



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**“ALZHEİMER HASTALIĞI VE VASKÜLER DEMANS HASTALARINDA  
KAPİLLEROSKOPIK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ”**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**PROF. DR. MUSTAFA GÖKÇE**

**DR. ERDEM ÖZYURT**


**UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ-2016**

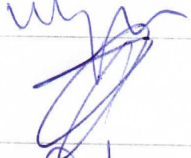


**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

**Arş. Gör. Dr. Erdem ÖZYURT** tarafından hazırlanan “**Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans Hastalarında Kapilleroskopik Bulguların Değerlendirilmesi** ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

  
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Nöroloji **Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak 11/07/2016 tarihinde kabul edilmiştir.

<b>Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:</b>			<b>İmza:</b>
Başkan	Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE	Nöroloji A.D. Başkanı	
Üye	Prof. Dr. Deniz TUNCEL	Nöroloji A.D. Öğr. Üyesi	
Üye	Doç. Dr. Remzi YİĞİTER	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 11.07.2016

**Prof. Dr. Tufan MERT**

**Dekan**



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, hoşgörölü bir ortamda çalışmamıza olanak sağlayan, tezimin her aşamasında yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Mustafa Gökçe'ye,

Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan, sabrıyla bana yol gösteren ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Deniz Tuncel'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olup, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yrd. Doç. Dr. Fatih Koçtürk ve Yrd. Doç. Dr. Yılmaz İnanç'a,

Tezimin temelini oluşturan kapilleroskopik incelemede bana her zaman içtenlikle yardım eden Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kamil Mülâyim'e,

Çalıştığım sevgili hekim arkadaşlarım Dr. Ramazan Şencan, Dr. Sabriye Özcekiç ve Dr. Songül Bavli'ye,

Bu süreçte yardımı ve emeği geçen tüm hemşire ve personellerimize,

Asistanlığım boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan, en kıymetlim, eşim Elife Özyurt ve dünyalar tatlısı kızlarım Ela ile Mısra'ya,

Bu günlere gelmemde büyük payı olan anneme ve babama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erdem Özyurt

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Alzheimer Hastalığı(AH) .....	6
2.1.1. Alzheimer hastalığı tarihçe .....	6
2.1.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri .....	6
2.1.3. Genetik özellikler ve patogenez .....	8
2.1.4. Klinik seyir.....	12
2.1.4. Alzheimer hastalığı evreleme.....	14
2.1.5. Alzheimer hastalığı tanı ve tanı kriterleri .....	19
2.2. Vasküler Demans(VaD) .....	23
2.2.1. Vad Epidemiyolojisi .....	23
2.2.2. Risk faktörleri.....	24
2.2.3. VaD tanı ve tanı kriterleri .....	26
2.2.4 VaD patogenez ve tipleri .....	31
2.2.5. Vad klinik seyir .....	33
2.3. Kapilleroskopi.....	34
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>39</b>
3.1. Kapilleroskopi.....	41
3.2. İstatistiksel Analiz.....	42
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>43</b>

<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>62</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>66</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>68</b>



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<u>Tablo 1: Demans nedenlerinin sınıflandırılması</u> .....	4
<u>Tablo 2: Demans ayırıcı tanısı</u> .....	5
<u>Tablo 3: Alzheimer hastalığı Olası Risk Faktörleri</u> .....	7
<u>Tablo 4: Alzheimer hastalığı nöropatoloji ve nörofizyolojisi</u> .....	11
<u>Tablo 5: Alzheimer hastalığı klinik özellikleri</u> .....	14
<u>Tablo 6: Alzheimer hastalığı evreleri</u> .....	16
<u>Tablo 7: Alzheimer hastalığı klinik evreleri</u> .....	18
<u>Tablo 8: NINDS-ADRDA tanı kriterleri</u> .....	22
<u>Tablo 9: Vasküler demans ve Alzheimer hastalığının ayırıcı tanısı</u> .....	27
<u>Tablo 10: Vasküler demans NINDS-AİREN tanı kriterleri</u> .....	29
<u>Tablo 11: Hachinski iskemik skalası (orijinal versiyon ve modifikasyonu)</u> .....	30
<u>Tablo 12: Vasküler demans alt tipleri ve bulguları</u> .....	31
<u>Tablo 13: Kapilleroskopik parametreler</u> .....	36
<u>Tablo 14: Hastalar ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri</u> .....	44
<u>Tablo 15: Hasta ve kontrol grupların demografik özelliklere göre oranları</u> .....	48
<u>Tablo 16: Hasta ve kontrol grupların demografik verilere göre anlamlılığı</u> .....	48
<u>Tablo 17: MMSE gruplara göre yüzdeler dağılımları</u> .....	49
<u>Tablo 18: MMSE puan ortalaması ve gruplara göre dağılımları</u> .....	50
<u>Tablo 19: Grupların Klinik demans derecelendirmesine göre dağılımları</u> .....	52
<u>Tablo 20: Grupların Hachinski iskemik skalasına göre yüzdeler dağılımları</u> .....	53
<u>Tablo 21: Grupların Hachinski iskemik skalasına göre ortalama değerleri</u> .....	54
<u>Tablo 22: Kapilleroskopik bulguların normale göre istatistiksel oranları</u> .....	59
<u>Tablo 23: Kapilleroskopik bulguların oranları</u> .....	59
<u>Tablo 24: Kapilleroskopik bulguların istatistiksel olarak anlamlılığı</u> .....	60

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<u>Şekil 1: Alzheimer hastalığı patolojik bulguları</u> .....	10
<u>Şekil 2: Alzheimer hastalığı klinik evreleri</u> .....	15
<u>Şekil 3: Alzheimer hastalığı evrelerine göre progresyon biyobelirteçleri</u> .....	16
<u>Şekil 4: Alzheimer hastalığı evrelerine göre biyobelirteçler</u> .....	20
<u>Şekil 5: Kapilleroskopik parametreler</u> .....	37
<u>Şekil 6: Çalışmamızdaki kapilleroskopik parametrelerin örnekleme</u> .....	61

## GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<u>Grafik 1: Demans gruplarının cinsiyete göre dağılımları.....</u>	44
<u>Grafik 2: Hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet oranları.....</u>	45
<u>Grafik 3: MMSE gruplara göre grafik olarak dağılımları.....</u>	49
<u>Grafik 4: MMSE puan ortalaması ve gruplara göre dağılımları.....</u>	51
<u>Grafik 5: Grupların Klinik demans derecelendirmesine göre dağılımları.....</u>	52
<u>Grafik 6: Grupların Hachinski iskemik skalasına göre yüzelik dağılımları.....</u>	53
<u>Grafik 7: Grupların Hachinski iskemik skalası puan ortalamasına göre dağılımları.....</u>	54
<u>Grafik 8: Grupların Kranial BT/Beyin MR bulgularına göre dağılımları.....</u>	55
<u>Grafik 9: Kapilleroskopik bulguların kontrol grubunda dağılımları.....</u>	58
<u>Grafik 10: Kapilleroskopik bulguların AH grubunda dağılımları.....</u>	58
<u>Grafik 11: Kapilleroskopik bulguların VaD grubunda dağılımları.....</u>	59



## KISALTMALAR

AH	: Alzheimer hastalığı
VaD	: Vasküler demans
VCI	: Vasküler kognitif yetmezlik
BA	: B amiloid protein
HIS	: Hachinski iskemik skalası
NINDS-AIREN	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NINDS-ADRDA	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
DSM-4	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
APP	: Amiloid prekürsör protein
PSEN.1	: Presenilin 1 geni
PSEN 2	: Presenilin 2 geni
DM	: Diabetis mellitus
AF	: Atriyal fibrilasyon
HT	: Hipertansiyon
SVH	: Serebrovasküler hastalık
ASDH	: Aterosklerotik damar hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
PDH	: Periferik damar hastalığı
DSM5	: Dünya sağlık merkezi-5
NFC	: Tırnak yatağı kapilleroskopisi
ApoE	: Apoprotein E
NFY	: Nörofibriler yumak

LDL	: Low dansite lipoprotein
HDL	: High dansite lipoprotein
VLDL	: Very low dansite lipoprotein
Tg	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
MMSE	: Mini mental durum muayenesi
CDR	: Klinik demans derecelendirme ölçeği
FTD	: Frontotemporal demans
LBD	: Lewy body demans
PPA	: Primer progresif afazi
CAA	: Serebral amiloid anjiyopati
MCTD	: Miks konnektif doku hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SS	: Shögren sendromu
APLA	: Antifosfolipit antikor sendromu
DM/PM	: Dermatomyozit/Poliomyozit

## ÖZET

### “ALZHEİMER HASTALIĞI VE VASKÜLER DEMANS HASTALARINDA KAPİLLEROSKOPİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ”

**Giriş ve amaç:** Demans bellek başta olmak üzere birden çok yüksek kortikal fonksiyonda bozulmaya yol açan bir hastalıktır. Global olarak yaşlı nüfusun artması ile her on yılda iki kat artmaktadır. Demansın en sık nedenini AH (%50-%75), 2. Sıklıkla VaD oluşturmaktadır. AH ve VaD etyolojisinde vasküler risk faktörlerinin de bulunduğu nörodejeneratif hastalıklardır. Kapilleroskopi tırnak yatağındaki vasküler damarları değerlendiren noninvaziv bir tekniktir. Daha önce demans hastalarında kapilleroskopi çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı vasküler faktörler ile daha sıkı bağlantısı olan VaD ile daha çok nörodejeneratif bir durum olan AH'nın kapilleroskopik bulgulara göre ayrımını yapmaktır.

**Materyel Metod:** Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin nöroloji polikliniğine Ocak.2015-Şubat.2016 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastalardan yapılmıştır. Deneklerin HT, DM, ASDH, SVH, KAH, PDH, HL, AF, sigara gibi risk faktörleri belirlendi. AH tanısı için NINDS-ADRDA ve DSM V; VaD tanısı için NINDS-AIREN tanı kriterleri kullanıldı. Ayrıca bütün hastalara MMSE, HIS ve CDR ölçeği uygulandı. Dermatoloji kliniğinde videokapileroskop ile kapilleroskopi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 33 VaD, 35 AH, 35 kontrol grubu olmak toplam 103 denek alındı. MMSE puan ortaması açısından AH ve VaD arasında anlamlı fark bulunamadı ( $P>0,005$ ). HIS skor puan ortalaması açısından bakıldığında VaD hastalarında AH hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HIS 0-4 puan AH da VaD'a göre; HIS 7-18 puan da VaD da AH'na göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P<0,005$ ). Kapilleroskopi sonuçlarını etkileyen HT, DM, yaş, sigara içimi, HL, PDH, KAH ve diğer demografik özellikler açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopi bulgularının anormalliği bakımından demans ile kontrol grubu, VaD ile kontrol grubu, AH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P<0,05$ ). VaD ile AH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopi bulgularından tortiyoz damar, vasodilatasyon ve mikrohemoraji bütün gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı çıkmamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopi bulgularından avasküler alan açısından bakıldığında demans-kontrol, VaD-kontrol ve VaD-AH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). AH-kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopik parametrelerden sadece avasküler alan VaD ile AH arasında anlamlı çıkmıştır. Kapilleroskopi bulgularından neovaskülarizasyon ve kapiller damarın anormal disorganizasyonu tüm demanslar ile kontrol grubu ve VaD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ( $P<0,05$ ). AH ile kontrol grubu ve VaD ile AH arasında ise anlamlı çıkmamıştır ( $P>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız da demans ile kontrol grubunda kapilleroskopik bazı parametrelerin farklılıklar gösterdiği, VaD ile AH ayırıcı tanısında kapilleroskopik parametrelerden avasküler alanın yardımcı olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Demans, Alzheimer hastalığı, Vasküler demans, kapilleroskopi

## ABSTRACT

### “EVALUATION OF ALZHEIMER DEMENTIA AND VASCULAR DEMENTIA PATIENTS’ CAPILLAROSCOPIC FINDINGS

**Introduction and aim:** Mainly on memory, dementia is a disease which makes harm on many cortical functions. With the increase in the elder population globally, it doubles in every ten years. The most common cause of dementia is AD (%50-%75) and then vascular dementia. Although AD disease is a primarily neurodegenerative, VaD results from cerebral vascular diseases. Capillarioscopy is a non-invasive technique evaluating the vascular vessels in nail fold. Up to date we could not see a paper over capillarioscopy and dementia. The aim of our study is to differentiate AD and VaD, according to the capillarioscopic findings.

**Material and method:** Our study is a retrospective one, which is conducted in neurology outpatient clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, based on outpatients admitted between January.2015-February.2016. Patients (HT, DM, ASVD, CVD, CAD, PVD, HL, AF, smoking) were measured in terms of risk factors. For diagnosis of AD, NINDS-ADRDA and DSM V; for diagnosis of VaD NINDS-AIREN diagnostic criteria are used MMSE, HIS and CDR scales are applied to all of the patients. Videocapillarioscopy and capillarioscopy were performed in the dermatology clinic of our hospital.

**Results:** In compliance to inclusion and exclusion criteria, totally 33 VaD, 35 AD and 35 control group patients are included in this study. In terms of MMSE score means, no significant difference found between AD and VaD ( $P>0,05$ ). HIS score means significantly proved that VaD patients’ scores are higher compared to the scores of AD. The HIS 0-4 points in AD compared to VaD, and HIS 7-18 points in VaD compared to AD are found to be significantly higher. Factors affecting capillarioscopy results (HT, DM, CVD, CAD, PVD, HL, AF, smoking) are found to be insignificantly differentiated. ( $P>0,05$ ). In terms of abnormality of capillarioscopy results, dementia and the control group, VaD and the control group, AD and the control group are statistically significantly different ( $P<0,05$ ). No statistically significant results are obtained between VaD and AD ( $P>0,05$ ). In all of the groups, capillarioscopic findings of tortuous vessels, vasodilatation and petechial hemorrhage are not statistically significant ( $P>0,05$ ). By the

avascular area perspective, the capillaroscopy findings were statistically significant in dementia-control, VaD-control and VaD-AD groups ( $P < 0,05$ ). No significant difference is found between AD-control groups ( $P > 0,05$ ). Only in avascular area VaD and AD in terms of capillaroscopic parameters are found to be statistically significant. Neovascularization and the abnormal disorganization of capillary vessels were statistically significant between dementia and control group and VaD and control group ( $P < 0,05$ ). But neovascularization and the abnormal disorganization of capillary vessels were not significant between AD and control group and VaD and AD ( $P > 0,05$ ).

**Conclusion:** There were some variations in capillaroscopic parameters between dementia and control groups in our study. An avascular area of capillaroscopic parameters may help differentiation between AD and VaD.

**Keywords:** Dementia, Alzheimer dementia, vascular dementia, capillaroscopy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans sözcüğü latince kişinin aklının yitilmesi anlamına gelmektedir. Bellek başta olmak üzere kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede zihinsel ve sosyal yeteneklerin yıkılması şeklinde tanımlanabilir (1). Demans erken başlangıçlı 65 yaş altı ve geç başlangıçlı 65 yaş üstü olarak sınıflandırılabilir. Vakaların büyük çoğunluğunu (%97)'den fazlasını geç başlangıçlı demans oluşturur (2). En sık nedenini Alzheimer hastalığı (AH) (%50-%75), 2. Sıklıkla vasküler demans %20, lewy body demans (%5) ve frontotemporal demans %5 oluşturmaktadır (3). Global olarak yaşlanan nüfus artışına bağlı olarak demans sıklığı her 10 yılda 2 kat artmakta olup 2050 yılında dünyada 115 milyon demans hastası olacağı tahmin edilmektedir (4).

AH, bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (5). Temel klinik özelliği, selektif bellek yıkımıdır. Neokortikal tutulum ile diğer bilişsel işlev bozuklukları klinik tabloya eklenmektedir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Tedavi ile bazı semptomlar kontrol altına alınabilse de kür sağlayan tedavisi yoktur ve tüm hastalarda hastalık progresif seyretmektedir. AH'nda nöropatolojik değişiklikler, diffüz ekstraselüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklardır (6). AH morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. İngilterede 2013 yılında AH'dan yaklaşık 450000 kişi ölmüştür (7). AH çevresel ve genetik faktörlerden oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır (8).

VaD tüm demans nedenlerinin %20 sini oluşturan; AH'dan sonra en sık görülen ikinci demans formu olan; serebrovasküler patolojiler sonucunda kognitif yetmezliğe yol açan heterojen bir beyin hastalığıdır (9). Vasküler demansın prevalansını tespit etmedeki zorluklardan bir tanesi AH ve diğer patolojilerle birlikte görülmesi ve %20-30 oranında miks patoloji göstermesidir (10). VaD hastalarında ilk etkilenen alan yürütücü işlev bozukluğu iken AH da ilk etkilenen alan hafızadır. VaD'a eşlik eden diğer semptomlar konfüzyon, dil alanında etkilenme, huzursuzluk, ajitasyon ve yürüme bozukluğudur (11). VaD gelişimi ile ilişkili risk faktörleri geniş arter ateroskleroza, yaş, düşük eğitim düzeyi, diğer bölgelerle karşılaştırıldığında özellikle sol hemisfer inmeleri, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki inmelerdir. Ayrıca

Apo E4 genotipi AH için olduğu gibi VaD için de risk faktörüdür. Yaşlı bireylerin büyük kısmında klinik olarak sessiz laküner enfarkt bulunur. Bu durum gelecekteki demans riskinde iki kat artışa yol açmaktadır (12).

Kapilleroskopi düşük enerjili bir ışık kaynağı ve mikroskoptan oluşan direk olarak tırnak yatağı kapiller damarların görüntülenmesini sağlayan bir metottur (13). Bu basit, noninvaziv, invivo yöntem sistemik mikrovaskülaritenin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır (14). Birçok romatolojik hastalıkta çeşitli kapileroskopik bulgular tanımlanmıştır. Kapilleroskopi ana olarak sistemik sklerozlu hastalarda olmak üzere dermatomyozit, poliomyozi, sistemik lupus eritematozis, sjögren sendromu, antifosfolipit antikor sendromu ve ailevi akdeniz ateşi gibi hastalıklarda da mikrosirkülasyonu değerlendirmede kullanılmıştır (15).

Daha önce demanslı hastalarda kapilleroskopi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda ilk kez yapılmıştır. Çalışmamızın amacı VaD ile AH' nın kapileroskopik bulgulara göre ayırım yapılıp yapılamayacağıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Demans bellek başta olmak üzere birden çok yüksek kortikal fonksiyonda (konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi) günlük yaşam işlevlerini bozacak şekilde ilerleyici bozulma ile karakterize bir durumdur (16). Demansın klinik özelliklerini tanımlamak için bir çok kriter olmakla birlikte altta yatan en önemli özellik multiple kognitif yetersizlik ve daha önceki işlev durumunda azalmadır (17). Demans normal yaşta da meydana gelebilmekteyken prevalansı 60 yaş civarında %5-7 olup, 85 yaşın üzerinde %20 düzeyine yükselmektedir (4). Dünya sağlık örgütü (WHO) 35,6 milyon demanslı hastanın yaşadığını öngörmektedir. Her yıl 7,7 milyon yeni demans tanısı konmaktadır. Bu da aile ve hasta için ciddi bir yük oluşturup, toplumsal maaliyeti artırmaktadır (18). Global olarak yaşlanan nüfus artışına bağlı olarak demans sıklığı her 10 yılda 2 kat artmakta olup 2050 yılında dünyada 115 milyon demans hastası olacağı tahmin edilmektedir (19). Demansın yaş ve disabilitede etkilenme olmakla birlikte tanı ile ortalama yaşam süresi arasındaki zaman erkeklerde 4,1 yılken kadınlarda 4,6 yıldır (20).

Demans için en önemli risk faktörleri yaş, Apo E4 ve genetik predispozisyonudur. Bununla birlikte AH ve VaD risk faktörleride bulunur. Demans için modifiye risk faktörleri depresyon, diyabet, hipertansiyon, obesite, sigara içimi, yüksek düzeyde alkol alımı, koroner arter hastalığı, kolesterol yüksekliği, renal yetmezlik, doymamış yağ az alımı ve inflamasyondur. Demans için koruyucu faktörler; kognitif aktivite, fiziksel aktivite, sağlıklı diyet ve az miktarda alkol kullanımındır (21-25).

Demans sınıflamaları başlangıçta esas olarak primer ve sekonder demans ayrımını içermektedir. Bu gruplar da tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Demans nedenlerinin sınıflandırılması

Primer	Sekonder
<b>Alzheimer hastalığı</b>	<b>Vasküler demans</b>
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
Fronto-temporal demans	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL
Semantik demans	Normal basınçlı hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson hastalığı demansı	B12 vitamin eksikliği
Kortiko-bazal dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif supranükleer paralizi	Kronik karaciğer hastalığı
Huntington hastalığı	Organik çözücülere maruz kalma
Multi-sistem atrofiler	İlaçlar
Wilson hastalığı	İnfeksiyonlar
Nöroakantositoz	Herpes simpleks ensefaliti
Prion hastalıkları	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob hastalığı	Kronik menenjitler
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	HIV-demans kompleksi
Fatal familyal insomni	Whipple hastalığı
Çeşitli pedyatrik demanslar	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematoma
Gaucher hastalığı	Otoimmun-inflamatuvar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
Diğer ender demanslar	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukoza cisimcik hastalığı	Granümatöz anjitis
Arjirofilik tahıl hastalığı	Primer santral sinir sistemi vaskülit

Demansın en sık nedenini Alzheimer hastalığı (%50-%75), ikinci sıklıkla vasküler demans (%20), lewy body demans (%5) ve frontotemporal demans (%5) oluşturmaktadır (3). Bu hastalıkları birbirinden ayırmak çok önemlidir. Patogenezleri

ve tedavileri birbirinden farklı hastalıklardır. Tablo 2 de bu hastalıkların farklılıkları verilmiştir.

**Tablo 2:** Demans ayırıcı tanısı (26)

Hastalık	Alzheimer hastalığı	Lewy body demans	FTD davranışsal varyant	Primer progresif afazi	Vasküler demans
<b>Otör (yıl)</b>	McKhann at all (2011)	McKeith at all (2005)	Rascovsky at all (2011)	Gorno-Tempini at all (2011)	Gorelick at all (2011)
<b>Gerekli semptomlar</b>	Hafıza etkilenmesi ve diğer kognitif alanların en az birinde etkilenme	<b>(Ana özellikler)</b> Dikkat alanında etkilenme yürütücü ve görsel uzamsal etkilenme (vakaların 2/3 de) <b>(Destekleyici özellikler)</b> Kognisyonda dalgalanma Görsel halüsinasyonlar Parkinsonizm REM uyku davranış bozukluğu Nöroleptik sensitivitesi	Davranışsal disinhibisyon Apati ,sterotipik veya kompulsif ,ritualistik davranışlar Hiperoralite ve diyet değişikliği Görsel-uzamsal becerilerde ve epizodik bellekte göreceli korunma ile birlikte yürütücü işlevlerde disfonksiyon	Fonksiyonel eksikliğe yol açan dil semptomları ana özelliğdir. Hafıza, görsel-uzamsal ve davranışsal etkilenme olmaz.	Vasküler olay ve kognitif defisit arasında zamansal bir ilişki vardır. Kognitif etkilenme vasküler olayın sensoryal ve motor defisiti ile ilişkisizdir.

Sekonder demanslar subgruplara ayrılmakta ve temel alınan özelliğe göre (etyolojik benzerlik, semptom grupları, nöropatolojik benzerlik) ortak olarak ele alınmaktadır. Primer dejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında büyük bir orana

sahiptir. Nörodejeneratif demanslar yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevalans % 47 olarak tahmin edilmektedir (27).

## **2.1. Alzheimer Hastalığı (AH)**

AH öncelikle yaşlı popülasyonu etkileyen, etyolojisi ve patogenezi tam anlamıyla ortaya konamamış, nörodejeneratif bir hastalıktır. AH demansın en sık nedenidir (28). Ana klinik özelliği, selektif bellek yıkımıdır. Neokortikal tutulum ile diğer bilişsel işlev bozuklukları klinik tabloya eklenmektedir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaktadır. Tedavi ile bazı semptomlar kontrol altına alınabilse de kür sağlayan tedavisi yoktur ve tüm hastalarda hastalık progresif seyretmektedir. AH'da nöropatolojik değişiklikler, diffüz ekstraselüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intrasellüler nörofibriler yumaklardır (6).

### **2.1.1. Alzheimer hastalığı tarihçe**

Alois Alzheimer ilk 1907 yılında AH'ını tanımlamıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında AH'a presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Blessed ve arkadaşları, 1968 yılında yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir (29).

### **2.1.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri**

Tüm dünya üzerinde beklenen yaşam süresinin uzaması yaşlı popülasyonda görülen kronik hastalıkların artışını beraberinde getirmiştir. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzerinde her on kişiden birinde, 85 yaş ve üzerinde ise her üç kişiden birinde demansiyel bulguların ortaya çıktığı bildirilmektedir. Demans olgularının % 50-80'ini AH oluşturmaktadır. AH'ın ana risk faktörü ileri yaştır (30). Hastalığın insidans ve prevalansı yaş ile orantılı olarak artmaktadır. İnsidans oranları 65-69 yaş grubu hastalar arasında yaklaşık olarak % 0,4 iken, 90 yaş civarında % 10'lara çıkabilmekte; prevalans oranları ise 65-69 yaş grubu hastalarda yaklaşık % 2 iken, 90 yaşında bu oran % 25'lere çıkmaktadır (31).

AH 2010 yılında dünyada 35,6 milyon insanı etkilemiştir ve her 20 yılda bir ikiye katlanmaktadır. 2030 da 65,7 milyon, 2050 de 115,4 milyon insanın demanslı

olacağı tahmin edilmektedir (4). AH'nın ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bir yılda yeni olgu görülme sıklığı; 75 yaş altında % 1-4, 75-84 yaşlarda % 19, 85 yaş üstünde ise % 47 olarak tahmin edilmektedir. Altmışbeş yaşında itibaren her beş yılda bir hastalığın görülme sıklığı ikiye katlanır (32). AH kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık görülmektedir (33).

Demansın dünya çapında toplam maliyeti de 422 milyar dolardır (34). AH morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. İngilterede 2013 yılında AH'dan yaklaşık 450 bin kişi ölmüştür (8). Beş milyonun üzerinde Amerikan AH ile yaşamaktadır (35). 2050 yılında Amerika da yaklaşık 16 milyon AH yaşayacağı tahmin edilmektedir (36). Yaklaşık 35 milyon nüfusu olan Kanada da 750 bin civarında AH ve diğer demans hastası bulunmaktadır (37). Arslantaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre Türkiye'de demans prevalansı %8,4 olup bu oranın %48,8' ini AH oluşturmaktadır (38).

AH çevresel ve genetik faktörlerden oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır (8). Yaş en önemli risk faktörü olmakla birlikte aile öyküsü ve ApoE4 aleline sahip olmak AH için kesin risk faktörleridir (39). Kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ailesinde birinci derece yakınlarında AH olanlar ve down sendromlularda risk artmıştır. Diğer risk faktörleri arasında kafa travması, fazla bilişsel fonksiyon gerektirmeyen işlerde çalışma, myokard enfarktüsü, hipertansiyon, atrial fibrilasyon gibi vasküler risk faktörlerinin bulunması sayılabilir (1). AH olası risk faktörleri tablo 3 de bildirilmiştir.

**Tablo 3:** Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

1-İleri yaş	13- Hipotiroidizm
2-Aile hikayesi	14-Hipertansiyon
3-Apolipoprotein E4 alleli	15-Homosistein
4-Down sendromu	16-Diyabet
5-Düşük eğitim seviyesi	17-Vitamin B12 eksikliği
6-Sık kafa travması	18-Dislipidemiler
7-Kadın cinsiyet	19-İnfeksiyonlar
8-Nörotoksinler, sigara, alkol	20-Serum demir yüksekliği
9-Serebrovasküler hastalık	21-Ferritin yüksekliği
10-Estrojen kullanımı koruyucu	22-C-reaktif protein yüksekliği
11-NSAID ilaçlar koruyucu olabilir	23-Folat eksikliği
12-Miyokard infarktüsü	24-Menopoz

Kolesterol taşınmasında görevli olan ApoE4 aleli normal bireylerde %16 oranında pozitif iken, AH'da %35-50 pozitif saptanmıştır. Dolayısıyla bu aleli taşıyanların bir kısmının hastalığa yatkın olduğu söylenebilir (40). Eğitimde kognitif rezerv artar ve o da AH riskini azaltmaktadır. AH en çok düşük veya orta düzey eğitim düzeyi olanlarda olmaktadır. Pozitif aile öyküsü AH'nın %15'nde bulunur ve gelişme riskini 4 kat artırmaktadır. Alkol kullanımı ve AH arasında U şekilli bir ilişki bulunmaktadır. İlmli alkol kullanımı riski azaltmaktadır. Ağır içicilerde ve içmeyenlerde ise kognitif yetmezlik, demans ve AH'nda artmış risk söz konusudur. İlmli içicilerde özellikle de şarabın antioksidan özelliğinden dolayı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (41). Fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz beyin doku kaybını azaltır ve muhtemelen nörotrofik faktörleri artırarak AH ve demans riskini azaltmaktadır (42).

2 veya 4 yıl sigara içiminde AH riski artmaktadır. Ayrıca depresif duygudurum ve kardiyovasküler risk faktörleri de demans için risk oluşturmaktadır (43). Ağır kafa travması muhtemelen beyin rezervinde azalma ve BA depozisyon artışı ile AH riskini artırmaktadır. AH riskini azaltan diyet faktörleri; B12 vitamini; folat; flavonoidleri içeren antioksidanlar; C ve E vitamini; doymamış yağ asitleri ve akdeniz diyetidir (44).

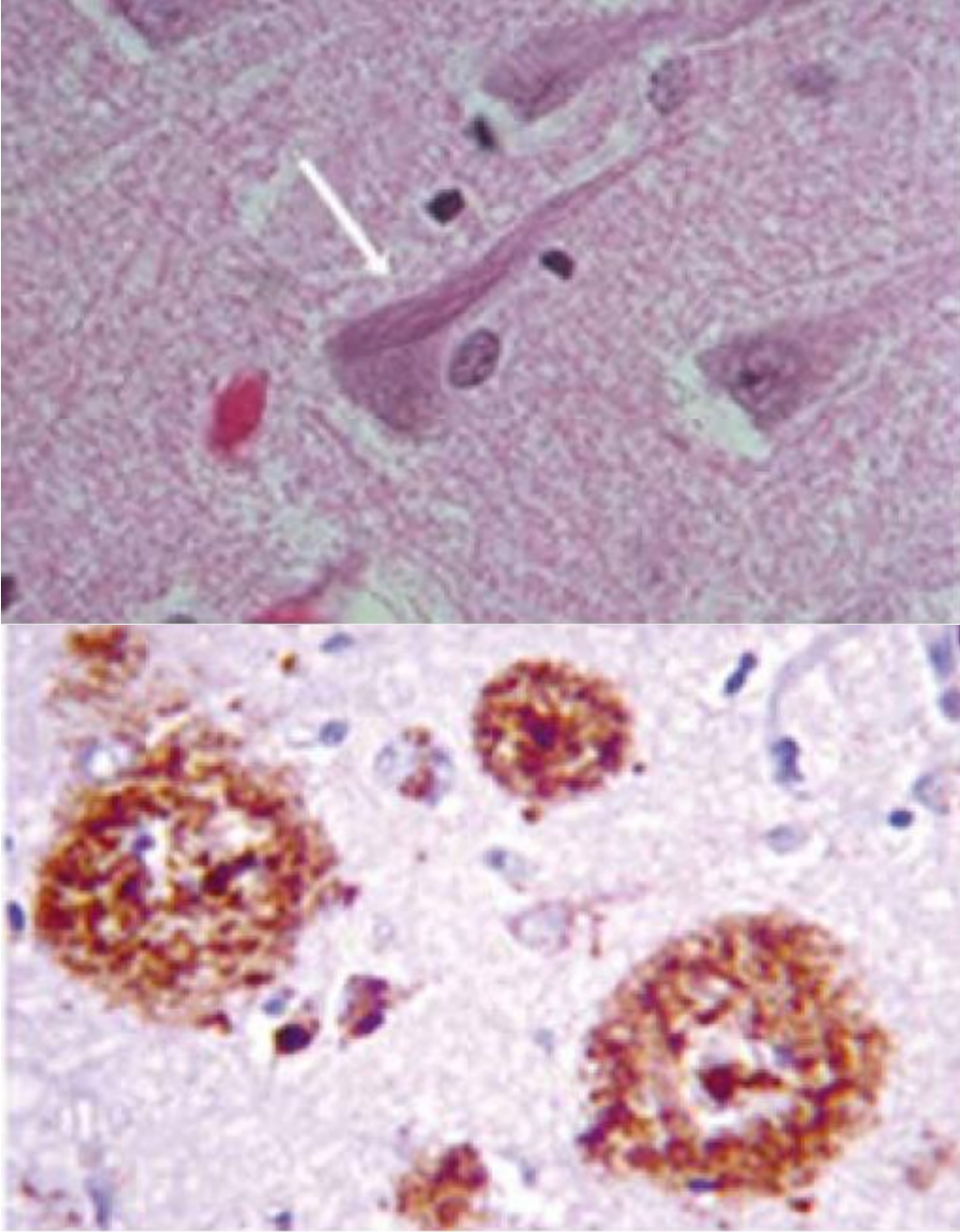
### **2.1.3. Genetik özellikler ve patogenezi**

AH'nın %95'den fazlasını sporadik form oluşturmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir durumdur (45). Familial-erken başlangıçlı AH'nda sporadik-geç başlangıçlı AH'na göre genetik risk faktörleri farklıdır. Ailesel formda otozomal dominant 3 gen bildirilmiştir. Bunlar 21. kromozomda amiloid prokürsör protein (APP), 14. kromozomda presenilin 1 geni (PSEN1), 1. kromozomda presenilin 2 (PSEN2) genidir. PSEN1 gen mutasyonları familial AH grubu arasında en sık olan formdur (46). Bu 3 gendeki mutasyonlar BA'in aşırı üretimine yol açar (AB40 ve AB42) ve sinaptik disfonksiyon nörotoksisite ve BA'lerin nöritik veya senil plaklarda birikimine yol açar. Familial olan form daha nadirdir (47). Beynin BA42 amiloid miktarı PSEN1 mutasyonu olanlarda en fazlayken, PSEN2 mutasyonunda daha az, sporadik olgularda en az saptanır. Altmış yaşın altındaki başlangıç erken başlangıç kabul edilmektedir. PSEN1 mutasyonu olan aileler erken başlangıçlı olma eğilimindedir. PSEN2 mutasyonu olan ailelerde çok daha geniş bir

başlangıç yaşı (40–75) vardır. Sporadik veya geç başlangıçlı AH'da ApoE4 alelinde bozukluk bu hastalığın gelişme riskini artırmaktadır. Bir yatkınlık geni olan apoE4 ile ilgili olarak; Apo E2/E4 ve Apo E3/E4 artışında risk 3 kat artmakta olup, Apo E4/E4 artışında bu risk artışı 15 kat olmaktadır. Populasyona atfedilen risk (örneğin Apo E ile ilişkili geç başlangıçlı AH'ndaki oran) %20 ile en önemli risk faktörüdür (48). AH'nda E4 genotipi, demans başlangıç yaşını gen-doz bağımlı olarak allel başına 7-9 yıl indirir. Son zamanlarda oluşturulan genom bağlantılı çalışmalarda Avrupalı popülasyonda geç başlangıçlı AH'nda yeni şüpheli lokuslar bildirilmiştir. Bu ilave 3 genin isimleri; kompleman reseptör 1 (CR1), klusterin (CLU) ve phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM) dır (49).

Makroskopik patoloji bulguları özellikle korteks ve hipokampuste diffüz atrofidir. Histolojik olarak ise hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli nöritik (amiloid) plaklar, granovakuoler dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nukleusu, hipokampus, asosiyasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybıdır. Bir proteinopati olması nedeniyle hatalı kesilmiş protein birikimleri oksidatif ve inflamatuvar hasar aracılığı ile sinaptik disfonksiyona ve enerji yoksunluğuna neden olmaktadır (50). AH'ına bağlı nöropatolojik özellikler şekilde özetlenmiştir (51).

**Şekil 1:** Alzheimer hastalığı patolojik bulguları



**a)Nörofibriler yumak, B)Amiloid plak**

AH' nda ana patolojik değişiklik BA proteinin beyin dokusunda artmış düzeyleri ile BA'in hücre dışında birikmesi ile nöritik plaklar ve hiperfosforilize tau proteini oluşmakta olup; hücre içinde birikmesi ile de nörofibriler yumak oluşmaktadır (52). AH nöropatolojisi tablo 4 de bildirilmiştir.



**Tablo 4:** Alzheimer hastalığı nöropatoloji ve nörofizyolojisi

Nörofibriler yumaklar
Amiloid plaklar
Nöron kaybı
Dendritik ve aksonal değişiklikler
Sinaps kaybı
Gliozis – inflamasyon
Kolinerjik innervasyonun kaybı
Diğer nörotransmitterin kayıpları

Halen AH gelişmesi için dominant hipotez amiloid kaskat hipotezidir. AH, BA klirensinde azalma ve oluşumunda artıştan kaynaklanmaktadır. Mikroskopik olarak senil ve nöritik plaklarda artış ve ekstraselüler ve intraselüler NFY'ların özellikle hipokampus olmak üzere beyin korteksinde artışı gösterilmiştir. NFY mikrotübüllerle ilişkili tau proteininin hiperfosforilize formundan oluşur ve nöronal fonksiyonlarda progresif kayba yol açıp nöronal hücre ölümüne sebep vermektedir. Erken başlangıçlı AH'nda BA artışı söz konusu iken geç başlangıçlı AH'nda BA klirensinde azalma olmaktadır. BA çözülebilir formlarını oluşturmak için oligomerler bir araya gelerek dimerler, trimerler ve düşük sıralı molekülleri oluşturmaktadır. BA içinde protofibriller, fibriller ve nöritik plaklar bulunmaktadır. BA'in bütün agregatları nöronal disfonksiyon ve nöronal hasara yol açarak AH'na yol açmaktadır. Özellikle BA oligomerler nöronlar üzerine toksiktir. Aracı mekanizmalar astrosit ve mikroglia aktivasyon artışı ve nöroinflamatuvar tepkidir. Aşırı oksidatif stres, mitokondriyel disfonksiyon ve bozulmuş iyon hemostazı nöronal hücre ölümüne nörotransmitter eksikliklerine yol açarak kognitif fonksiyonlarda bozukluklar oluşturmaktadır (53).

AH'nda ikinci önemli nöropatolojik yolak anormal hiperfosforilize tau proteinlerinin intranöronal birikimleri ile NFY oluşumudur. NFY tübüllerde kümelenir ve transentoriyel bölge, amigdala, hipokampus ve neokortikal iletişim bölgelerinde birikerek normal trasfort fonksiyonlarını bozmaktadır. NFY'nin lipit peroksidasyon ve oksidasyonu ile glutaminerjik eksitotoksisite de sekonder olarak BA birikimine yol açmaktadır (54).

BA 42 residüsü yüksek hidrofobiktir ve oligomer ve fibril formlarla birleşerek ekstraselüler plaklar oluşmaktadır. AH'nda plaklarda olan dominant komponent BA42

formudur ve birçok görüşe göre bunun AH'nda tanısal olarak kullanılması gerekmektedir (55). AH'nda BA42'nin beyin omurilik sıvısında azalmasında altta yatan temel neden BA42'nin plaklarda toplanmasıdır. Birçok çalışmada BA42'nin BOS da azaldığı gösterilmiştir ve bu durum AH'nın erken evrede olduğunu göstermektedir (56). Mikrotübül ile ilişkili tau proteini santral sinir sisteminde nöronlardan salınmaktadır ve aksonal transport ve onarımında önemli bir role sahiptir. Genel olarak BOS da tau düzeyinin nörodejenerasyon işareti olduğuna inanılmaktadır. Tau proteininin AH'nda bir biyomarker olarak kullanılmasının sebebi, AH'ını da içeren taopatilerde intranöronal agregatların majör komponentinin tau proteininden oluşmasıdır (57).

AH'nın en erken manifestasyonlarından bir tanesi flurodeoksiglikoz PET de beyinde azalmış glikoz uptakedir. Bu durum AH'nın progresyonu ve beyinde kognitif gerilemenin derecesi ile iyi koreledir. AH da serebral glikoz hipometabolizmasında oksidatif stres ve alternatif substrat kullanımı gibi birçok mekanizma vardır. AH'nın metabolik mekanizmalarda son yayınlarda beyin insülin eksikliği ve insülin rezistansı tartışılmıştır (58).

AH'da önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi sinaptik hasardır. Hipokampal sinaps azalması ileri evre demans kliniği ile korelasyon göstermektedir (59).

AH'nda sayılan süreçlerin dışında nörotransmitter kaybı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, gliosis, inflamasyon ve kolesterol metabolizma bozuklukları patogeneizde rol almaktadır (60).

Demans patogenezinde, biyokimyasal olarak en tutarlı değişiklik serebral korteks ve hipokampusta asetilkolin için biosentetik enzim olan kolin asetiltransferaz aktivitesinde %50-90 azalmadır (61). Dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterler de etkilenmiştir ve bunların fonksiyon bozuklukları AH'daki yürütücü fonksiyonlar gibi birçok kognitif olmayan semptomun sebebi olabilir (62).

#### **2.1.4. Alzheimer Hastalığı klinik seyir**

Bugünkü kanıtlar AH'a bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığını göstermektedir (63). AH'nda ilk klinik semptomlar ilgisizlik, isteksizlik ve unutkanlık gibi belirtilerle sinsi bir şekilde başlar. AH'nın en önemli klinik özellikleri sessiz başlangıç ve ilerleyici seyir göstermesi, öncelikle bellek

sorunu olmak üzere çok yönlü kognitif kötüleşme olması, 60 yaşından sonra başlangıç, başlangıçta fokal nörolojik muayene bulgularının olmaması ve diğer demans nedenlerinin dışlanmasıdır (64). AH'nda tanımlanan ilk bulgu bellek bozukluğudur ve tipik olarak yeni bilgilerin öğrenilmesinde zorluk şeklindedir. Ardından önce zaman, sonra mekan algısında ilerleyici bozukluk gelişir. Tanıdık yerlerde kaybolmanın ardından hastalık ilerledikçe ev içinde odaları karıştırma şeklinde kendini gösterebilir (65).

Bir diğer klinik afazidir. Kelime bulmada güçlük, konuşmada duraksamalar, isimlendirme yeteneğinde bozulmalar görülür (66). Hastalık ilerledikçe tümüne yakın AH olgularında apraksi gelişir. Alet kullanımında beceriksizliğin ardından giyinme, banyo yapma, tıraş olma gibi kendi özel bakımını ilgilendiren alanlarda yetersizlikler gelişir (67,68).

AH'nın herhangi bir döneminde, yakın bellek, dil, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde etkilenmeye, büyük oranda davranışsal anormalliklerin eşlik ettiği gösterilmiştir (69). Depresyon %40 oranında en sık eşlik eden durumdur. Bunun dışında ajitasyon, apati, anksiyete sık görülen diğer davranışsal ve psikolojik bulgulardır (70). Kilo kaybı, uyku bozukluğu ve konsantrasyon bozukluğu demansta çoğunlukla ruh halinden bağımsız olarak mevcuttur. Ancak, depresyon durumu AH'nın kognitif defisitlerinin daha da artmasına neden olur (71). Halüsinasyonlar, AH'nda %25 oranında görülebilir. Bunlar tipik olarak görseldir. Ama işitsel öğeleri olan halüsinasyonlar da olabilir (72). AH'nda uyku bozuklukları %25-35 oranında bulunmaktadır. Total uyku zamanı ve uyku kalitesi azalmaktadır. REM uykusu oranı azalmakta ve hastalığın ileri dönemlerinde REM latansı artmaktadır. Uyku bozuklukları ile demans evresi arasında paralellik bulunmaktadır (73). AH klinik özellikleri tablo 5 de özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Alzheimer hastalığı klinik özellikleri

Kognitif	Bellek	Yakın: Yakın geçmişe ait kişisel ve güncel olaylar Uzak: İlkokul öğretmeni, okuduğu okullar, evlilik vs
	Dikkat	Dalgalanma, çelinilebilirlik
	Görsel-Mekansal İşlevler	Tanıdık mekanlarda kaybolma
	Dil	Kelime bulma, anlama, okuma-yazma güçlükleri
	Yürütücü İşlevler	Problem çözme, yargılama, soyutlama bozuklukları
	Praksis	Alet kullanma, giyinme güçlükleri
	Gnosis	Nesneleri tanıyamama
Davranışsal	Kişilik değişiklikleri	Apati, disinhibisyon
	Duygudurum bozuklukları	Keder, isteksizlik, huzursuzluk, yerinde duramama, sinirlilik, uygunsuz neşe
	Algı bozuklukları	Görsel ve diğer halüsinasyonlar
	Düşünce bozuklukları	Hırsızlık, sadakatsizlik ve diğer halüsinasyonlar
İşlevsel	Günlük Yaşam Aktiviteleri	İş yaşamı, yolculuk, mali işler, alışveriş, sosyal ilişkiler
	Evde Günlük Yaşam Aktiviteleri	Hobiler, ev aygıtlarını kullanma, yemek pişirme, diğer ev işleri
	Kendine Bakım	Yemek yeme, yıkanma, giyinme, makyaj, tıraş olma,

#### **2.1.4. Alzheimer hastalığı evreleme**

Yeni evrelemede AH için pre-klinik (AH-P), AH hafif kognitif bozukluk (AH-HKB) ve demans (AH-D) olmak üzere 3 ayrı evre kabul edilmiştir (74). Bu evrelendirme şu anda kullanılmakta olan evrelendirmeden farklı olarak AH'nın hafif evreden önce başladığını belirtmektedir. Yeni teknikler ile hafif evre öncesi meydana gelen değişiklikler tespit edilebilmektedir. Bu erken değişiklikler saptandığında yeni oluşturulan kriterler ile hastanın AH-P veya AH-HKB sürecinde olup olmadığı

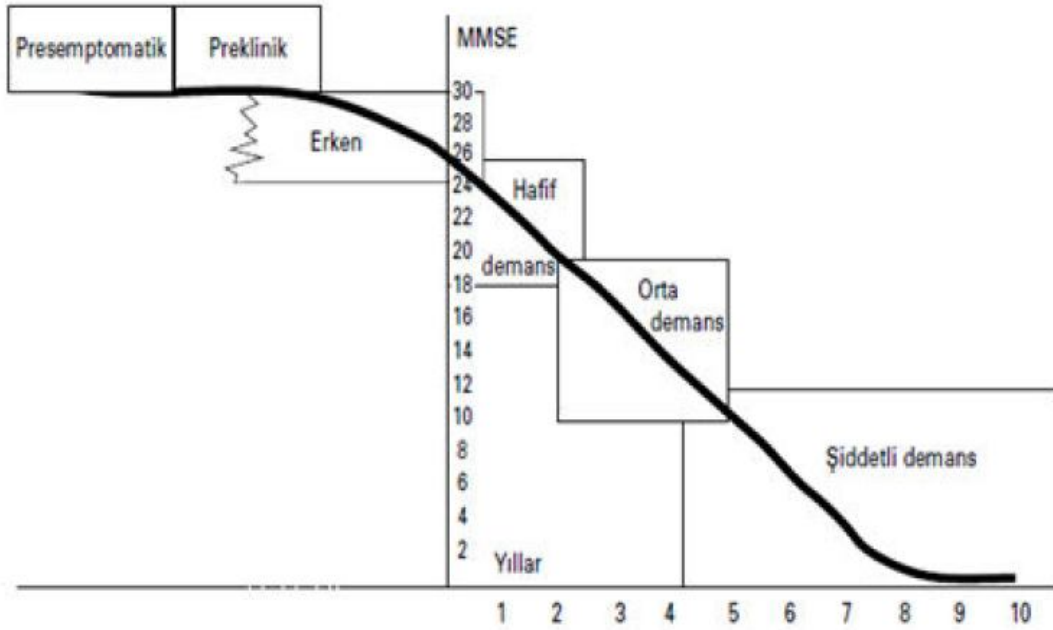
belirlenebilecektir. AH-D evresinde ise hafif, orta ve ileri AH sınıflaması yapılmasına devam edilmektedir (75).

AH-P; henüz hafıza kaybı olmadan, BOS ve/veya kanda erken dönem belirtileri gösterebilecek ölçüde değerler saptanabilmektedir. Bu dönem hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl öncesinde beyinde değişikliklerin ortaya çıktığı dönemdir.

AH-HKB; hastanın kendisi ya da yakınları tarafından gözlemlenen, hafif fakat testler ile tespit edilebilir değişiklikler olmasına rağmen bunların günlük yaşam aktivitesini etkilemediği dönemdir. Yeni kriterler AH-HKB olan hastalarda AH-D geliştirme riski yüksek olanları ortaya çıkarabilmek için biyobelirteçlerin kullanılmasını gerekli olduğunu savunmaktadır (76).

AH-D; günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yaratan kognitif yıkımın olduğu dönemdir. CDR 1 puana karşılık gelen, Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) Skoru 20-25 arasında olan hafif evre ilk evredir. CDR 2 puanına karşılık gelen, MMSE 10-19 arasında olduğu evre orta evre olarak, CDR 3 ve MMSE 0-9 arasında karşılık gelen evre ise ileri evre olarak kabul edilmektedir(77). AH klinik seyri şekilde özetlenmiştir.

**Şekil 2:** Alzheimer hastalığı klinik evreleri (78)



Son zamanlarda AH tanı kriterleri için biyomarkerlar önerilmiştir (79). BA proteinin beyinde birikimi, beyin omurilik sıvısında düşük düzey BA42 düzeyi ve pozitif PET amiloid görüntülemeler kanıtlanmıştır. Nöronal hasar ve dejenerasyonda artmış olan BOS total tau proteini (t-tau) ve fosforilize tau proteini (p-tau)

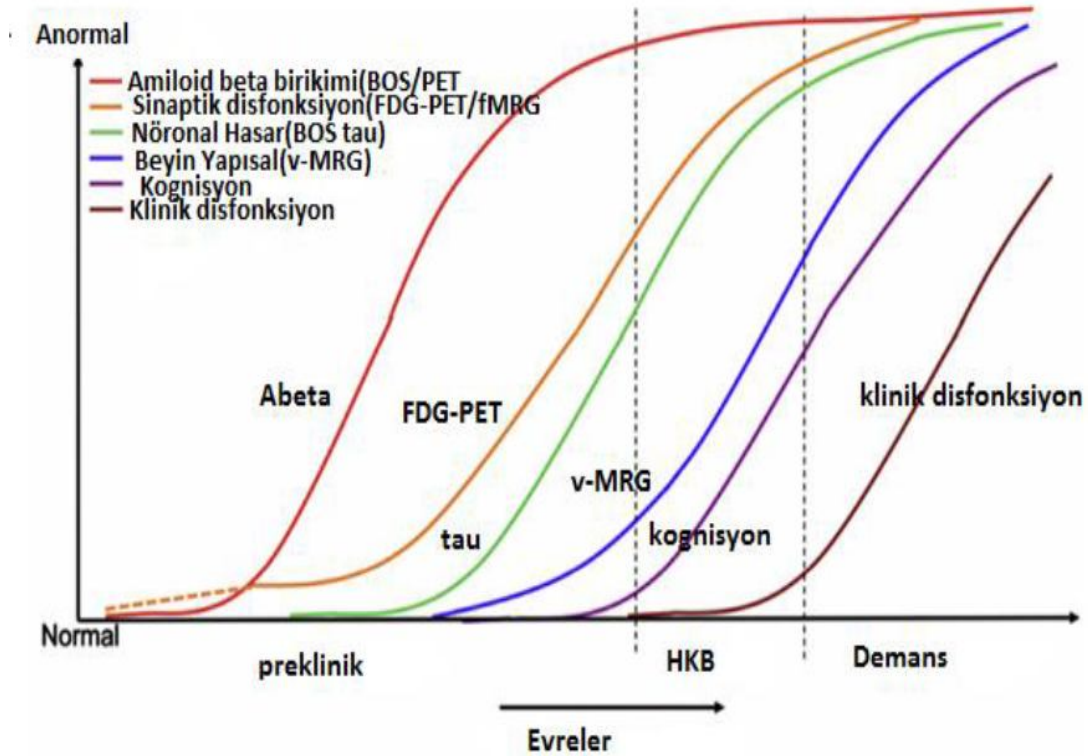
temporoparietal ve posterior singulat girusta PET de azalmış flurodeoksiglukoz alımı ve MR görüntülemede temporal ve medial periatel kortekste atrofi tanısasal hassasiyeti artırmak için tetkiklerdir (80). AH evreleri tablo 6 da bildirilmiştir.

**Tablo 6:** Alzheimer hastalığı evreleri

1- Preseptomatik Dönem
2- Preklinik Dönem
3- Erken 'şüpheli' Alzheimer Hastalığı
4- Hafif Alzheimer Hastalığı
5- Orta Dönem Alzheimer Hastalığı
6- Ağır Dönem Alzheimer Hastalığı

AH evrelerine göre etkilenen progresyon biyobelirteçleri şekilde gösterilmiştir.

**Şekil 3:** Alzheimer hastalığı evrelerine göre progresyon biyobelirteçleri (81)



Preseptomatik evrede, beyinde yavaş ilerleyen bir patolojik süreç vardır. Ancak mental veya davranışsal semptomlar, günlük aktivitelerde bozulma,

performanstaki azalma yönünden, duyarlı testler kullanıldığında bile, nörofizyolojik testlerde bir bozukluk yoktur. Böyle bir evrenin varlığı antemortem değerlendirmede gözlenebilen ya da ölçülebilen herhangi bir klinik kayıp yokken karakteristik AH lezyonlarının gösterildiği bir dizi patoloji serisi ile desteklenmektedir (82-84).

Preklinik evrede, özellikle hafızada kolaylıkla fark edilmeyen kayıplar kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Ancak bu kayıplar günlük aktivitelerde herhangi bir aksama ile ilişkili değildir (85,86).

Erken dönem AH'nda hastalığın başlangıç semptomları sinsi biçimde başlar ve sıklıkla hastalığın başlangıç zamanı kesin olarak söylenemez. Hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz bir kognitif bozukluk yıllarca ilerlemektedir. Erken evrede en önemli özellik bellek bozukluğudur. Karakteristik unutkanlık kendini sorunların ve konuşulanların tekrarlanması, eşyaların kendi başına bulunamayacak şekilde yanlış yerlere konulması ve konuşmaların hatırlanamaması şeklinde gösterir. Yeni öğrenilen bilginin kaydında, veri geri çağırılmasındaki bozukluk yakın dönem olaylarının veya yeni tanışılan insanların isimlerinin hatırlanamaması ile sonuçlanmaktadır. Buna karşın daha geçmişte edinilmiş bilgiler rahatlıkla hatırlanabilir. Hafif mekan ve zaman oryantasyon kusuru genellikle bulunur ve hasta iyi bildiği yerleri bulmak için bile yönlendirmelere veya tarihi söyleyebilmek için bazı hatırlatmalara ihtiyaç duyabilir. Muhakeme etme ve problem çözme de bozulmuştur; sıklıkla iç görü kaybolur ve yeni öğrendiği veya karmaşık işlerde zorlanmaktadır. Dil bozuklukları, kelime bulma güçlüğü, duraklayarak konuşma, sözel veya yazılı ifadenin azalmasını içerir. Girişkenliğin kaybı ve ilgisizlik gibi kişilik değişiklikleri sıklıkla görülür ve bazen de hastalığın habercileridir. MMSE genellikle 20–25 puan arası değişir (87).

Orta dönem AH da tipik olarak hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve başkalarına bağımlı bir hale gelir. Hasta yaşayan akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir. İyi bildiği çevrede bile kaybolabilir. Muhakeme etme ve problem çözme belirgin olarak bozulmuştur. Bu evrede araba kullanma ve diğer karmaşık aktiviteler terk edilmiştir. Dil işlevleri daha da kötüleşir. Tamamlanamayan ve boşluklar içeren cümlelerle konuşur, yazılı ve sözel dilin anlaşılması zorlaşır. Her hastada görülmesi de yıkıcı davranışlar genellikle orta derece AH'nda ortaya çıkar. Ajitasyon, gece gündüz disoryantasyonu, uyku bozuklukları, sözel ve fiziksel saldırganlıklar, aşırı şüphecilik, sanrılar ve halüsinasyonlar hasta yakınları

için sıkıntı vericidir ve bir kuruma yatışı gerektirebilir. MMSE 10–19 puan arasında değişir. CT ve MR görüntülemeleri normal veya hafif atrofikdir (88).

AH'nın geç evresi hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Ekstrapiramidal fonksiyon bozuklukları, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve düşmeler gibi motor komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Üriner ve fekal inkontinans mevcuttur. Terminal evrede hasta tamamen yatağa bağımlı ve hiç birşeyi anlamaz duruma gelmektedir. Yutma güçlüğü ve kilo kaybı sıktır. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır (89,90). MMSE 0-9 puan arasındadır. AH klinik evreleri özellikleri tablo 6 da özetlenmiştir.

**Tablo 7 : Alzheimer hastalığı klinik evreleri**

<b>1. Erken evre</b>
• İlerleyici günlük hayatı etkileyen unutkanlık
• Kelime bulmada güçlük, afazi
• Kişilik değişikliği
• Hesaplama zorlukları
• Eşyaları kaybetme, yerini karıştırma, uygunsuz yerlere koyma
• Soruların veya cümlelerin tekrarlanması
• Hafif oryantasyon bozukluğu
<b>2. Orta evre</b>
• Unutkanlıkta artış
• Afazide artış, uygunsuz kelimeler kullanma
• Temel günlük yaşam aktivitelerinde, öz bakımda bozulma
• Kişilik değişikliği
• Akrabaları, arkadaşları hatırlayamama
• İletişim kurmakta zorluklar
• Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar; ajitasyon, hezeyan, hallüsinasyon gibi
<b>3. İleri evre</b>
• Beslenmede bağımlılık
• Üriner ve fekal inkontinans
• Mobilite problemleri, yatağa bağımlılık
• Konuşamama



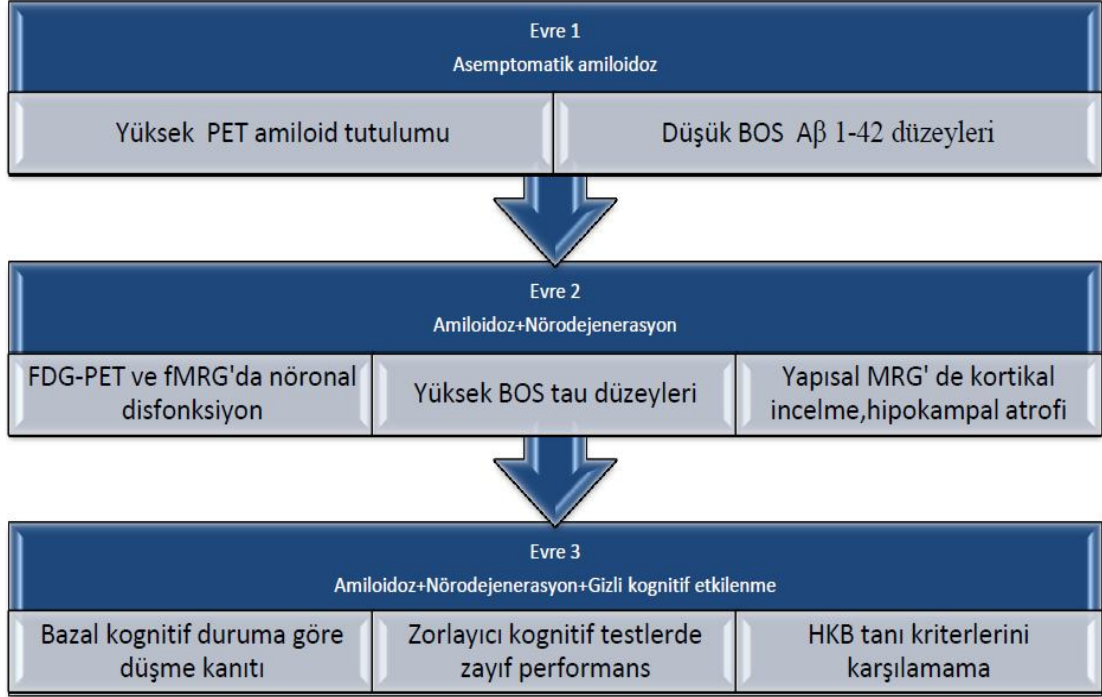
### **2.1.5. AH tanı ve tanı kriterleri**

Demanslı bir hastada iyi bir öykü alındıktan sonra mental durum muayenesi ve nörolojik muayenenin yapılması gerekmektedir. Mental durum muayenesinde elde edilen bulgular eğitim ve sosyokültürel seviyeye göre farklılık gösterebilir. Dolayısıyla hastaların mental durum muayenesi sonuçlarını değerlendirilirken bu faktörlere dikkat edilmelidir. Ayrıca hastanın davranışsal belirtileri de kaydedilir. Bunların sonucunda laboratuvar tetkikleri de yapılarak demans sendromuna neden olan hastalığın tanısı konur. İleri derecede demansı olan veya farklı nedenlerle mental muayene yapılamayan hastalara öykü ve laboratuvar özelliklerine bakılarak tanı yaklaşımı yapılır. Demans tanısı konulan veya şüphelenilen her hastaya temel bir biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 incelemesi ve kranyal BT veya MRG incelemesi yapılmalıdır. Lomber ponksiyon, EEG, PET/SPECT, serolojik incelemeler, sistemik hastalıklara yönelik ayrıntılı tetkikler ve beyin biyopsisi sadece gerekli olduğu zamanlarda yapılabilir. Belirgin aile öyküsü olan, nedeni gösterilememiş erken başlangıçlı demansı bulunan olgularda ileri genetik inceleme yapılabilir (91).

Laboratuvar testleri demans tanısında genelde diğer hastalıkları dışlamaya ve tedavi edilebilir demans nedenlerini ortaya çıkarmak için yapılmalıdır. BOS incelemesi rutin olarak gerekmemektedir. BOS incelemelerinde, nöronal ve aksonal dejenerasyona bağlı total-tau düzeyleri, kontrollere göre %300 artmıştır. BOS A $\beta$ -42 konsantrasyonu ise kontrollere göre %50 azalma gösterir, bu da peptidin plaklarda birikmesi ve daha az oranda BOS'a geçmesi nedeniyledir. Bu belirteçler, AH'nın ayrıcı tanısında faydalı olmakla birlikte, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demanstan ayırmada ideal değildir (92).

AH'nda BOS da B42 düşük, tau yüksek olmasının tanısal sensitivitesi %60-90, spesifitesi %70-96'dır. Ancak diğer taupatilerde de benzer sonuç alınabilir. Günümüzde antemortem AH tanısında en duyarlı test olarak kabul edilir. BA hem serum, hem de BOS'da bakılabilirken, tau BOS da bakılmaktadır (93). Şekilde AH evrelerine göre biyobelirteçler gösterilmiştir.

**Şekil 4:** Alzheimer hastalığı evrelerine göre biyobelirteçler



BT ya da MR görüntülemeleri sıklıkla tümör ya da subdural hematom gibi demansın sekonder nedenlerini dışlamak için yapılır. Serebral kortikal atrofi, sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme, parankim hacminin azalması genellikle en önemli özelliklerdir. Çoğu kez ventriküler genişleme ile birlikte hipokampus ve entorhinal korteks atrofisi görülür. MR volumetrik incelemelerinin normal yaşlı bireylerden AH'ını ayırmada spesifitesi ve sensitivitesi yaklaşık %80 oranındadır.

Çalışmalarda erken AH evresinde hipokampus hacminin %10, orta evrede %20-%30, ileri evrede ise %30'dan fazla azaldığı bildirilmiştir. SPECT ile yapılan perfüzyon incelemeleri temporal, parietal ve posterior singulat alanlarda azalmış serebral kan akımını gösterir, ancak AH'na özgül değildir. 18FDG-PET incelemesi parietotemporal assosiasyon alanlarında ve posterior singulat alanda hipometabolizmayı gösterir. Hastalığın erken aşamalarında %90 spesifitesi ve sensitivitesi bulunmaktadır. Ayrıca AH'nın diğer demanslardan ayırımında ve HKB'nun AH'na dönüşümünü tahmin etmede değerlidir.

AH'nın kesin tanısı ya otopsi ile ya da demans hikayesinin yanında biyopsi ile beyin spesifik alanlarından alınan plak ve yumakların sayılarının yeteri kadar olmasıyla konulabilir. Tanı için biyopsi genel olarak tavsiye edilmez. Negatif biyopsi

AH'ını dışlamaz ve biyopsi sonuçları olası hastalıktaki tedavi planlarını değiştirmez (94).

NINDS-ADRDA tanı kriterleri 25 yıl boyunca revize edilerek AH için tanı kriteri olarak kullanıldı. AH'nda altta yatan moleküler mekanizma da yeni gelişmeler, patofizyolojik süreçlerin anlaşılmasındaki artış, hastalığın klinik spektrumunun değişiyor olması nedeni ile yeni biyomarkerler ki bunlar moleküler ve yapısal görüntüleme yöntemleri ve BOS markerleri gibi belirteçler NINDS ADRDA kriterlerine eklenerek revize edilmiştir (95). NINDS-ADRDA tanı kriterleri tablo 8 de bildirilmiştir.



**Tablo 8:** NINDS-ADRDA tanı kriterleri

**I. Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik tanı ölçütleri:**

Klinik muayene ile saptanan, mini-mental test, Blessed demans ölçeği ya da benzer bir test ile dökümanente edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;

·İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;

·Bilinç bozukluğu yok;

·Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;

·Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyine ait başka bir hastalık yok.

**II. Muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:**

·Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;

·Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;

·Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);

·Laboratuvarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması veya yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

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

**III. Olası Alzheimer hastalığı tanı ölçütleri şunlardır:**

·Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç ve klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;

·Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;

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

**IV. Kesin Alzheimer hastalığı tanısı ölçütleri şunlardır:**

·Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik ölçütleri;

·Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

En son olarak National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) biyomarkerleri da içeren tanı kriterleri yayınlamıştır. NIA-AA'ya göre biyomarkerler iki kategoriye ayrılmıştır. Birincisi BA birikimi ile ilgilidir. Görüntüleme yöntemi olarak amiloid PET görüntüleme, biyomarker olarak da BOS da azalmış BA42 düzeyidir. Bu durumlar klinik semptomlar gelişmeden önce ortaya çıkmaktadır. İkincil olarak da nöronal dejenerasyon ve hasarın biyomarkeri olarak; hem total hem de fosforilize tau proteininin BOS da artması; temporoparietal korteks gibi spesifik bölgelerde azalmış PET ile flurodeoksiglikoz uptake; MR da tipik lokalizasyonlarda atrofi dinamik hale gelen patofizyolojik sürecin göstergeleridir (80). AH'nda BOS da BA42 düzeyinde bir azalma ve tau protein düzeyinde bir artış bulunmaktadır. Total tau düzeyi nöronal dejenerasyon ile paralel olarak artmaktadır (96).

## **2.2. Vasküler Demans(VaD)**

Vasküler demans tüm demans nedenlerinin %20 sini oluşturan; AH'dan sonra en sık görülen ikinci demans formu olan; serebrovasküler patolojiler sonucunda kognitif yetmezliğe yol açan heterojen bir beyin hastalığıdır (9). İnme sonrası kognitif yetmezlik ve demansta multiple fonksiyonel etkilenmekte olup bu alanlar; dikkat, yürütücü fonksiyon, hafıza, görsel-uzamsal fonksiyon ve dil alanlarını içermektedir (107).

İnme fiziksel disabiliteye yol açıp hayat kalitesini etkileyen en önemli hastalıkların başında gelip, %16-32 oranında kognitif yetmezlik ve demansın en önemli ikinci nedenidir. Kanser ve kalp hastalığından sonra mortalitenin en sık üçüncü nedenidir (97,98). VaD da bir çok çalışmada sessiz infarkt, global serebral atrofi, mediotemporal lob atrofisi ve beyaz madde değişiklikleri gösterilmiştir (99). VaD için en fazla riskin olduğu dönem inme sonrası ilk aylardır (100).

İnme ile ilişkili veya ilişkisiz beyin kan akımında azalma VaD'a neden olmaktadır.

### **2.2.1. VaD Epidemiyolojisi**

VaD beyinde kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan kognitif yetenekleri etkileyen progresif bir nörolojik hastalıktır. VaD hastalarında düşüncede yavaşlama, unutkanlık, depresyon ve anksiyete, disoryantasyon, yürütücü fonksiyonlarla kayıp ile

birlikte problem çözümede bozulma, hafıza yeteneğinde bozulma, soru sorma, planlama, yargılama gibi fonksiyonlarda azalma vardır. VaD tüm demans hastalarının %17-20'sini oluştururken AH'dan sonra demansın en sık ikinci nedenidir (101).

65 yaş ve üstündeki insanların %1-4'ünde VaD bulunup her 5-10 yılda bir prevelansı ikiye katlanmaktadır (99). VaD'ın prevelansını tespit etmedeki zorluklardan bir tanesi AH ve diğer patolojilerle birlikte görülmesi ve %20-30 oranında miks patoloji göstermesidir (11-99).

İnme sonrası azalan ölüm oranı dikkat çekmekte olup, her yıl dünyada 15 milyon inme geçiren insanın %30'u disabilite ile yaşamaktadır (102). İnme geçiren hastalarda demans sıklığının ortalama 4-12 kat artmakta, ortalama inme sonrası demans yaygınlığının %30 civarında olduğu bildirilmektedir (103).

### **2.2.2. Risk faktörleri**

VaD gelişimi ile ilişkili risk faktörleri geniş arter ateroskleroza, yaş, düşük eğitim düzeyi, diğer bölgelerle karşılaştırıldığında özellikle sol hemisfer inmeleri, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki inmelerdir. Ayrıca Apo E4 genotipi AH için olduğu gibi VaD için de risk faktörüdür. Yaşlı bireylerin büyük bir oranında klinik olarak sessiz laküner enfarktlar ve gelecekteki demans riskinde iki kat artış saptanmıştır. Ayrıca sessiz lakünler gelecekteki felç ile ilişkili artmış bir risk olarak bulunmuştur (104).

Diyabet VaD için önemli bir faktörüdür. Demans riskinde 2 kat artışa yol açmaktadır. Diyabet ve prediyabet hastalarında hafif kognitif yetmezlikten demansa ilerleme riskinde artış bulunmaktadır (105). VaD riski özellikle de diyabet hastaların orta yaşlarında (65 yaş altında) başlamışsa riski artırmaktadır (106). Diyabetin süresi ve eşlik eden periferik arter hastalığı demans gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (107).

Hipertansiyon vasküler demans gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Orta yaş HT (ortalama 54 yaş) eğer tedavi edilmezse hipokampal atrofiyi artırarak geç yaş (yaklaşık HT gelişiminden 25-30 yıl sonra) VaD gelişme riskini artırmaktadır. HT'nun vasküler demansa yol açma etkisi çeşitli mekanizmalarla beyaz madde hasarı ile ilişkilidir. Beyaz madde lezyonları demansı olmayan popülasyonda HT ile ilişkilidir. Kontrolsüz ve tedavisiz HT beyaz madde lezyonları ve VaD'ın progresyonu ile ilişkilidir. Vasküler yapılar ve beyaz maddedeki hasar KBB'nde bozulma, vasküler

değişiklikler ve sessiz inme ile ilişkilidir (108). Klinik çalışmalarda HT tedavisi ile vasküler demans riskinde azalma gösterilmiştir (109).

Metabolik sendrom (MetS) en az üç tane kardiyovasküler risk faktöründen oluşmaktadır ki bunlar; abdominal/santral obesite, hipertansiyon, dislipidemi, yüksek trigliserit düzeyi, düşük HDL düzeyi ve insülin rezistansıdır (110). MetS 70 yaşından daha küçük hastalarda orta düzeyde kognitif etkilenme yapmaktadır (111). 65 yaş civarındaki MetS hastalarında kötü hafıza ve yürütücü fonksiyonlarda azalma bulunmaktadır. 75 yaşından sonra olan MetS olan hastalarda muhtemelen kognitif fonksiyonlarda koruyucu etkisi bulunmaktadır (112).

VaD da altta yatan multiple patolojilerin bulunması, kardiyovasküler hastalıklarla birlikte bulunması, AH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların yüksek frekansta eşlik etmesi nedeni ile VaD'ın modifiye risk faktörleri ve genetik risklerini tahmin etmek zordur. Yaş, vasküler kognitif yetmezlik (VCI) için önemli bir risk faktörüdür. VCI'in prevalans ve insidansı 65 yaşından sonra giderek artmaktadır (9).

Düşük eğitim düzeyi kognitif rezervleri azaltıp VCI için önemli bir risk faktörü olup yüksek eğitim düzeyinde daha az VCI olmaktadır ve koruyucu bir faktördür (113).

HT, DM, sigara içimi, dislipidemi, atrial fibrilasyon, hiperhomosisteinemi inme riskini artırıp bağlantılı olarak demans riskini de artırmaktadır (114). Ayrıca insülin resistansı, dislipidemi, HT gibi faktörler düşük kognitif performansla birlikte (115). Tekrarlayan inme de demans gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (116).

VaD'a nadiren de genetik mutasyonlar yol açmaktadır. En sık olanı da sistein residülerinin oluşumu ve atılımında probleme yol açan notch 3 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan Cerebral otosomal dominant arteriopati, subkortikal enfarkt ve lökoensefelopati (CADASIL) hastalığıdır. Diğer serebral vaskülopatiler APP geninde mutasyon veya duplikasyon ile oluşan familial Cerebral amiloid anjiyopati (CAA), CARASIL gibi mutasyonlardır (117).

Apo A4 aleli kardiyovasküler risk ve AH için artmış bir risk faktörüdür (118). Apo E4 aleli CAA için de artmış bir risk oluştururken, hem Apo E2 hem de E4 lobar hemorajiler için artmış bir risk faktörüdür (119). Apo E4 aleli ile VCI arasında kesin bir ilişki bulunmamaktadır (120). Oksidatif stres ve inflamasyon markerleri ile yapılan patolojik çalışmalarda beyaz cevherde hasar da VCI için risk faktörüdür.

### **2.2.3. VaD tanı ve tanı kriterleri**

VaD ile ilgili bir çok çalışmada sessiz infarkt, global serebral atrofi, mediotemporal lob atrofisi ve beyaz madde değişiklikleri gösterilmiştir (121). Poststroke demans inme sonrası gelişen bütün demans formlarını içermekte olup inmesi bulunan demans hastalarının %20-25'inde saf VaD, yaklaşık %35'nde dejeneratif demans (AH), %10-15'inde de VaD ve AH birlikteliği (miks demans) bulunmaktadır (122).

VaD'ı AH'dan ayırmada önemli noktalar; vasküler risk faktörleri içermesi, görüntüleme bulguları, akut başlangıç, basamaklı progresyon ve emosyonel labilite gibi klinik özellikleridir (123). VaD ile AD ayırıcı tanısı Tablo 9 da özetlenmiştir (124).



**Tablo 9:** VaD ile AD ayırıcı tanısı

<b>Alzheimer hastalığı</b>	<b>Vasküler demans</b>
<p><b>Semptomlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Sinsi başlangıçlı</li><li>*Nörolojik defisit yok</li><li>*Normal yürüme</li><li>*Sözlü ve yazılı iletişim sırasında dil ve kelime hazinesi ile ilgili problemler</li><li>*Vizyon ile ilgili problemler</li></ul> <p><b>Nörolojik ve davranışsal değişiklikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Hafıza yetersizliği: özellikle yeni bilgileri öğrenme de ve son zamanlarda olmuş olay ve bilgileri unutma</li><li>*Progresif bellek bozukluğu zamanla kötüleşir.</li></ul> <p><b>BT ve MRI</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Beyinde B amiloid ve tau protein artışı</li><li>*Kan beyin bariyeri disfonksiyonu</li><li>*Nöronal hücre hasarı ve ölümü</li><li>*Beyinde iletişimde azalma</li><li>*Beyinde atrofi(tüm beyin, hipokampal, entorhinal)</li><li>*Temporal lob ve hipokampüste yapısal ve volüm değişiklikleri</li></ul> <p><b>Risk faktörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Yaş</li><li>*Genetik</li><li>*Hipertansiyon</li><li>*Kardiyak hastalıklar</li><li>*Diyabet</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>*Ani ve kademeli başlangıçlı</li><li>*İnmeyle ilişkili defisitler bulunur.</li><li>*Yürüme bozukluğu</li><li>*Mesane ve/veya barsak kontrolünde kayıp</li><li>*Konuşmada bozulma</li><li>*Dil problemleri(kelime bulma, kelime seçme, iletişimde bozulma)</li><li>*Bazı vakalarda görme kaybı</li></ul> <p>*Bellekde kötüleşme</p> <p>*Yürütücü fonksiyonlarda kayıp(problemleri analiz etmede, çözmede ve planlamada kayıp, davranışsal ve düşüncede problemler)</p> <p>Ortak semptomlar: depresyon, disoryantasyon, emesyonel labilite, anksiyete, duygudurum bozuklukları, yer zaman konfüzyonu, dikkatte bozulma, sosyal beceriksizlik</p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Beyaz madde lezyonları</li><li>*Hipokampal hasar</li><li>*Küçük inme enfarktları</li><li>*Laküner enfarkt</li></ul> <p>*Yaş</p> <p>*İnme</p> <p>*Hipertansiyon</p> <p>*Kardiyak hastalıklar</p> <p>*Ateroskleroz</p> <p>*Diyabet</p> <p>*Metabolik sendrom</p> <p>*Genetik</p>

AH'nın 1/3'nde vasküler patoloji ile ilgili kanıtlar varken inme geçirenlerin 2/3'nde beyinde patolojide değişik derecelerde AH bulunmaktadır. Serebral küçük damar hastalığı en sık görülen patolojik nörolojik süreçlerdendir ve yaşlanma, inme, demans gibi en az üç majör alanda etkilenmeye yol açmaktadır. Küçük damar hastalığı inme için önemli bir role sahiptir ve yaşlılarda demansın en önemli nedenlerindedir (125).

Tipik bir VaD için, inme gibi bir vasküler olay çevresinde akut başlangıç önemlidir. Sonrasında durağan bir plato dönemi ve yeni olay sonrasında basamaklı kötüleşme ile seyreden kognitif yıkım öyküsü esastır. Klinik tablo VaD alt tiplerine özgü değişiklikler göstermektedir (126).

Bazı hastaların bulguları, demansın normal tanımı olan kognisyonun iki alanında bozulmaya (örn: bellek, dil fonksiyonu, yürütücü işlevler, vizyo-spasyal işlevler) uyar. Büyük kortikal arter inmelerinde global kognisyonu değerlendirmek, özellikle sol kortikal inmelerde belirgin afazik bozukluk veya sağ kortikal inmelerde ihmal sendromu olduğunda zordur. VaD tanısına ulaşmadaki bir güçlük, demansın standart diagnostik kriterlerinin bellek kaybı içermesi gerekliliğidir. VaD, bellek kaybı olmadan da görülebilir veya muayene sırasındaki unutkanlık şikayeti kısa bellek bozukluğundan çok, yürütücü işlev bozukluğuna bağlıdır. Bu nedenle nöroloji hekimleri pratikte, VaD'nin belirgin bellek bozukluğu olmadan da var olabileceği gerçeğini göz önünde bulundurmalıdırlar (127,128).

VaD için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur. VaD kriterleri, inme ile ilgili ve bunun kognisyona etkileri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça gelişmeye devam etmektedir. VaD hastalarında klinik tanı NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), ICD-10 (10th revision of the International Classification of Diseases), DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) and ADDTC (Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers) kriterleri ile konmaktadır (129). DSM-V ve ICD-10 kriterleri VaD tanısı için radyolojik tetkik gerektirmez, beyin görüntülemesinde saptanan beyaz cevher lezyonlarını dikkate almaz. VaD kriterleri arasında duyarlılık ve özgüllük açılarından tek başına maksimum düzeye yaklaşan olmadığı gibi, içerme ve dışlama kriterleri

nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır (130-131). NINDS-AİREN tanı kriterleri Tablo 10 da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** VaD NINDS-AİREN tanı kriterleri

1.Demans varlığı (bilinç bozukluğu, deliryum, ağır afazi, ağır duysal-motor bulgu eşlik etmemeli)
2.Serebrovasküler hastalık varlığı (iskemik, hemorajik, hipoperfüzyon, hipoksik-iskemik)
3.Klinik seyir: Akut, basamaklı, progresif ya da fluktuasyon
4.Hastalığın erken döneminde nörolojik bulgular (yürüyüş bozukluğu, sık düşmeler, inkontinans, davranış ve mizaç değişiklikleri, fokal motor, duysal bulgular, psödobulber bulgular)
5.İnme ile demans arasında zamansal ilişki (İnme’yi takiben ilk üç ayda demans bulguları ortaya çıkar)
6.Nöroradyolojik incelemelerde vasküler lezyonun varlığı (tek stratejik alan, multipl geniş arter, multipl laküner, yaygın beyaz cevher değişikliği)
7.Nöropsikolojik testlerde en az iki multipl kognitif yıkımın gösterilmesi: oryantasyon, dikkat, lisan, praksi, gnozi, vizuospsyal yetenekler, kalkülasyon, yargılama, soyutlama

Hachinski iskemi skalası (HIS) VaD’nin tanımlanması yolunda major pratik basamaktır, fakat görüntüleme yöntemleri (BT ve MRI) yokken geliştirilmiştir. Daha sonra ise görüntüleme yöntemlerini de içeren modifiye HIS geliştirilmiştir. İnme ve demans arasındaki ilişkinin kuvvetini direkt olarak değerlendiren özelliklerin ve korunmuş kişilik veya somatik şikayetler gibi zamanında vasküler etiyolojiyle ilişkili olduğu düşünülen özelliklerin bir karışımıdır. Ancak ampirik araştırmalara dayanmaktadır. Bunlar “ani başlangıç” özelliğini, inme öyküsünü ve inmenin muayene bulgularını içermektedir. HIS’in tanısal değerini araştıran çalışmalar genellikle onun tatmin edici tanısal doğrulukta olduğunu bulmuşlardır. HIS ani başlangıç veya inmeyle ilişkili demansta basamaklı kötüleşme gerektirmese de, bu özelliklerin inme için özgüllüğü yüksektir. HIS’in başarısı inme için ikna edici kanıtlarla birlikte inme benzeri başlangıç gerekliliğinde (VaD tanısı için yeterli sayıda puana ulaşmak) yatmaktadır. HIS’in klinik kullanımında esas dezavantajı görüntüleme bilgisinin tanısal sürece katkısının olmamasıdır (127). HIS tablo 11 de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Hachinski iskemik skalası (orijinal verisyon ve modifikasyonu)

Klinik Özellik	Hachinski (1975)	Modifiye HİS Loeb-Gandolfo(1983)
Ani başlangıç	2	2
Basamaksı kötüleşme	1	
Dalgalanan seyir	2	
Noktürnal konfüzyon	1	
Kişiliğin göreceli korunması	1	
Depresyon	1	
Somatik yakınmalar	1	
Emosyonel inkontinans	1	
Hipertansiyon öyküsü	1	
İnme öyküsü	2	1
Jeneralize ateroskleroz	1	
Fokal nörolojik belirtiler	2	2
Fokal nörolojik bulgular	2	2
Bilgisayarlı Tomografi		
Hipodens alan – izole		2
Hipodens alan – multipl		3
Maksimum skor 18	18	10
Vasküler sınır	7-18	5-10
Karma sınır	5-6	3-4
Dejeneratif sınır	0-4	0-2

### **2.2.4 VaD patogenezi ve tipleri**

**Tablo 12:** VaD alt tipleri ve bulguları (132)

Vasküler demans tipi	Patolojik ve görüntüleme bulguları
Multienfarkt demans (kortikal VaD)	Multiple kortikal enfarktlar
Küçük damar demans (Subkortikal VaD)	Lakün, genişlemiş beyaz madde lezyonları patolojik olarak enfarkt, demiyelizan ve gliozis
Stratejik enfarkt demans	Stratejik lokalizasyonda enfarkt (talamus)
Hipoperfüzyon demansı	Sınırsaha enfarkt, beyaz madde lezyonları, beyaz cevherde inkomplet lezyonlar
Hemorajik demans	Hemorajik değişiklikler, amiloid anjiyopati ile ilişkili olabilir
Hereditör VaD (CADASIL)	Beyaz cevher lezyonları ve multiple lakünler, temporal lob beyaz cevheri etkilenmiştir.
Kardiyovasküler hastalıklarla AD	Vasküler değişiklikler ve atrofi kombinasyonu (özellikle medial temporal lob), patolojik olarak da dejeneratif ve vasküler patoloji

Derin beyin enfarktı: Klasik laküner sendromlar demans ile ilişkili değilken küçük damar hastalığında bir lezyon demansla ilişkili olup stratejik bölge demansı dediğimiz duruma yol açmaktadır. Derin beyin enfarktının akut döneminde MR, BT'den daha üstündür ve akut dönemde difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve saatler içinde de FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntüleme de hiperintens bulgu vermektedir. Öte yandan derin beyin enfarktları kronik dönemde T1 ve FLAIR sekansta hipointens görülür ve geç sekanlarda hiperintens bir halkası vardır (133). Derin beyin enfarktları birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Bunlar, yaşlanma, HT, DM, sigara içimi, yüksek miktarda alkol kullanımı, dislipidemidir ve bu faktörler yüzeysel infarkta da ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan kohort bir çalışmada talamik lakünler kötü global kognitif

performans; motor aktivite ve yürütücü fonksiyon aktivitesinde yavaşlama ile birlikte iken putamen ve pallidum lakünleri hafıza da kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur (134).

Serebral hipoperfüzyon: Kardiyak arrest, aritmi, kardiyak yetmezlik ve hipotansiyon gibi nedenlerle serebral total kan akımında azalma geçici veya kalıcı kognitif azalmaya yol açabilir (135). İnternal karotis arterin yüksek grade stenozu veya oklüzyonu kronik iskemi ile ilişkili olabilir veya iskemi olmaksızın kognitif yetmezliğe yol açabilmektedir (136).

Küçük damar hastalığı, lökoriazis ve laküner enfarktlar: VaD ile en çok ilişkili vasküler lezyonlar beyaz madde lezyonları ve küçük damar hastalığıdır (11). Lökoriazis olarak isimlendirilen beyaz madde lezyonları ve çapı 1,5 cm den küçük özellikle bazal ganglionda olan beyaz madde enfarktına yol açan laküner VCI'in en çok nedenidir ve sigara, HT, HL, DM gibi yüklü kardiyovasküler risk faktörlerine sahiptirler (137). Altta yatan vasküler patolojiler serebral küçük damarları etkileyen aterosklerotik plaklar, vasküler duvarda hiyalin birikimi (lipohyalinozis) , vasküler damar duvarında fibrotik değişiklikler sonucunda sertlik ve mikrovasküler etkilenme (arterioloskleroz) ve vasküler damar bütünlüğünün total kaybı (fibrinoid nekroz) dır (138). Beyaz cevherde vacualizasyon, demiyelinasyon, aksonal hasar ve laküner inmeler gibi patolojik olaylarla hasar oluşur. Beyaz cevher lezyonları MR da hiperintens görülür ama diğer durumlarda da olabilir (139). Beyaz cevher lezyonlarındaki genişleme ile VCI koreledir (140). Yeni laküner basamaklı düşüşe yol açmaktadır ki bu basamaklı düşüş özellikle motor alan ve yürütücü fonksiyonlardadır (141).

VaD ve VCI e yol açan beyaz cevher lezyonları ve laküner enfaktlar nadiren de genetik durumlar ile ilişkilidir. CADASIL genişlemiş lökoriazis ve laküner infarktlarla ilişkili genetik bir durumdur (142).

Mikroenfarkt ve mikrohemorajiler: Mikroenfarkt ve mikrohemorajiler kognitif yetmezliğin bağımsız bir prediktörüdür. Sıklıkla lökoriazis, laküner enfarkt, geniş enfarkt ve hemoraji gibi diğer vasküler patolojilere de yol açar ve CADASIL ve AH'na da yol açmaktadır (143).

Serebral amiloid anjiyopati(CAA): BA'in kan damarlarında birikimi olarak iyi bilinen CAA VCI ile ilişkilidir. CAA de en çok AH bulunmaktadır. Vakaların %90'dan fazlası bu şekilde presente olmaktadır (144). CAA nin %50-60'ı demanslıdır ve %20-40 'ında demans bulunmamaktadır. CAA için majör risk faktörleri kardiyovasküler

risklerdir. CAA, mikrohemoraji ve geniş hemorajilere yol açar ve bu hemorajiler tipik olarak kortekste lokalizedir (lobar hemoraji) (145).

Miks lezyonlar: Demans hastalarının %50 sinde serebrovasküler lezyonlar ile AH nöropatolojisi (amiloid plak ve nörofibriler yumak) üstüste binmiştir (11). Bu lezyonlar willis poligonu ve onun dallarında oluşan aterosklerozla oluşan lökoriazis, laküner enfarkt, mikroenfarkt, mikrokanama ve CAA dir (146).

Kalp hastalıkları veya kritik eşğin altındaysa karotis arter tromboz ve/veya oklüzyonu total serebral kan akımında azalmaya yol açarak beyin lezyonlarından bağımsız olarak kognisyonda azalmaya yol açmaktadır. Serebral kan akımında %40-50 azalma beyin aktivitesinde baskılanma ve kognitif fonksiyonda bozulmaya yol açmaktadır (147). Beyaz cevher lezyonları beyin yapılarını etkileyerek; frontal lob glikoz alımını bozma, global kortikal kan akımında azalma, beyin yapılarının iletişimde azalma, serebral atrofiye yol açmaktadır (148).

Hipokampal skleroz vasküler demans için önemli bir patolojik özelliktir ve geniş kohort analizlerde vasküler demanslı hastaların %28,5'inde hipokampal skleroz görülmüştür (149,150). Sonuç olarak beyaz madde değişiklikleri vasküler demans için risk faktörüdür. Özellikle de makroskopik infarkdan ziyade mikrovasküler hastalık vasküler demans ile koreledir (151).

### **2.2.5. VaD klinik seyir**

Akut iskemik ataktan sonra kognitif bozukluk gelişen her hastada VaD gelişmez. İnme sonrası kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VaD teşhisi inme başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir (32,152).

VaD için beklenen klinik seyir akut başlangıç ve basamaksı ilerlemedir. Davranışsal özellikler arasında hareketlerde yavaşlamadan apatiye giden psikomotor yavaşlama ve emosyonel labilite ön plandadır. Somatik nörolojik bulgular ağırlıklı hemiparezi sekelleri, piramidal bulgular, alt beden yarısı vasküler parkinsonizm şeklinde yürüyüş bozuklukları, psodobulber paralizi ve dizartri tarzındadır. Üriner inkontinans erken dönemde gözlenir. Afazi ve hemianopsi gibi 'kortikal' kognitif ve algısal bulguların görülmesi beklenmez. Beyin görüntülemesinde tabloyla ilişkilendirilebilecek derin gri madde yapıları ve frontal ak madde içindeki laküner

lezyonların varlığı tanı koydurucu olacaktır. Ancak tablo her zaman bu kadar tipik olmayabilir (126).

Bazı hastaların bulguları, demansın normal tanımı olan kognisyonun iki alanında bozulmaya (örn: bellek, dil fonksiyonu, yürütücü işlevler, vizüo-spasyal işlevler) uyar (153).

### **2.3. Kapilleroskopi**

Kapilleroskopi kapiller damarlarının morfolojik analizlerinde kullanılan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Kapilleroskopik inceleme tırnakyatağı ve kulak kepçesinden yapılabilir. Son derece duyarlı, güvenilir, basit ve ucuz bir yöntemdir (154). Kapilleroskopi ayırt edici karakteristik değişiklikler göstermekte olup sistemik vasküler hastalıklardaki çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (155). Kapilleroskopi Scleroderma spectrum hastalıklarında özellikle de sistemik sklerozda Reynold fenomenini değerlendirmede kullanılan mikrosirkülasyonu değerlendiren in vivo bir görüntüleme yöntemidir (156). Kapilleroskopi ilk kez sistemik sklerozlu hastalarda tırnak yatağında kapiller değişiklikleri tanımlamak için Dr.Maricg tarafından tanımlanmıştır (157).

Kapilleroskopik analiz için geniş alan mikroskop, dermatoskop, videokapilleroskop ve oftalmoskop gibi değişik cihazlar kullanılmaktadır. Bir dijital videokapilleroskop bir mikroskop ve dijital video kamera kombinasyonundan oluşmaktadır ve kapilleroskopik parametreleri ölçme ve değerlendirme için kullanılmaktadır. Kapilleri ayrıntılı gözlemlemek için düşük ve yüksek büyütme fonksiyonundan faydalanılmaktadır. Ayrıca tırnak yatağına direk kontakt sağlaması ile yüksek parmak fleksiyon kontraktürü olan hastalarda dahi muayeneye imkan sağlamaktadır (158).

Parmaklardaki kapillerin birçoğu cilt yüzeyine 90 derece dik yerleşmişlerdir. Kapiller loopların sadece uçları gözlemlenmektedir. Genellikle her dermal papillada 3 tane kapiller bulunmaktadır (159). Spesifik olarak uzunluk, çap, alan ve yoğunluk ölçülebilmekte olup bu ölçümler dijital fotoğraf olarak saklanabilmektedir (160). Seçilen parmakların sayısı ve numarası ile ilgili herhangi bir limitasyon yoktur. En iyi bilgi 4. ve 5. parmaklarda elde edilmektedir ve bazı otörler her iki elin dördüncü ve



beşinci parmaklarını seçmektedir (156). Bazı otörler de her iki elin başparmak hariç bütün parmaklarını seçmektedirler (160,161).

Kapiller yoğunluk altında yatan çeşitli konnektif doku hastalıklarını erken tamda değerlendirmek açısından en önemli parametredir (162). Kapiller dansitenin direkt olarak yaş ile ilgili olduğu bilinmektedir. Genç çocuklarda büyük çocuklar ve erişkinlere göre daha az kapillerler bulunmaktadır. Cinsiyet farklılığının kapiller sayısı üzerinde direkt bir etkisi bulunmamaktadır (163). Kapilleroskopi açık pigmentasyonlu ciltlerde daha kolaydır. Koyu pigmentasyonlu ciltlerde ise daha zordur (164). Farklı etnik grup olan ülkelerde beyazlarda ve beyaz olmayanlarda kapiller dansite ayrıca klasifiye edilmiştir. Hem beyazlarda hemde beyaz olmayanlarda kapiller dansite yaşla birlikte progresif olarak artmaktadır (165). El parmaklarının ayak parmaklarına göre daha yüksek bir kapiller dansitesi bulunmaktadır (166).





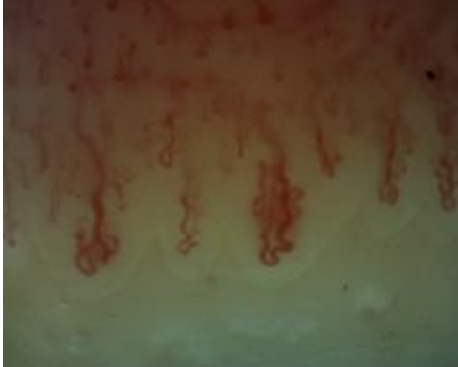


Kapiller parametreler; tortiyosite (tekli veya çoklu), genişlemiş looplar, dev kapillerler veya vasodilatasyon, mikrohemorajiler (trombüs ve kapiller hasara bağlı olarak hemosiderin depositlerinin birikmesiyle oluşan bir veya daha fazla koyu kırmızı alan), dallanmış kapillerler (tek bir kapillerden dallanmış gürleşmiş birbirine bağlı kapillerler), kapiller dizinin disorganizasyonu, kapiller kayıp (lineer 7-10 milimetre boyunca normal kapiller sayının azalması), avasküler alanlar. Skleroderma paterni genişlemiş veya dev kapillerler, mikrohemorajiler, kapiller kayıp, neovaskülarizasyon olarak raporlanmıştır (160,161-168,169).

Kapilleroskopinin mikrovasküler hastalıklarındaki değişiklikler olarak tırnak yatağındaki hemorajiler en erken ve en kolay gözlenen değişikliktir. Patolojik kapilleroskopik bulgular artan önem derecesine göre; genişlemiş/dev kapillerler, hemorajiler, anjiyogenezis, kapiller kayıp veya avasküler alanlar ve normal kapiller bölgede disorganizasyondur (170). Tablo 13 ve şekil 5 de normal ve anormal kapilleroskopik bulgular gösterilmiştir.

**Tablo 13:** Kapilleroskopik parametreler (171)

Tortiosite: Her bir mm uzunluk boyunca iki veya daha fazla çarpaz yapmasıdır.
Avasküler alan: İki ardışık kapiller kaybın olması veya her bir mm uzunluk boyunca altı kapilerden az olmasıdır.
Mikrohemoraji: en az iki parmakta tek kapillerde iki veya daha fazla punktat hemoraji olmasıdır(ayrı veya birleşik mikrokanama alanları).
Megakapiller: kapiller çapın 500 mikrondan büyük olması
Neovaskülarizasyon : belirgin boyutta heterojenite gösteren, tortiyoz, çalı benzeri kıvrımların olması a) Son derece dallanma gösteren, tortiyoz, çalı benzeri, kollara ayrılmış, ramifiye (dallanmış gürlenmiş) kapiller b) Tek dermal paillada dört veya daha fazla kapiller olması c) Tek bir kıvrımdan köken alan birbiriyle bağlantılı ince dallanmış yapılar
Kapiller disorganizasyon: Neovaskülarizasyonun belirgin özelliklerini içeren ama tam olarak karşılamayan bir terimdir.

**Şekil 5:** Kapilleroskopik parametreler (172)

Normal	Vasodilatasyon
	
Tortiyöz damar	Mikrohemoraji
	
Avasküler alan ve neovaskülarizasyon	Neovaskülarzasyon
	
Disorganizasyon	
	

Daha önce kapilleroskopi en çok skleroderma hastalarında yapılmıştır. Kalitatif değerlendirme ile morfolojik değişikliklerin oranlarına göre 3 farklı bulgu tanımlanmıştır; erken (az sayıda dev kapiller, az sayıda hemorajiler, kapiller yapı normal, kapiller kayıp yok), aktif (sık dev kapiller, sık kapiller hemoraji, kapiller kayıp belirgin, bozulmuş kapiller yapı, dallanmış kapiller yapı yok veya az) ve geç (düzensiz genişlemiş kapiller, dev kapiller ve hemoraji sayısı az, kapiller kaybın belirgin olduğu avasküler alanlar, yapı bozuk ve dallanmış kapiller) (167).



### 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif olup Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin nöroloji polikliniğine Ocak 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında anamnez, fizik ve nörolojik muayeneleri ayrıntılı olarak incelenen, ayaktan başvuran ve çalışma protokolüne uyan hastalar dahil edilmiştir. Hasta ve hasta yakınlarına çalışma protokolü anlatılarak kabul edenler çalışmaya alınmıştır. Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruluna sunularak onay alınmıştır.

Demans tanısı; unutkanlık, konuşma bozukluğu, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememeye vb şikayetlerle gelen hastalara DSM V tanı kriterleri kullanılarak konulmuştur. AH tanısında NINDS-ADRDA ve DSM V; VaD tanısında ise NINDS AIREN tanı kriterleri kullanılmıştır. Baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet, inme vb şikayetler ile başvuran hastalardan DSM V tanı kriterleri kullanılarak demans tanı kriterlerini karşılayamayanlar kontrol grubu olarak çalışmamıza alınmıştır. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve risk faktörleri açısından demans grubu ile benzer olarak seçilmiştir.

Demansı olanların demans şiddetleri eğitilmiş ve eğitimsiz hastalar için ayrı ayrı olmak üzere MMSE ile hafif, orta ve ağır demans olarak ayrılmıştır. CDR ölçeği ile de hastalar normal, hafif unutkanlık, hafif derecede demans, orta derecede demans ve ağır derecede demans olarak ayrılmıştır. VaD, AH ayrımı için hastalara HİS yapılmıştır.

Çalışmaya alınan tüm kişilerde vasküler risk faktörleri değerlendirilerek, genel fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları kaydedilmiştir. Hastaların hastanemiz sisteminde (ENLİL HBYS) olan lipit profilleri (LDL-VLDL-HDL-TKOl-Tg), kan şekeri, hemogram gibi laboratuvar tetkikleri ile kranial BT ve beyin MR'ları incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, DM, HT, AF, ASDH (PDH, KAH, SVH), HL, sigara içimi) gibi özellikleri kaydedilmiştir.

Hiperlipidemi tanısı NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) tanı kriterleri kullanılarak konuldu. Bu tanı kriterlerine göre; LDL 160 mg/dl üzeri, TKOl 200 mg/dl ve üzeri, trigliserit (TG) 200 mg/dl ve üzeri değerler hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir (173). DM tanısı Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre konulmuştur. Antidiyabetik ilaç kullananlar ve yapılan

biyokimyasal analizlerde Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre açlık serum glukoz düzeyi 126 mg/dl, tokluk kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olanların diyabet öyküsü pozitif kabul edildi (174). HT tanısı hastalar 5 dakika dinlendirildikten sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka cihazla tansiyon ölçümü yapılmıştır. Sistolik kan basıncı (SKB) 140 ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) 90 üzerinde olan hastalar HT tanı kriterini karşılıyordu. Sürekli antihipertansif ilaç kullanımı varsa veya yaşamının herhangi bir döneminde hipertansiyon ile karşılaşmışsa bu kişide hipertansiyon öyküsü pozitif olarak kabul edilmiştir (175). Hastaların hastanemiz kayıt sisteminde olan 12 derivasyonlu EKG ve Transtorasik Ekokardiyografi bulgularına göre AF'si olup olmadığına karar verilmiştir. Özgeçmişinde inmeyi destekleyen semptomları olan ve kraniyal görüntüleme ile tanısı desteklenen hastalar geçirilmiş inme olarak değerlendirildi. Herhangi bir kliniğe yol açmamış sadece radyolojik olarak izlenen sessiz lezyonlar inme olarak değerlendirilmemiştir. Stabil veya anstabil anjina pectoris, geçirilmiş myokart enfarktüsü, koroner anjiyografi ile KAH tanısı almak ya da KAH tanısı ile tedavi edilmek, koroner arter hastalığı tanı kriterleri olarak belirlenmiştir. Öyküsünde alt ve üst ekstremitelerinde damar tıkanıklığı olanlar, periferik damar anjiyografi ile PDH tanısı alanlar ve PDH tanısı ile tedavi edilenler PDH tanı kriterleri olarak belirlenmiştir. İnme, myokart enfarktüsü ve periferik damar hastalığından en az birisini geçirenler ASDH olarak kabul edilmiştir. Sigara kullanımı varlığı son 1 yıl içerisinde aktif sigara içicisi olmak şeklinde kabul edilmiştir.

Hastaların hastane kayıt sistemimizde olan kraniyal BT ve beyin MR'ları incelenmiş olup, bu tetkiklerin raporları hastanemiz radyoloji kliniği tarafından oluşturulmuştur. Hastaların görüntüleme bulguları hem beyin MR hemde kraniyal BT için normal veya önemsiz, atrofi, stratejik bölge enfarktı, yaygın subkortikal lezyon ve büyük enfarkt olarak gruplandırılmıştır.

Hasta grubu dahil etme kriterleri; demans nedeni olarak sadece AH ve VaD bulunması, hastaların hastane sistemimizde kayıtlı olan beyin MR veya kraniyal BT görüntülemeleri ile hemogram, kan şekeri, lipid profillerinin olması, hasta ve hastanın birinci derece yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve hastaların hastanemiz kayıt sisteminde risk faktörlerine yönelik bilgilerinin ve gerekli tetkiklerinin olması olarak belirlenmiştir.

Hasta grubu dışlama kriteri olarak; AH ve VaD dışında kalan demans nedenleri,

hastaların kranial BT ve beyin MR gibi görüntüleme yöntemlerinin hastane sistemimizde olmaması, hastaların afazi, ağır işitme kaybı ve mental retardasyon gibi kendilerini ifade etmesini imkansız kılan defisitlerinin olması ve tırnak yatağının kapilleroskopi için uyumsuz olması olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu dahil etme kriteri olarak; DSM V tanı kriterlerine göre demansı olmayan hastalar, kişinin kendini ifade etmesine engel bir durum olmaması, hastane sistemimizde kayıtlı olan hemogram, kan şekeri, lipit profillerinin olması, hasta ve hastanın birinci derece yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve hastaların hastanemiz kayıt sisteminde risk faktörlerine yönelik bilgilerinin ve gerekli tetkiklerinin olması olarak belirlenmiştir

### **3.1. Kapilleroskopi**

Rutin kontrolleri sırasında hasta oturur pozisyonda iken yapılan tırnak yatağı kapiller damar görüntüleri FotoFinder bilgisayarlı dermatoskop cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Her iki el 2, - 3, - 4. ve 5, parmaklara ait 2'şer adet görüntü elde edildi. Tüm görüntülerden (8 parmak için 16 görüntü) 200x büyütmede; vasodilatasyon, avasküler alan, neovaskülarizasyon, tortiyoz damar, mikrohemoraji ve anormal disorganizasyon olarak belirlenmiştir.

Kapilleroskopi prosedüründen önce dikkat edilen hususlar olarak aşağıdaki hususlar değerlendirilmiştir;

İncelemeden 4-6 saat önce hastalara kafein, sigara gibi içecekler almaması, işlem yapılana kadar hastaların tırnaklarını mikrotravmalardan koruması gerektiği konusunda bilgi verilmiştir. Hastalara işlem sırasında imersiyon yağı kullanılacağı, bu yağın mukoz membran tahribatı yapabileceği hususunda bilgi verilmiştir. Fiziksel yaralı parmaklar çalışma dışı bırakılmıştır. Oda ısısı ortalama 20-24 dereceye ayarlanarak tırnak yatağında vasodilatasyon gelişmesi engellenmiştir. Optik problemlerle da minimal basınç uygulanarak basıya bağlı görüntünün engellenmesine çalışılmıştır. Her hasta için prosedür süresi ortalama 15-30 dakika olarak ayarlanmıştır.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesinde frekans tabloları, independent sample T testi, mann-whitney U testi, ki kare testi kullanılmıştır. P değerinin  $\leq 0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 17. 0 programı kullanılarak yapılmıştır.





#### 4. BULGULAR

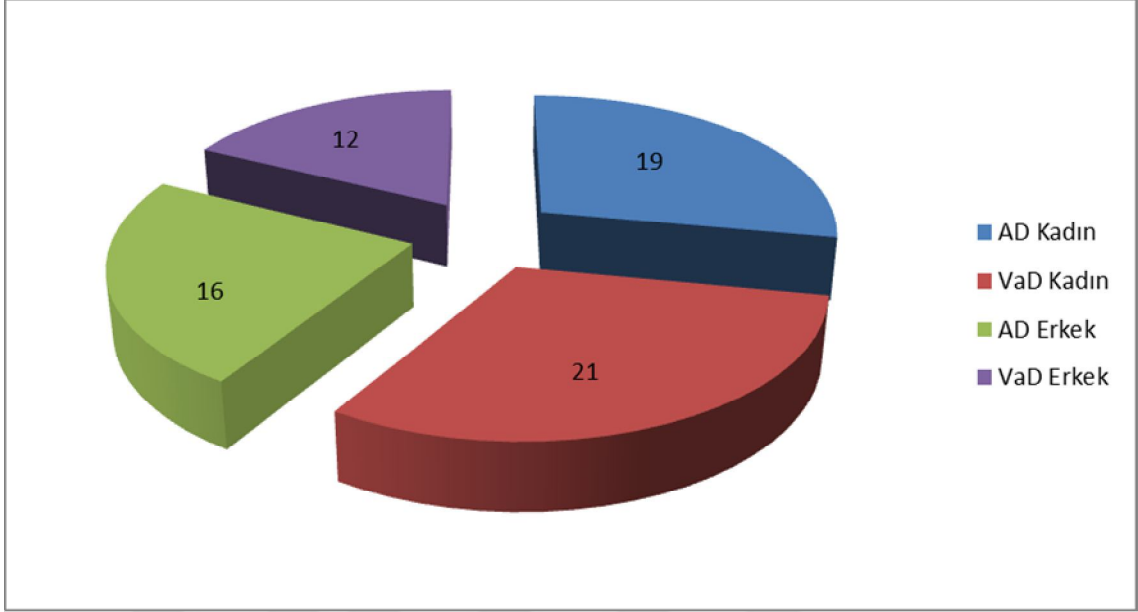
Toplam dahil edilen denek sayısı 103 idi. Bunlar 35'i AH, 33'ü VaD ve 35 tane de kontrol grubundan oluşmaktaydı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 60 ile 100 ( ortalaması  $79,2 \pm 6,8$ , ortanca: 79) arasında değişmekteydi. AH tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $81,6 \pm 6,8$  yıl idi. VaD tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $79 \pm 7,4$  yıldır. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $76,9 \pm 5,5$  yıldır (Tablo 14) (Grafik 1).

Kontrol grubunun yaş ortalaması ile demans grubunun yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P=0,273$ ). VaD ile AH arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P=0,245$ ). VaD ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P=0,142$ ). AH ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P=0,342$ ).

Çalışmaya katılan hastaların 52'si (%50,5) erkek, 51'i (%49,5) ise kadındır. Gruplar arasında cinsiyet açısından erkekler ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,067$ ). Kontrol grubunun 24'ü (%68,6) erkek, 11'i (31,4) kadındır. AH grubunun 16'sı (%45,7) erkek 19'u (%54,3) kadındır. VaD grubunun 12'si (36,4) erkek, 21'i (63,6) kadındır (Tablo 14) (Grafik 1-2)

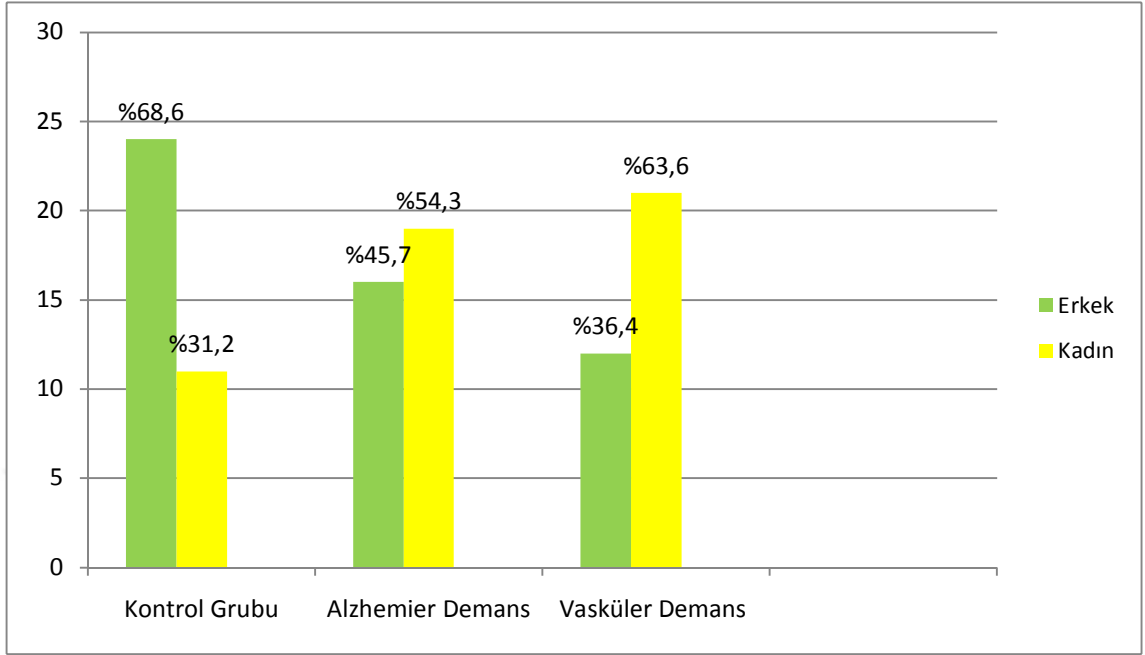
**Grafik 1:** Demans gruplarının cinsiyete göre dağılımları



**Tablo 14:** Hastalar ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

Özellik	Kontrol grubu n:35	AH grubu n:35	VaD grubu n:33	P değeri	
Yaş+SS)	76.9±5,5	79,2 ± 6,8	79±7,4	VaD/Kontrol	(P=0,142)
				AH/Kontrol	(P=0,342)
Cinsiyet(E)	24 (%68,6)	16 (%45,7)	12 (%36,4)	AH/VaD	(P=0,245)
	(K) 11 (%31,4)	19 (%54,3)	21 (%63,6)		

**Grafik 2:** Hastalar ve kontrol grubunun cinsiyet oranları



Çalışmaya katılan hastaların diğer demografik özelliklerine baktığımızda;

HT açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 12'inde, AH grubunda 35 hastanın 13'ünde, VaD grubunun 33 hastanın 11'nde HT bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,743$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,919$ ). Kontrol grubu ile VaD grubu arasında da HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,934$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,803$ ) (Tablo:15-16).

DM açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 7'sinde, AH grubunda 35 hastanın 9'unda, VaD grubunun 33 hastanın 9'unda DM bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında DM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,884$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da DM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,468$ ). Kontrol grubu ile VaD grubu arasındada DM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,480$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da DM açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,569$ ) (Tablo 15-16).

ASDH açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 8'inde, AH grubunda 35 hastanın 9'unda, VaD grubunun 33 hastanın 28'nde ASDH bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında ASDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,0001**). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da ASDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,002**). Kontrol grubu ile VaD grubu arasındada ASDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,0001**). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da ASDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,780$ ) (Tablo 15-16).

İnme açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 2'sinde, AH grubunda 35 hastanın 4'unda, VaD grubunun 33 hastanın 25'nde inme bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında inme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,0001**). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da inme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,0001**). Kontrol grubu ile VaD grubu arasındada inme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (**P=0,0001**). Kontrol grubu ile AH grubu arasında inme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,673$ ) (Tablo 15-16).

MI açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 7'sinde, AH grubunda 35 hastanın 6'ında, VaD grubunun 33 hastanın 8'nde MI bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında MI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,469$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da MI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,944$ ). Kontrol grubu ile VaD grubu arasındada MI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,673$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da MI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,759$ ) (Tablo 15-16).

PDH açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın hiçbirinde, AH grubunda 35 hastanın 1'inde, VaD grubunun 33 hastanın 1'nde PDH bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında PDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da PDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,547$ ). Kontrol grubu ile vasküler demans grubu arasındada PDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,485$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da PDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ) (Tablo 15-16).

Hiperlipidemi açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 5'nde, AH grubunda 35 hastanın 7'sinde, VaD grubunun 33 hastanın 10'nde HL bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında HL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,327$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da HL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,209$ ). Kontrol grubu ile vasküler demans grubu arasındada HL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,111$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da HL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,526$ ) (Tablo 15-16).

Sigara açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 2'nde, AH grubunda 35 hastanın 2'sinde, VaD grubunun 33 hastanın 3'nde sigara içimi bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,713$ ). Kontrol grubu ile vasküler demans grubu arasındada sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,668$ ). Kontrol grubu ile AH grubu arasında da sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ) (Tablo 15-16).

AF açısından baktığımızda kontrol grubunda 35 hastanın 2'nde, AH grubunda 35 hastanın 2'sinde, VaD grubunun 33 hastanın 3'nde AF bulunuyordu. İstatistiksel olarak her iki demans grubu arasında AF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,705$ ). Kontrol grubu ile demans grubu arasında da AF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ). Kontrol grubu ile vasküler demans grubu arasındada AF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,705$ ). Kontrol grubu ile AD grubu arasında da AF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=1,000$ ) (Tablo 15-16).

**Tablo 15:** Hasta ve kontrol grupların demografik özelliklere göre oranları

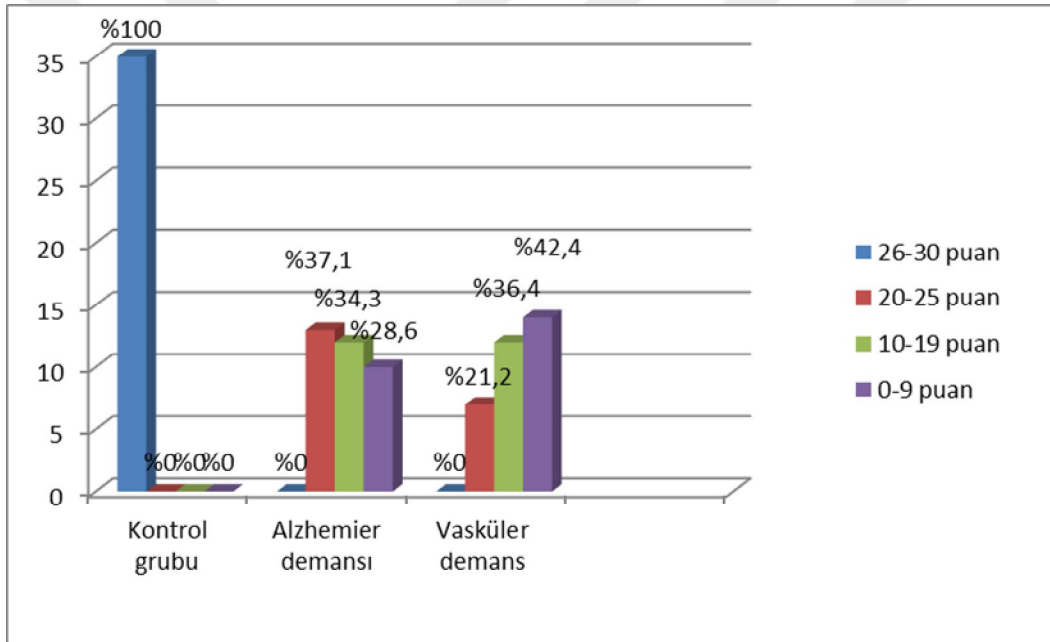
Demografik özellik	Kontrol grubu		AH grubu		VaD grubu	
	n:35		n:35		n:33	
Hipertansiyon	12	%34,2	13	%37,1	12	%36,3
DM	7	%20	9	%25,7	9	%27,2
ASDH	8	%22,8	9	%25,7	28	%84,8
İnme	2	%5,7	4	%11,4	25	%75,7
MI	7	%20	6	%17,1	8	%22,8
PDH	0	%0	1	%2,8	1	%3
HL	5	%14,2	7	%20	10	%30,3
Sigara	2	%5,7	2	%5,7	3	%9,09
AF	3	%8,5	3	%8,5	4	%12,1

**Tablo 16:** Hasta ve kontrol grupların demografik özelliklere göre anlamlılığı

Demografik özellik	P DEĞERİ			
	VaD/AH	Demans/Kontrol	VaD/Kontrol	AH/Kontrol
HT	(P=0,743)	(P=0,919)	(P=0,934)	(P=0,803)
DM	(P=0,884)	(P=0,468)	(P=0,480)	(P=0,569)
ASDH	<b>(P=0,0001)</b>	<b>(P=0,002)</b>	<b>(P=0,0001)</b>	(P=0,780)
İnme	<b>(P=0,0001)</b>	<b>(P=0,0001)</b>	<b>(P=0,0001)</b>	(P=0,673)
MI	(P=0,469)	(P=0,944)	(P=0,673)	(P=0,759)
PDH	(P=1,000)	(P=0,547)	(P=0,485)	(P=1,000)
HL	(P=0,327)	(P=0,209)	(P=0,111)	(P=0,526)
Sigara	(P=1,000)	(P=0,713)	(P=0,668)	(P=1,000)
AF	(P=0,705)	(P=1,000)	(P=0,705)	(P=1,000)

Bireylerin MMSE puanlarına göre subgruplar kontrol grubu (26-30), hafif demans (20-25), orta demans (10-19), ağır demans da (0-9) puan olarak ayrıldı. Toplam 103 hastanın 35'i (%29,7) kontrol grubu, 20'si (%16,9) hafif demans grubu, 24'ü (%20,3) orta demans grubu, 24'ü (%20,3) ileri demans grubu oluşturuyordu. AH'nın 13'ü (%37,1) hafif derecede demans, 12'si (%34,3) orta derecede demans, 10'u (%28,6) ileri derecede demanslıydı. VaD hastalarının 7'si (%21,2) hafif derecede demans, 12'si (%36,4) orta derecede demans, 14'ü (%42,4) ileri derecede demanslıydı (Tablo 17) (Grafik 3).

**Grafik 3:** MMSE gruplara göre grafik olarak dağılımları



**Tablo:17** MMSE gruplara göre yüzdelerle dağılımları

MMSE	26-30 puan	20-25 puan	10-19 puan	0-9 puan
<b>Kontrol grubu</b> n:35	35(%100)			
<b>AH</b> n:35		13(%37,1)	12(%34,3)	10(%28,6)
<b>VaD</b> n:33		7(%21,2)	12(%36,4)	14(%42,4)

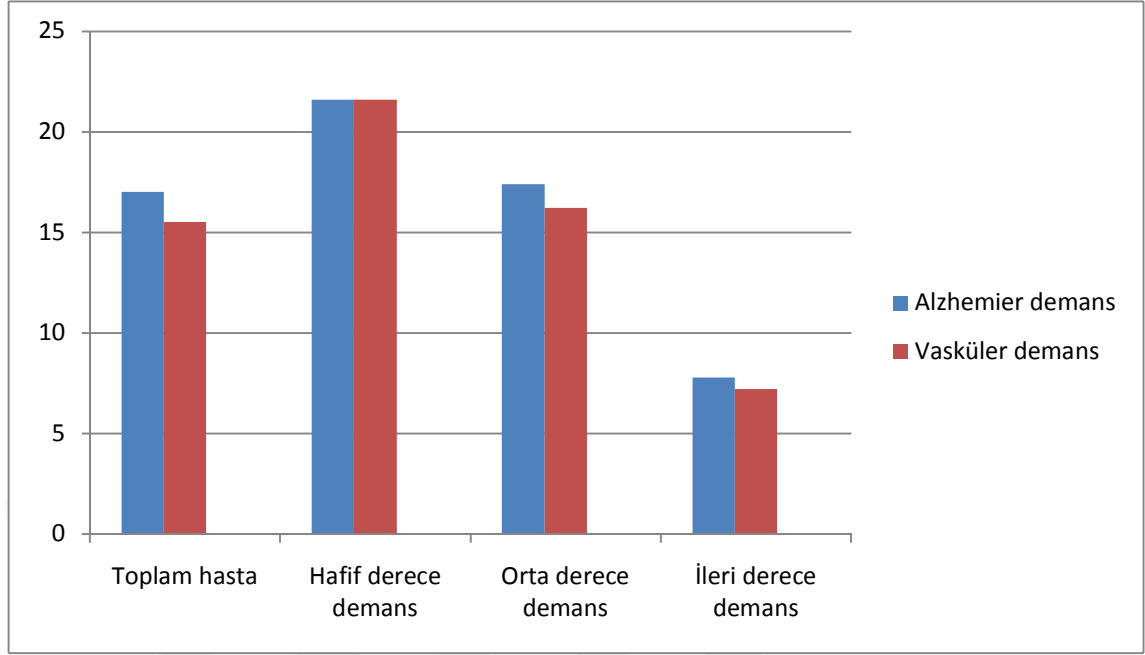
AH'nın MMSE puan ortalamaları  $17,0 \pm 4,73$  idi. VaD hastalarının ise  $15,5 \pm 4,6$  idi. Aralarında MMSE puan ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0,197$ ). AH grubunda hafif demans hastalarının MMSE puanı ortalaması  $21,6 \pm 1,25$  idi. VaD grubunda hafif derecede demans hastalarının MMSE puanı ortalaması ise  $21,6 \pm 1,22$  idi. AH ve VaD da hafif demans gurubunda MMSE puan ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0,962$ ). AH grubunda orta derecede  $17,4 \pm 1,43$  idi. VaD grubunda orta  $16,2 \pm 2,09$  idi. AD ve VaD da orta derecede demans gurubunda MMSE puan ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0,124$ ). AH grubunda ileri derecede  $7,8 \pm 0,98$  idi. VaD grubunda orta  $7,2 \pm 1,62$  idi. AH ve VaD da orta derecede demans gurubunda MMSE puan ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P=0,290$ ) (Tablo 18) (Grafik 4).

**Tablo 18:** MMSE puan ortalaması ve gruplara göre dağılımları

<b>MMSE puan</b>	<b>AH n:35</b>	<b>VaD n:33</b>	<b>P değeri</b>
<b>Toplam hasta ±Std sapma</b>	17,0±4,73	15,5±4,6	P=0,197
<b>Hafif derecede demans</b>	21,6±1,25	21,6±1,22	P=0,962
<b>Orta derecede demans</b>	17,4±1,43	16,2±2,09	P=0,12
<b>İleri derecede demans</b>	7,8±0,98	7,2±1,62	P=0,290

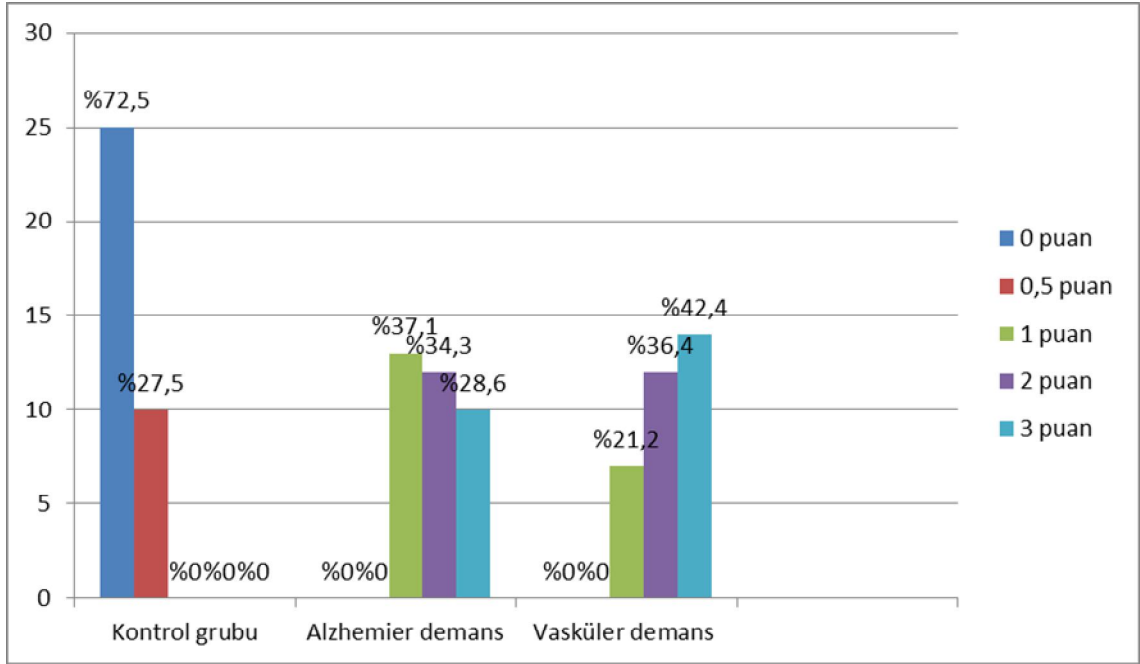


**Grafik 4:** MMSE puan ortalaması ve gruplara göre dağılımları



Bireylerin klinik demans derecelendirme ölçeğine (CDR) göre subgruplar 0 puan normal, 0,5 puan hafif unutkanlık, 1 puan hafif demans, 2 puan orta demans ve 3 puan da ileri demans olarak ayrıldı. 25 hasta (%21,2) 0 puan; 10 hasta (%8,5) 0,5 puan; 20 hasta (%16,9) 1 puan; 24 hasta (%20,3) 2 puan ve 24 hasta (%20,3) 3 puan aldı. AH grubunun 13'ü (37,1) 1 puan olarak hafif demans, 12'si (%34,3) 2 puan olarak orta demans, 10 'u (%28,6) 3 puan olarak ileri demans idi. VaD hastalarının 7'si (%21,2) 1 puan olarak hafif demans, 12'si (%36,4) 2 puan olarak orta demans, 14'ü (%42,4) 3 puan olarak ileri demans idi (Tablo 19) (Grafik 5). CDR puan ortalaması AH için  $2,08 \pm 0,78$  idi. Va D için ise  $2,33 \pm 0,77$  idi. Her iki demans grubunda CDR puan ortalaması açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,195$ ).

**Grafik 5:** Grupların Klinik demans derecelendirmesine (CDR)göre dağılımları

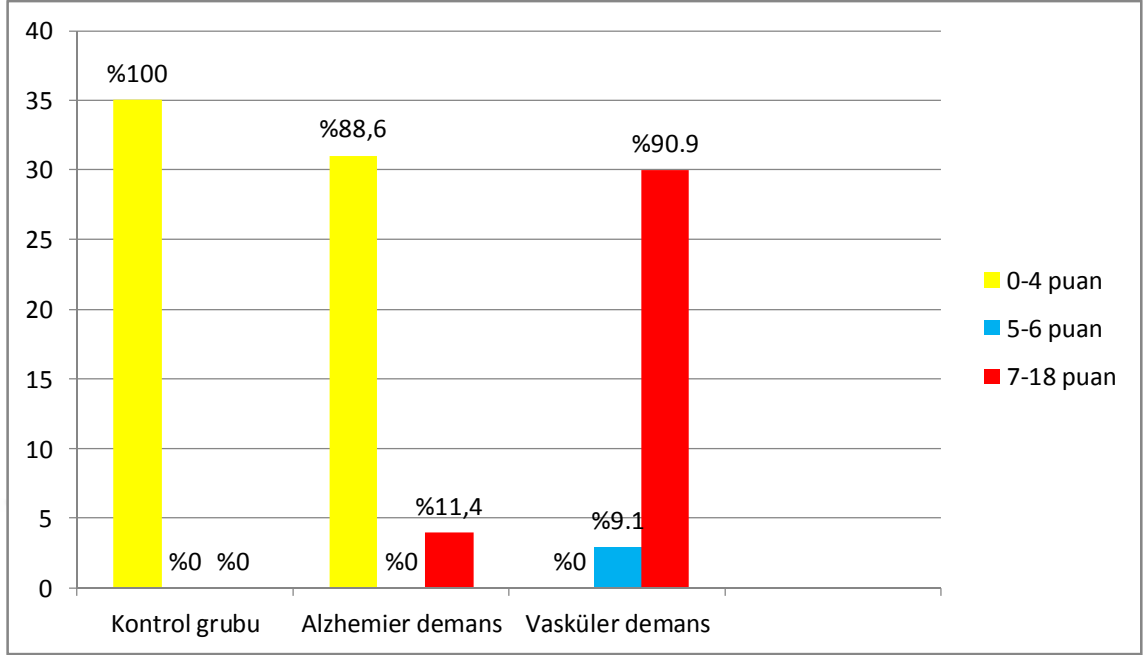


**Tablo 19:** Grupların Klinik demans derecelendirmesine (CDR)göre dağılımları

CDR	0 puan	0,5 puan	1 puan	2 puan	3 puan
<b>Kontrol grubu</b> n:35	25(%72,5)	10(%27,5)			
<b>AH</b> n:35			13(%37,1)	12(34,3)	10(%28,6)
<b>VaD</b> n:35			7(%21,2)	12(%36,4)	14(%42,4)

Hachinski iskemik skalasına (HİS) göre subgruplar 0-4 puan alanlar dejeneratif sınırdır, 5-6 puan alanlar karma grup, 7-18 puan alanlar vasküler grup olarak ayrılmıştır. 0-4 puan alan dejeneratif grupta 103 hastanın 64'ü (%62,1), 5-6 puan alan karma grupta 103 hastanın 5'i (%4,9), 7-18 puan alan vasküler grupta 103 hastanın 34'ü (%33,0) olarak belirlendi. AH da 35 hastanın 31'inde (%88,6) 0-4 puan alarak dejeneratif grupta yer aldı. 4 hastada (%11,4) 7-18 puan alarak vasküler sınıfta idi. 5-6 puan olan karma sınıfta AH bulunmuyordu. VaD da 33 hastanın 30'u (%90,9) 7-18 puan alarak vasküler sınıfta bulunuyordu. 3 hasta (%9,1) 5-6 puan alarak karma grupta bulunuyordu. 0-4 puan alıp dejeneratif grupta olan hasta yoktu (Tablo 20) (Grafik 6).

**Grafik 6:** Grupların Hachinski iskemik skalasına (HIS) göre yüzdelik dağılımları



**Tablo 20:** Grupların Hachinski iskemik skalasına (HIS) göre yüzdelik dağılımları

HİS	0-4 puan(Dejeneratif sınır)	5-6 puan (Karma sınır)	7-18(Vasküler sınır)
<b>Kontrol grubu</b> n:35	35 (%100)	0	0
<b>AH</b> n:35	31 (%88,6)	0	4 (%11,4)
<b>VaD</b> n:33	0	3 (%9,1)	30 (%90,9)

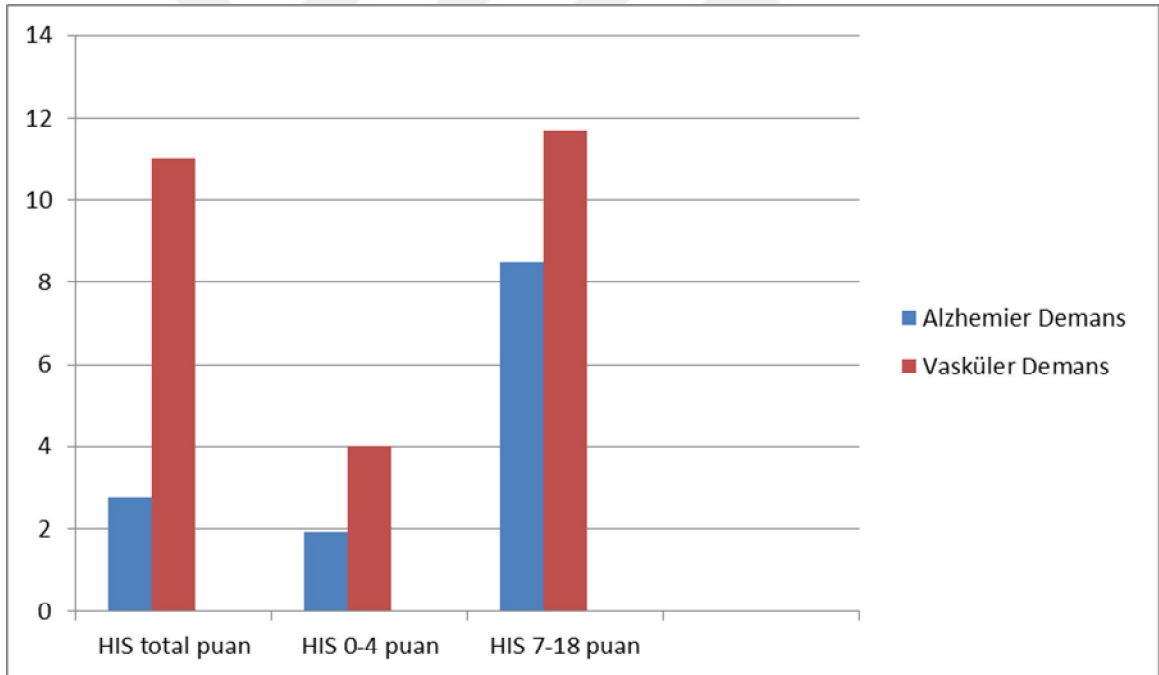
HIS puan ortalaması AH için  $2,77 \pm 2,47$  idi. VaD için ise  $11 \pm 3,5$  idi. HIS puan ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,0001$ ). HIS 0-4 puan AD da 30 hastada, VaD da ise 3 hastada vardı. HIS 0-4 puan için ortalama değer AD da  $1,93 \pm 1,2$  iken VaD da 4,0 idi. HIS 0-4 puan ortalaması açısından her iki demans grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,0001$ ). HIS 7-18 puanlı AH da 4 hasta, VaD da ise 30 hastada vardı. HIS 7-18 puan için ortalama değer AH da  $8,5 \pm 1,73$  iken VaD da ise  $11,7 \pm 2,8$  idi. HIS 7-18 puan

ortalaması açısından her iki demans grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (P=0,039) (Tablo 21) (Grafik 7).

**Tablo 21:** Grupların Hachinski iskemik skalasına (HIS) göre ortalama değerleri

HIS ortalama puan+Std sapma	AH n:35	VaD n:33	P değeri
Total puan	2,77 ±2,47	11±3,5	P=0,0001
0-4 puan (Dejeneratif sınır)	1,93±1,2	4,0	P=0,0001
7-18 puan (Vasküler sınır)	8,5±1,73	11,7±2,8	P=0,039

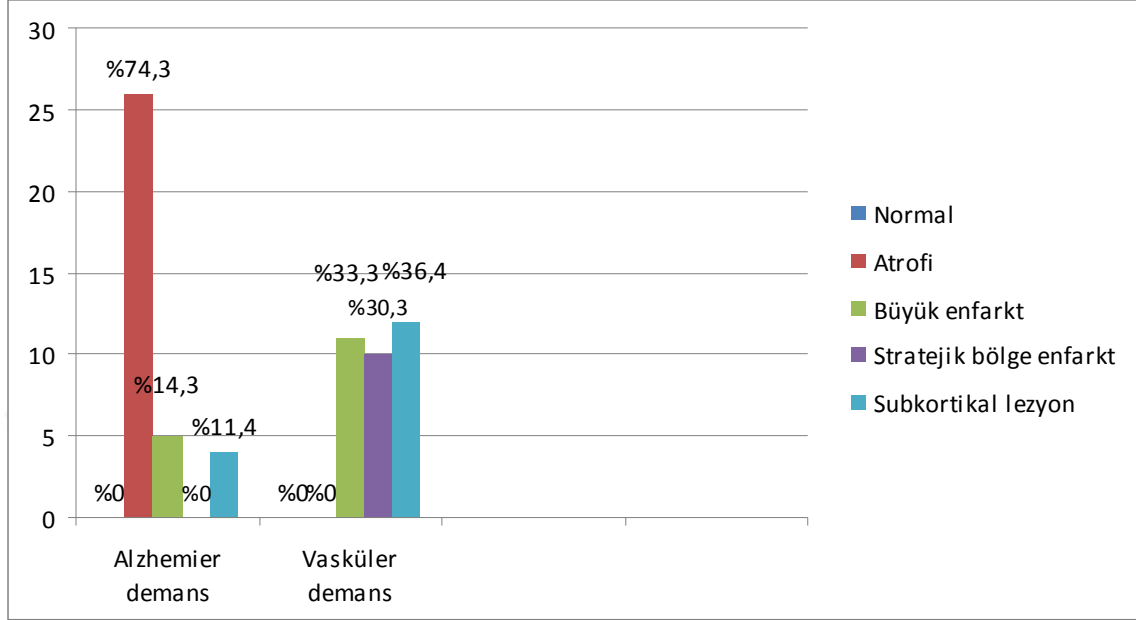
**Grafik 7:** Grupların Hachinski iskemik skalası puan ortalamasına göre dağılımları



Hastalar kranial BT ve beyin MR sonuçlarına göre subgrup olarak; normal, atrofi, büyük enfarkt, stratejik bölge enfarkt ve yaygın subkortikal lezyon olarak 5 gruba ayrıldı. 35 kontrol grubu hastasının çekilmiş bir görüntülemesi bulunmamakta idi. 68 demans hastasının nrogrntlemesi sistemde vardı. 35 AH hastasının; 26'sında (%74,3) atrofi, 5'inde (%14,3) büyük enfarkt, 4'nde (%11,4) de subkortikal lezyon vardı. 33 VaD hastasının 11'nde (%33,3) büyük enfarkt, 10'nda (%30,3)

stratejik bölge enfarkt, 12'sında (%36,4) subkortikal lezyon bulnuyordu (Grafik8).

**Grafik 8:** Grupların Kranial BT/Beyin MR bulgularına göre dağılımları



Çalışmaya katılan hastalara yapılan kapilleroskopi sonuçları normal ve anormal olarak iki katogoriye ayrılmış olup, anormal sonuçlar içinde dev kapillerler, tortiyoz damar, neovaskülarizasyon, avasküler alan, mikrohemoraji ve kapiller damarın anormal disorganizasyonu olarak gruplandırılmıştır. Kontrol grubu hastalarının 17'si (%48,6) normal, 18'i (%51,4) anormal; AH grubunun 7'si (%20) normal, 28'i (%80) anormal; VaD hastalarının ise 4'ü (%12,1) normal tespit edilmiş olup 29'u (%87,9) anormal bulunmuştur. Kapilleroskopi sonuçlarının normal veya anormal olmasına göre; demans grubu ile kontrol grubu arasında demans grubu belirgin fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,0001$ ). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P=0,378$ ). AH grubu ile kontrol grubu arasında AH da fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P=0,012$ ). VaD grubu ile kontrol grubu arasında VaD da daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P=0,001$ ) (Tablo 22).

Çalışmaya katılan hastaların kapilleroskopi sonuçları aynı zamanda subgruplar olarak incelenmiştir. Vazodilatasyon kontrol grubu hastalarının 32'sinde (%91,4) tespit edilememiş olup, 3'ünde (%8,6) bulunmaktaydı. AH grubunun 30'unda (%85,7) tespit edilememiş olup, 5'inde (%14,3) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 32'si (%97) tespit edilememiş olup, 1'i (%3) bulunmaktaydı. Vasodilatasyon açısından demans grubu ile

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=1,000). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,199). AH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,710). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,614).

Tortiyoz damar kontrol grubu hastalarının 27'sinde (%77,1) tespit edilememiş olup, 8'inde (%22,9) bulunmaktaydı. AH grubunun 29'unda (%82,9) tespit edilememiş olup, 6'sında (%17,1) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 30'nda (%90,9) tespit edilememiş olup 3'ü (%9,1) bulunmaktaydı. Tortiyoz damar açısından demans grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,213). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,478). AH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,710). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,123).

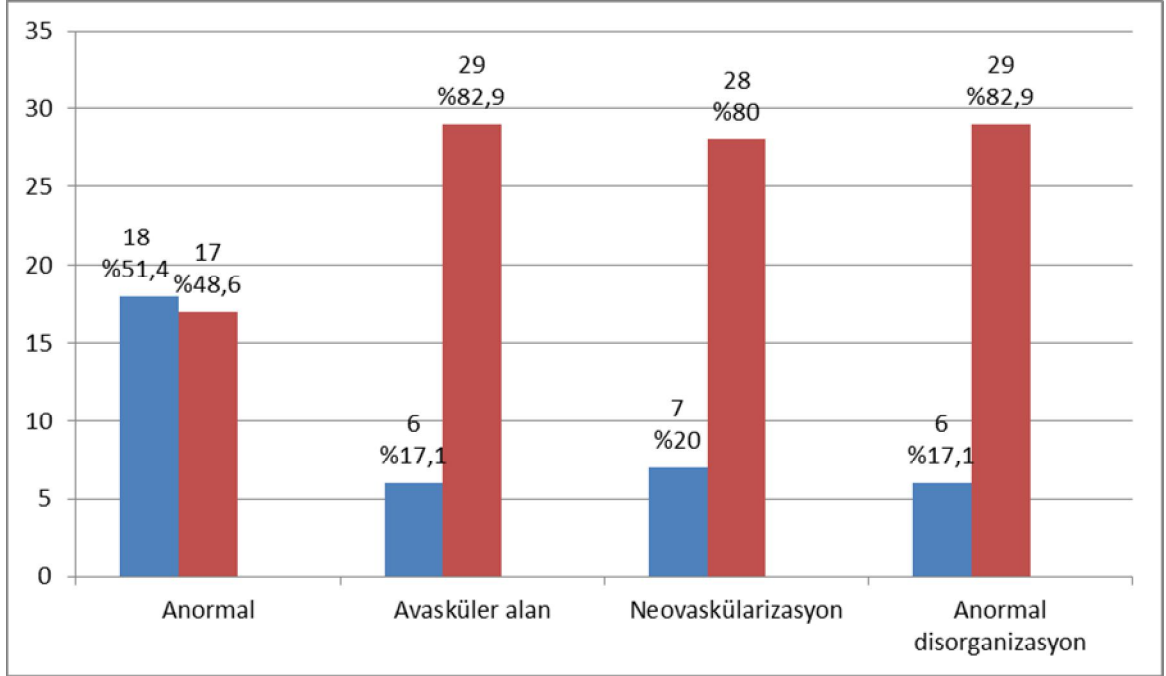
Mikrohemoraji kontrol grubu hastalarının 29'unda (%82,9) tespit edilememiş olup, 6'sında (%17,1) bulunmaktaydı. AH grubunun 31'inde (%88,6) tespit edilememiş olup, 4'ünde (%11,4) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 25'inde (%75,8) tespit edilememiş olup, 8'inde (%24,2) bulunmaktaydı. Mikrohemoraji açısından demans grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,949). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,166) AH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,495). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,469).

Avasküler alan kontrol grubu hastalarının 29'unda (%82,9) tespit edilememiş olup, 6'sında (%17,1) bulunmaktaydı. AH grubunun 28'inde (%80) tespit edilememiş olup, 7'sinde (%20) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 14'ünde (%42,4) tespit edilememiş olup, 19'unda (%57,6) bulunmaktaydı. Avasküler alan açısından demans grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak demans grubunda daha fazla olmak üzere anlamlı fark bulunmaktadır (P=0,028). VaD grubu ile AH grubu arasında ise VaD da belirgin olarak daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (P=0,001). AH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (P=0,759). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise VaD da daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (P=0,001).

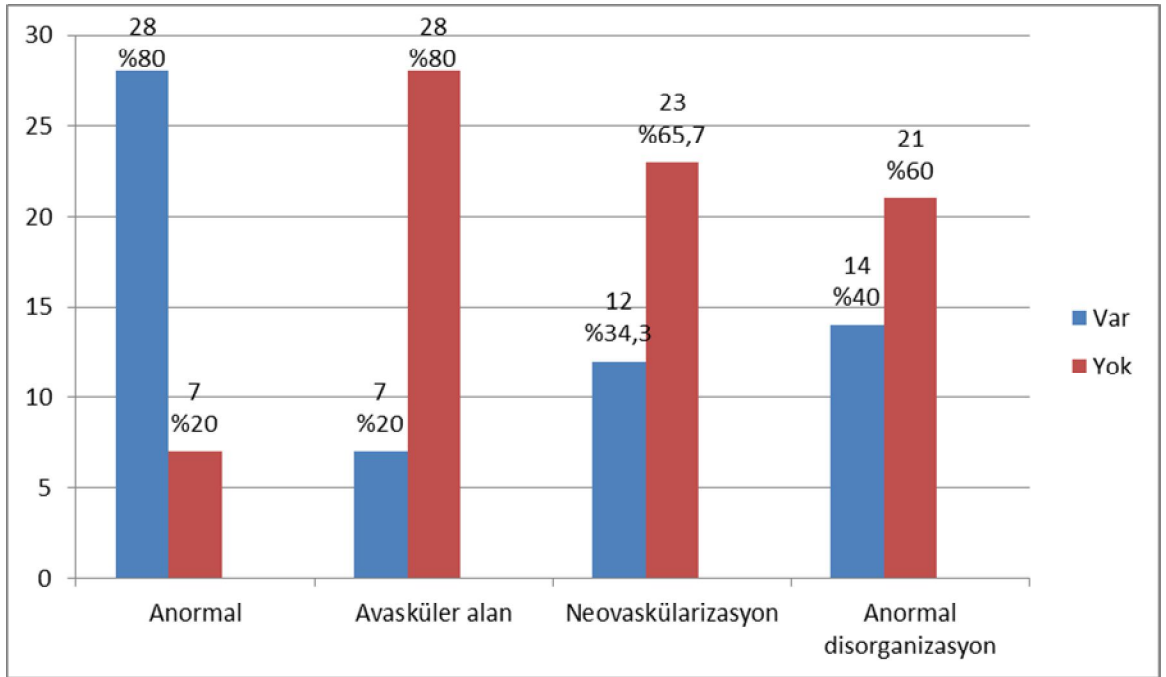
Neovaskularizasyon kontrol grubu hastalarının 28'inde (%80) tespit edilememiş olup, 7'sinde (%20) bulunmaktaydı. AH grubunun 23'ünde (%65,7) tespit edilememiş olup, 12'sinde (%34,3) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 15'inde (%45,5) tespit edilememiş olup, 18'unda (%54,5) bulunmaktaydı. Neovaskularizasyon açısından demans grubu ile kontrol grubu arasında demans grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,016$ ). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,093$ ). AH grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,179$ ). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise VaD da daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,003$ ).

Kapiller damarın anormal disorganizasyonu kontrol grubu hastalarının 29'inde (%82,9) tespit edilememiş olup, 6'sında (%17,1) bulunmaktaydı. AH grubunun 21'inde (%60) tespit edilememiş olup, 14'ünde (%40) bulunmaktaydı. VaD hastalarının 14'ünde (%42,4) tespit edilememiş olup, 19'unda (%57,6) bulunmaktaydı. Kapiller damarın anormal disorganizasyonu açısından demans grubu ile kontrol grubu arasında demans grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,002$ ). VaD grubu ile AH grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P=0,147$ ). AH grubu ile kontrol grubu arasında ise AH da daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,034$ ). VaD grubu ile kontrol grubu arasında ise VaD hastalarında daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P=0,001$ ).

**Grafik 9:** Kapilleroskopik bulguların kontrol grubunda dağılımları

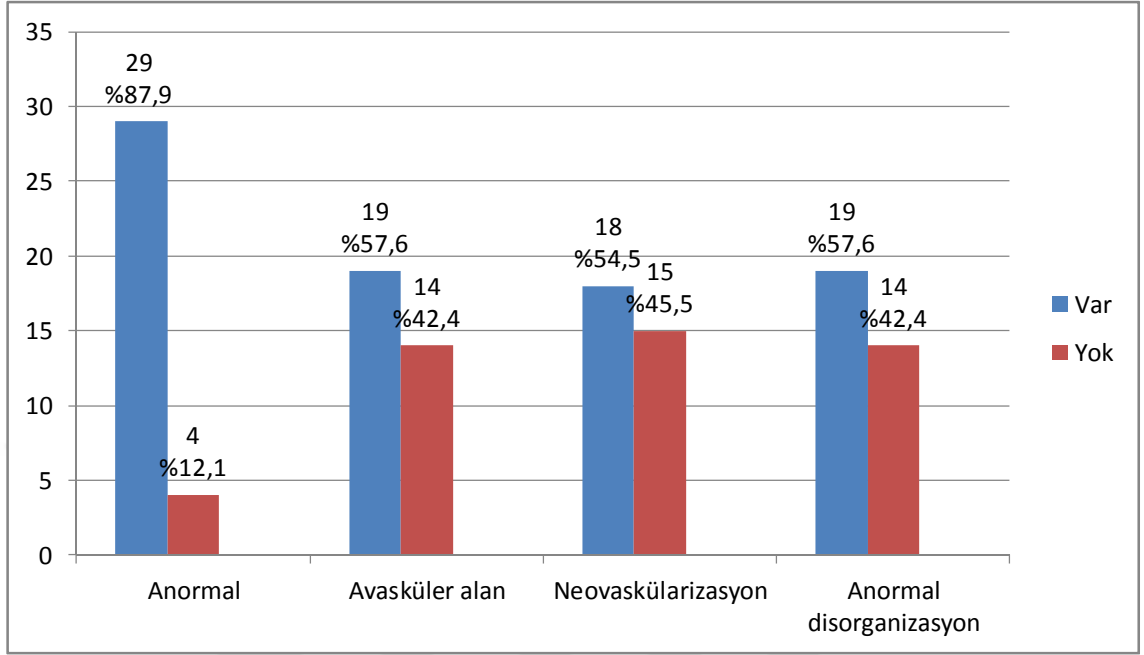


**Grafik 10:** Kapilleroskopik bulguların AH grubunda dağılımları





**Grafik 11:** Kapilleroskopik bulguların VaD grubunda dağılımları



**Tablo 22:** Kapilleroskopik bulguların normale göre istatistiksel oranları

Demans tip	Normal	Anormal	P değeri	
Kontrol (N:35)	17(%48,6)	18(%51,4)	Kontrol/Demans	0,0001
AH (N:35)	7(%20)	28(%80)	VaD/AD	0,378
VaD (N:33)	4(12,1)	29(%87,9)	VaD/Kontrol	0,001
			AD/Kontrol	0,012

**Tablo 23:** Kapilleroskopik bulguların oranları

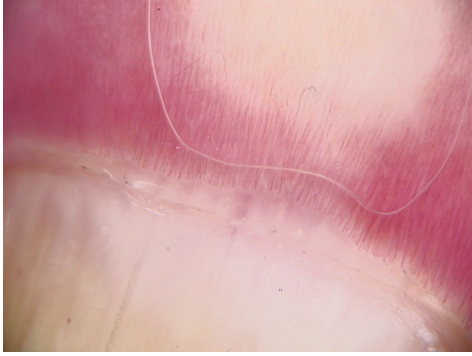

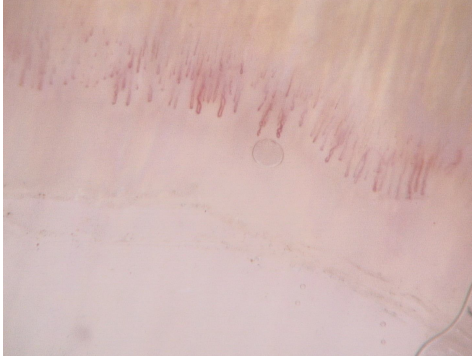
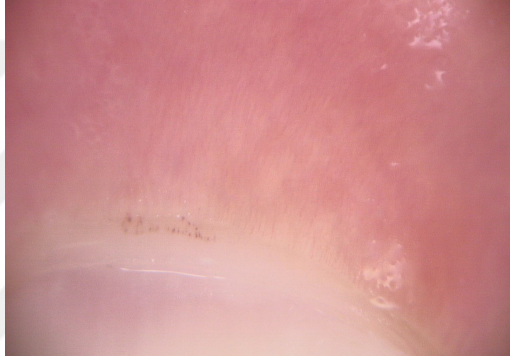
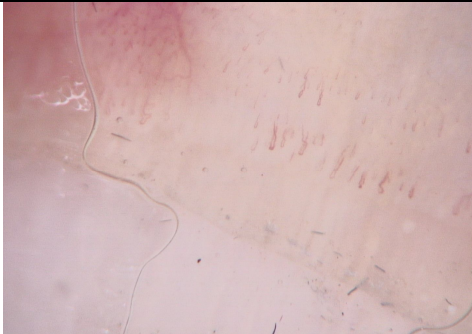
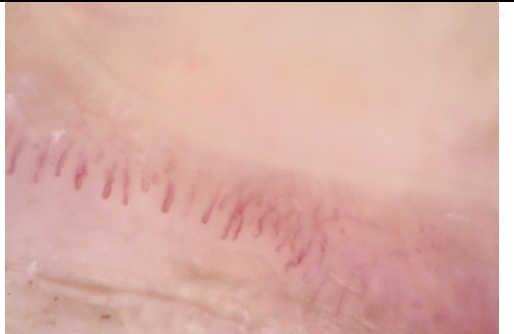
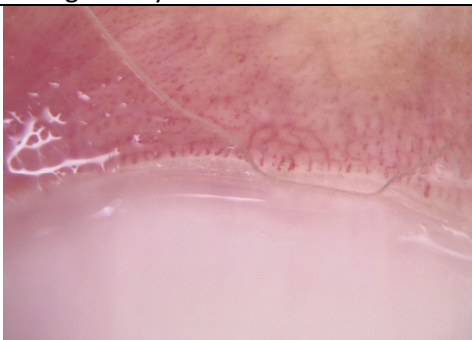
Kapilleroskopi parametreleri	Kontrol grubu (N:35)	AH (N:35)	VaD (N:33)
Vasodilatasyon	3(%8,6)	5(%14,3)	1(%3)
Tortiyoz damar	8(%22,9)	6(%17,1)	3(%9,1)
Mikrohemoraji	6(%17,1)	4(%11,4)	8(%24,2)
Avasküler alan	6(%17,1)	7(%20)	19(%57,6)
Neovaskülarizasyon	7(%20)	12(%34,3)	18(%54,5)
Anormal disorganizasyon	6(%17,1)	14(%40)	19(%57,6)

**Tablo 24:** Kapilleroskopik bulguların istatistiksel olarak anlamlılığı

<b>Kapilleroskopi parametreleri</b>	<b>P değeri</b>			
	<b>Kontrol/ Demans</b>	<b>VaD/AH</b>	<b>VaD/Kontrol</b>	<b>AH/Kontrol</b>
<b>Vasodilatasyon</b>	1,000	0,199	0,614	0,710
<b>Tortiyoz damar</b>	0,213	0,478	0,123	0,710
<b>Mikrohemoraji</b>	0,166	0,949	0,469	0,495
<b>Avasküler alan</b>	<b>0,028</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,759
<b>Neovaskülarizasyon</b>	<b>0,016</b>	0,093	<b>0,003</b>	0,179
<b>Anormal disorganizasyon</b>	<b>0,002</b>	0,147	<b>0,001</b>	<b>0,034</b>

Çalışmamızda Hastalarımızın kapilleroskopik bulguları Şekil 6 de gösterilmiştir.

**Şekil 6:** Çalışmamızdaki kapilleroskopik parametrelerin örnekleme

Normal	Vasodilatasyon
	
Tortiyöz damar	Mikrohemoraji
	
Avasküler alan ve neovaskülarizasyon	Neovaskülarzasyon
	
Disorganizasyon	
	

## 5. TARTIŞMA

AH'nda sadece nörofibriler yumak ve amiloid plak birikimi ile oluşan nörodejeneratif süreçler söz konusu iken; VaD da lakün, enfarkt, hemoraji, beyaz madde lezyonları gibi serebrovasküler patolojiler bulunur. Her iki risk faktörleri beraber varken de karma (AH-VaD) demansdan söz edilmektedir (176). AH daha çok nörodejeneratif bir hastalık olmakla birlikte, aynı zamanda aterosklerotik risk faktörlerini de içermektedir. HT, DM, HL, sigara içimi, MetS, alkol, hiperhomosisteinemi ve obezite gibi risk faktörleri AH ile ilişkili bulunmuştur (177). VaD demografik, genetik, aterosklerotik ve stroke ile ilişkili risk faktörlerinden oluşur. Aterosklerotik risk faktörleri HT, sigara, MI, DM ve HL dir (178).

Kapilleroskopi vasküler damarlarda bozukluğu değerlendiren bir metottur. Daha önce Reynold fenomenini değerlendirmek için miks konnektif doku hastalıkları ve sistemik skleroz başta olmak üzere SLE, DM, PM, RA, Behçet gibi birçok romatolojik hastalıkta incelenmiştir. Ayrıca DM, HT, psoriasis, FMF, fibromyalji gibi birçok hastalıkta da çalışılmıştır (179). Mikrosirkülasyonu sağlayan küçük kan damarları arteriyol, kapiller ve venüllerdir. Terminal arteriyoller son olarak kapillere dönüşürler. Arteriyel ve venöz sistemi birbirine bağlayan yapılara kapiller damar denir. Kapiller damarlar kardiyovasküler sistemin bir parçasıdır (180). Serebral damarlar da kardiyovasküler sistemin bir parçasıdır. Daha önce demans ve inme hastalarında kapilleroskopi ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı da vasküler risk faktörlerini daha çok barındıran VaD ile AH'mı kapilleroskopik bulgulara göre ayırmaktır.

Kapilleroskopi sonuçları 35 kontrol grubu vakasının 18 (%51,4)'nde, 35 AH grubunun 28 (%80)'nde, 33 VaD hasta grubunun 29 (%87,9)'nda anormaldi. Demans grubu ile kontrol grubu ve tek tek demans türleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $P<0,05$ ). VaD ile AH grubu arasında anlamlı fark çıkmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak VaD hastalarında AH göre daha fazla kapiller anormallikler gözlemlenmiştir. Anlamlı çıkmamasının sebebi örneklem sayısının az olması, her iki demansın da vasküler risk faktörleri içermesi ve her iki demansın içiçe geçmesi (karma demans) olabilir. VaD hastalarında yapılan patoloji çalışmasında bu hastaların %10'nda pür demans, %40'nda küçük damar hastalığı ile birlikte olan karma

demans, %8'nde büyük damar hastalığı ile birlikte olan karma demans, %40'nda AH ve %2'sinde diğer demans nedenleri olduğu gösterilmiştir (181). Yani pür VaD hastasını tespit etmek zor olmaktadır. Behçet hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerin incelendiği bir çalışmada 30 Behçet hastasından 8'nde normal kapilleroskopik bulgular, 22'sinde ise anormal kapilleroskopik bulgular saptanmış. Bu 22 hastada da damar duvarı değişiklikleri, skleroderma benzeri oluşum ve hemoraji tespit edilmiş. Sonuçta tespit edilen bu bulgular nonspesifik olarak değerlendirilmiş ve BH'deki vasküler tutulum ile alakalı olabileceği sonucuna varılmıştır (182). Yine Behçet hastalarında yapılan çalışmada anormal kapilleroskopik bulgular, kontrol grubuna göre yüksek düzeyde saptanmıştır (183). Behçet hastalarında kapilleroskopik bulguların anormal çıkmasının sebebinin vaskülit ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (184). Çalışmamızda hem AH hem de VaD hastalarında kontrol grubuna göre sonuçlar belirgin olarak anormal çıkmış olup, bunun sebebi bu iki hastalığın yoğun aterosklerotik risk faktörü içermesinden kaynaklanabilir. Ülkemizde 2014 yılında koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda kapilleroskopi bulgularına bakılmış. Hasta grubunda %60 kontrol grubunda %21 olarak anormal kapiller damar tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (185). Bu hastalıkta ciddi bir koroner arter hastalığı olmaksızın koroner arterlerin dolusunda gecikme olup; HL, DM, MetS gibi önemli risk faktörleri bulunduğu ve vasküler yetersizlikte muhtemelen küçük damar hastalığı, aterosklerozis, inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonun bulunduğu öne sürülmüştür (186,187). AH da inflamasyon, ateroskleroz gibi patofizyolojik etkenler olup; VaD da da serebral kan akımında azalma, aterosklerozis gibi mekanizmalar rol oynamaktadır (101). Hem koroner yavaş akım fenomeni hem de AH ve VaD da kapiller anormalliğinin sebebi aynı mekanizma olabilir. DM hastalarında yapılan bir çalışmada kapilleroskopinin morfolojik değişiklikler DM hastalarının %81'nde görülmüştür. Ciddi kapilleroskopik değişiklikler mikroanjiyopatisiz DM hastalarının %59'unda izlenmişken; mikroanjiyopatisiz hastaların %13'nde izlenmiştir. Kapilleroskopik anomalilerin mikroanjiyopatisiz hastalarda mikroanjiyopatisiz hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (188). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında DM açısından fark bulunmamaktadır. Bu da kapilleroskopi sonuçlarının diyabetten etkilenmediğini göstermektedir.

Çalışmamızda kapilleroskopik bulgulardan tortiyoz damar, vasodilatasyon ve mikrohemoraji parametreleri her iki demans grubu arasında ve kontrol grubu ile

kiyaslanınca anlamlı fark çıkmamıştır. Ülkemizde koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda kapilleroskopi bulgularına bakılmış. Anormal kapilleroskopi bulgusu olarak vasodilatasyon, mikrohemoraji ve tortiosite olarak belirlenmiş (182). Koroner yavaş akım sendromunda bu parametrelerin pozitif çıkıp demans hastalarında negatif çıkmasının sebebi; koroner damarlarda tıkanma olmayan bu sendromun aksine demans hastalarında ciddi aterosklerotik risk faktörlerinin eşlik etmesi olabilir. Konnektif doku hastalıklarında özellikle de sistemik skleroz da hemoraji ve genişlemiş kapillerler erken evrede bulunurken, kapiler kayıp, tortiyoz kapillerler, kapiller organizasyon bozukluğu ve avasküler alan ileri evrede olmaktadır (14). Vaskülitin sistemik skleroz gelişiminde erken dönemde rol aldığını ve hastalığın başında vasodilatasyon ve mikrohemorajinin daha yaygın olduğu düşünülmektedir (189). Bizim çalışmamızda bu erken evre değişikliklerin gruplar arasında anlamsız çıkmasının sebebi hem AH hem de VaD'in kronik ve progresif hastalıklar olmasından, hastalığın kaç yıl önce başladığının bilinemeyeceğinden ve hastalarımızın bu konuda heterojen olmasından kaynaklanabilir. Eğer erken evrede AH ve VaD tanısı alan hastalarda bu parametrelere bakılırsa daha doğru bir sonuç elde edilebilir.

Avasküler alan açısından bakıldığında demans-kontrol, VaD-kontrol ve VaD-AH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). AD-kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Kapilleroskopik parametrelerden sadece avasküler alan VaD ile AH arasında anlamlı çıkmıştır. Bunun sebebi VaD'in AH'na göre daha fazla vasküler risk faktörleri içermesi ve çalışmamızda VaD da inme ve dolayısıyla ASDH gibi vasküler patolojilerin AH'na göre daha fazla bulunması olabilir. Daha önce psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada azalmış kapiller dansite, geniş avasküler alanlar, anormal morfolojideki kapiller sayıda artış kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunmuş (190). Literatürde nörolojik hastalıklardan kapilleroskopik çalışma ile ilgili tek vaka vardır. O da mikrohemoraji kapiller kayıp dev kapillerleri olup çok erken sistemik skleroz tanısı alan bir hastada PRES gelişimi ile ilgilidir (191). Daha önce ülkemizde Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında kapileroskopi çalışmasında 31 AAA hastasının 1/3'ünde kapiller genişleme, tortiosite, avasküler alan ve mikrohemorajiler bulunmuş (192). AAA de amiloid birikimine sekonder olarak vaskülopati oluşup bu da kapileroskopinin anormal olmasına yol açtığı düşünülmektedir (193). AH'nda beyinde amiloid plak ve nörofibriler yumak birikimi olmaktadır. VaD hastalarının üçte birinde otopside AH gibi amiloid birikimi olduğu gösterilmiştir (194).

Çalışmamızda avasküler alan FMF hastalarında olduğu gibi hem AH hem de VaD da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi amiloid birikimi ve buna sekonder vaskülopati olabilir. Miks konnektif doku hastalığı (MCTD) da yapılan bir çalışmada hastaların birçoğunda kapileroskopi anormal bulunmuş. Skleroderma benzeri patern olarak dilate kapillerler ve avasküler alan hastaların %50-%65'nde bulunmuştur. Tırnak yatağındaki avasküler alan ile MCDH da akciğer tutulumu arasında ilişki bulunmuştur (195). MCTD'nda avasküler alan geç skleroderma paterni olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın progresyonunun göstermekte olup hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (196). Preklinik demans evresinde hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce patolojide beyinde demans bulgularının olduğu gösterilmiştir (75). AH ve VaD hastalarında erken dönem skleroderma paternleri negatif olup geç dönem skleroderma paternlerinin pozitif çıkmasının sebebi de kronik bir hastalık olup hastalığın kliniği çıkmadan yıllar önce beyinde amiloid birikiminin gösterilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda neovaskülarizasyon ve kapiller damarın anormal disorganizasyonu tüm demanslar ile kontrol grubu ve VaD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ( $P<0,05$ ) AH ile kontrol grubu ve VaD ile AH arasında ise anlamlı çıkmamıştır ( $P>0,05$ ). Neovaskülarizasyon, kapiller damarın anormal disorganizasyonu ve avasküler alan VaD hastalarında AH'na göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak sadece avasküler alan anlamlı çıkmıştır. Diğer parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının sebebi örneklem sayısının az olması ve her iki demans türünün içiçe geçmesi olabilir. Daha önce Reynould fenomeni olmaksızın primer Shögren sendromlu hastaların yarısından çoğunda normal veya non spesifik bulgular bulunmuş. %42,8 hastada tortiyoz, çarplazlaşmış kapillerler, anormal disorganize kapiller ve neovaskülarizasyon bulunmuş (197). İsviçre de yapılan RF hastalarındaki kapileroskopi çalışmasında 133 hasta ortalama 8,5 yıl (2-15) takip edilmiş. 109 hastada konnektif doku hastalığı gelişmiş. 24 hastada da takipte CTD gelişmemiş. Dev kapillerler, avasküler alanlar ve irregüler anormal disorganizasyon gelişen hastalarda takipte CTD gelişmesi sık gözlenmiş (198). Hem AH hem de VaD da erken dönem skleroderma paternleri negatif çıkmışken; geç dönem skleroderma paternleri pozitif çıkmıştır.

## 6. SONUÇLAR

Demans dünya üzerinde prevalansı yüksek olması ve üretkenlikte azalmaya neden olması dolayısıyla en önemli hastalıklardan biridir. AH ve VaD, demansın en sık iki nedenidir. Demansın en sık iki nedeni olan ve vasküler risk faktörleri ile sıkı bağlantıları olan bu iki hastalığın ayırıcı tanısını yapabilmek büyük önem taşımaktadır.

Bu araştırmaya göre aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

Çalışmamızda MMSE puan ortalaması açısından bakıldığında AH da  $17,0 \pm 4,73$  iken VaD da  $15,5 \pm 4,6$  olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. HIS açısından bakıldığında AH için  $2,77 \pm 2,47$  idi. VaD için ise  $11 \pm 3,5$  idi. HIS puan ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p=0,0001$ ). Subgrup analizde AH da HIS 0-4 puan; VaD da HIS 7-18 puan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Kapilleroskopi sonuçlarını etkileyen HT, DM, yaş, sigara içimi, HL, PDH, KAH ve diğer demografik özellikler açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P>0,05$ ).

Kapilleroskopi bulgularının anormalliği bakımından demans ile kontrol grubu, VaD ile kontrol grubu, AH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). VaD ile AH arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopi bulgularından tortiyoz damar, vasodilatasyon ve mikrohemoraji farklılığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopi bulgularından avasküler alan açısından bakıldığında demans-kontrol, VaD kontrol ve VaD-AH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). AH-kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). Kapilleroskopik parametrelerden sadece avasküler alan VaD ile AH arasında anlamlı çıkmıştır. Kapilleroskopi bulgularından neovaskülarizasyon ve kapiller damarın anormal disorganizasyonu tüm demanslar ile kontrol grubu ve VaD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ( $P<0,05$ ). AH ile kontrol grubu ve VaD ile AH arasında ise anlamlı çıkmamıştır ( $P>0,05$ ).

Sonuç olarak, demans hastalarında ayırıcı tanı açısından daha önceden yapılmış kapilleroskopik bir çalışmaya rastlamadık. VaD ile AH ayırıcı tanısında kapilleroskopik parametrelerden avasküler alanın yardımcı olabileceği sonucuna vardık. Çalışmamızda diğer kapilleroskopik parametrelerin gruplar arasında anlamsız çıkması olgu sayısının az olması ile bağlantılı olabilir. Daha fazla sayıda olgu ile yapılacak çalışmalarda



sonucun değişebileceği düşüncesindeyiz ve her iki demans türünün ayırıcı tanısında ileriki zamanda vasküler parametrelerle ilgili tetkiklerin değerli olacağı düşüncesini taşımaktayız.



## KAYNAKLAR

1. Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Dergisi Psikiyatri (2005); 1(29): 3-16.
2. Matthews, Fiona E, et al. "A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II." The Lancet 382.9902 (2013): 1405-1412.
3. Prince M, Jackson J. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report. (2009).
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*, (2013), 9:63-75.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* (2005); 366: 2112-7.
6. Brosch, Jared R., and Brandy R. Matthews. "Journal Club: Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology." *Neurology* 82,9 (2014): e76-e78.
7. Association A's. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. (2013);9(2):208-45.
8. Karch, C.M., C. Cruchaga, and A.M. Goate.. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic.( 2014) *Neuron*. 83: 11-26.
9. Gorelick, P. B. Scuteri, A. Black, S. E. Decarli, C. Greenberg, S. M. Iadecola, C. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the AHA-ASA, (2011)42(9), 2672-2713.
10. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME ve ark. Rates and risk factors for dementiaand Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses.

- EURODEMincidence research group and work groups. European studies of dementia. *Neurology* (1999); 52(1):78-84.
11. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci* (2013); 5: 17.
  12. Staekenborg, Salka S. et al. "Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia." (2008) *Stroke* 39,2; 317-322.
  13. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* (2005); 19: 437-52.
  14. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol.* (2006); 45: 43-6.
  15. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, Naderi N, Davatchi F. Nail fold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* (2009); 28: 603-5.
  16. Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: Introduction. Introducing a series based on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *CMAJ* (2008); 178:316-21.
  17. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Pub; (2013).
  18. Australian Institute of Health and Welfare. Dementia in Australia. Canberra: AIHW;( 2012).
  19. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia London: Alzheimer's Dis International; (2013)-2050.
  20. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ* (2008); 336: 258-62
  21. Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin M-L. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ* (2010); 341: c3885.
  22. Flicker L. Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (2010); 20: 803-11.

23. Flicker L. Vascular factors in geriatric psychiatry: time to take a serious look *Curr Opin Psychiatry* (2008); 21: 551–4.
24. Yaffe, Kristine, et al. "Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans." *Archives of general psychiatry* 67,6 (2010): 608-613.
25. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. (2015); 30(3): 234-46.
26. Gorelick PB, Scuteri AC, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. (2011); 42(9): 2672-13.
27. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 Census. *Arch Neurol*. (2003); 60: 1119–22.
28. Lage JM. 100 Years of Alzheimer's disease (1906-2006). *J Alzheimers Dis* (2006); 9(3 Suppl): 15-26.
29. Blessed et al. The association between quantitative measures of dementia and ofsenile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* (1968); 114(512): 797-811.
30. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different agecategories. *Neurobiol Aging* (1997); 18:351.
31. World Alzheimer Report, (2011).
32. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-ARIEN International Workshop *Neurology* (1993); 43: 250–60.
33. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*( 1997); 48: 132.
34. Wimo A, Winblad B, Jönsson L. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimers Dement* (2010);6: 98-103.
35. Association A's. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. (2012);8(2):131–68.

36. Mamelak, Mortimer. "Sporadic Alzheimer's disease: the starving brain." *J Alzheimer's Dis* (2012)31.3): 459-474.
37. Central Intelligence Agency. *The World Fact Book: Canada*. (2014).
38. Ferri, C. P. Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M and Jorm, A. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet*, (2006). 366(9503), 2112-2117.
39. Koçer B, Nazlıel B. Alzheimer Hastalığı'nda Genetik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Neur*( 2003); 1: 1.
40. Mueller SG, Schuff N, Raptentsetsang S, Elman J, Weiner MW. Selective effect of Apo E4 on CA3 and dentate in normal aging and Alzheimer's disease using high resolution MRI at 4 T. *Neuroimage*(2008); 42(1): 42–8.
41. Chan KK, Chiu KC, Chu LW. Association between alcohol consumption and cognitive impairment in Southern Chinese older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* (2010); 25: 1272-9.
42. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* (2006); 144: 73-81.
43. Mayeux, Richard. "Epidemiology of neurodegeneration." *Ann review neur* 26.1 (2003): 81-104.
44. Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Schupf, N., Brickman, A. M., Cosentino, S., et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama*, (2009).302(6), 627-637.
45. Van der Flier WM, Scheltens P Epidemiology and risk factors of dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (2005).76:v2-7.
46. Harvey, R. J. Skelton-Robinson, M and Rossor, M. N. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (2003).74(9), 1206-1209.
47. Tsuboi Y, Josephs KA, Cookson N, Dickson DW. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, AD pathology and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* (2003); 60: 240–5.
48. Farrer, L. A. Cupples, L. A. Haines, J. L. Hyman, B. Kukull, W. A., et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E

- genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama*, (1997). 278(16), 1349-1356.
49. Jun, G. Naj, A. C. Beecham, G. W. Wang, L. S. Buross, J. et al. Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes *Archives of neurology*, (2010). 67(12), 1473-1484.
  50. Sisodia S, Price DL Amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* (1993); 1: 176-183.
  51. Castellani, R. J. Rolston, R. K. and Smith, M. A. Alzheimer disease. *Disease-a-month*, (2010). 56(9), 484-546.
  52. Reitz, C. Brayne, C. and Mayeux, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurol*, (2011). 7(3), 137-152.
  53. Hardy, J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J. neurochem*, (2009). 110(4), 1129-1134.
  54. Iqbal, K. Alonso, A. D. C. Chen, S. Chohan, M. O. El-Akkad, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Dis*, (2005). 1739(2), 198-210.
  55. Roher, A. E., Lowenson, J. D., Clarke, S., Woods, A. S., Cotter, R. J. et al. beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *National Academy of Sciences*, (1993). 90(22), 10836-10840.
  56. Fagan, A. M. Roe, C. M. Xiong, C. Mintun, M. A. Morris, J. C. et al. Cerebrospinal fluid tau/ $\beta$ -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch neurol*, (2007). 64(3), 343-349.
  57. Robert, M. and Mathuranath, P. S. Tau and tauopathies. *Neurology India*, (2007). 55(1), 11.
  58. Mosconi, Lisa, Alberto Pupi, and Mony J. De Leon. "Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease." *N Y Acad Sci* (2008) 1147. 1: 180-195.
  59. Scheff, S. W. et al. "Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment." *Neurology* (2007) 68.18: 1501-1508.

60. Wang, Hoau-Yan, et al. " $\beta$ -Amyloid1–42 Binds to  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor with High Affinity implications for Alzheimer's disease pathology." *J Bio Chem* (2000) 275. 8: 5626-5632.
61. Lewis P. Rowland. *Merrit's Neurol* (11th Ed.) (2008); p:773
62. Blass JP. Pathophysiology of Alzheimer's Syndrome. *Neurology* (1993); 4: 25-6.
63. Southerland, Janet H. and Lawrence R. Brown. "Conscious Intravenous Sedation in Dentistry: A Review of Current Therapy." *Dental Clinics of North America* 60.2 (2016): 309-346.
64. Baysal Ali İhsan, and Zülal Yeşilbudak. "Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Bulguları." *Turkiye Klinikleri J Neurol* 1.1 (2003): 1-5.
65. Hirono, Nobutsugu, et al. "Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease." *J Neurol, Neurosur, Psyc* 64. 4 (1998): 552-554.
66. Weintraub, Sandra, Alissa H. Wicklund, and David P. Salmon. "The neuropsychological profile of Alzheimer disease." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2. 4 (2012): a006171.
67. Dubois, Bruno, et al. "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet* 13. 6 (2014): 614-629.
68. Suzanne, M. and Ming Tong. "Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease." *Biochem pharm* (2014)88. 4: 548-559.
69. Jacobs, Diane M. et al. "Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease." *Neurology* 45. 5 (1995): 957-962.
70. Pocnet, Cornelia, et al. "Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease." *Int J Geriatr psychiatry* 28. 3 (2013): 276-283.
71. Herrmann, Nathan, and Serge Gauthier. "Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease." *Can Med Assoc J* 179. 12 (2008): 1279-1287.
72. Tsuang, Debby, et al. "Visual hallucinations in dementia: a prospective community-based study with autopsy." *Am J Geriatr Psychiatry* 17. 4 (2009): 317-323.
73. Vecchierini MF. Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias *Psychol Neuropsychiatr Vieil* (2010); 8(1): 15-23

74. McKhann, Guy M., et al. "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's demen* 7.3 (2011): 263-269.
75. Teri, Linda, James P. Hughes, and Eric B. Larson. "Cognitive deterioration in Alzheimer's disease behavioral and health factors." *J Gerontology* 45. 2 (1990): P58-P63.
76. Albert, Marilyn S, 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." *Alzheimer's demen* 7. 3 (2011): 270-279.
77. Terry RD, Katzman R., Bick K.L., Sisodia S.S. Alzheimer hastalığı. Çeviri Ed; Gürvit H. Alzheimer Hastalığının Klinik Sunumu ve Seyri, 2. Baskı, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul. (2001). p. 11-24.
78. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* (2000); 123 Pt 3: 484. 79.
79. BntoN, J. P. "The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer disease." *Acta neuol. belg* 98 (1998): 165-174.
80. McKhann, Guy M, et al. "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's demen* 7. 3 (2011): 263-269.
81. Cumming, Toby B. Randolph S. Marshall, and Ronald M. Lazar. "Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture." *Int J Stroke* 8. 1 (2013): 38-45.
82. Brion JP. The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Acta neurol Belg.*(1998); 98: 165-174
83. Sorrentino, G. and V. Bonavita. "Neurodegeneration and Alzheimer's disease: the lesson from tauopathies." *Neurol Sci* 28. 2 (2007): 63-71.
84. Iadecola, Costantino. "Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease." *Nat Rev Neurosci* 5. 5 (2004): 347-360.



85. Jendroska, K. et al. "Ischemic stress induces deposition of amyloid  $\beta$  immunoreactivity in human brain." *Acta neuropathologica* 90. 5 (1995): 461-466.
86. Sadowski, Marcin, et al. "Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia." *Neurochem Res* 29. 6 (2004): 1257-1266.
87. Terry RD, Katzman R, Bick KL, et al. *Alzheimer Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2nd ed. Çev ed: Doç. Dr İ. Hakan GürvitYelkovan yayıncılık;(1999).s.11–25.
88. Uslu, Sema, et al. "Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia." *Neurochem Res* 37. 7 (2012): 1554-1559.
89. Tyas SL. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alcohol Res Health*. (2001); 25(4): 299–306.
90. Katzman R, Terry RD, Bick KL, et al. *Alzheimer Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2nd ed. Çev ed: Doç. Dr İ. Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık;(1999).s.11–25.
91. Bailey P. Biological markers in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*. (2007); 34 (Suppl1): S72-76.
92. Uslu, Sema, et al. "Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia." *Neurochem res* 37. 7 (2012): 1554-1559.
93. Buerger K, Frisoni G, Uspenskaya O, Ewers M, Zetterberg H, et al. Validation of Alzheimer's disease CSF and plasma biological markers: the multicentre reliability study of the pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (E-ADNI). *Exp Gerontol* (2009); 44: 579–85.
94. Kocabıyık N. Alzheimer hastalarında klinik evrelerine göre serum lipidseviyelerinin değerlendirilmesi. Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi (2008).
95. Jack, Clifford R. et al. "Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's Dement* 7. 3 (2011): 257-262.

96. Blennow, Kaj, et al. "Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease." *Nat Rev Neurol* 6. 3 (2010): 131-144.
97. Cumming, Toby B. Randolph S. Marshall, and Ronald M. Lazar. "Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture." *Int J Stroke* 8. 1 (2013): 38-45.
98. Snaphaan, Liselore, and Frank-Erik de Leeuw. "Poststroke memory function in nondemented patients a systematic review on frequency and neuroimaging correlates." *Stroke* 38.1 (2007): 198-203.
99. Leys, Didier, et al. "Poststroke dementia." *Lancet* 4.11 (2005): 752-759.
100. Henon, H. F. Pasquier, and D. Leys. "Poststroke dementia." *Cerebrovasc Dis* 22.1 (2006): 61-70.
101. Plassman, Brenda L. et al. "Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study." *Neuroepidemiology* 29. 1-2 (2007): 125-132.
102. Mackay, Judith, et al. *The atlas of heart disease and stroke*. WHO, (2004).
103. McVeigh, Catherine, and Peter Passmore. "Vascular dementia: prevention and treatment." *Clinical interventions in aging* 1. 3 (2006): 229.
104. Vermeer SE. Prins ND. den Heijer T. Hofman A. Koudstaal PJ. Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* (2003); 348: 1215–22.
105. Kimm, H. et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* (2011) 52 (3), 6.
106. Xu, Weili, et al. "Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes." *Diabetes* 59.11 (2010): 2928-2935.
107. Bruce, D.G. et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia* 51 (2), (2008) 241–248.
108. Verhaaren, Benjamin FJ, et al. "High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population." *Hypertension* 61. 6 (2013): 1354-1359.
109. Tzourio, C. et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*( 2003)163 (9), 1069–1075.

110. Grundy, Scott M. et al. "Clinical management of metabolic syndrome report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24. 2 (2004): e19-e24.
111. Frisardi, Vincenza. "Impact of metabolic syndrome on cognitive decline in older age: protective or harmful, where is the pitfall." *J Alzheimer's Dis* 41. 1 (2014): 163-167.
112. Rouch, Isabelle, et al. "Metabolic syndrome is associated with poor memory and executive performance in elderly community residents: the PROOF study." *The Am J Geriatr Psychiatry* 22.11 (2014): 1096-1104.
113. Zieren, Nikola, et al. "Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy." *Neurobiol. Aging* 34. 2 (2013): 400-407.
114. Sahathevan, Ramesh, Amy Brodtmann, and Geoffrey A. Donnan. "Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review." *Int J Stroke* 7. 1 (2012): 61-73.
115. Yates, Kathy F. et al. "Impact of metabolic syndrome on cognition and brain a selected review of the literature." *Arterioscler, thromb, vasc biol* 32. 9 (2012): 2060-2067.
116. Pendlebury, Sarah T. and Peter M. Rothwell. "Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis." *Lancet* 8.11 (2009): 1006-1018.
117. Federico, Antonio, et al. "Hereditary cerebral small vessel diseases: a review." *J neurol sci* 322. 1 (2012): 25-30.
118. Verghese, Philip B., Joseph M. Castellano, and David M. Holtzman. "Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders." *Lancet* 10. 3 (2011): 241-252.
119. Charidimou, Andreas, Qiang Gang, and David J. Werring. "Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum." *J Neurol Neurosur Psychiatry* 83. 2 (2012): 124-137.
120. Lee, Chaeyoung, and Younyoung Kim. "Complex genetic susceptibility to vascular dementia and an evidence for its underlying genetic factors associated with memory and associative learning." *Gene* 516. 1 (2013): 152-157.

121. Leys D, H\_enon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* (2005); 4: 752–759.
122. Firbank, Michael J. et al. "Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors." *Neurobiol. Aging* 28.11 (2007): 1664-1669.
123. Hachinski, Vladimir C. Neils A. Lassen, and John Marshall. "Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly." *Lancet* 304. 7874 (1974): 207-209.
124. Venkat, Poornima, Michael Chopp, and Jieli Chen. "Models and mechanisms of vascular dementia." *Exp neurol* 272 (2015): 97-108.
125. Wardlaw, Joanna M. Colin Smith, and Martin Dichgans. "Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging." *Lancet* 12. 5 (2013): 483-497.
126. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler DersKitapları. Nöroloji. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Editör Öge AE, Zarko Bahar S, Bilgiç B. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri (2004): 367-417.
127. Moroney, J. T. et al. "Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias." *Neurology* 49. 4 (1997): 1096-1105.
128. Patel, Bhavini, and Hugh S. Markus. "Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker." *Int J Stroke* 6. 1 (2011): 47-59.
129. Lee, Ae Young. "Vascular dementia." *Chonnam medical journal* 47. 2 (2011): 66-71.
130. Chui, Helena C. et al. "Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers." *Neurology* 42. 3 (1992): 473-473.
131. Roman GG. Tatemichi TK. Erkinjuntti T. et al: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* (1993); 43: 250-260.
132. Collaborative, P. R. O. G. R. E. S. S., Bruce Neal, and Stephen MacMahon. "Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on

- dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease." *Arch Intern Med* 163 (2003): 1069-75.
133. Patel B and Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke* (2011); 6: 47-59.
  134. Jackson, Caroline A. et al. "Differing Risk Factor Profiles of Ischemic Stroke Subtypes Evidence for a Distinct Lacunar Arteriopathy." *Stroke* 41. 4 (2010): 624-629.
  135. Alosco, Michael L. et al. "Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure." *Congestive Heart Failure* 19. 4 (2013): E29-E34.
  136. Balestrini, Simona, et al. "Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration." *Neurology* 80. 23 (2013): 2145-2150.
  137. Wardlaw, Joanna M. et al. "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration." *Lancet* 382 (2013): 822-838.
  138. Thal, Dietmar Rudolf, Lea Tenenholz Grinberg, and Johannes Attems. "Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain." *Exp geront* 47. 11 (2012): 816-824.
  139. Gouw, Alida A. et al. "Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations." *J Neurol Neurosur Psychiatry* (2010): jnnp-2009.
  140. Maillard, Pauline, et al. "Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly." *Neurology* 79. 5 (2012): 442-448.
  141. Jokinen, H. et al. "Incident lacunes influence cognitive decline The LADIS study." *Neurology* 76.22 (2011): 1872-1878.
  142. Federico, Antonio, et al. "Hereditary cerebral small vessel diseases: a review." *J neurol sci* 322. 1 (2012): 25-30.
  143. Smith, Eric E. et al. "Cerebral microinfarcts: the invisible lesions." *Lancet Neurol* 11. 3 (2012): 272-282.
  144. Attems, Johannes, et al. "Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy." *Neuropathol Appl Neurobiol* 37. 1 (2011): 75-93.

145. Auriel, Eitan, and Steven Mark Greenberg. "The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy." *Curr Atheroscler Rep* 14. 4 (2012): 343-350.
146. Benedictus, Marije R. et al. "Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* 34. 11 (2013): 2488-2494.
147. Marshall, R. S. et al. "Cerebral hemodynamics and cognitive impairment Baseline data from the RECON trial." *Neurology* 78. 4 (2012): 250-255.
148. Lawrence, Andrew J. et al. "Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study." *PloS one* 8. 4 (2013): e61014.
149. Kalaria, Raj N. "Cerebrovascular Disease and Mechanisms of Cognitive Impairment Evidence From Clinicopathological Studies in Humans." *Stroke* 43.9 (2012): 2526-2534.
150. Zarow, Chris, et al. "Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample." *Brain Behav* 2. 4 (2012): 435-442.
151. Esiri, M. M. G. K. Wilcock, and J. H. Morris. "Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63. 6 (1997): 749-753.
152. Chui, Helena C. et al. "Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers." *Neurology* 42. 3 (1992): 473-473.
153. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurology in Clinical Practice The Neurological Disorders: Vasc Dement.* (2000); 70: 1721-1729
154. Lambova, Sevdalina Nikolova, and Ulf Müller-Ladner. "Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn." *Rheumatol Int* 33. 3 (2013): 689-695.
155. Kabasakal, Y. et al. "Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls." *Ann Rheum Dis* 55. 8 (1996): 507-512.
156. Ingegnoli, Francesca, et al. "Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database." *Microvasc Res* 89 (2013): 122-128.

157. Maricq HR, Gordon G, Leroy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat* (1977):135-41.
158. A.Selva-O'Callaghan, V. Fonollosa-Pla, E. Trallero-Aragu'as et al. "Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy," *Sem Arthrit Rheumat*, (2010).vol. 39, pp. 398–404.
159. Schiavon, F. et al. "Morphologic Study of Microcirculation in Acromegaly by Capillaroscopy 1." *J Clin Endocrin Met* 84. 9 (1999): 3151-3155.
160. Gallucci, F. et al. "Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice." *Adv Med Sci* 53. 2 (2008): 149.
161. Sekiyama, Juliana Y. et al. "Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and videocapillaroscopy in the assessment of patients with raynaud's phenomenon." *Arthritis Care Res* 65.11 (2013): 1853-1861.
162. F. Ingegnoli, R. Gualtierotti, C. Lubatti et al. "Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations," *Sem Arthr Rheumat*, vol. 38, no. 4, pp. 289–295, (2009).
163. Hoerth, Christian, et al. "Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers." *Vasa* 41. 1 (2012): 19-26.
164. Shore, Angela C. "Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure." *B J Clin Pharmac* 50. 6 (2000): 501-513.
165. Terreri, Maria Teresa RA, et al. "Nail fold capillaroscopy: Normal findings in children and adolescents." *Sem Arthrit Rheumat*.(1999)Vol.29.No.1.WB Saunders).
166. P. Jung and F. Trautinger, "Capillaroscopy of toes," *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. (2013)11, no. 9, pp. 855–867,
167. Cutolo, Maurizio, et al. "The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21. 6 (2007): 1093-1108.
168. H. Le and K. I. Cho, "Association between endothelial function and microvascular changes in patients with secondary Raynaud's phenomenon," *Clin Rheumatol*, ( 2014)33, no. 11,pp. 1627–1633.
169. F. Ingegnoli, S. Zeni, V. Gerloni, and F. Fantini, "Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls," *Clin Exp Rheumatol*, (2005).vol. 23, no. 6, pp. 905–911.

170. Cutolo, Maurizio, et al. "Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis." *J Rheum* 27. 1 (2000): 155-160.
171. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM Raynaud's phenomenon and role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* (2003)48: 3023–3030.
172. Minoru Hasegawa Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases doi: 10. 1111/j.1346-8138.(2010). 01092.x
173. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment HighBlood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Nat Guide.
174. Compliance with the 2015 Am Ass Scr Guide DMII primary care.
175. 2013 guidelines of the European Societies of Hypertension and Cardiology(ESH/ESC).
176. Daniele Lo Coco1 Gianluca Lopez1 Salvatore Corrao at all, Cognitive impairment and stroke in elderly patients Correspondence: University of Palermo, Palermo, Italy *Vasc Health Risk Manag* (2016):12 105–116.
177. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. (2004); 363:1139 – 1146
178. Gorelick PB, Brody J, Cohen D, Freels S, Levy P at all. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch Neurol*. (1993);50: 714 –720.
179. Marek M. Chojnowski, Anna Felis-Giemza, Marzena Olesińska National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Capillaroscopy – a role in modern rheumatology *Reum* (2016); 54, 2: 67.
180. Granger DN, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael (2010).
181. Raj N. Kalaria Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease *Acta Neuropathol* (2016) 131: 659–685.
182. Wechsler B, Le TH, Mouthon JM, Cabane J, Godeau P. Periungual capillaroscopic aspects in Behçet's disease. Apropos of 30 cases. *Ann Dermatol Venereol* (1984); 111;543-550.



183. Vaipoulos G, Pangratis N, Samarkos M. et al. Nailfold capillary abnormalities in Behçet's disease. *J Rheumatol* (1995); 22: 1108-1111.
184. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A (2005) Behçet's disease *Acta Med Iran* 43: 233–242.
185. Yüksel S, Yenerçay M, Soylu K et al. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon *Int J Clin Exp Med* (2014);7(4):1052-1058.
186. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. et al. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* (2008); 63: 579-584.
187. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* (1986); 74: 964-72.
188. Grażyna Kaminska-Winciorek<sup>1</sup> A, Grażyna Deja<sup>2</sup> B, Joanna Polańska<sup>3</sup> C, Przemysław Jarosz-Chobot Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1 *Postepy Hig Med Dosw* (2012); 66: 51-59.
189. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis *Curr Rheumatol Rep* (2012); 14: 516–25.
190. Camila Ferrari Ribeiro Elisa Beatriz Dalledone Siqueira Ana Paula Holler Lincoln Fabrício Thelma Larocca Skare and et al. Periungual capillaroscopy in psoriasis *An Bras Dermatol*. (2012);87(4):550-3.
191. María Isabel Pedraza, Julia Barbado, Marina Ruiz and Ángel Luis Guerrero Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as Presenting Form of Very Early Systemic Sclerosis Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Neurol Med Volume (2015).
192. Sevil Aytekin, Fatma Aydin, Tekin Akpolat, Nilgun Senturk, Ahmet Yasar Turanli et al. Evaluation of nailfold capillaries in familial Mediterranean fever patients *Clin Rheumatol* (2011) 30: 255–257.
193. Yazıcı H, Özdoğan H et al. Familial Mediterranean fever in Turkey. *Familia Mediterranean Fever. First International Conference*. (1997); Freund Publishing House Ltd, 66-71.

194. Kalaria , Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* (1999).
195. Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro MT Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus* (2007) 16(4):254–258.
196. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Reum* (2007); 46: 1566–9.
197. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM Microvascular abnormalities in SjÖgren’s syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatol* (1999) 38: 826–830.
198. Nagy Z, Czirjac L Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud` disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2004) 18:62–68.