

# Alzheimer Tipi Demans, Hafif Kognitif Bozukluk ve Sağlıklı Yaşlanmayı Birbirinden Ayırt Etmede Uyumsuzluk Negativitesinin Nöropsikolojik Testler ile Birlikte Kullanımı

## The Use of Mismatch Negativity in Conjunction with Neuropsychological Tests to Discriminate Alzheimer's Dementia, Mild Cognitive Impairment and Healthy Aging

 Duygu ÖZBAYRAK-KARAPINAR<sup>1</sup>,  Özden ARISOY<sup>2</sup>,  Nebil YILDIZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>3</sup>Liv Hospital Ulus Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Alzheimer tipi demans (AD), demansın en sık nedenlerinden biri olup, AD'nin prodromal evresi olan hafif kognitif bozukluk (HKB) aşamasında duyarlı, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntemle AD'yi saptamak son derece değerlidir. Bu çalışmada, AD, amnestik HKB (aHKB) ve sağlıklı kontrol (SK) gruplarının uyumsuzluk negativitesi (UN) ve nöropsikolojik testlerin bir arada kullanımıyla birbirinden ayrılıp ayrılmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 21 hafif AD, 26 aHKB hastası ve 18 adet SK çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik verileri alınmış, nöropsikolojik testler uygulanmış, temel ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmiş olup, işitsel oddbal paradigması ve 1 saniye uyaran aralığı kullanılarak UN dalgaları elde edilmiştir.

**Bulgular:** Grupların UN latans değerleri arasında farklılık saptanmazken, frontal bölgeden elde edilen UN amplitüdüleri AD grubunda, aHKB ve SK

gruplarına kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Lineer regresyon analizinde, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçek puanını, Fz amplitüdü, mini mental durum testi puanı ve apati alt test puanının belirlediği saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde ise, Fz amplitüdü, sözel akıcılık puanı ve Nöropsikiyatrik Envanter toplam puanının AD olanları SK'lerden ayırt ettiği; Stroop 5 alt testini tamamlama süresinin ise aHKB grubunu SK'lerden ayırt ettiği görülmüştür. Yaş, Fz amplitüd ve sözel akıcılık testi puanının ise AD olanları aHKB olanlardan ayırt ettiği saptanmıştır.

**Sonuç:** UN, yaş, temporoparietal nörodejenerasyonun şiddeti ve uyaran aralığı süresi gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenebildiği için nöropsikolojik testlerle birlikte kullanıldığında AD'yi HKB ve sağlıklı yaşlılardan ayırt etmede kullanılacak yararlı bir yöntem olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Alzheimer tipi demans, hafif kognitif bozukluk, nöropsikiyatrik semptomlar, uyumsuzluk negativitesi

### ABSTRACT

**Objective:** Alzheimer's dementia (AD) is the most common type of dementia and it is important to detect AD by an appropriately cheap and non-invasive method in the mild cognitive impairment (MCI) phase, which is accepted as the prodromal phase of AD. We aimed to investigate whether AD patients, amnesic MCI (aMCI) patients, and healthy controls (HCs) could be distinguished from each other by using mismatch negativity (MMN) together with neuropsychological tests.

**Methods:** Twenty-one individuals with mild AD, 26 with aMCI, and 18 HCs matched for age, sex, and education were included. Sociodemographic data, neuropsychological tests, Basic Activities of Daily Living (BADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scores, and MMN parameters acquired using an auditory oddball paradigm with an interstimulus interval of 1 second were evaluated for all three groups.

**Results:** There was no difference in terms of MMN latencies but frontal MMN amplitude was significantly lower in AD patients compared to the

aMCI and HC groups. Linear regression analysis revealed that IADL scores were predicted by the Fz amplitude and Mini Mental State Examination and apathy scores. Logistic regression analysis showed that Fz amplitude, verbal fluency, and Neuropsychiatric Inventory total scores distinguished AD patients from HCs, while the Stroop 5 completion time distinguished those with MCI from HCs. Age, Fz amplitude, and verbal fluency performance distinguished AD patients from individuals with MCI.

**Conclusion:** MMN might be a useful approach in differentiating AD from MCI and healthy aging when used together with neuropsychological tests rather than being used alone because it may be affected by confounding factors such as age, severity of temporoparietal neurodegeneration, and duration of the interstimulus interval.

**Keywords:** Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, mismatch negativity, neuropsychiatric symptoms

**Cite this article as:** Özbayrak-Karapınar D, Arısoy Ö, Yıldız N. Alzheimer Tipi Demans, Hafif Kognitif Bozukluk ve Sağlıklı Yaşlanmayı Birbirinden Ayırt Etmede Uyumsuzluk Negativitesinin Nöropsikolojik Testler ile Birlikte Kullanımı. Arch Neuropsychiatry 2025;62:109–118.

## Öne Çıkan Noktalar

- **Frontal (Fz) amplitüd demans grubunda anlamlı olarak küçüktür.**
- **Apati, yürütücü işlevlerle en çok ilişkisi olan nöropsikiyatrik belirtidir.**
- **EGYA'yı, Fz amplitüd, mini mental durum testi ve apati puanı predikte etmiştir.**
- **Hafif bilişsel bozukluğu, Fz amplitüd ve sözel akıcılık testi AD'den ayırabilir.**

## GİRİŞ

Alzheimer tipi demans (AD), geri döndürülemez demansların en sık nedeni olup, bunların %50-60'ını oluşturur (1). Hafif kognitif bozukluk (HKB) ise, AD'nin prodromal fazı olarak kabul edilir; günlük yaşam aktiviteleri sıklıkla korunurken, en az bir bilişsel alanda kişi tarafından bildirilen bozulma ile karakterizedir (2). HKB'de günlük yaşam aktiviteleri sıklıkla korunmasına rağmen, yürütücü işlevler ve işlem belleğinde bozulmalar ile depresyon ve anksiyete gibi belirtiler sağlıklı kontrollere (SK) kıyasla görülebilmektedir (2,3). Bu bozulmaların ve belirtilerin varlığı aynı zamanda HKB'nin demansa ilerleyişini de hızlandırabilmektedir (4). Alzheimer tipi demansın HKB evresinde saptanması ve HKB olan bireylerin sağlıklı yaşlılardan ayrıtılması bu nedenle önemlidir.

Uyumsuzluk Negativitesi (UN), elektroensefalografi (EEG) ile elde edilen bir olay ilişkili potansiyel dalgası (ÖİP) olup, duyuşal sistemin otomatik ayırt edebilme kapasitesini yansıtır. Bir dizi tekrarlayan standart uyaran serisinden sonra, uyarıların süresi, frekansı ve şiddeti gibi özelliklerinin değiştirilmesiyle elde edilen deviant (rastgele, normalden sapan) uyarılardan yaklaşık 100-250 ms sonra görülen negatif bir dalgadır. İşitsel uyarıların elde edilen işitsel UN, işitme duyusuyla ilgili bilginin işlendiği temporal bölge ve dikkatin yeniden yönlendirilmesini yansıtan frontal bölgeden kaynaklanır (5). Uyumsuzluk negativitesi latansı, uyarının değerlendirilmesi ve uyarana uygun yanıtın seçilmesi için gerekli bilişsel işlemlerin süresini yansıtırken, UN amplitüdü nöronal kaynakların bu süreçlere ne kadar tahsis edildiğini yansıtır (6). Uyumsuzluk negativitesi, otomatik bir yanıt olduğu için kişinin uyarana dikkatini vermesi gerekmez. Bu yüzden, motivasyon kaybı olan ve direktifleri takip etmekte zorluk yaşayabilecek AD gibi hastalarda kolaylıkla uygulanabilir (5).

Uyumsuzluk negativitesi, genellikle AD ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklar bağlamında çalışılmıştır. Hafif kognitif bozukluğu olanlarda uyumsuzluk negativitesi çalışan az sayıda çalışma olup, bunların sonuçları birbirleriyle tutarsızdır. Kazmerski ve ark., uyarın aralığının 1 sn olarak belirlendiği çalışmalarında, hem AD grubunda hem de HKB grubunda UN amplitüdülerinin azaldığını ve iki grubun amplitüdüleri arasında anlamlı fark olmadığını saptamıştır (7). Yokoyama ve ark. ise, uyarın aralığını 2 sn olarak belirledikleri çalışmalarında hem AD hem de vasküler demans (VD) gruplarında frontal amplitüdülerin sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığını ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamıştır (8). Pekonnen ve ark.'nın yürüttüğü bir başka UN çalışmasında ise iki farklı uyarın aralığı süresi kullanılmıştır. Uyarın aralığı 1 sn olarak belirlendiğinde, AD ve SK gruplarında amplitüdülerin benzer olduğu görülürken, uyarın aralığı 3 sn olarak belirlendiğinde ise AD grubunda, SK'lere kıyasla amplitüdülerin küçüldüğü gözlenmiştir (9).

Görsel uyarıların kullanıldığı bir UN çalışmasında, AD hastalarında sağlıklı kontrollere göre UN amplitüdülerinin daha büyük olduğu saptanmıştır ve bu durum yazarlar tarafından AD'deki artmış distraktibilitenin yansması

olarak yorumlamıştır (10). Aynı çalışma, yazarlar tarafından daha sonra HKB ve sağlıklı yaşlı grubunda tekrarlandığında ise HKB grubunda SK'e göre amplitüdülerin daha büyük olduğu görülmüştür (11).

Lindin ve ark.'nın hem işitsel hem görsel uyaran kullanarak yaptıkları çalışmalarında, Cz (santral) elektrodunda SK'e kıyasla HKB grubunda UN amplitüdülerinin daha küçük olduğu saptanmıştır (12). Ji ve ark.'nın çalışmasında ise, HKB grubunda SK'e kıyasla latansların daha uzun olduğu saptanmıştır (13). Mowzowski ve ark.'nın işitsel uyarılarınla yaptıkları UN çalışmasında, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarının frontal amplitüdüleri arasında fark saptanmazken, temporal amplitüdülerin HKB grubunda sağlıklı kontrollere göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Hafif kognitif bozukluk grubunda sağ temporal amplitüdüdeki azalma zayıf sözel öğrenme ile, sol temporal amplitüdüdeki azalma ise yeti yitimi ile ilişkilendirilmiştir (14).

Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak, nöropsikiyatrik belirtiler de değerlendirilmiştir. Uyumsuzluk negativitesi, nöropsikolojik test performansları ve nöropsikiyatrik belirtiler bir arada değerlendirildiğinde ele alınan üç grubun birbirinden ayrılıp ayrılamayacağını araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızın hipotezleri şunlardır:

- 1) Alzheimer tipi demans ve HKB gruplarının frontal ve temporal UN amplitüdüleri SK grubundakilerden daha küçük olacaktır.
- 2) Alzheimer tipi demans ve HKB gruplarının UN latans değerleri SK grubundakilerden daha uzun olacaktır.
- 3) Alzheimer tipi demans grubundaki hastalar, HKB grubundakilere göre daha küçük UN amplitüd değerleri ve daha uzun UN latanslarına, daha şiddetli nöropsikiyatrik semptomlara ve daha kötü bilişsel işlevlere sahiptir.
- 4) Nöropsikiyatrik semptomlar kötüleştiğinde UN amplitüd değerlerinde azalma ile UN latans değerlerinde uzama beklenmektedir.
- 5) Kognitif fonksiyonlar kötüleştiğinde, UN amplitüd değerlerinde azalma ile UN latans değerlerinde uzama beklenmektedir.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Bu çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.02.2018 tarih ve 2018/22 karar numarası ile onaylanmış olup, çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'ndeki etik ilkelere uyulmuştur. Örneklem büyüklüğü G Power programı kullanılarak yapılan bir güç analizi ile a priori olarak hesaplanmış; üç grubun ortalamaları arasında alfa değeri 0,05 olan bir F testi kullanılarak %80 güçle (1-β) orta ila büyük etkileri (d=0,40) tespit etmek için toplam 66 kişilik bir örnekleme ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir (15). Çalışmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Nöroloji polikliniklerine başvuran 55 yaş ve üstü olan 65 kişi dâhil edilmiştir. Kişiler hakkında detaylı bilgi alabilmek için okuma yazma bilen yakınları da çalışmaya katılmıştır. Tüm katılımcılar ve yakınlarından yazılı onam alınmıştır. DSM-5 kriterlerine göre HKB tanısını karşılayan ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Birliği Çalışma Grubu'nun 2011 yılında tanımladığı amnestik HKB (aHKB) kriterlerini karşılayan 26 adet aHKB vakası ile DSM-5'e göre Alzheimer Hastalığı'na bağlı muhtemel majör nörokognitif bozukluk tanı kriterlerini karşılayan ve klinik demans derecelendirme ölçeğine göre hafif şiddette olan 21 adet AD hastası çalışmaya dâhil edilmiştir (16). Kontrol grubuna ise cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 18 adet sağlıklı yaşlı dâhil

edilmiştir. Tüm katılımcılar en az beş yıllık eğitim düzeyine sahiptir. Alkol ve madde kötüye kullanımı/bağımlılığı olanlar, zekâ geriliği olanlar, psikotik bozukluk ve bipolar duygudurum bozukluğu öyküsü olanlar, epilepsisi olanlar, duyuşal-motor defisiti olanlar ve işitme kaybı olanlar hem hasta gruplarına hem de sağlıklı kontrol grubuna dâhil edilmemiştir. Hachinski İskemi Ölçeğine göre 4 puan üstünde puanı olanlar da vasküler demans ve karışık demans lehine değerlendirilebileceği için çalışmaya dâhil edilmemiştir. Tüm katılımcılarla ön görüşme yapılarak, yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, hasta grubundakiler için dâhil edilme sebebi olan hastalığının süresi, daha önce anti-demans tedavi alıp almadıkları, daha önce antipsikotik kullanımları olup olmadığı, eşlik eden medikal ve psikiyatrik hastalıkları, dominant el tercihleri, bel çevresi, boy, kilo ve vücut kitle indeksi bilgileri ile muayene esnasında ölçülen sistolik ve diastolik kan basınçları kaydedilmiştir.

### Ölçekler

**Mini Mental Durum Testi (MMDT):** Mini mental durum testi, yaş ve eğitim düzeyinden etkilenen 30 soruluk bir testtir. Hafif demans hastalarındaki Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve ark. tarafından yapılmış olup; testin toplum tabanlı bir nüfus üzerinde uygulanabilmesi için Keskinoğlu ve ark. tarafından hem eğitilmiş hem eğitimsiz hasta grubu için test revize edilmiştir. Testin kesme puanı eğitilmiş hasta grubu için 22/23 iken, eğitimsiz hasta grubu için 18/19'dur (17).

**Saat Çizme Testi (SÇT):** Testin 4 puanlık versiyonu kullanılmıştır. Testin 50 yaş üstü Türk popülasyonundaki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Cangöz ve ark. tarafından yapılmıştır (18).

**Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RİSÖT):** Test, serbest hatırlama, kodlama, depolama ve geri çağırma becerilerine dayalı kısa ve uzun süreli belleği değerlendirir. Aynı kelime listesi beş kez okunarak, her okuma sonrası katılımcıların serbest hatırlama puanları kaydedilir. Listenin beşinci kez okunması sonrası farklı bir kelime listesi okunur ve sonrasında katılımcıların ikinci listeden serbest hatırlama ile hatırladıkları kaydedilir. İkinci listenin ardından katılımcıların birinci listeden hatırladıkları da kaydedilir ve böylece bozucu etki altında hatırlama kaydedilmiş olur. Yirmi dakika aradan sonra, katılımcılardan ilk listeden hatırladıkları kelimeleri söylemesi istenir ve daha sonra tanıma listesine geçilerek tanıma puanları kaydedilir. Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Can ve ark. tarafından yapılmıştır (19).

**Stroop Testi:** Testin "TBAG formu" kullanılmıştır. Karakaş ve ark. tarafından nöropsikolojik test bataryası dâhilinde TBAG formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. İlk kartta renk isimleri siyah renkte yazılmış olup, katılımcılardan yazılı kelimeleri okuması istenir. İkinci kartta, renk isimleri farklı renklerde yazılı olarak basılmıştır ve katılımcılardan yine yazılı kelimelerin okunması istenir. Üçüncü kartta, farklı renklerde basılı halkalar vardır ve katılımcılardan halkaların basılı oldukları rengi söylemesi istenir. Dördüncü kartta, renk isimleri ile ilgili olmayan renkli olarak basılı kelimeler vardır ve katılımcılardan kelimelerin renklerini söylemeleri istenir. Son aşamada, ikinci karta geri dönülerek, kelimelerin renklerinin söylenmesi istenilir ve bu aşama "Stroop Etkisi" olarak adlandırılır. Her aşamanın tamamlanma süresi, katılımcıların yanlış sayısı ve yanlışlarını düzeltme sayıları kaydedilir (20).

**Sözel Akıcılık Testi (SAT):** Katılımcılardan sınırlı bir süre zarfında K, A ve S harfleri ile başlayan kelimeler türetmeleri istenir. Testin orijinal formunda F, A ve S harfleri kullanılır. Yürücü işlevleri değerlendirir (21).

**İz Sürme Testi (İST):** A ve B diye iki bölümden oluşur. İST-A kısmında, dağınık halde yerleşmiş üzerlerinde 1'den 25'e kadar sayıların yazılı olduğu dairelerin sırası ile (1-2-3-4-5-...) çizgi çekilerek birleştirilmesi istenilir. İST-B bölümünde ise, katılımcıların kimisinin üzerinde sayı kimisinin

üzerinde ise harf yazılı olan daireleri 1 sayı 1 harf olmak üzere (1-A-2-B-3-C-4-D-...) sırayla çizgi çekerek birleştirmeleri istenilir. İki bölümün de tamamlanma süresi kaydedilir (22).

### Temel ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Değerlendirme

**Ölçeği (TGYA ve EGYA):** Temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, tualeti kullanmak, banyo yapmak, yemek yemek, giyinmek, yürümek ve yatağa gitmek gibi basit gereksinimleri karşılayabilme becerisini değerlendirir. Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği ise, mobil telefon kullanma, taşıt kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, finansal işleri yürütme, ilaçları tanıma ve kullanma becerilerini değerlendirir. Her bir madde için 0=bozukluk yok, 1=hafif düzeyde bozulma var, 2=şiddetli düzeyde bozulma var şeklinde puanlama yapılır (23).

**Hachinski İskemi Ölçeği (HIÖ):** Kognitif fonksiyonlarda bozulmanın ani başlangıçlı olup olmadığı, basamaklı kötüleşmenin veya dalgalı seyirin olup olmadığı ile noktural konfüzyon, kişiliğin görece korunması, depresyon, somatik yakınmalar, emosyonel inkontinans, hipertansiyon öyküsü, inme öyküsü, yaygın atheroskleroz, fokal nörolojik belirtiler ve fokal nörolojik bulgular şeklinde maddelerin değerlendirildiği bir tarama ölçeğidir. Dört puan ve altında alanlar AD, 5 ve 6 puan alanlar karışık demans, 7 puan ve üzeri ise vasküler demans şeklinde ayrılır (24).

**Nöropsikiyatrik Envanter (NPE):** İlk olarak Cummings ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Sanrılar, varsanılar, ajitasyon/agresyon, depresyon/disfori, anksiyete, apati, disinhibisyon, irritabilite/labilite, anormal motor davranışlar, uyku ve gece davranışları, iştah/yeme değişiklikleri ile ilgili maddeler değerlendirilir. Görüşmede, katılımcının yakınına öncelikle ilgili belirtinin olup olmadığı sorulur, eğer ilgili belirti varsa, bu sefer sıklık ve şiddeti ile ilgili puanlama yapılır ve sıklık puanı ile şiddet puanı çarpılarak o maddenin toplam puanı kaydedilmiş olur. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akça-Kalem ve ark. tarafından yapılmıştır, Cankurtaran ve ark. ise daha sonra ölçeğin geliştirilmesini sağlamış ajitasyon ve agresyonu iki farklı belirti başlığı olarak değerlendirmiştir (25).

**Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ):** Yesavage ve ark. tarafından ilk kez geliştirilmiş olup 55 yaş ve üzeri örneklem için uygulanmıştır. Cevaplar "evet" ve "hayır" şeklindedir. Öz bildirim dayalı bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Sağduyu ve ark. tarafından yapılmış olup kesme değeri 13/14'tür (26).

**Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDÖ):** Geriatrik depresyon ölçeği, öz bildirim dayalı bir ölçek olduğu için, katılımcıların depresif belirtileriyle ilgili yakınlarından da bilgi alabilmek adına CDDÖ tüm katılımcılara uygulanmıştır. Alexopoulos ve ark. tarafından demans hastalarının depresif yakınmalarını saptamak için geliştirilmiştir. Duygudurum ilişkili belirtiler, davranışsal değişiklikler, fiziksel belirtiler, dögüsel fonksiyonlar ve kognitif durumla ilgili değişiklikler değerlendirilir. Sekiz puan ve üzeri depresyon açısından yordayıcıdır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Amuk ve ark. tarafından yapılmıştır (27).

### Nörofizyolojik Değerlendirme

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarında, saat 12.00-13.00 ile 16.00-18.00 saat aralıklarında OIP dalgaları elde edilmiştir. Katılımcılardan gözleri açık bir şekilde oturmaları ve mümkün olduğunca gözlerini hareket ettirmemeleri, bu esnada kulaklıktan gelen sesleri pasif bir şekilde, odaklanmadan dinlemeleri istenilmiştir. Olay ilişkili potansiyel dalgaları, beş kanallı EEG cihazı kullanılarak uluslararası 10-20 EEG sistemine göre yerleştirilmiş elektrotlardan kaydedilmiştir (28). Frontal, temporal, parietal ve santral lokalizasyonlardaki F<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> ve T<sub>6</sub> elektrotlarından kayıt alınmış olup, sol mastoid bölgedeki A<sub>1</sub> elektrodu referans elektrot olarak

kullanılmıştır. Toprak elektrodu sağ supraorbital alana yerleştirilmiştir. Beş kanallı EEG cihazı kullanıldığı için, ilk kayıttan 20 dk sonra C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> lokalizasyonundaki elektrotlar çıkarılarak T<sub>5</sub> ve T<sub>6</sub> lokalizasyonlarına yerleştirilmiş ve ikinci bir kayıt alınmıştır. Bu sayede T<sub>5</sub> ve T<sub>6</sub> kayıtları elde edilmiştir. Elektrod impedansları 10 kΩ'den daha aza ayarlanmıştır. Kayıt sırasında yüksek frekans filtresi 50 Hz, düşük frekans filtresi 0,2 Hz ve sensitivite 10 µV/ div olarak ayarlanmıştır. Herhangi bir elektrotta ±50 µV'u aşan tüm artefaktlar gözardı edilmiştir. Pasif oddball paradigması kullanılarak, her iki kulaktan kulaklıkla sesli uyaran verilmiştir. Standart uyaran %80 sıklıkta (80 dB, 1000 Hz), deviant (standart olmayan) uyaran ise %20 sıklıkta (80 dB, 2000 Hz) ve rastgele dağılımlı olarak deneklere dinletilmiştir. Tüm işitsel uyarılar 50 ms süreli olup, 10 ms yükselme ve 10 ms alçalmaya sahip patlayıcı nitelikte işitsel uyarılardır (tone burst). Uyarılar arası süre (UAS) 1 sn olarak belirlenmiştir. On altı tane standart dışı uyaran katılımcı tarafından algılanana dek işitsel uyaran akışı devam etmiştir, standart dışı uyarılar ile UN elde edildiğinde test kendiliğinden sona ermiştir. Kayıt bittikten sonra standart dışı uyaran ile elde edilen dalga trasesinden standart uyaran ile elde edilen dalga trasesi çıkarılarak UN dalga trasesi elde edilmiştir. Bu trasede işitsel uyaran verildikten sonraki 150-250 ms aralığındaki en büyük amplitüde sahip negatif yönelimli dalganın amplitüdünü pik amplitüd olarak kaydedilmiştir. Pik amplitüdün görüldüğü süre değeri ise pik latans değeri olarak kaydedilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 (IBM Corp Armonk, NY, USA) programı kullanılmıştır. Kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verilerin dağılım şekline bağlı olarak ortalama ± standart sapma ve ortanca değer (yüzdeler) olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler, üç grup arasında verilerin normal dağılıp dağılmadığına bağlı olarak one way ANOVA veya Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası farkların belirlenmesinde post hoc yöntem olarak Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. On üç ve yedi parametrenin korelasyonları farklı korelasyon analizlerinde incelendiğinden birden fazla istatistiksel düzeltme yapılmış; p değeri

sırasıyla 13 ve 7'ye bölünerek bu analizlerde anlamlılık düzeyi p<0,004 ve p<0,01 olarak kabul edilmiştir. Katılımcıların ait olduğu grupları tahmin etmek amacıyla iki durumlu (binary) lojistik regresyon analizleri yapılmış ve çeşitli regresyon modelleri oluşturulmuştur. Çeşitli lineer regresyon analiz modellerinde ise bağımlı değişkenler olarak EGYA ve MMDT puanları alınmış ve hangi bağımsız değişkenlerin EGYA ve MMDT puanlarını predikte edeceği incelenmiştir. Yukarıda bahsedilen çoklu istatistiksel düzeltmelerin olduğu korelasyon analizleri hariç tüm testlerde p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Alzheimer tipi demans grubundaki hastaların yaş ortalaması diğer gruplara kıyasla büyüktü (Tablo 1). Gruplar, cinsiyet, eğitim, ek tıbbi hastalık, diastolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından benzerdi. Sistolik kan basıncı ise aHKB grubunda AD grubundan, AD grubunda ise SK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Üç grup arasında dominant el tercihi açısından anlamlı farklılık yoktu. Hafif kognitif bozukluk grubunda bir kişinin (%5,6) ve AD grubunda da bir kişinin (%4,8) dominant el tercihi sol eldi (p=0,498) (Tablo 1).

aHKB ve AD hastalarının MMDT ve SÇT puanları sağlıklı kontrol grubundakilerden düşüktü; aHKB hastalarının puanları SK'ler ve AD hastalarının puanlarının arasındaydı. İz sürme-A ve B testlerini tamamlama süresi AD hastalarında diğer iki gruba göre uzundu. Sözel akıcılık testi puanları sağlıklı kontrol grubunda en yüksek, AD grubunda ise en düşüktü. aHKB grubunun öğrenme (RİSÖT 1-5) ve gecikmeli hatırlama (RİSÖT 7) puanları sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü. Alzheimer tipi demans grubunda öğrenme ve gecikmeli hatırlama puanları diğer iki gruba kıyasla en düşüktü. Stroop 5 testini tamamlama süresi (Stroop etkisi) AD grubunda en uzun, SK grubunda ise en kısaydı (Tablo 2).

aHKB grubunun nöropsikiyatrik belirti profili AD grubu ile benzerdi. Disfori, apati, iritabilite/labilite alt puanları ile toplam nöropsikiyatrik belirti puanı AD grubu ve aHKB grubunda benzer olup SK grubundan yüksekti. Agresyon alt puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde aHKB

**Tablo 1.** Sosyodemografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	SK (n=18)	aHKB (n=26)	AD (n=21)	p	Grup farkı
Yaş (yıl)	64,11±4,66	64,50±5,39	70,05±7,01	<b>p=0,002**</b>	<b>AD &gt;aHKB=SK</b>
Cinsiyet					
Kadın	10 (%55,6)	11(%42,3)	12 (%57,1)	p=0,535 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Erkek	8 (%44,4)	15(%57,7)	9 (%42,9)		
Eğitim (yıl)	7,17±2,89	6,62±3,02	6,62±3,09	p=0,640 <sup>k</sup>	SK=aHKB=AD
Hipertansiyon	8 (%44,4)	14 (%53,8)	15 (%71,4)	p=0,218 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Diyabet	4 (%22,2)	7 (%26,9)	7 (%33,3)	p=0,737 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Dislipidemi	5 (%27,8)	8 (%30,8)	8 (%38,1)	p=0,722 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Miyokard infarktüsü	0 (%0,0)	3 (%11,5)	3 (%14,3)	p=0,268 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Koroner arter hastalığı	5 (%27,8)	5 (%19,2)	7 (%33,3)	p=0,466 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Serebrovasküler hastalık	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%4,8)	p=0,345 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,97±6,18	28,87±3,82	28,60±3,92	p=0,967 <sup>a</sup>	SK=aHKB=AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122,22±15,92	145,38±61,98	142,38±14,10	<b>p&lt;0,001<sup>k</sup></b>	<b>aHKB &gt;AD &gt;SK</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77,78±8,08	82,88±9,81	83,33±11,10	p=0,223 <sup>k</sup>	SK=aHKB=AD
HIÖ	0,72±0,89	1,27±1,15	1,57±1,287	p=0,08 <sup>k</sup>	SK=aHKB=AD
Dominant el tercihi -sağ el	17 (%94,4)	26 (%100,0)	20 (%95,2)	p=0,498 <sup>χ2</sup>	SK=aHKB=AD
Dominant el tercihi -sol el	1 (%5,6)	0 (%0,0)	1 (%4,8)		

\*: p<0,001; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,05; k: Kruskal-Wallis; a: ANOVA; χ<sup>2</sup>:Ki-kare.

AD: Alzheimer demansı; aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk; HIÖ: Hachinski iskemi ölçeği; SK: sağlıklı kontrol; VKİ: vücut kitle indeksi.

**Tablo 2.** Nörokognitif test puanlarının karşılaştırılması

Değişkenler	SK (n=18)	aHKB (n=26)	AD (n=21)	p	Grup farkı
MMDT toplam puanı	28,33±0,59	25,15±1,37	21,86±1,59	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
SÇT	3,89±0,32	3,54±0,64	2,71±0,90	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
İST-A (s)	87,00±41,59	80,15±24,20	141,19±56,30	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a*</sup>	<b>AD &gt; aHKB=SK</b>
İST- B (s)	249,83±149,10	246,19±85,22	377,81±158,15	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>AD &gt; aHKB=SK</b>
SAT toplam puan	23,22±7,84	18,30±7,50	13,52±4,47	<b>p=0,057</b>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
Stoop 1 (sn)	15,90±3,93	17,01±6,16	21,82±10,31	p=0,235	SK=aHKB=AD
Stoop 2 (sn)	20,38±7,51	20,63±7,10	27,59±17,27	p=0,245	SK=aHKB=AD
Stoop 3 (sn)	19,34±4,43	22,07±6,99	24,66±6,69	<b>p=0,035</b> <sup>k***</sup>	SK=aHKB <b>AD &gt;SK</b> aHKB=AD
Stoop 4 (sn)	28,72±7,94	39,40±17,92	45,04±16,94	<b>p=0,003</b> <sup>k**</sup>	<b>aHKB=AD &gt;SK</b>
Stoop 5 (sn)	35,39±7,66	46,69±16,09	56,75±17,91	<b>p=0,001</b> <sup>k**</sup>	<b>AD &gt;aHKB &gt;SK</b>
RİSÖT A1-A5	39,22±9,25	29,80±5,43	23,57±4,30	<b>P &lt;0,001</b>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
RİSÖT B1	3,50±2,22	3,35±1,52	3,10±1,81	p=0,783 <sup>a</sup>	SK=aHKB=AD
RİSÖT A6	7,72±2,65	5,58±2,35	3,71±2,19	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k</sup>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
RİSÖT A7 (gecikmeli hatırlama)	7,72±2,49	5,81±2,05	3,33±2,47	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a</sup>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>
A+B tanıma puanı	15,94±3,52	11,96±4,18	7,14±5,34	<b>p&lt;0,001</b> <sup>a</sup>	<b>SK &gt;aHKB &gt;AD</b>

\*: p<0,001; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,05; †: Kruskal-Wallis; †: ANOVA; ††: Ki-kare.

AD: Alzheimer demansı; aHKB: hafif kognitif bozukluk; İST: iz sürme testi; MMDT: mini mental durum testi; RİSÖT: Rey işitsel sözel öğrenme testi; SAT: sözel akıcılık testi; SÇT: saat çizme testi; SK: sağlıklı kontrol; sn: saniye.

**Tablo 3.** Nöropsikiyatrik envanter puanları, geriatrik depresyon ölçeği puanları ve işlevsellikle ilgili verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	SK (n=18)	aHKB (n=26)	AD (n=21)	p	Grup Farkı
Sanrılar	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	-	SK=aHKB=AD
Varsanılar	0,00±0,00	0,00±0,00	0,14±0,65	p=0,351	SK=aHKB=AD
Ajitasyon	0,94±0,22	0,50±1,17	0,95±2,63	p=0,227	SK=aHKB=AD
Agresyon	0,00±0,00	0,77±1,27	0,10±0,30	<b>p=0,005</b> <sup>k**</sup>	<b>aHKB &gt;AD=SK</b>
Disfori	0,56±1,19	2,12±2,42	2,33±2,81	<b>p=0,017</b> <sup>k***</sup>	<b>AD=aHKB &gt;SK</b>
Anksiyete	0,94±1,47	2,04±2,25	2,05±2,50	p=0,201	SK=aHKB=AD
Elyasyon/öfori	0,00±0,00	0,00±0,00	0,57±2,61	p=0,351	SK=aHKB=AD
Apati/kayıtsızlık	0,06±0,23	1,38±2,49	2,76±2,77	<b>p=0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>aHKB &gt;SK</b> <b>AD &gt;SK</b> aHKB=AD
Disinhibisyon	0,00±0,00	0,31±0,88	1,14±2,86	p=0,082	SK=aHKB=AD
İrritabilite/labilite	0,50±1,20	2,62±2,78	1,67±2,86	<b>p=0,004</b> <sup>k**</sup>	<b>aHKB=AD &gt;SK</b>
Anormal motor davranışlar	0,00±0,00	0,15±0,54	0,81±1,88	p=0,106	SK=aHKB=AD
Uyku/gece davranışları	0,94±1,98	1,73±2,37	2,62±4,00	p=0,276	SK=aHKB=AD
İştah ve yeme değişimleri	0,17±0,70	0,23±0,81	0,86±1,59	<b>p=0,046</b> <sup>***</sup>	aHKB=SK <b>AD &gt;SK</b> <b>aHKB=AD</b>
NPE toplam puan	3,38±4,55	11,69±10,46	16±15,66	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>AD=aHKB &gt;SK</b>
TGYA	0,11±0,32	0,50±0,70	1,43±1,12	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>AD &gt;aHKB &gt;SK</b>
EGYA	0,22±0,54	0,58±0,75	3,29±2,17	<b>p&lt;0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>AD &gt;aHKB=SK</b>
GDÖ	4,06±2,75	6,85±3,08	7,95±2,81	<b>p=0,001</b> <sup>k*</sup>	<b>aHKB=AD &gt;SK</b>
CDÖ	2,44±2,38	3,92±2,38	4,71±3,14	<b>p=0,033</b> <sup>a***</sup>	SK=aHKB aHKB=AD <b>AD &gt;SK</b>

\*: p<0,001; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,05; †: Kruskal-Wallis; †: ANOVA.

AD: Alzheimer demansı; aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk; CDÖ: Cornell demansla depresyon ölçeği; EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri; GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği; NPE: Nöropsikiyatrik Envanter; SK: Sağlıklı Kontrol; TGYA: Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri.

grubunda diğer iki gruba kıyasla yüksekti. aHKB ve SK gruplarının EGYA ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeği puanları ise üç grubun da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklıydı. Alzheimer tipi demans hastalarının TGYA ölçek puanı diğer iki gruba göre en yüksekti (Tablo 3).

aHKB ve SK gruplarının frontal UN amplitüdü benzer olup AD grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyüktü. Üç grup arasında diğer bölgelerdeki amplitüdüler açısından ise anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Aynı zamanda üç grubun latans değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Nöropsikiyatrik envanter toplam puanı ile sözel öğrenme toplam puanı ve gecikmeli hatırlama puanları arasında negatif korelasyon vardı. Yürütücü işlevlerle en ilişkili nöropsikiyatrik semptom apatiydi; apati alt test puanı arttıkça Stroop 5 testini tamamlama süresinin de uzadığı tespit edildi ( $r=0,30$ ,  $p=0,01$ ). Apati alt test puanı arttıkça aynı zamanda IST-A ve B testlerini tamamlama süresinin de uzadığı saptandı ( $r=0,30$ ,  $p=0,01$ ).

**Tablo 4.** Uyumuzluk negativitesi amplitüd ( $\mu\text{v}$ ) ve latans (ms) değerlerinin karşılaştırılması

Elektrot	UN parametreleri	SK (n=18)	aHKB (n=26)	AD (n=21)	p	Grup farkı
F <sub>z</sub>	Pik amp. .	5,85±2,01	6,32±1,91	4,08±2,09	<b>p=0,001</b> a*	<b>SK=aHKB &gt;AD</b>
	Pik lat. .	183,91±16,98	186,63±22,79	194,41±25,69	p=0,328 a	SK=aHKB=AD
C <sub>z</sub>	Pik amp. .	5,73±1,76	5,37±2,56	4,34±1,98	<b>p=0,065</b> k	SK=aHKB <b>SK &gt;AD</b> aHKB=AD
	Pik lat. .	185,57±7,15	190,78±30,13	198,18±24,05	p=0,315 a	SK=aHKB=AD
P <sub>z</sub>	Pik amp. .	4,14±2,00	4,38±2,18	3,67±2,65	p=0,597 a	SK=aHKB=AD
	Pik lat. .	192,91±19,25	187,09±31,23	202,85±22,14	p=0,131 a	SK=aHKB=AD
C <sub>3</sub>	Pik amp. .	5,44±2,24	5,70±2,82	4,13±1,69	p=0,077 a	SK=aHKB=AD
	Pik lat. .	186,53±21,08	185,64±30,04	202,04±29,29	p=0,112 a	SK=aHKB=AD
C <sub>4</sub>	Pik amp. .	5,17±2,01	5,39±3,24	4,41±2,70	p=0,388 k	SK=aHKB=AD
	Pik lat. .	185,01±20,33	188,87±33,27	196,04±18,93	p=0,265 k	SK=aHKB=AD
T <sub>5</sub>	Pik amp. .	4,21±2,09	3,64±2,75	3,55±1,94	p=0,482 k	SK=aHKB=AD
	Pik lat. .	196,65±16,25	207,25±27,98	201,19±23,76	p=0,395 a	SK=aHKB=AD
T <sub>6</sub>	Pik amp. .	4,33±2,28	4,59±2,77	4,52±2,40	p=0,949 a	SK=aHKB=AD
	Pik lat. .	187,50±29,46	201,81±33,51	204,43±28,79	p=0,225 a	SK=aHKB=AD

\*: p<0,001; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,05; k: Kruskal-Wallis; a: ANOVA.

AD: Alzheimer demansı; aHKB: amnestik hafif kognitif bozukluk; Pik amp: pik amplitüd; Pik lat: pik latans; SK: sağlıklı kontrol.

**Tablo 5.** Yaş, eğitim ve nöropsikolojik testler arasındaki korelasyonlar

	Eğitim	MMDT	SÇT	SAT total	İST	Stroop 5	RİSÖT 1-5	RİSÖT 7	GDÖ	NPE	TGYA	EGYA
Yaş	r=0,10 p=0,42	<b>r=-0,35</b> <b>p=0,00</b>	r=-0,20 p=0,10	r=-0,08 p=0,53	r=0,09 p=0,48	r=0,02 p=0,85	<b>r=-0,31</b> <b>p=0,01</b>	<b>r=-0,37</b> <b>p=0,00</b>	r=0,11 p=0,40	<b>r=0,28</b> <b>p=0,02</b>	<b>r=0,28</b> <b>p=0,02</b>	<b>r=0,27</b> <b>p=0,03</b>
Eğitim		<b>r=0,29</b> <b>p=0,02</b>	r=0,21 p=0,09	<b>r=0,43</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,29</b> <b>p=0,02</b>	<b>r=-0,31</b> <b>p=0,01</b>	r=0,12 p=0,33	r=-0,02 p=0,89	r=-0,06 p=0,61	r=-0,12 p=0,35	r=0,01 p=0,93	r=-0,08 p=0,54
MMDT			<b>r=0,55</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,55</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,48</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,51</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,68</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,56</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,41</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,49</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,44</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,66</b> <b>p=0,00</b>
SÇT				<b>r=0,54</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,34</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,25</b> <b>p=0,05</b>	<b>r=0,51</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,35</b> <b>p=0,00</b>	r=-0,15 p=0,22	r=-0,16 p=0,21	<b>r=-0,49</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,48</b> <b>p=0,00</b>
SAT total					<b>r=-0,50</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,43</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,56</b> <b>p=0,00</b>	r=0,24 p=0,06	r=-0,22 p=0,07	r=-0,22 p=0,08	r=-0,23 p=0,07	<b>r=-0,41</b> <b>p=0,00</b>
İST						<b>r=0,44</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,59</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,36</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,33</b> <b>p=0,01</b>	r=0,23 p=0,06	r=0,22 p=0,08	<b>r=0,40</b> <b>p=0,00</b>
Stroop 5							<b>r=-0,43</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,27</b> <b>p=0,03</b>	<b>r=0,37</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=0,34</b> <b>p=0,01</b>	r=0,17 p=0,17	<b>r=0,32</b> <b>p=0,01</b>
RİSÖT 1-5								<b>r=0,67</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,27</b> <b>p=0,03</b>	<b>r=-0,42</b> <b>p=0,00</b>	<b>p=0,00</b>	<b>r=-0,50</b> <b>p=0,00</b>
RİSÖT 7									r=-0,22 p=0,07	<b>r=-0,41</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,42</b> <b>p=0,00</b>	<b>r=-0,42</b> <b>p=0,00</b>
GDÖ										<b>r=0,51</b> <b>p=0,00</b>	r=0,23 p=0,07	<b>r=0,35</b> <b>p=0,00</b>
NPE											<b>r=0,25</b> <b>p=0,04</b>	<b>r=0,34</b> <b>p=0,01</b>
TGYA												<b>r=0,53</b> <b>p=0,00</b>

AD: Alzheimer demansı; aHKB: hafif kognitif bozukluk; EGYA: Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri; GDÖ: geriatik depresyon ölçeği; İST: iz sürme testi; MMDT: mini mental durum testi; NPE: nöropsikiyatrik envanter; RİSÖT: Rey işitsel sözel öğrenme testi; SAT: sözel acıklık testi; SÇT: saat çizme testi; SK: sağlıklı kontrol; sn: saniye; TGYA: temel günlük yaşam aktiviteleri.

**Tablo 6.** Tüm grupta UN amplitüd ve latans değerleri ile nöropsikolojik test verileri arasındaki korelasyonlar

		F <sub>2</sub> amp.	F <sub>2</sub> lat.	C <sub>2</sub> amp.	C <sub>2</sub> lat.	P <sub>2</sub> amp.	P <sub>2</sub> lat.	C <sub>3</sub> amp.	C <sub>3</sub> lat.	C <sub>4</sub> amp.	C <sub>4</sub> lat.	T <sub>5</sub> amp.	T <sub>5</sub> lat.	T <sub>6</sub> amp.	T <sub>6</sub> lat.
Yaş	r	-0,12	0,23	-0,01	<b>0,31</b>	-0,13	<b>0,35</b>	-0,16	<b>0,31</b>	-0,20	0,19	-0,13	0,06	0,03	0,12
	p	0,37	0,08	0,97	<b>0,02</b>	0,30	<b>0,01</b>	0,22	<b>0,01</b>	0,12	0,14	0,33	0,67	0,85	0,37
Eğitim	r	-0,13	-0,06	0,03	-0,16	-0,01	-0,08	0,04	-0,19	-0,14	-0,19	0,25	0,03	<b>0,29</b>	-0,06
	p	0,32	0,63	0,83	0,23	0,94	0,54	0,73	0,15	0,28	0,15	0,06	0,80	<b>0,03</b>	0,68
MMDT	r	0,21	-0,23	0,21	<b>-0,30</b>	-0,01	-0,22	0,16	<b>-0,30</b>	0,09	-0,23	0,18	0,05	0,06	-0,10
	p	0,11	0,07	0,11	<b>0,02</b>	0,97	0,09	0,22	<b>0,02</b>	0,47	0,08	0,19	0,73	0,67	0,47
SÇT	r	0,05	-0,05	0,01	0,02	-0,03	-0,05	0,01	-0,12	-0,05	-0,06	0,13	0,19	0,07	0,01
	p	0,68	0,69	0,95	0,85	0,81	0,70	0,96	0,35	0,70	0,62	0,35	0,15	0,59	0,95
SAT toplam	r	-0,12	0,01	0,07	-0,14	-0,02	-0,10	0,19	-0,05	0,12	-0,08	0,02	0,04	0,22	0,00
	p	0,36	0,92	0,57	0,26	0,88	0,43	0,14	0,73	0,38	0,55	0,91	0,78	0,10	1,00
İST	r	-0,19	-0,07	-0,17	0,17	0,01	0,09	<b>-0,30</b>	0,18	-0,02	0,14	-0,14	0,02	<b>-0,34</b>	0,04
	p	0,14	0,61	0,19	0,18	0,91	0,47	<b>0,02</b>	0,18	0,91	0,29	0,30	0,86	<b>0,01</b>	0,76
Stroop 5	r	-0,18	0,22	-0,07	0,17	0,10	0,15	-0,03	0,13	-0,03	0,15	-0,04	0,00	-0,08	0,12
	p	0,18	0,09	0,58	0,20	0,45	0,24	0,79	0,33	0,79	0,25	0,80	0,97	0,57	0,38
RİSÖT 1-5	r	0,13	-0,12	<b>0,26</b>	-0,20	0,07	-0,16	0,25	-0,22	0,07	-0,22	0,26	-0,12	0,19	-0,17
	p	0,32	0,36	<b>0,04</b>	0,11	0,59	0,23	0,06	0,10	0,59	0,09	0,05	0,39	0,15	0,22
RİSÖT 7	r	0,19	-0,15	<b>0,26</b>	-0,23	0,05	-0,14	0,09	-0,24	0,06	-0,18	<b>0,33</b>	-0,08	0,09	-0,18
	p	0,13	0,24	<b>0,04</b>	0,07	0,68	0,30	0,48	0,06	0,63	0,17	<b>0,01</b>	0,56	0,53	0,19
GDÖ	r	-0,23	-0,05	-0,05	0,01	0,11	-0,07	-0,09	-0,02	0,11	0,12	0,03	0,15	-0,07	0,16
	p	0,07	0,71	0,67	0,96	0,41	0,58	0,47	0,88	0,39	0,34	0,84	0,29	0,59	0,23
NPE	r	-0,21	<b>0,26</b>	-0,15	<b>0,36</b>	0,08	<b>0,35</b>	-0,12	0,22	0,04	<b>0,31</b>	-0,07	<b>0,29</b>	-0,06	0,24
	p	0,11	<b>0,04</b>	0,23	<b>0,00</b>	0,55	<b>0,01</b>	0,37	0,09	0,75	<b>0,01</b>	0,60	<b>0,03</b>	0,65	0,07
TG YA	r	-0,04	-0,02	0,01	0,08	0,10	0,19	0,00	0,19	0,17	<b>0,30</b>	-0,20	0,25	-0,02	<b>0,31</b>
	p	0,74	0,90	0,91	0,53	0,45	0,14	0,97	0,14	0,19	<b>0,02</b>	0,14	0,07	0,86	<b>0,02</b>
EGYA	r	<b>-0,34</b>	0,17	<b>-0,28</b>	<b>0,31</b>	-0,07	0,25	<b>-0,30</b>	<b>0,26</b>	-0,03	<b>0,29</b>	-0,08	0,06	-0,02	0,15
	p	<b>0,01</b>	0,18	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>	0,60	0,06	<b>0,02</b>	<b>0,04</b>	0,79	<b>0,02</b>	0,56	0,67	0,89	0,28

amp: amplitüd; EGYA: enstrümental günlük yaşam aktiviteleri; GDÖ: geriatrik depresyon ölçeği; İST: iz sürme testi; lat: latans; MMDT: mini mental durum testi; NPE: nöropsikiyatrik envanter; RİSÖT: Rey içişel sözel öğrenme testi; SAT: sözel akıcılık testi; SÇT: saat çizme testi; SK: sağlıklı kontrol; sn: saniye; TG YA: temel günlük yaşam aktiviteleri.

Yürütücü işlevler ve bellek fonksiyonları kötüleştiççe hem temel hem de enstrümental günlük yaşam aktivite becerilerinde bozulmanın arttığı görüldü (Tablo 5).

Mini mental durum testi puanı ile C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub> latans değerleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon vardı (C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub> için sırasıyla r=-0,30, p=0,01 ve r=-0,29, p=0,01). Tüm gruplarda T<sub>5</sub> amplitüdü gecikmeli hatırlama puanları (RİSÖT-7) ile pozitif koreleydi (r=0,32, p=0,01). Nöropsikiyatrik envanter toplam puanı ile C<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>, ve C<sub>4</sub> latansı arasında pozitif korelasyon vardı. Frontal amplitüdü azaldıkça enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde de bozulmanın arttığı saptandı (Tablo 6).

Tüm örneklemdenki lojistik regresyon analizlerinde, F<sub>2</sub> amplitüd (B=-0,68, p=0,04), SAT toplam puanı (B=-0,28, p=0,02), ve NPE toplam puanının (B=0,21, p=0,04) AD hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt ettiği saptanmıştır. F<sub>2</sub> amplitüd, GDÖ puanı, NPE toplam puanı ve Stroop 5 testini tamamlama süresi bağımsız değişkenlerinin alındığı bir başka regresyon analizi modelinde ise Stroop 5 testini tamamlama süresinin (B=0,10, p=0,04) aHKB hastalarını SK'lerden ayırt ettiği saptanmıştır. Aralarında bağımsız değişken olarak GDÖ puanının olduğu regresyon modelinde ise F<sub>2</sub> amplitüdü (B=-0,93, p=0,00), SAT toplam puanı (B=-0,27, p=0,01) ve yaşın (B=0,24, p=0,01) AD hastalarını aHKB hastalarından ayırt ettiği görülmüştür.

Tüm örneklemdenki MMDT toplam puanını hangi değişkenlerin predikte ettiğini saptamak için yapılan lineer regresyon analizinde, bağımsız

değişkenlerden GDÖ toplam puanı (B=-0,194, p=0,025), EGYA ölçek puanı (B=-0,525, p=0,001) ve SAT toplam puanının (B=0,116, p=0,001) MMDT puanını anlamlı düzeyde predikte ettiği saptanmıştır. Model istatistiksel olarak anlamlı olup (F=17,010, p=0,000) ve varyansın %51,2'sini açıklamaktadır (adjusted R<sup>2</sup>=0,512).

Tüm örneklemdenki yapılan diğer bir lineer regresyon analizinde ise F<sub>2</sub> amplitüdü (B=-0,170, p=0,049), MMDT toplam puanı (B=-0,280, p=0,000) ve NPE apati alt test puanının (B=0,258, p=0,002) EGYA ölçek puanını predikte ettiği saptanmıştır. Model istatistiksel olarak anlamlı (F=19,638, p=0,000) olup; varyansın %48,2'sini açıklamaktadır (adjusted R<sup>2</sup>=0,482).

## TARTIŞMA

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla aHKB ve AD gruplarının sağlıklı yaşlı grubuyla nörokognitif test performansı, nöropsikiyatrik belirtiler ve elektrofizyolojik ölçümlerinin bir arada değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Alzheimer tipi demans grubunda F<sub>2</sub> amplitüdü diğer gruplardan anlamlı derecede küçüktür. Literatürde, AD ve sağlıklı kontrollerin UN amplitüdülerini benzer saptayan çalışmalar olduğu gibi, AD grubunda UN amplitüdülerini daha küçük saptayan çalışmalar da vardır. Gaeta ve ark., uyarılar arası süreyi (UAS) 1 sn olarak belirlediklerinde, AD grubu ve sağlıklı yaşlıların amplitüd değerleri arasında bir farklılık saptamamıştır (29). Kazmerski ve ark. da 1 sn uyarı aralığında hem AD hem sağlıklı yaşlı grubunda UN amplitüdülerinin genç kontrollere kıyasla daha düşük

olduğunu saptamıştır (7). Bu iki çalışmada AD ve SK grubunda benzer amplitüdlerin görülmesi, kranial UN kaynaklarının kısa uyaran aralığında halen sağlam olduğunu ve AD patogenezinde yer alan kolinerjik defisit (30), kısa uyaran aralığında hafif şiddetteki AD'de henüz uyumsuzluk negativitesini ciddi düzeyde etkilemediğini düşündürmektedir (31,32). İki saniye uyaran aralığı kullanılan bir başka çalışmada ise, AD ve vasküler demans gruplarında  $F_z$  amplitüdlерinin SK grubuna kıyasla düşük olduğu ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (8). Papadaniil ve ark. da benzer şekilde 2 sn uyaran aralığı kullanarak yaptıkları çalışmalarında, AD, HKB ve SK grupları arasında UN ve P300 amplitüdleri açısından anlamlı farklılık saptamamıştır (33). Benzer şekilde, Tsolaki ve ark.'ın çalışmasında da AD, HKB ve sağlıklı yaşlı gruplarının UN amplitüdleri arasında farklılık bulunmamıştır (34). Bununla birlikte, hem Papadaniil ve ark. çalışmasında hem de Tsolaki ve ark. çalışmasında AD gruplarında, frontal UN amplitüdlерinin azaldığı, temporoparietal UN amplitüdlерinin ise arttığı görülmüştür. Bu veri, frontal alanların AD hastalarında daha çok etkilenmesiyle yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da AD grubunda kısa uyaran aralığı kullanıldığında, diğer gruplarla karşılaştırıldığında sadece  $F_z$  amplitüdünde azalma görülmüştür ve bu durum, AD'deki azalmış frontal aktiviteyi yansıtır olabilir. Frontal lob, hedef uyarının saptanmasında önemlidir (35). Azalmış  $F_z$  amplitüdü, beynin uyarınları otomatik olarak karşılaştırmasıyla ilgili süreçlerdeki bozulmayı yani dikkat öncesi süreçleri yansıtır olabilir.  $F_z$  amplitüdündeki azalma, dikkat ve kognitif fonksiyonlardaki azalmayla ilişkili olabilir. Frontal UN amplitüdünde azalma, şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalarda da görülmüştür ve negatif semptomların şiddetindeki artış ve zayıf işlem belleğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (36,37). Negatif semptomların şiddeti, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmayla ilişkilidir ve buna "hipofrontalite" denilmektedir (38). AD'deki azalmış frontal aktivite de, şizofrenideki hipofrontaliteye benzetilebilir; nitekim geçmişte şizofreni hastalığı "dementia praecox" – "erken evre demans" – olarak isimlendirilmiştir (34).

Çalışmamızda, grupların UN latans değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine, bazı çalışmalarda amplitüd değerleri benzer olsa da AD hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla latans değerlerinin uzadığı gösterilmiştir (33,34). Yokoyama ve ark. da AD grubunda  $P_z$  bölgesinde UN latansının uzadığını saptamıştır (8). Uzun uyaran aralığı (2 sn) ile yapılan UN çalışmalarının verileri bize, erken evre AD'de işitsel duyuşal sistemin uyarın değişikliğini otomatik algılama kapasitesinin kısa uyaran aralığında (<1,3 sn) etkilenmediğini ancak uzamış uyaran aralığında amplitüdlерin küçüldüğünü latans değerlerinin uzadığını göstermektedir (31). Bu bize, kısa uyaran aralığında işitsel belleğin ayırt edebilme kapasitesinin erken evre AD'de korunduğunu, ancak uzun uyaran aralığında uyarını bellekte tutabilme kapasitesinin (bellek izi) hızla azaldığını göstermektedir. Çünkü yaşlanmayla birlikte işitsel duyuşal bellek de bozulacaktır (31). Bu yüzden AD ve sağlıklı yaşlılar arasında kısa uyaran aralığında UN parametreleri açısından farklılık saptanmıyor olabilir (39). Ancak uyaran aralıkları uzadıkça duyuşal bellek izi AD'de daha hızlı azalacaktır (31). Çalışmamızda da uyaran aralığı 1 sn olarak belirlendiği için grupların latans değerleri arasında farklılık saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda  $F_z$  amplitüd değerleri HKB ve SK gruplarında benzer saptanmıştır. Ji ve ark.'ın UN çalışmasında, çalışmamızdaki gibi HKB ve SK'lerin frontal amplitüd değerleri benzer olmakla birlikte, HKB grubunda SK'e göre bizim çalışmamızdan farklı olarak  $F_z$  ve  $C_z$  latanslarının uzadığı görülmüştür (13). Jiang ve ark., bizim çalışma sonuçlarımızın aksine, aHKB ve amnestik olmayan HKB hastalarında SK'lere kıyasla önemli ölçüde daha düşük fronto-santral UN amplitüdleri saptamışlardır, ancak üç grubun temporal amplitüdleri arasında bir farklılık bulunmamıştır (5). Fronto-santral UN amplitüdünde azalma dikkat etkisizliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda da görülmüştür (40). Bu bulguyu destekler şekilde, Lindin ve ark., yaşları 50 ile 64 arasında değişen aHKB hastalarında

SK'lere kıyasla daha düşük amplitüdlер bulurken, 65 yaşından büyük HKB ve SK gruplarının UN amplitüdleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (12). Yazarlar ekoik bellek izini sürdürme becerisinde ve akustik evrendeki değişiklikleri algılayan dikkat öncesi süreçlerin performansında azalmanın yaş artışı ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür. Buradan yola çıkarak, yaşlanmaya bağlı subkortikal ve neokortikal nöron kaybı, plastisite adı verilen telafi edici mekanizmayı aştığında, 65 yaş üstü sağlıklı bireylerde bu yüzden UN amplitüdünde azalma meydana gelmesi beklenebilir. Tales ve ark.'ın görsel uyaran kullanarak yaptıkları UN çalışmasında da fiziksel yaşlanmayla birlikte görsel UN amplitüdlерinin azaldığı görülmüştü (11). Çalışmamızda aHKB ve SK gruplarının amplitüdleri arasında fark olmayışı katılımcıların yaş ortalamalarının genç (yaş ortalamaları 64) olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, aHKB ve SK grupları arasında frontal amplitüdlер benzer olsa da  $F_z$  amplitüdü aHKB grubunda AD grubuna göre anlamlı düzeyde büyük saptanmıştır. Literatürde kognitif bozulma arttıkça latans değerlerinin uzadığını amplitüd değerlerinin küçüldüğünü gösteren pek çok çalışma vardır (13,33,34). Bazı çalışmalarda ise tam tersine HKB ve AD gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha büyük amplitüd değerleri olduğu ve yine HKB gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha kısa latans değerleri olduğu görülmektedir (5,11). Bahsi geçen bu çalışmalarda kognitif bozukluğu olan bireylerde görülen latans değerindeki kısalma, ekoik belleğin kompozasyonu olarak yorumlanmıştır (14). Çalışmamızda aHKB grubunda AD grubuna kıyasla  $F_z$  amplitüdlерinin artmış olması benzer bir telafi etme çabasını yansıtır olabilir. Alzheimer tipi demans hastalarında  $F_z$  amplitüdlерinin küçük olması bozulmuş dikkat öncesi süreçleri ve artmış dikkat dağınıklığını yansıtırken, HKB hastaları dikkat dağınıklığına karşı aşırı frontal aktivite ile bozulmuş kognisyonu telafi etmeye çalışıyor olabilir. Bu yorumumuzu destekleyecek şekilde, aHKB hastalarında sözel akıcılık performansı azaldıkça  $F_z$  genliklerinin artma eğiliminde olduğu saptanmıştır (veri gösterilmemiştir;  $r=-0,406$ ,  $p=0,049$ ).

Nörokognitif testler ile elektrofizyolojik veriler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, hem tüm katılımcılar hem de aHKB ve AD grupları için sözel öğrenme, serbest hatırlama, gecikmeli hatırlama ve MMDT puanları ile sol temporal bölgede kaydedilen T5 amplitüdleri arasında pozitif korelasyonlar saptadık. Gecikmeli hatırlama puanları aynı zamanda Cz amplitüdü ile de pozitif koreleydi. Bu veriler, temporal aktivite azaldıkça bellek bozukluğunun arttığını göstermektedir. Epizodik bellekte bozulma medial temporal lob (özellikle hipokampus) hasarıyla ilişkili olduğundan, verilerimiz literatürde hipokampal atrofinin AD'de olduğu gibi aHKB etiolojisinde de yer aldığına ilişkin bulguyla tutarlıdır (1). Foster ve ark. da, 53–89 yaşları arası sağlıklı bireylerle yürüttükleri çalışmalarında temporal UN amplitüdleri arttıkça sözel öğrenme puanlarının, gecikmeli hatırlama puanlarının ve yönetici işlev performansının arttığını bulmuşlardır (41). Ruzzoli ve ark., temporal amplitüd arttıkça hatırlanan kelime sayısının arttığını gözlemlemişlerdir (42). Mowzowski ve ark. da HKB grubunda sağ temporal UN amplitüdü ile sözel öğrenme puanı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ve bunun öğrenme ve belleğin temporal lob ile ilişkili olmasından dolayı beklenen bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (14). Kisley ve ark. ise sağlıklı yaşlı bireylerde  $F_z$  amplitüdleri ile sözel öğrenme arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ve bunu prefrontal korteksin bilgiyi edinme ve kodlamada rolü olduğu ile yorumlamışlardır (43).

Stroop testindeki bozukluklar tüm grupta azalmış santral amplitüd ve uzamış santral latansla ilişkiliyken, aHKB grubunda uzamış santraloparietal latans ile ilişkili saptanmıştır. Alzheimer tipi demans grubunda ise Stroop test sonuçları, azalmış temporal amplitüd ile ilişkili saptanmıştır. Bu bulgular, dikkati sürdürme yeteneğinin öncelikle frontal aktivasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, sözel akıcılık puanı tüm gruplar için temporal amplitüdle pozitif koreleyken,

aHKB grubunda frontal amplitüdüde negatif korele (veri gösterilmemiştir;  $p=0,049/ r=-0,406$ ) AD grubunda ise santral amplitüdüde pozitif koreleydi ( $p=0,032/ r=0,481$ ). Bu veriler, dille ilgili becerilerin hem temporal hem de frontal bölge aktivasyonu ile ilişkisi var diye yorumlanabilir. Bununla birlikte frontal lob fonemik akıcılığın kaynağı gibi görünmektedir ve bu yüzden frontal lob, dil becerilerini bellek fonksiyonlarından daha iyi yansıtmaktadır (44). İz sürme testi tamamlama süresi tüm gruplarda temporo-santral amplitüdüde negatif koreleydi (Tablo 6). Temporo-santral aktivasyon azaldıkça zihinsel esneklik bozulmaktadır. Ruzzoli ve ark. ise çalışmalarında frontal amplitüd arttıkça İST-B testinin daha hızlı tamamlandığını bulmuşlardır (42).

Uyumsuzluk negativitesi parametreleri ile nöropsikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki ilk kez bir işitsel UN çalışmasında araştırılmıştır. Nöropsikiyatrik envanter toplam puanı tüm gruplarda  $F_2$ ,  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $P_2$ , ve  $T_5$  latanslarıyla pozitif koreleydi. Bu nedenle, tüm gruplarda fronto-santral, parietal ve temporal latans değerlerindeki uzama artmış nöropsikiyatrik semptomatoloji ile ilişkilendirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, NPE toplam puanları hem aHKB hem de AD gruplarında SK'lere kıyasla daha yüksekti (45). Ayrıca, regresyon analizinde, toplam NPE puanı, aHKB grubunda olmayı predikte eden verilerden biriydi. Bu veri, AD ve aHKB'nin ortak bir etiyojolojiye sahip olabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Apati, depresyon, sinirlilik/saldırganlık gibi nöropsikiyatrik semptomları olan ve daha yüksek NPE toplam puanları olan HKB'li hastaların gelecekte AD'ye dönüşme riski açısından dikkatle izlenmelidir.

Günlük yaşam aktiviteleri ve elektrofizyolojik veriler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, TGYA'daki bozulma tüm gruplarda  $C_4$  ve  $T_6$  latanslarıyla pozitif koreleyken, EGYA'daki bozulma  $C_2$  ve  $F_2$  amplitüdüleri ile negatif korele;  $C_3$  ve  $C_4$  latansıyla pozitif korele olarak saptanmıştır. Bu bulgular, enstrümantal günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmanın hem temporal hem de frontal bölgedeki hasarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunu destekler şekilde, yaptığımız regresyon analizinde  $F_2$  amplitüdü, NPE apati alt test puanı ve MMDT toplam puanının EGYA'nın en belirgin prediktörleri olduğunu saptadık. Alzheimer tipi demans patolojisinin karakteristiği  $A\beta$  ve tau birikimi ilk olarak temporal bölgede başlar ve sonra frontal ve parietal bölgelere yayılır (46). Çalışmamızda da EGYA puanlarının aHKB ve SK gruplarında benzer saptanması HKB'de frontal bölgede henüz yeterli  $A\beta$  birikiminin olmayışından kaynaklanıyor olabilir. Alzheimer tipi demans hastaları ile yürütülen başka bir çalışmada, yürütücü işlevler ve bellek fonksiyonlarındaki bozulmaların EGYA ölçeği puanlarıyla ilişkili parametreler olduğu saptanmıştır (47). Öte yandan, günlük yaşamın temel aktivitelerindeki bozulma, frontal hasardan ziyade temporal hasarla daha fazla ilişkili görünmektedir. Mowzowski ve ark. da HKB grubunda sol temporal UN amplitüdü ile hastaların kendilerinin bildirdiği yeti yitimi arasında negatif korelasyon olduğunu saptamıştır (14).

Son olarak, çalışmamızdaki lojistik regresyon analizi,  $F_2$  amplitüdü, sözel akıcılık toplam puanı ve yaş verilerinin bir arada kullanılmasının AD riski taşıyan aHKB hastalarının ayırt edilmesini sağlayabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızın hem kısıtlılıkları hem de güçlü yanları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız, küçük örneklem büyüklüğüne sahip kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza non-amnestik HKB ve VD gruplarını dâhil etmediğimiz için aHKB ile non-amnestik HKB verileri arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte sadece aHKB grubunun dâhil edilmesi daha homojen bir örneklem sağlamıştır. Vasküler demans vakalarının dışlanması nedeniyle VD ile AD arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Hachinski iskemi ölçeği kullanılarak VD ayırıcı tanısı yapılmıştır. Gruplar, VKİ, cinsiyet, el tercihi, eğitim düzeyi ve çalışma durumu gibi faktörler açısından eşleştirilerek karıştırıcı faktörler kontrol edilmiştir. Çalışmamızda beş kanallı EEG cihazı kullanılmış ve uyaran aralığı 1 sn olarak belirlenmiştir. Beş kanallı EEG cihazı kullandığımız

için, temporal bölgenin değerlendirilmesi,  $C_3$  ve  $C_4$  pozisyonundaki elektrotların,  $T_5$ - $T_6$  pozisyonuna yerleştirilerek yeniden kayıt alınması ile gerçekleştirilmiştir. Literatürü incelediğimizde, katılımcılara aynı seans içinde 2 dakikalık dinlenme süreleri ile farklı işitsel uyaran paradigmalarının tekrarlanarak uygulandığı çalışmalar olduğu görülmüştür (13,48). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda 20 dakikalık bir dinlenme süresi sonrası  $T_5$  ve  $T_6$  elektrotlarından kayıt alınmıştır. Yirmi dakikalık bir dinlenme süresinden sonra farklı lokalizasyonlardan OİP dalgaları elde etmemize rağmen, bu durum potansiyel bir bias riski yaratması nedeniyle çalışmamız için başka bir kısıtlılık olabilir. Yaşlı popülasyonda yaygın bir durum olduğu için presbiakuziyi sözel olarak sorgulayarak tüm katılımcılarda kontrol ettik ve ciddi düzeyde işitme kaybı olan bireyleri çalışmaya dâhil etmedik; ancak işitme testi ile presbiakuziyi kontrol etmememiz çalışmamızın bir başka kısıtlılığıdır. Hassas elektrotlarla daha spesifik bölgelerden kayıtlar alan yüksek çözünürlüklü EEG cihazları daha doğru sonuçlar verebilir. Özellikle hem kısa hem de uzun uyaran aralıkları kullanılırsa farklı UAS değerlerinde sonuçların nasıl değiştiği de görülecektir.

Sonuç olarak, UN; yaş, temporoparietal nörodejenerasyonun şiddeti ve UAS gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenebileceği için, tek başına kullanılmasından ziyade nöropsikolojik testler ve nöropsikiyatrik envanterle birlikte kullanıldığında AD'yi HKB'den ve sağlıklı yaşlanmadan ayırt etmede yararlı bir yaklaşım olabilir. Uzun vadede HKB'den AD'ye ilerleyişi değerlendirmek için, daha geniş örneklem büyüklükleri ile, farklı uyaran aralığı süreleri, çeşitli genetik ve nörogörüntüleme belirteçleri kullanılarak prospektif takip çalışmalarının yürütülmesi yararlı olacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 22.02.2018 tarih ve 2018/22 karar numarası ile onay alındı.

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcılar ve yakınlarından yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlıdır.

**Yazar Katkıları:** Fikir- DÖK, ÖA, NY; Tasarım- DÖK, ÖA, NY; Denetleme- ÖA, NY; Kaynak: NY; Malzeme-DÖK, ÖA; Veri toplama ve/veya işleme-DÖK, ÖA, NY; Analiz-Yorum- DÖK, ÖA, NY; Literatür araştırma-DÖK; Yazma- DÖK; Eleştirel inceleme- ÖA, NY

**Finansal Destek/ Çıkar Çatışması:** Kamu, ticari kuruluş veya kâr amacı gütmeyen kuruluşların herhangi birinden finansal destek alınmamıştır. Yazarların bildirecekleri bir açıklama yoktur. Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Veri Beyanı:** Bu çalışmanın verileri daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sözel sunum veya poster olarak sunulmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Neurocognitive Disorders (Dementia). In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer; 2017.
2. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1999;249:288–290. [Crossref]
3. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J; Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychol Rev. 2017;27:328–353. [Crossref]
4. Bidzan M, Bidzan L, Bidzan-Bluma I. Neuropsychiatric symptoms and faster progression of cognitive impairments as predictors of risk of conversion of mild cognitive impairment to dementia. Arch Med Sci. 2017;13(5):1168–1177. [Crossref]
5. Jiang S, Yan C, Qiao Z, Yao H, Jiang S, Qiu X, et al. Mismatch negativity as a potential neurobiological marker of early-stage Alzheimer disease and vascular dementia. Neurosci Lett. 2017;647:26–31. [Crossref]
6. Seer C, Lange F, Georgiev D, Jahanshahi M, Kopp B. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: an integrative review. Neurosci Biobehav Rev. 2016;71:691–714. [Crossref]

7. Kazmerski VA, Friedman D, Ritter W. Mismatch negativity during attend and ignore conditions in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1997;42(5):382-402. [Crossref]
8. Yokoyama Y, Nakashima K, Shimoyama R, Urakami K, Takahashi K. Distribution of event-related potentials in patients with dementia. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1995;35(7):431-437.
9. Pekkonen E, Jousmäki V, Könönen M, Reinikainen K, Partanen J. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport*. 1994;5(18):2537-2540. [Crossref]
10. Tales A, Butler S. Visual mismatch negativity highlights abnormal preattentive visual processing in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2006;17(9):887-890. [Crossref]
11. Tales A, Haworth J, Wilcock G, Newton P, Butler S. Visual mismatch negativity highlights abnormal pre-attentive visual processing in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1224-1232. [Crossref]
12. Lindín M, Correa K, Zurrón M, Díaz F. Mismatch negativity (MMN) amplitude as a biomarker of sensory memory deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:79. [Crossref]
13. Ji LL, Zhang YY, Zhang L, He B, Lu GH. Mismatch negativity latency as a biomarker of amnesic mild cognitive impairment in chinese rural elders. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:22. [Crossref]
14. Mowszowski L, Hermens DF, Diamond K, Norrie L, Hickie IB, Lewis SJG, et al. Reduced mismatch negativity in mild cognitive impairment: associations with neuropsychological performance. *J Alzheimer's Dis*. 2012;30(1):209-219. [Crossref]
15. Erdfelder E, Faul F, Buchner A. GPOWER. A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*. 1996;28(1):1-11. [Crossref]
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Focus (Madison)*. 2013;11(1):96-106. [Crossref]
17. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(11):1242-1250. [Crossref]
18. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. The norm determination and validity-reliability studies of clock drawing test on Turkish adults and elderly (ages 50 and over). *Turkish J Geriatr*. 2006;9(3):136-142. [Crossref]
19. Can H, Doğutepe E, Torun Yazihan N, Korkman H, Erdoğan Bakar E. İştisel sözel öğrenme testi yapı geçerliği. *Türk Psikiyat Derg*. 2016;27(3):195-203.
20. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klin Psikiyat*. 1999;2(2):75-88.
21. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I. Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi. 1994.
22. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail making test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):73-78. [Crossref]
23. Gürvit İH, Baran B. Demanslar ve kognitif bozukluklarda ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2007;44(2):58-65.
24. Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *Ital J Neurol Sci*. 1993;14:539-546. [Crossref]
25. Cankurtaran E, Danişman M, Tutar H, Kaymak SU. The reliability and validity of the Turkish version of the Neuropsychiatric Inventory-Clinician. *Turkish J Med Sci*. 2015;45(5):1087-1093. [Crossref]
26. Sağduyu A. Yaşlılar için depresyon ölçeği: Hamilton depresyon ölçeği ile karşılaştırmalı güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyat Derg*. 1997;8(1):3-8.
27. Amuk T, Karadağ F, Oğuzhanoglu N, Oğuzhanoglu A. Reliability and validity of the Cornell Scale for Depression in Dementia in an elderly Turkish population. *Türk Psikiyat Derg*. 2003;14(4):263-271.
28. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003;16:95-99. [Crossref]
29. Gaeta H, Friedman D, Ritter W, Cheng J. Changes in sensitivity to stimulus deviance in Alzheimer's disease: an ERP perspective. *Neuroreport*. 1999;10(2):281-287. [Crossref]
30. Lawrence AD, Sahakian BJ. Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9 Suppl 2:43-49. [Crossref]
31. Pekkonen E. Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiol Neurotol*. 2000;5(3-4):216-224. [Crossref]
32. Vecchio F, Määttä S. The use of auditory event-related potentials in Alzheimer's disease diagnosis. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:653173. [Crossref]
33. Papadaniil CD, Kosmidou VE, Tsolaki A, Tsolaki M, Kompatsiaris IY, Hadjileontiadis LJ. Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high density EEG-3D vector field tomography approach. *Brain Res*. 2016;1648:425-433. [Crossref]
34. Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, et al. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. *Neurobiol Aging*. 2017;55:190-201. [Crossref]
35. Hsiao F, Chen W, Wang P, Cheng C, Lin Y. Temporo-frontal functional connectivity during auditory change detection is altered in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(11):5565-5577. [Crossref]
36. Catts S V, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995;152(2):213-219. [Crossref]
37. Näätänen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*. 2003;48(2):179-188. [Crossref]
38. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(12):959-965. [Crossref]
39. Baldeweg T, Hirsch SR. Mismatch negativity indexes illness-specific impairments of cortical plasticity in schizophrenia: a comparison with bipolar disorder and Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2015;95(2):145-155. [Crossref]
40. Cheng CH, Chan PYS, Hsieh YW, Chen KF. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett*. 2016;612:132-137. [Crossref]
41. Foster SM, Kiskey MA, Davis HP, Diede NT, Campbell AM, Davalos DB. Cognitive function predicts neural activity associated with pre-attentive temporal processing. *Neuropsychologia*. 2013;51(2):211-219. [Crossref]
42. Ruzzoli M, Pirulli C, Mazza V, Miniussi C, Brignani D. The mismatch negativity as an index of cognitive decline for the early detection of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2016;6(1):33167. [Crossref]
43. Kiskey MA, Davalos DB, Engleman LL, Guinther PM, Davis HP. Age-related change in neural processing of time-dependent stimulus features. *Cogn Brain Res*. 2005;25(3):913-925. [Crossref]
44. Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, Roth RM, Wishart HA, Pare N, et al. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(3):229-241. [Crossref]
45. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(1):17-21. [Crossref]
46. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:257-282. [Crossref]
47. Cahn-Weiner DA, Ready RE, Malloy PF. Neuropsychological predictors of everyday memory and everyday functioning in patients with mild Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16(2):84-89. [Crossref]
48. Rentsch J, Shen C, Jockers-Scherübl MC, Gallinat J, Neuhaus AH. Auditory mismatch negativity and repetition suppression deficits in schizophrenia explained by irregular computation of prediction error. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126775. [Crossref]