiades MS, Lueck CJ. The Visual Agnosias and Related Disorders. Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2017.

3. Duker AP, Espay AJ, Wszolek ZK, Rademakers R, Dickson DW, Kelley BJ. Atypical motor and behavioral presentations of Alzheimer disease: a case-based approach. The neurologist. 2012;18(5):266-72.

4. Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, Berres M, Monsch AU. Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;34(2):537-46.

5. Müller KI, Bekkelund SI. Unusual association of diseases/symptoms: Visual impairment and posterior cortical atrophy preceding rapid progressive dementia. BMJ case reports. 2013;2013.

6. Yin S, Zhu X, Huang X, Li J. Visuospatial characteristics of an elderly Chinese population: results from the WAIS-R block design test. Frontiers in aging neuroscience. 2015;7:17.

7. Weiner KS, Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. Neuropsychologia. 2016;83:48-62.

8. Reñé R, Muñoz S, Campdelacreu J, Gascon-Bayarri J, Rico I, Juncadella M, et al. Complex visual manifestations of posterior cortical atrophy. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2012;32(4):307-12.

9. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. Neurology. 2012;79(1):80-4.

10. Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR, Ryan NS, Warrington EK, Crutch SJ, et al. Global gray matter changes in posterior cortical atrophy: a serial imaging study. Alzheimer's & Dementia. 2012;8(6):502-12.

11. Benson DF, Kuhl DE, Hawkins RA, Phelps ME, Cummings JL, Tsai S. The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Archives of neurology. 1983;40(12):711-4.

12. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. The Lancet Neurology. 2012;11(2):170-8.

13. Camsari GB, Murray ME, Graff-Radford NR. Case studies illustrating focal Alzheimer’s, fluent aphasia, late-onset memory loss, and rapid dementia. Neurologic clinics. 2016;34(3):699-716.

14. Tsai P-H, Teng E, Liu C, Mendez MF. Posterior cortical atrophy: evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer’s disease. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. 2011;26(5):413-8.

15. BRAZIS PW, MASDEU JC, BILLER J, YİGİTER R, ELÇİ MA. NOROLOJİDE KLİNİK.

16. Phillips JS, Da Re F, Dratch L, Xie SX, Irwin DJ, McMillan CT, et al. Neocortical origin and progression of gray matter atrophy in nonamnestic Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2018;63:75-87.

17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimer's & Dementia. 2017;13(8):870-84.

18. Everhart DE, Highsmith JM, Davis CE. Posterior Cortical Atrophy: A Case Study of Benson's Syndrome That Initially Presented as Anxiety Disorder. Applied Neuropsychology: Adult. 2012;19(3):229-36.

19. Tsunoda A, Iritani S, Ozaki N. Presenile dementia diagnosed as posterior cortical atrophy. Psychogeriatrics. 2011;11(3):171-6.

20. Adams RD, Victor M, Ropper AH, Daroff RB. Principles of neurology. LWW; 1997.

21. KURT SG, TOKÇAER AB, İRKEÇ C. Alzheimer Hastalığı'nda Genetik Dışı Etyolojik Faktörler. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology. 2003;1(1):38-43.

22. Panegyres PK, Goh J, McCarthy M, Campbell AI. The Nature and Natural History of Posterior Cortical Atrophy Syndrome. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2017;31(4):295-306.

23. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. Nature genetics. 2011;43(5):429.

24. Levine III H. Stopped-flow kinetics reveal multiple phases of thioflavin T binding to Alzheimer β (1-40) amyloid fibrils. Archives of biochemistry and biophysics. 1997;342(2):306-16.

25. Hof P, Morrison J. The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer disease and related dementing conditions. Alzheimer disease Raven Press, New York. 1994:197-230.

26. Tang-Wai DF, Graff-Radford N, Boeve B, Dickson D, Parisi J, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology. 2004;63(7):1168-74.

27. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron. 2010;68(2):270-81.

28. Alves J, Soares JM, Sampaio A, Gonçalves ÓF. Posterior cortical atrophy and Alzheimer’s disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. Brain imaging and behavior. 2013;7(3):353-61.

29. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. Archives of neurology. 2003;60(2):203-8.

30. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes. 2002;51(4):1256-62.

31. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 1997;336(17):1216-22.

32. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer’s disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2010;30(2):131-46.

33. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Performance on the HVLT by MCI participants is modulated by baseline plasma homocysteine levels, in a 2 year randomised trial of B vitamins (vitacog). Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2010;6(4):S68.

34. Ross S, Graham N, Stuart-Green L, Prins M, Xuereb J, Patterson K, et al. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1996;61(4):388-95.

35. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychological science. 2003;14(2):125-30.

36. Wilson RS, De Leon CFM, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. Jama. 2002;287(6):742-8.

37. Meek BP, Locheed K, Lawrence-Dewar JM, Shelton PA, Marotta JJ. Posterior cortical atrophy: an investigation of scan paths generated during face matching tasks. Frontiers in human neuroscience. 2013;7:309.

38. Berson RJ. Capgras' syndrome. 1982.

39. Borruat F-X. Posterior cortical atrophy: review of the recent literature. Current neurology and neuroscience reports. 2013;13(12):406.

40. Castillo R, Carlat D, Millon T, Millon C, Meagher S, Grossman S, et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2007.

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

42. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2011;7(3):263-9.

43. Ishiwata A, Kimura K. Homonymous hemianopsia associated with probable Alzheimer's disease. Journal of Nippon Medical School. 2016;83(2):87-92.

44. Maia da Silva MN, Millington RS, Bridge H, James-Galton M, Plant GT. visual Dysfunction in Posterior Cortical Atrophy. Frontiers in neurology. 2017;8:389.

45. Gillebert CR, Schaeverbeke J, Bastin C, Neyens V, Bruffaerts R, De Weer A-S, et al. 3D shape perception in posterior cortical atrophy: a visual neuroscience perspective. Journal of Neuroscience. 2015;35(37):12673-92.

46. Cappa A, Ciccarelli N, Baldonero E, Martelli M, Silveri MC. Posterior AD-type pathology: cognitive subtypes emerging from a cluster analysis. Behavioural Neurology. 2014;2014.

47. Chan LTA, Lynch W, De May M, Horton JC, Miller BL, Rabinovici GD. Prodromal posterior cortical atrophy: clinical, neuropsychological, and radiological correlation. Neurocase. 2015;21(1):44-55.

48. Charles RF, Hillis AE. Posterior cortical atrophy: clinical presentation and cognitive deficits compared to Alzheimer’s disease. Behavioural neurology. 2005;16(1):15-23.

49. Millington RS, James-Galton M, Da Silva MNM, Plant GT, Bridge H. Lateralized occipital degeneration in posterior cortical atrophy predicts visual field deficits. NeuroImage: Clinical. 2017;14:242-9.

50. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, Gauthier S. Depression in Alzheimer's disease: receiver operating characteristic analysis of the Cornell Scale for Depression in Dementia and the Hamilton Depression Scale. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 1994;7(3):159-62.

51. Lyness JM, Noel TK, Cox C, King DA, Conwell Y, Caine ED. Screening for depression in elderly primary care patients: A comparison of the Center for Epidemiologic Studies—Depression Scale and the Geriatric Depression Scale. Archives of internal medicine. 1997;157(4):449-54.

52. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa S, Bianchetti A, Trabucchi M. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1996;60(1):91-3.

53. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. Neuropsychologia. 1995;33(4):441-59.

54. Rizzo M, Reinach S, McGehee D, Dawson J. Simulated car crashes and crash predictors in drivers with Alzheimer disease. Archives of neurology. 1997;54(5):545-51.

55. Steeves J, Dricot L, Goltz HC, Sorger B, Peters J, Milner AD, et al. Abnormal face identity coding in the middle fusiform gyrus of two brain-damaged prosopagnosic patients. Neuropsychologia. 2009;47(12):2584-92.

56. Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, Aldea P, Roe CM, Mach RH, et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. EMBO molecular medicine. 2009;1(8-9):371-80.

57. Suárez-González A, Lehmann M, Shakespeare TJ, Yong KX, Paterson RW, Slattery CF, et al. Effect of age at onset on cortical thickness and cognition in posterior cortical atrophy. Neurobiology of aging. 2016;44:108-13.

58. Migliaccio R, Agosta F, Scola E, Magnani G, Cappa SF, Pagani E, et al. Ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy: a DT MRI study. Neurobiology of aging. 2012;33(11):2572-84.

59. Frisoni GB, Fox NC, Jack Jr CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology. 2010;6(2):67.

60. Petrella JR, Wang L, Krishnan S, Slavin MJ, Prince SE, Tran T-TT, et al. Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. Radiology. 2007;245(1):224-35.

61. Quigley H, Colloby SJ, O'brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. International journal of geriatric psychiatry. 2011;26(10):991-9.

62. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, Van Laere K, Chételat G. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. NeuroImage: Clinical. 2013;2:497-511.

63. Benton A, Van Allen M. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. Cortex. 1968;4(4):344-IN1.

64. Harmanci H, Emre M, Gurvit H, Bilgic B, Hanagasi H, Gurol E, et al. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2003;17(3):139-45.

65. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. Trends in cognitive sciences. 2000;4(6):223-33.

66. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: neuropsychology. Journal of neurology. 1999;246(1):6-15.

67. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O’Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnestic mild cognitive impairment. Neurology. 2005;64(5):902-4.

68. Lohse M, Garrido L, Driver J, Dolan RJ, Duchaine BC, Furl N. Effective Connectivity from Early Visual Cortex to Posterior Occipitotemporal Face Areas Supports Face Selectivity and Predicts Developmental Prosopagnosia. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2016;36(13):3821-8.

69. Baron J, Chetelat G, Desgranges B, Perchey G, Landeau B, De La Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. Neuroimage. 2001;14(2):298-309.

70. Frisoni G, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002;73(6):657-64.

71. Farzan A, Mashohor S, Ramli R, Mahmud R. Discriminant analysis of intermediate brain atrophy rates in longitudinal diagnosis of alzheimer's disease. Diagnostic pathology. 2011;6(1):105.

72. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiology of aging. 1995;16(3):271-8.

73. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. Neurology. 1997;49(3):786-94.

74. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia Anatomic basis and behavioral mechanisms. Neurology. 1982;32(4):331-.

75. Abdipranoto‐Cowley A, Park JS, Croucher D, Daniel J, Henshall S, Galbraith S, et al. Activin A is essential for neurogenesis following neurodegeneration. Stem cells. 2009;27(6):1330-46.

76. Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton facial recognition test and judgment of line orientation test. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2009;31(2):219-33.

77. Sluimer JD, Bouwman FH, Vrenken H, Blankenstein MA, Barkhof F, van der Flier WM, et al. Whole-brain atrophy rate and CSF biomarker levels in MCI and AD: a longitudinal study. Neurobiology of Aging. 2010;31(5):758-64.

78. Schott J, Crutch S, Frost C, Warrington E, Rossor M, Fox N. Neuropsychological correlates of whole brain atrophy in Alzheimer's disease. Neuropsychologia. 2008;46(6):1732-7.

79. Schretlen DJ, Pearlson GD, Anthony JC, Yates KO. Determinants of Benton Facial Recognition Test performance in normal adults. Neuropsychology. 2001;15(3):405.

80. Allen N, Burns A. The noncognitive features of dementia. Reviews in clinical gerontology. 1995;5(1):57-75.

81. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. Acta Neurologica Scandinavica. 1996;94(S165):63-71.

82. KARAKAŞ S, İRKEÇ C. Alzheimer hastalığı kliniğinin nöropsikolojik profili. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology. 2003;1(1):13-22.