



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Alzheimer hastalığı klinik ölçütlerine göre demans ve hafif kognitif bozukluk ayırımında sözel akıcılık testlerinin mini mental durum testi ile birlikte kullanılması yararlı olabilir

Verbal fluency tests together with mini mental state examination may be useful in differentiating between dementia and mild cognitive impairment stages according to Alzheimer's disease clinical criteria

Didem Öz^{1,2}, Yağmur Özbek İşbitiren³, İlayda Kıyı³, Görsev G. Yener^{4,5,6}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

²Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Turkey

³Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

⁴İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

⁵İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Turkey

⁶Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2022;47(4):1403-1411

Abstract

Purpose: The aim of this study is to present the sensitivity, specificity and cut-off points of Mini Mental State Examination (MMSE), semantic and phonemic fluency tests determined by ROC curve analysis in differentiating between Alzheimer's dementia (AD) and mild cognitive impairment (MCI).

Materials and Methods: Age-education-sex matched 72 healthy individuals, 72 MCI and 72 AD dementia individuals were included in the study. MMSE, semantic and phonemic fluency tests were applied to all participants. Sensitivity and specificity values and cut-off scores of MMSE, semantic and phonemic fluency tests in distinguishing healthy, MCI and ADD individuals were obtained by ROC curve analysis.

Results: ROC analyses show that all three tests can significantly discriminate between healthy, ADD and MCI individuals. It was seen that the discrimination power of the MMSE was higher than the verbal fluency tests when the areas under the ROC curve were compared. The specificity of semantic fluency was found to be higher than MMSE and phonemic fluency in distinguishing individuals with ADD and MCI.

Conclusion: The findings of the study show that MMSE is stronger than semantic and phonemic fluency in distinguishing healthy individuals, but its specificity is lower than semantic fluency in distinguishing MCI and AD

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı Alzheimer tipi demansı (AD) ve hafif kognitif bozukluk (HKB) ayırımında Mini Mental Durum Testi (MMDT), semantik ve fonemik akıcılık testlerinin ROC eğrisi analizleri ile belirlenen duyarlılık, özgüllük ve kesme puanı değerlerinin sunulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaş-egitim-cinsiyet açısından uyumlu 72 sağlıklı birey, 72 HKB ve 72 AD'li birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara MMDT, semantik ve fonemik akıcılık testleri uygulanmıştır. ROC eğrisi analizleri ile MMDT, semantik ve fonemik akıcılık testlerinin sağlıklı, HKB ve AD'li bireyleri ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük değerleri ile kesme puanları elde edilmiştir.

Bulgular: ROC analizleri her üç testin de sağlıklı, AHD ve HKB'li bireyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde ayırt edebildiğini göstermektedir. ROC eğrisi altında kalan alanlar karşılaştırıldığında MMDT'nin ayırt etme gücünün sözel akıcılık testlerinden yüksek olduğu görülmüştür. AHD ve HKB'li bireylerin ayırımında semantik akıcılığın özgüllüğü MMDT ve fonemik akıcılıktan yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmanın bulguları MMDT'nin sağlıklı bireyleri ayırt etmede semantik ve fonemik akıcılıktan daha güçlü olduğunu, ancak HKB ve AH ayırımında özgüllüğünün semantik akıcılıktan düşük olduğunu göstermektedir. Tanı doğruluğunun artırılması için kısa zamanda uygulanabilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Didem Öz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir E-mail: didem.oz@gbhi.org

Geliş tarihi/Received: 24.09.2022 Kabul tarihi/Accepted: 19.10.2022

dementia. In order to increase the diagnostic accuracy, it may be effective to add verbal fluency tests, especially semantic fluency test, which can be applied in a short time, to clinical practice.

Keywords: Mini Mental, verbal fluency, dementia, diagnostic accuracy, MCI, Alzheimer's disease

sözel akıcılık testlerinin, özellikle semantik akıcılık testinin klinik pratiğe eklenmesi yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Mini-Mental, sözel akıcılık, demans, tanı doğruluğu, HKB, Alzheimer hastalığı

GİRİŞ

Demans, bellek, yürütücü işlev vb. bilişsel beceriler ile sosyal ve gündelik işlevsellik gibi becerilerde ilerleyici düşüşe yol açan patolojik ve nörodejeneratif bir süreç olarak tanımlanabilir. Demansın birçok alt tipi bulunmakla birlikte, tüm demans tiplerinin %80'ini tek başına Alzheimer Hastalığı oluşturmaktadır¹. Alzheimer hastalığı (AH), klinik prezentasyondan yıllar önce başlayan patofizyolojik değişiklikler ve zaman içinde başta bellek olmak üzere ilerleyici bir şekilde tüm bilişsel işlevlerde düşüşe ve işlevsellik kaybına yol açan bir hastalıktır. Biyobelirteçlerin yer aldığı güncel araştırma kriteri olan NIA-2018 sınıflaması, henüz hiçbir bulgu izlenmeden klinik evreleme yapmayı mümkün kılmıştır². Buna göre klinik evreleme, sağlıklı yaşlanmadan farklı olarak bilişsel işlevlerde düşüşün izlendiği, ancak işlevselliğin korunduğu durumu, Alzheimer hastalığına bağlı Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) olarak tanımlanmaktadır. Söz konusu evre, klinik ölçütlerin göz önüne alındığı Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA) 2011 sınıflamasına göre HKB tanımına denk düşmektedir³. AH tipi demans için NIA 2011 tanı ölçütlerine göre⁴ HKB tanısı ile demans tanısı arasındaki en temel fark, HKB olgularının bilişsel işlevlerinde görülen düşüşe rağmen, demanslı bireylerden farklı olarak, bağımsız bir şekilde gündelik işlevselliğini yürütüyor olmasıdır. 60 yaş ve üzeri popülasyonda HKB prevalansı %12-18 olarak bildirilirken, her sene bu olguların %10-15 kadarının demans tanısı aldığı, yine HKB tanısı alanların üçte birinin beş yıl içerisinde AH tipi demans (AHD) tanısı aldığı bildirilmektedir^{5,6}. Bu nedenle HKB evresindeki bireylerin tanı alması, demans önleme çalışmaları açısından çok önemlidir⁷.

Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği'nin (NIA-AA) 2018'de revize edilen klinik ölçütleri doğrultusunda, AH sürekliliği kavramı kabul görmüş ve prelinik evreden sonra süresi değişkenlik gösteren prodrom dönemin tanınması, erken tanı açısından giderek önem kazanmıştır⁸. AH spektrumu tanısında biyobelirteç gerekliliği doğsa da, hala klinik tanı esastır⁹. Klinik tanıda kullanılan nöropsikolojik testler dikkat, bellek, dil, görsel-uzamsal beceriler ve

yürütücü işlevler dahil olmak üzere farklı bilişsel alanları ölçmeyi hedeflemektedir. HKB olgularının sağlıklılardan ve demans hastalarının da HKB olgularından ayırımında nöropsikolojik testler geçerli araçlardan biri olarak kabul edilmektedir¹⁰. HKB olgularının, nöropsikolojik testlerin bir veya daha fazlasında sağlıklılara oranla ortalamanın 1.5 standart sapma (SS) altında performans gösterdikleri gösterilmiştir^{11,12}. Klinik pratikte bilişsel işlevleri değerlendirmek için her ne kadar kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme yapmak önemli olsa da, hızlı taramalarla fikir edinebilmek gündelik koşullarda çok önemlidir. Hızlı taramalar yalnızca mevcut bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda hasta izleminde de önem taşımaktadır.

Nöropsikolojik testlerin uygulama süresi ve deneyim gerekliliği nedeniyle klinik pratikte muayene sırasında sıklıkla Mini-Mental Durum Testi (MMDT) yapılmakta, gereklilik halinde ayrıntılı bilişsel testler istenmektedir. MMDT, kolay ve hızlı uygulanabilmesi nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetlerinde de kullanımı uygun, 30 sorudan oluşan kısa bir tarama testidir. Dikkat, oryantasyon, bellek, dil ve görsel uzamsal beceriler açısından hasta hakkında bilgi verir. Türkçe olarak uygulanan MMDT'nin demans için kesme skoru 23/24 olarak bildirilmiştir¹³. Her ne kadar ayrıntılı testlerde objektif kanıtlar bulunsa da, HKB olgularının tarama amaçlı yapılan MMDT'leri çoğu zaman normal aralıkta değerlendirilmektedir. Güncel bir meta analiz çalışmasında MMDT'nin demans geliştirebilecek HKB olgularını belirlemede yeterli olmadığı bildirilmiştir¹⁴. Bu durum, polikliniklerde HKB'lerin geç tanı almasına ve demans evresinde farkedilmesine neden olmaktadır.

Sözel akıcılık testleri, klinikte nöropsikolojik değerlendirme kapsamında sıklıkla kullanılan, semantik (kategorik) ve fonemik (leksikal) akıcılık testi olarak ikiye ayrılan testlerdir. Semantik akıcılık belirli bir kategoride bir dakika içerisinde hastanın saydığı kelime sayısı ile ölçülürken, fonemik akıcılık yine bir dakika içerisinde hastadan kategori fark etmeksizin belirli bir harf ile başlayan kelime sayması istenerek ölçülmektedir. Türkçede kullanım sıklığı nedeniyle bunun için sırasıyla K, A ve S harfleri

kullanılmaktadır. Bu iki test için güncel yerel norm değerleri bulunmaktadır¹⁵. Semantik akıcılığın, semantik bellek ve sözel yetenek ile ilişkisi bulunurken, fonemik akıcılığın yürütücü işlevler ve sözel yetenek ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır^{16,17}. Ancak her iki testin de dil becerilerini değerlendirdiği bilinmektedir¹⁸.

Literatürde sözel akıcılık becerilerinin beyin yapıları ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Geçmiş çalışmalar semantik ve fonemik akıcılığın arkasında farklı anatomik yapıların ve ağların etkili olduğunu göstermektedir. Temporal lob lezyonları daha çok semantik akıcılık ile ilişkilendirilirken, frontal lob lezyonlarının fonemik akıcılığı daha çok etkilediği bildirilmektedir^{19,20}. Semantik ve fonemik akıcılık için ortak beyin bölgelerinde aktivasyonlar görüldü de, semantik akıcılığın spesifik olarak sol serebellumdaki gri cevher ile ilişkili olduğu, fonemik akıcılığın ise anterior beyin yapıları ve ağırlıklı olarak dil yolları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir^{21,22}. Sağlıklı kontroller ve AHD tanılı bireyleri karşılaştıran bir fMRI çalışmasında sözel akıcılık testlerinde sağlıklılar ile AHD'lerde aynı beyin bölgelerinde aktivasyonların görüldüğü ve hastalarda bu beyin yapılarında görülen bozulmalar ile sözel akıcılık skorları arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir²³.

Geçmiş çalışmalar göz önünde bulundurularak, klinik pratikte her ne kadar MMDT kullanımı yaygın olsa da, HKB olgularının tanı almasında yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, yine hızlı ve kolaylıkla uygulanabilen semantik ve fonemik akıcılık testlerinin MMDT'ye eklenmesinin, HKB tanı doğruluğunu güçlendirerek klinik pratiğe katkısı olacağı öngörülmektedir. Bu hipotezler ışığında çalışmamızın amacı, MMDT ile birlikte değerlendirilen sözel akıcılık performanslarının, sağlıklı kontroller ile HKB ve AHD olgularının ayırt ediciliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Mevcut çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran 72 HKB, 72 AH tipi demans (AHD) tanılı bireye ve çeşitli toplum kaynaklarından ulaşılan 72 kognitif açıdan sağlıklı bireye ait veriler dahil edilmiştir. AHD ve HKB'li bireylerin tanısı uzman bir nörolog tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, National Institute of Aging-Alzheimer's Association tanı kılavuzu esas alınarak konulmuştur^{3,4}. Sağlıklı kontroller dahil

olmak üzere tüm katılımcıların manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) yapılmış ve incelenmiştir.

AHD'li bireyler için dahil edilme kriterleri 1) Günlük yaşam işlevselliğinde kendisi ve hasta yakını tarafından tarif edilen bozulma, 2) Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği skorunun 1 olması, 3) Kolinesteraz inhibitörü ilaç kullanıyor olma maddelerini içermektedir. AHD için dışlama kriterleri 1) AHD hariç herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik tanısının bulunması, 2) kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı öyküsünün bulunmasıdır.

HKB'li bireyler için çalışmaya dahil edilme kriterleri 1) Günlük yaşam işlevselliğinin korunuyor olması, 2) Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği skorunun 0.5 olması, 3) Kendisi ve/veya yakınları tarafından belirtilen unutkanlık şikayeti bulunması olup, dışlama kriterleri 1) HKB hariç herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik tanısının bulunması, 2) kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı öyküsünün bulunmasıdır.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontroller 1) Günlük yaşam işlevselliği korunan, 2) Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği skoru 0 olan bireylerden oluşmaktadır. Sağlıklı kontroller için dışlama kriterleri 1) MRG bulgularında serebral atrofi, beyin tümörü ve vasküler lezyonların bulunması, 2) Düzenli anti-demans, antidepresan, duyudurum düzenleyici, nöroleptik, antiepileptik veya santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen herhangi bir ilaç (benzodiazepinler) kullanımı, 3) Kronik alkolizm, inme, travmatik beyin hasarı öyküsünün bulunması olarak belirlenmiştir. Tüm katılımcılara Geriatrik Depresyon Ölçeği^{24,25} uygulanmış ve bu ölçekten depresyon varlığını gösteren 14 ve üzeri puan alan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 3815-GOA ve 2018/05-09 karar numarası ile onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır (EK-1). Katılımcıların gruplara göre demografik özellikleri Tablo 1'de bildirilmiştir.

Verilerin toplanması ve kullanılan ölçekler

Çalışma kapsamında toplanan veriler MMDT, semantik akıcılık ve fonemik akıcılık testlerini içermektedir. Tüm testler uzman bir nöropsikolog tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimleri Anabilim Dalı'nda uygulanmıştır. Semantik akıcılık değerlendirmesi için hayvan sayma görevi, fonemik akıcılık

değerlendirilmesi için ise Türkçede en sık kullanılan “K” harfi kullanılmıştır²⁶. Semantik (kategorik) akıcılık testinde katılımcıdan bir dakika içerisinde olabildiğince çok sayıda hayvan ismi sayması istenir. Fonemik (leksikal) akıcılık testinde ise katılımcıdan bir dakika içerisinde K harfi ile başlayan ve özel isim içermeyen kelimeler sayması istenir²⁴. Kişilerin bir dakika içinde söylediği hayvan ismi sayısı semantik/kategorik akıcılık puanı olarak kaydedilir. Bir dakika içinde K harfi ile söylenen kelime sayısı sözel fonemik akıcılık puanı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar eğitim düzeyinin hem semantik hem de fonemik akıcılıkta etkili olduğunu göstermiştir²⁷.

İstatistiksel analiz

Gruplar arası tüm karşılaştırmalar ve demografik değişkenlerin incelenmesi için SPSS 24 paket programı, ROC eğrisi analizleri için MedCalc 15 programı kullanılmıştır. Gruplar arası demografik değişkenler (yaş, eğitim) ve MMDT, semantik ve fonemik akıcılık skorları Tek Yönlü ANOVA ile değerlendirilmiştir. Tek Yönlü ANOVA analizlerine bağımsız değişken GRUP [3 düzey: sağlıklı, HKB ve AHD] dahil edilmiş, bağımlı değişkenler MMDT, semantik ve fonemik akıcılık skorları için ayrı ayrı Tek Yönlü ANOVA analizleri yapılmıştır. Gruplar arası cinsiyet bağımsız değişkeni [2 düzey: kadın, erkek] ki-

kare analizi ile karşılaştırılmıştır. ROC analizleri ve ROC eğrisi altında kalan alan karşılaştırmaları Delong yöntemi baz alınarak yapılmıştır²⁸. ROC eğrisi analizleri sağlıklı-AHD, sağlıklı HKB ve AHD-HKB grupları için MMDT, semantik ve fonemik akıcılık skorları değişkenleri için ayrı ayrı yapılmıştır. Daha sonra ROC eğrisi altında kalan alanlar her değişken için karşılaştırılmıştır. Kesme puanlarının belirlenmesi için duyarlılık ve özgüllük değerleri kullanılarak Youden İndeks hesaplanmıştır. Tüm karşılaştırmalar için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiş, post-hoc karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

BULGULAR

Tek Yönlü ANOVA sonuçları gruplar arasında MMDT [$F_{(2,215)} = 143.865, p < 0.001$], semantik akıcılık [$F_{(2,215)} = 96.446, p < 0.001$] ve fonemik akıcılık [$F_{(2,215)} = 65.338, p < 0.001$] puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu göstermiştir. İleri analizlerde sağlıklı bireylerin MMDT, semantik ve fonemik akıcılık puanlarının hem HKB hem de AH tanısı almış bireylerden yüksek olduğu, HKB’li bireylerin MMDT, semantik ve fonemik akıcılık puanlarının AH’li bireylerden yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 1) (tümü için, $p < 0.001$).

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik verileri

	Sağlıklı (N=72)	HKB (N=72)	AHD (N=72)	p değeri
Yaş ^a	72,88 ± 7,90	73,36 ± 6,22	74,82 ± 5,28	.182
Cinsiyet (K/E) ^b	46/26	41/31	41/31	.619
Eğitim ^a	11,28 ± 3,71	10,39 ± 4,72	9,82 ± 4,24	.118
MMDT ^a	29,06 ± 1,16	25,51 ± 3,27	20,01 ± 4,37	<.001
Semantik-Kategorik Akıcılık ^a	22,97 ± 4,67	16,60 ± 4,89	11,78 ± 4,99	<.001
Fonemik-Leksikal Akıcılık ^a	15,60 ± 3,52	9,97 ± 4,64	7,92 ± 4,29	<.001

HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AHD: Alzheimer Hastalığı Tipi Demans, MMDT: Mini Mental Durum Testi, K: Kadın, E: Erkek; ^a Tek Yönlü Varyans Analizi, ^b Ki Kare Testi.

ROC analizleri

ROC analizleri MMDT skorlarının sağlıklı ile HKB’li bireyleri (AUC=0.880, Duyarlılık= %84.72, Özgüllük= %77.78, Kesme ≤ 28, $p < 0.001$), sağlıklı ile AHD’li bireyleri (AUC=0.994, Duyarlılık= %94.44, Özgüllük= %98.61, Kesme ≤ 25, $p < 0.001$), ve HKB ile AHD’li bireyleri (AUC=0.858,

Duyarlılık= %94.44, Özgüllük= %63.89, Kesme ≤ 25, $p < 0.001$) ayırt edebildiğini göstermiştir.

Semantik akıcılık skorlarının sağlıklı ile HKB’li bireyleri (AUC=0.826, Duyarlılık= %77.78, Özgüllük= %76.39, Kesme ≤ 19, $p < 0.001$), sağlıklı ile AHD’li bireyleri (AUC=0.944, Duyarlılık= %91.67, Özgüllük= %80.56, Kesme ≤ 18, $p < 0.001$), ve HKB ile AHD’li bireyleri (AUC=0.756

Duyarlılık= %55.56, Özgüllük= %88.89, Kesme \leq 11, $p<0.001$) ayırt edebildiği bulunmuştur.

ROC analizi sonuçları fonemik akıcılık skorlarının sağlıklı ile HKB'li bireyleri (AUC=0.838, Duyarlılık= %68.06, Özgüllük= %93.06, Kesme \leq 11, $p<0.001$), sağlıklı ile AHD'li bireyleri (AUC=0.923, Duyarlılık= %76.39, Özgüllük= %93.06, Kesme \leq 11, $p<0.001$), ve HKB ile AHD'li bireyleri (AUC=0.618 Duyarlılık= %70.83, Özgüllük= %48.61, Kesme \leq 10, $p=0.011$) ayırt edebildiği bulunmuştur. ROC analizi sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

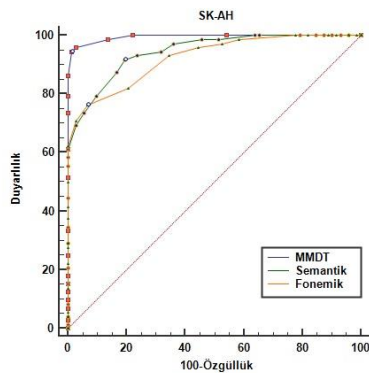
ROC eğrilerinin altında kalan alan karşılaştırmalarında MMDT'nin sağlıklı ve AHD'li

bireyleri ayırt etme gücünün hem semantik akıcılık hem de fonemik akıcılıktan yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p=0.019$, $p=0.005$). HKB'li ve AHD'li bireylerin ayırt edilmesinde ise MMDT'nin ayırt etme gücünün hem semantik akıcılık hem de fonemik akıcılıktan yüksek olduğu (sırasıyla, $p=0.009$, $p<0.001$) bulunmuştur. Ayrıca HKB'li ve AHD'li bireyleri ayırt etmede semantik akıcılığın ayırt edicilik gücünün fonemik akıcılıktan yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.009$). MMDT, semantik akıcılık ve fonemik akıcılığın ayırt etme gücünün sağlıklı ve HKB'li bireylerde istatistiksel olarak farklılaşmadığı görülmüştür (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

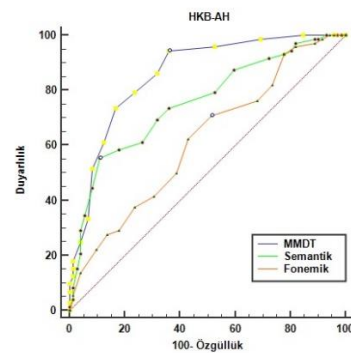
Tablo 2. ROC eğrisi analizlerinin duyarlılık, özgüllük, kesme puanı ve Youden İndeks değerleri

	Sağlıklı ve HKB'li Bireyler		
	MMDT	Semantik Akıcılık	Fonemik Akıcılık
Duyarlılık (%)	84,72	77,78	68,06
Özgüllük (%)	72,78	76,39	93,06
Kesme puanı (\leq)	28	19	11
Youden İndeks	0,625	0,541	0,611
Sağlıklı ve AHD'li Bireyler			
Duyarlılık (%)	94,44	91,67	76,39
Özgüllük (%)	98,61	80,56	93,06
Kesme puanı (\leq)	25	18	11
Youden İndeks	0,930	0,722	0,694
HKB ve AHD'li Bireyler			
Duyarlılık (%)	94,44	55,56	70,83
Özgüllük (%)	63,89	88,89	48,61
Kesme puanı (\leq)	25	11	10
Youden İndeks	0,583	0,444	0,194

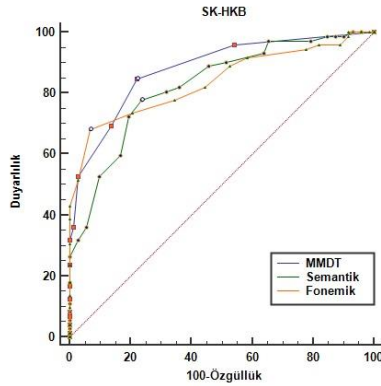
ROC: Receiver Operating Characteristic, MMDT: Mini Mental Durum Testi, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk, AHD: Alzheimer Hastalığı tipi demans.



Şekil 1. Sağlıklı kontrol ve Alzheimer Hastalığı Tipi Demans olgularının MMDT, Semantik ve Fonemik akıcılık puanlarının ROC eğrileri.



Şekil 2. Hafif Kognitif Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı Tipi Demans olgularının MMDT, Semantik ve Fonemik akıcılık puanlarının ROC eğrileri.



Şekil 3. Sağlıklı kontrol ve Hafif Kognitif Bozukluk olgularının MMDT, Semantik ve Fonemik akıcılık puanlarının ROC eğrileri.

TARTIŞMA

Çalışmamızın bulguları sağlıklı bireylerin MMDT, semantik ve fonemik akıcılık skorlarının HKB'li ve AHD'li bireylerden, HKB'li bireylerin her üç testteki puanlarının ise AHD'li bireylerden yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan ROC eğrisi analizlerinde her üç testin de sağlıklı, HKB'li ve AHD'li bireyleri birbirinden ayırt edebildiği, MMDT'nin en yüksek ayırt edicilik gücüne sahip olduğu bulunmuştur.

MMDT tüm dünyada ve ülkemizde klinik pratikte demans başta olmak üzere bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan kısa tarama testlerinden biridir. Özgüllüğünün sınırlı olduğu bildirilse de duyarlılığı oldukça yüksektir¹³.Yapılan bir metaanaliz çalışması araştırmalar gibi klinik olmayan ortamlarda 30 maddelik MMDT'nin demans ve HKB için duyarlılık ve özgüllüğünün %85 olduğunu göstermektedir. Ancak, klinik ortamda uygulandığında duyarlılığının %75 civarına gerilediği bildirilmektedir. MMDT'nin HKB'li bireylerin sağlıklı ve AHD'li bireylerden ayırt edilmesinde sınırlı bir tanısal doğruluğa sahip olduğu bildirilmekte ve HKB'nin diğer gruplardan ayrılmasında diğer nöropsikolojik testlerle kullanılması önerilmektedir²⁹. MMDT'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yalnızca demanslı ve sağlıklı bireylerde yapılmış olup Türkiye toplumu için HKB ayırt ediciliği gösterilmemiştir.

Kısa tarama testleri genellikle kişinin semptomlarının şiddeti ile tanı doğruluğunun yakından ilişkili olduğu klinik ortamlarda kullanılmaktadır³⁰. MMDT'nin yaklaşık 5-10 dakika içinde kısa bir eğitim almış

hekim, psikolog ve hemşire gibi çeşitli sağlık çalışanları tarafından uygulanabilmesi sıklıkla kullanılmasını sağlasa da özellikle nörodejeneratif hastalıkların erken evresindeki bilişsel bozulmayı saptamakta zaman zaman yetersiz kaldığı görülmektedir. Semantik ve fonemik akıcılığın AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir. HKB evresi dahil üzere sözel akıcılığın demansın erken evrelerinde bozulmuş olması semantik akıcılık başta olmak üzere fonemik akıcılığın da MMDT ile ve/veya MMDT yerine kısa tarama testi olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Zaman zaman AHD'nin ve amnestik HKB'nin bellek bozulmaları dışındaki ilk semptomunun yürütücü işlevlerdeki bozulma olduğu bildirilmektedir. Bu bozulmalar genellikle hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıkma eğilimindedir. MMDT bellek, dikkat, görsel uzamsal beceriler ve lisan gibi bilişsel fonksiyonları değerlendirmede oldukça etkiliyken, frontal-yürütücü işlevleri değerlendirmede daha az duyarlılık göstermektedir³¹. Bu nedenle frontal işlevlerle yakından ilişkili olan sözel akıcılık becerisinin MMDT'ye ek olarak klinik pratikte değerlendirilmesi, halihazırda MMDT'nin tanısal doğruluğunun düşük olduğu HKB olgularında tanı koymayı kolaylaştıracağı ve tanı doğruluğunu arttıracığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada semantik akıcılık skorlarının MMDT ile birlikte değerlendirilmesinin amnestik HKB için tanı doğruluğunu arttırdığı ancak MMDT yerine semantik ve fonemik akıcılığın birlikte kullanılmasının tanı doğruluğu üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir³². Çalışmamızda MMDT'nin sağlıklı ve HKB'li bireyleri %84, sağlıklı ve AHD'li bireyler ile HKB ve AHD'li bireyleri %94 duyarlılıkla ayırdığı görülmüştür. Ancak, MMDT'nin özgüllük değerleri HKB'li bireyleri sağlıklı ve AHD'li bireylerden ayırt etmede %63'e kadar gerilemektedir. Gerçek negatiflik değeri olarak da bilinen özgüllüğün HKB'li bireyleri AHD'li bireylerden ayırt etmede MMDT kadar yaygın kullanılan bir test için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda HKB'li ve AHD'li bireyleri ayırmada semantik akıcılığın özgüllüğünün MMDT'ye kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmüştür. MMDT için %63 olan özgüllük semantik akıcılıkta %88 olarak bulunmuştur. Bu bulgu, klinikte yalnızca bir dakika süren semantik akıcılık testinin MMDT'ye ek olarak uygulanmasıyla tanı doğruluğunun artabileceğini göstermektedir. İlk muayenede/tanıda semantik akıcılığın değerlendirilmesi aynı zamanda hastanın izlemi için de önemli olabilir. Yapılan bir çalışmada epizodik bellek testleri ve semantik akıcılığın sağlıklı bireylerin

boylamsal izleminde HKB'ye dönüşmeyi en iyi yordayan testler olduğu bildirilmektedir³⁵.

Çalışmamızda MMDT, semantik ve fonemik akıcılığın eğri altında kalan alanları karşılaştırılarak ayırt etme güçleri değerlendirilmiştir. Hem MMDT hem de semantik akıcılık puanlarının HKB ve AHD'li bireyleri ayırt etmede fonemik akıcılıktan daha başarılı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sağlıklı, HKB ve AHD'li bireylerin ayırt edilmesinde semantik akıcılığın yordayıcılığının fonemik akıcılığa kıyasla daha yüksek olduğunu ve MMDT'ye ek olarak uygulandığında hem duyarlılık hem de özgüllük değerlerini arttırdığını bildirmektedir³². Semantik akıcılık yaşlanmayla birlikte görülen bilişsel bozulmalar ve yıkıma fonemik akıcılığa kıyasla daha duyarlıdır³⁴. Fonemik akıcılığın sağlıklı, klinik ölçütlere göre tanımlanan HKB ve AHD'yi ayırmakta MMDT ve semantik akıcılığa kıyasla daha düşük performans göstermesinin nedeni yaşlanmayla ortaya çıkan bilişsel bozulmaya daha az duyarlılık göstermesi olabileceği düşünülmektedir. AHD'li bireylerde semantik akıcılığın fonemik akıcılığa kıyasla daha fazla bozulduğu bildirilmektedir. Semantik akıcılıkta alt kategorilerin semantik temsillerinin kullanılması ve geri getirilmesi semantik belleğe, hipokampal yapılar, medial temporal lob yapılarına ve bu yapıların frontal bölgelerle ilişkilerine dayanmaktadır³⁵. Yapılan çalışmalar temporal lob lezyonlarında semantik akıcılığın fonemik akıcılığa kıyasla daha çok etkilendiğini, frontal lob lezyonlarında ise fonemik akıcılığın etkilendiğini göstermektedir. Temporal korteks semantik geri getirmeyi sağlarken frontal bölgeler fonolojik geri getirmeyi sağlamaktadır³⁶. Başka bir deyişle demans ve HKB evrelerinde AHD'de etkilendiği bilinen bu yapılar, semantik akıcılıkla da ilişkilidir. Bu sebeple frontal lob işlevlerine dayanan fonemik akıcılık AHD ve HKB'yi semantik akıcılığa kıyasla daha düşük tanısal doğrulukla ayırt ediyor olabilir.

Sözel akıcılığın yaş, eğitim düzeyi ve yaştan etkilendiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sözel akıcılık puanları ile eğitim düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca, semantik akıcılığın yaşla negatif korelasyon gösterdiği saptanırken leksikal akıcılığın yaş ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bazı çalışmalar kadınların sözel akıcılıkta erkeklerden daha iyi performans gösterdiğini bildirirken, Türkiye örnekleminde yapılan bir çalışmada sözel akıcılık testlerinde erkeklerin daha iyi performans sergilediği görülmüştür³⁷. Çalışmamızda gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda demografik açıdan eşleştirilmiş

örneklem kullanılmasının çalışmamızın amacı ve hipotezleri doğrultusunda demografik değişkenlerden kaynaklanabilecek etkiyi en aza indirerek daha objektif sonuçlar sunulmasına katkı sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda bulunan kesme puanlarının literatürde bildirilen normlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Türkiye örnekleminde yapılan norm çalışmasında²⁷ 70-79 yaş aralığında, 6-12 yıl eğitim düzeyindeki bireylerde semantik akıcılık skorlarının ortalaması 16.57 olarak bildirilmiş olup, çalışmamızda ise semantik akıcılığın sağlıklı ve HKB ayrımında kesme puanının 19, sağlıklı ve AHD ayrımında 18 ve HKB-AHD ayrımında 11 puan olduğu görülmüştür.

Klinik ortamlarda MMDT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün araştırmalara kıyasla daha düşük olduğunun bilinmesi ve özellikle HKB ile AHD'yi ayırt etmede düşük özgüllüğü sebebiyle tanıda Tıp-1 hata oranının artarak yanlış negatif tanıların artabileceği ihtimali, klinikte MMDT ile hızlı uygulanan ve basit bilişsel değerlendirmelerin kullanılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızın bulguları semantik akıcılık değerlendirmesinin MMDT ile kullanıldığında yanlış negatif oranını düşürebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda MMDT ve sözel akıcılık testlerinin ROC eğrisi analizleri ile belirlenen duyarlılık, özgüllük değerleri ile sağlıklı, HKB ve AHD'li bireyleri ayırt etmedeki kesme puanları sunulmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Veriler araştırma ortamında kesitsel olarak elde edilmiş olup, klinik ortamda MMDT ve sözel akıcılık testlerinin tanı doğruluğu incelenememiştir. Gelecek çalışmalarda klinik ortamlarda yapılacak olan boylamsal çalışmaların sözel akıcılık testlerinin tanısal değeri hakkında daha fazla bilgi verebileceği düşünülmektedir. Çalışmamız, MMDT ve sözel akıcılık testi gibi iki kolay uygulanabilir testin birlikte kullanılmasının HKB tanı doğruluğunu arttırabileceğini öne sürmekte ve literatür bilgisine bir klinik pratik önerisi sunmaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasanımı: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Veri toplama: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Veri analizi ve yorumlama: YÖ, İK; Yazı taslağı: DÖ, YÖİ, İK, GGY; İçeriğin eleştirel incelenmesi: DÖ, GGY; Son onay ve sorumluluk: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Teknik ve malzeme desteği: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Süpervizyon: DÖ, GGY; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 15.02.2018 tarih ve 2018/05-09 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2018 KB SAG 084 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Author Contributions: Concept/Design : DÖ, YÖİ, İK, GGY; Data acquisition: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Data analysis and interpretation: YÖ, İK; Drafting manuscript: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Critical revision of manuscript: DÖ, GGY; Final approval and accountability: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Technical or material support: DÖ, YÖİ, İK, GGY; Supervision: DÖ, GGY; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from the Ethics Committee of Non-Interventional Research of Dokuz Eylül University with the decision dated 15.02.2018 and numbered 2018/05-09.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Dokuz Eylül University Scientific Research Projects Coordination Unit with the project number 2018 KB SAG 084.

KAYNAKLAR

- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413-46.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-62.
- 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. *Alzheimers Dement*. 2017;7:270-9.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, 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. *Alzheimers Dement*. 2017;7:263-9.
- Patterson C. World Alzheimer Report 2018 The state of the Art of Dementia Research: New Frontiers. London, Alzheimer's Disease International (ADI), 2018.
- Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's disease: Epidemiology and clinical progression. *Neurol Ther*. 2022;14:1-7.
- Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34:233-42.
- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;31;7:F1000 Faculty Rev-116.
- Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012;259:201-11.
- Kim J, Na HK, Byun J, Shin J, Kim S, Lee BH et al. Tracking cognitive decline in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer dementia: minimal state examination versus neuropsychological battery. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44:105-17.
- Gauthier S, Touchon J. *Subclassification of Mild Cognitive Impairment in Research And Clinical Practice*. 1st ed. Boca Raton (FL), CRC Press, 2004.
- Peraita H, Chacón J, Díaz-Mardomingo C, Martínez-Arias R. Profiles of mild cognitive impairment (MCI) in the elderly. *Span J Psychol*. 2015;18.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13:273-81.
- Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A et al. Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5;2015:CD010783.
- İlkmén YS, Büyükişcan ES. Verbal fluency tests: normative data stratified by age and education in an Istanbul sample. *Turk J Neurol*. 2022;28:102-10.
- McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J et al. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 2011;25:210-25.
- Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front psychol*. 2014;22;5:772.
- Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR et al. Verbal fluency: Language or executive function measure? *Appl Neuropsychol Adult*. 2016;23:29-34.
- Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004;18:621-8.
- Grogan A, Green DW, Ali N, Crinion JT, Price CJ. Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. *Cereb Cortex*. 2009;19:2690-8.
- Ackermann H, Mathiak K, Riecker A. The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum*. 2007;6:202-13.
- Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. 2008;44:953-61.
- Rodríguez-Aranda C, Waterloo K, Johnsen SH, Eldevik P, Sparr S, Wikran GC et al. Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Lang*. 2016;155-156:24-35.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V,

- Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17:37-49.
25. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures? *Int Psychogeriatr.* 2000;12:163-72.
 26. Tuncac AY. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi (Yüksek lisans tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi.
 27. Erden Aki Ş, Alkan B, Demirsöz T, Velibaşoğlu B, Taşdemir T, Piri Erbaş S et al. Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinin fonemik ve semantik sözel akıcılık testi puanları üzerinde etkisi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2022;33:53-64.
 28. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837-45.
 29. Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:1191-202.
 30. Mitchell AJ, Meader N, Pentzek M. Clinical recognition of dementia and cognitive impairment in primary care: a meta-analysis of physician accuracy. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124:165-83.
 31. Kim JW, Lee DY, Seo EH, Sohn BK, Choe YM, Kim SG et al. Improvement of screening accuracy of minimal state examination for mild cognitive impairment and non-Alzheimer's disease dementia by supplementation of verbal fluency performance. *Psychiatry Investig.* 2014;11:44-51.
 32. McDonnell M, Dill L, Panos S, Amano S, Brown W, Giurgius S et al. Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2020;32:1055-62.
 33. Gustavson DE, Elman JA, Panizzon MS, Franz CE, Zuber J, Sanderson-Cimino M et al. Association of baseline semantic fluency and progression to mild cognitive impairment in middle-aged men. *Neurology.* 2020;25;95:e973-e983.
 34. Kave G, Knafo-Noam A. Lifespan development of phonemic and semantic fluency: Universal increase, differential decrease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37:751-63.
 35. Chang YL, Chen TF, Tseng WY. White matter pathways underlying Chinese semantic and phonological fluency in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia.* 2020;149:107671.
 36. Robinson G, Shallice T, Bozzali M, Cipolotti L. The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain.* 2012;135:2202-14.
 37. Evlice A. Effect of demographic data on neuropsychological tests. *Cukurova Med J,* 2016;4:528-33.