

**TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

DEMANS AYIRICI TANISINDA VEMP TESTİ

Dr. Çiğdem ÖZCAN TUNALI

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2012**

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DEMANS AYIRICI TANISINDA VEMP TESTİ

Dr. Çiğdem ÖZCAN TUNALI

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Çiğdem ÖZCAN TUNALI' ya ait “Demans Ayırıcı Tanısında VEMP Testi” adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:07.06.2012

Jüri Başkanı Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ
Nöroloji Anabilim Dalı

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

Üye Doç. Dr. Ceyhan KUTLU
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... Tarih ve...../.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her konuda manevi destekte bulunandığerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR'a, uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile katkıları bulunan değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Nevzat UZUNER, Sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU, Sayın Doç. Dr. Serhat ÖZKAN, Sayın Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e ve bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum emekli öğretim üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR'e, Odyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Armağan İNCESULU' ya, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özcan Tunalı, Ç. Demans Ayırıcı Tanısında VEMP Testi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Güncel tanı yöntemleri Alzheimer ve vasküler demans hastalarında geri dönüşü olmayan kalıcı hasar oluştuğunda tanı konulmasını sağlamaktadır. VEMP sakkulokolik refleks arkını kullanır. Bu çalışmada Alzheimer ve vasküler demans hastalarında VEMP testinin erken ve ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi demans polikliniğinde izlenen, 50 yaşın üstünde, farklı evrelerde (hafif, orta ve orta-ağır) 66'sı AH, 34'ü VaD olmak üzere toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Klinik olarak Muhtemel AH tanısı NINCDS-ADRDA, VaD tanısı NINDS-AIREN kriterlerine göre konulmuştur. Kontrol grubu olarak nörolojik hastalığı ve işitme kaybı olmayan, 50 yaşın üstünde 23 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna detaylı otolojik, nörolojik muayene ve nöropsikolojik testler uygulandı. Her iki gruba da serebral BBT veya MRG, EEG, vestibüler testler (odyometrik değerlendirmeler ve VEMP) uygulandı. Her iki gruba da tam biyokimya ve hematolojik inceleme, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ölçümü ve APO E değeri ölçümü yapıldı. Her iki tipteki demans hastalarının ve sağlıklı kontrollerin VEMP yanıtları birbirleriyle kıyaslandı. Demans hastalarının ortalama P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha uzun bulundu. Ortalama yanıt amplitüdü de istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük bulundu. Hastaların N23 latansı kontrol grubundan daha uzundu, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak, VEMP testi ucuz, güvenilir, geçerli, kullanımını kolay ve hem hekimler hem de hastalar tarafından tolere edilebilen bir klinik testtir. VEMP testi demansın erken tanısı için yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Demans, AH, VaD, VEMP, Sakkulokolik refleks

ABSTRACT

Özcan Tunali, Ç. VEMP Test in Differential Diagnosis of Dementia. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2012. Current diagnostic methods provide diagnoses after irreversible permanent damages occur in Alzheimer Disease (AD) and vascular dementia (VaD) patients. VEMP uses sacculocolic reflex arc. We aimed to determine whether VEMP test can be used in early and differential diagnosis of Alzheimer and vascular dementia patients. Totally 100 patients including 66 AD and 34 VaD and following in Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Dementia Clinic were included the study. Cases were over the age of 50 and on different stages (mild, mediate and mediate-severe). Clinically possible AD and VaD were diagnosed according to NINCDS-ADRDA and NINDS-AIREN criteria, respectively. Twenty-three healthy voluntaries over 50 years old, without any neurologic disease and hearing loss were included as a control group. Detailed otologic and neurologic examinations and neuropsychological tests were performed in both groups. Cerebral C-BT or MRI, EEG, vestibular tests (audiometric examinations and VEMP) were obtained from all cases. Additionally, complete biochemical and hematological investigation, thyroid function tests, vitamin B12 and APO E value measurements were performed. VEMP responses were compared among both dementia patients and healthy controls. P13 latencies were significantly longer in dementia patients compared to controls. Also, mean response amplitudes were significantly lower than control group. N23 latencies were longer compared to controls but this difference was not found statistically significant. As conclusion, VEMP is a cheap, reliable, valid, easy to use and tolerable test by the patients and clinicians. VEMP test may be helpful for early diagnosis of dementia.

Key Words:Dementia, Alzheimer Disease, Vasculer Dementia, VEMP, Sacculocolic Reflex

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2Epidemiyoloji	4
2.1.3Patogenez ve Nöropatoloji	4
2.1.4 Klinik	7
2.1.5Alzheimer Hastalığı Evreleri	8
2.1.6Alzheimer Hastalığında Tanı	10
2.2. Vasküler Demans	12
2.3 Vestibüler Mekanizmanın Anatomisi ve Fizyolojisi	15
2.3.1 Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyel (VEMP)	17
2.3.2 Servikal VEMP (CVEMP)	20
2.3.5 VEMP' in Klinik Önemi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A β	Amiloid beta
AH	Alzheimer hastalığı
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid prekürsör protein
AMH	Ak madde hastalığı
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
BDS	Blessed demans skalası
BH	Binswanger hastalığı
BPPV	Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisarlı tomografi
B-VEMPs	Binaural VEMP
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar lökoensefalopati
CDR	Clinical dementia rating (Klinik derecelendirme ölçeği)
CVEMP	Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EEG	Elektro ensefalo grafi
EGYA	Enstrümental günlük yaşam aktivitesi
EMG	Elektromiyografi
FAB	Frontal assessment battery
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HIV	Human immunodeficiency virus
HKB	Hafif kognitik bozukluk
KMDT	Kısa mental durum testi
LDL	Low density lipoprotein
MID	Multi-infarkt demans
MR	Manyetik rezonans
MS	Multipl Skleroz
M-VEMPs	Monoaural VEMP

NINCDS-ADRDA	National institute of neurological and communicative disorders and stroke-alzheimer's disease and related disorders association
NFY	Nörofibriler yumak
NP	Nöritik plak
PET	Positron-emission tomography
PIB	PET Pittsburgh bileşiği B
SCD	Superior kanal dehisens sendromu
SCM	Sternokleidomastoid
SPECT	Single-Photon Emission Tomography
SS	Standart sapma
SSS	Santral sinir sistemi
TAC	Turkuaz alzheimer çalışma
TK	Total kolesterol
VaD	Vasküler demans
VEMP	Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel
VCR	Vestibülo-kolik refleks
VOR	Vestibülo-oküler refleks
VSR	Vestibülospinal refleks
⁵ HT	5-Hidroksitriptamine
¹⁸ FDG-PET	¹⁸ Fluorodeoksiglukoz positron emission tomography
α -sAPP	α soluble amiloid prekürsör protein
β -sAPP	β soluble amiloid prekürsör protein

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. APP' nin α , β , γ sekretazlar ile proteolizi	5
2.2. Sakkulokolik refleks yolağı	19
3.1. VEMP testi uygulaması	25
3.2. Kontrol grubu VEMP kayıt örneği	26
3.3. Hasta grubu VEMP kayıt örneği	26

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Vasküler Demans Alt Tipleri	13
3.1. Fonksiyonel, kognitif ve davranışsal alanları değerlendirmek için Kullanılan nöropsikolojik testler	27
4.1. Grupların demografik özellikleri	30
4.2. AH ve VaD hastalarında evrelere göre VEMP yanıtları	30
4.3. AH-VaD ve Kontrol Gruplarının ortalama latans ve amplitüdüleri	31
4.4. AH-VaD ve Kontrol gruplarının VEMP sonuçlarının kıyaslanması	31
4.5. Hasta grubunun VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin Karşılaştırması	33
4.6. AH'nın VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin Karşılaştırması	35
4.7. VaD hastalarının VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin Karşılaştırması	37

1. GİRİŞ

Demans, kronik ve progresif bir durum olup, bellek, davranış ve günlük yaşam aktivitelerinin geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanabilir. Alzheimer hastalığı (AH) demans nedenleri arasında ilk sırada yer alırken, vasküler demans (VaD) ikinci en sık demans nedeni olarak bilinir (1). Demans tiplerinin çoğunun tam bir tedavisinin olmaması, hastanın ve hastaya bakım verenlerin sosyal ve ekonomik alanlarda yaşadığı sıkıntılar, hastalığın erken dönemde tanınmasını önemli hale getirmektedir (2).

Günümüzde kullanılan bazı tanı yöntemleri hastalığı çok erken evrede tanımlayabilmelerine karşın, pahalı olmaları nedeniyle henüz daha yaygınlaşmamıştır. Monoklonal antikolar kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, fonksiyonel MRI çalışmaları, serebrospinal sıvıda fosforlanmış tau protein saptaması, ¹⁸Fluorodeoksiglukoz pozitron emission tomography (¹⁸FDG-PET), single photon emission computed tomography (SPECT), PET Pittsburgh bileşiği B (PIB) gibi yöntemler erken tanıya yardımcı olabileceği düşünülen tekniklerden bazılarıdır (3-6).

Alzheimer hastalığı klasik olarak amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların varlığı ile seyreden bir patolojiye sahiptir. Bu patolojik değişiklikler yayılabilir ve hastalığın ileri evrelerinde beynin tüm bölümlerini kaplayabilir. Neokorteksten başladığı yaygın inanışının aksine, son yıllarda beyin sapının alt yapılarından başladığı, daha sonra neokorteksi tuttuğu görüşleride ileri sürülmektedir (7).

Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP) beyin sapı arkını ilgilendiren bir test olup, nöroloji alanında bu anatomik bölgeyi tutan hastalıkların tanısı için çok yeni kullanıma girmiştir. VEMP akustik uyarıya verilen yanıtta sternokleidomastoid kasta alınan aksiyon potansiyelleri olarak tanımlanmaktadır. VEMP sakkulokolik refleksi kullanır ve uzun yıllardır vestibüler sistem hastalıklarını saptamak için nöro-otoloji alanında kullanılmaktadır. Sakkulokolik refleksin nöral yolu beyin sapına geçtiği için, bu refleks beyinsapını tutan hastalıklar hakkında bilgi sağlayabilir. VEMP ucuz ve güvenilir bir testtir ve hastalar çoğunlukla tolere edebilirler (8-10).

Bu çalışmanın amacı farklı evrelerdeki Alzheimer ve vasküler demans hastalarında VEMP testini kullanarak beyin sapı tutulumunu ve sakkulokolik refleks yolağının etkilenip etkilenmediğini, erken ve ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

Demans 65 yaş üstü hastalarda en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. AH demansın en sık nedeni olup (%60), bu hastalığı VaD (%15), VaD-AH birlikteliği (%10) takip eder. Lewy cisimcikli demans, Pick Hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, alkolik demans, HIV ve sfiliz gibi enfeksiyon hastalıkları ve son olarak parkinson demansı ise geri kalan %10 kadarını oluşturur. Demans kliniği gözlenen hastaların yaklaşık %5'inde ise hipotiroidizm gibi metabolik anormallikler, vitamin B12 eksikliği gibi beslenme bozuklukları veya depresyon gibi diğer nedenler sayılabilir (11).

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Alzheimer hastalığı limbik başlangıçlı ve neokortikal yayımlı bir bellek bozukluğu tablosu olarak başlayan ve diğer kognitif alanların bozukluğu ile ilerleyen sinsi bir hastalıktır.

İlk kez 1906 yılında Alois Alzheimer ilerleyici şuur kaybı, kişilik değişikliği, aldatma hezeyanları, konuşma bozukluğu ve apraksisi bulunan bir vaka tanımlamış ve birkaç yıl sonrasında hastasının otopsisini yaparak, günümüzde hala geçerli olan hastalığın temel patolojik işaretleyicileri olarak nörofibriler yumaklar (NFY) ve nöritik plakları (NP) tarif etmiştir (12).

AH, hem ailesel hem de sporadik olarak görülmektedir. Ailesel formda kromozom 1, 14 ve 24 üzerinde A β metabolizması ile bağıntılı mutasyonlar gösterilmiştir. Ailesel formun tersine sporadik görülen AH çok yaygındır ve vakaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Sporadik formun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin kompleks etkileşimi ile birlikte yaşlanma süreciyle ortaya çıkabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Genel popülasyonda sporadik AH'da en önemli genetik risk faktörü ApoE ϵ 4 alleli olarak rapor edilmektedir. ApoE ϵ 4 alelinin A β birikiminde, fibril ve plak oluşumunda katkısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (13).

Günümüzde, özellikle ortalama yaşam beklentisinin giderek arttığı gelişmiş ülkelerde, henüz etyolojisinin aydınlatılmamış ve kesin tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle, önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

AH, tüm vakaların %50-60'ını oluşturan demansın en sık görülen formudur. Batı dünyasında 60-64 yaş arası bireylerde demans prevalansı %1'in altındayken, yaşlanma ile prevalans oldukça hızlı bir artış gösterir ve 85 yaş ve üzeri bireylerde %24-33'e ulaşır.

2001 yılında demansın 24 milyondan fazla bireyi etkilediği ve bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanacağı, ortalama yaşam süresinde beklenen artışla beraber 2040 yılında 81 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Arsıntaş ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre Türkiye'de demans prevalansı %8.4 olup bu oranın %48.8'ini Alzheimer tipi demans oluşturmaktadır (14,15).

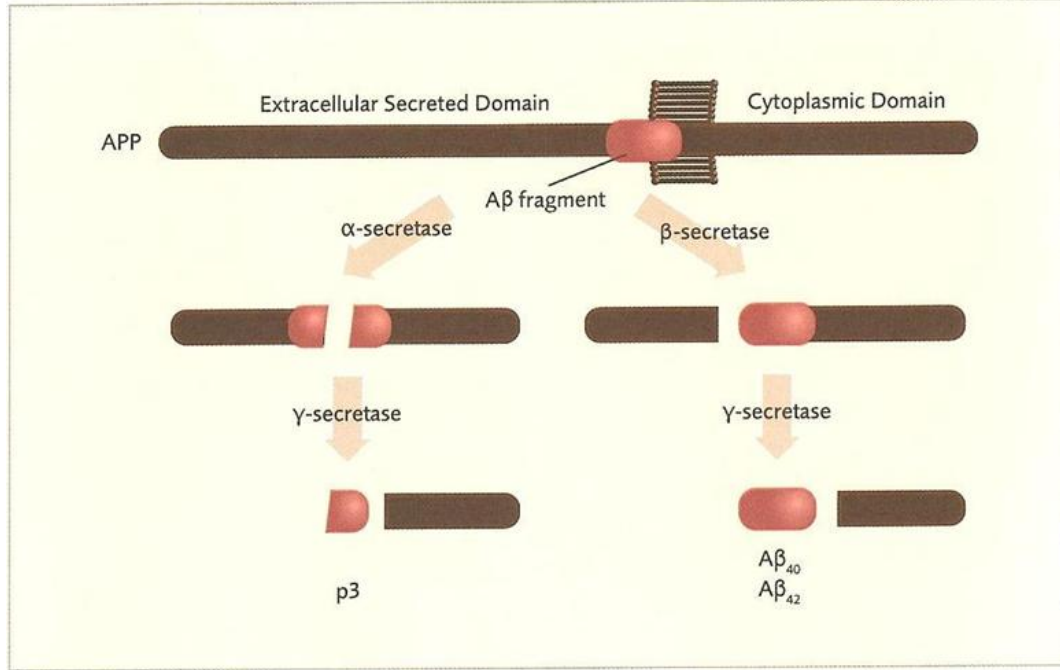
2.1.3. Patogenez ve Nöropatoloji

Progresif kortikal atrofi AH'nın temel gros anatomik bulgusudur ve frontal, parietal ve temporal loblarda daha belirgin iken, oksipital, primer motor ve sensoriyal bölgeler ise göreceli olarak korunmuştur. Hipokampus atrofisi belirgindir. Ventriküller özelliklede temporal hornlar sıklıkla genişlemiştir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri AH'na spesifik değildir (15).

Histolojik olarak ise hücre içerisinde biriken NFY ve ekstrasellüler yerleşimli NP, granulovakuoler dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nukleusu, hipokampus, assosiyasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı patoloji bulgularını oluşturur (16).

Hastalığın patofizyolojisini açıklamaya çalışan çok sayıda hipotez olmasına rağmen plak sayıları ile demans şiddeti arasında korelasyon bulunması hastalığın patogenezinde plakların rolüne dikkat çekmiştir. En kabul gören amiloid kaskat hipotezinin temeli artmış ve uzun amiloid β (A β) peptidlerinin oluşumuna dayanmaktadır. A β peptid APP (Amiloid Prekürsör Protein)'in sekreatazlarla parçalanması sonucu oluşur. APP birçok hücrede eksprese edilen transmembran

bölgesi olan bir proteindir. APP'den, α sekretaz veya β sekretaz aracılığıyla birer ekstrasellüler soluble fragman (α -sAPP ve β -sAPP) ayrıştırılır. Membrana bağlı kalan kısım ise her iki yolaktada γ sekretaz yoluyla transmembran bölgesinden ayrıştırılır ve α sekretaz yolunda zararsız p3 fragmanı oluşurken, β sekretaz yolunda A β polipeptidi oluşur (17,18).



Şekil 2.1 APP' nin α, β, γ sekretazlar ile proteolizi

APP'nin β sekretaz ve sonrasında γ sekretaz ile parçalanmasıyla birkaç A β izoformu oluşur, 40 ve 42 aminoasitlik formları en sık oluşanlarıdır (17,18). A β 40 oligomerizasyona daha az eğilimlidir ve A β 42'ye göre daha az nörotoksik olduğu kabul edilir (19). A β 'nin katabolizmasından ise 'insulin degrading enzim' (İDE), neprilysin ve endotelin konverting enzim gibi birçok enzim sorumludur (20,21).

A β 'nin toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. A β polipeptidi serbestleştikten sonra kompleks konformasyonel değişikliklere uğrar, küçük soluble fragmanlardan ve oligomerlerden plak oluşturan fibrillere dönüşür. Fibril oluşumunun lokal mikroglia ve astrositleri aktive ettiği, bunlardan salınan moleküllerin nöronlara toksik etki göstererek nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir (18).

AH'nın diğer nöropatolojik bulgusu olan NFY temel olarak anormal fosforile tau proteinlerinden oluşmaktadır. Tau proteinleri mikrotübüllere bağlanan

normal aksonal bir proteindir ve mikrotübüllerin bir araya gelmesi ve stabilize olmasında önemli rolü vardır.

A β ve tau proteinleri arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. A β birikimini takiben değişen iyonik hemostaz ve oksidatif stresin tau proteininin fosforilasyon düzeyini ayarlayan fosfatazlar ve kinazlar arasındaki dengeyi değiştirdiğine ve böylece hiperfosforilasyona, mikrotübüllerden ayrımına, anormal birikime, polimerizasyonla yumak oluşumuna ve sonuçta da sinaptik disfonksiyon ve aksonal kayba yol açtığı düşünülmektedir (22,23).

AH beyinlerinde yaygın A β depozisyonunun gözlenmesi, familial formdan sorumlu olan genlerinin APP'nin işlenmesiyle ilişkili olması ve sporadik AH'da APP metabolizmasında disregülasyon kanıtları amiloid kaskat hipotezini desteklemektedir.

Bazı kanıtlar serebrovasküler ve A β plak patolojisi arasında yakın patojenik mekanizmalar olabileceğini desteklemektedir. Nörovasküler hipotez disfonksiyonel kan damarlarının, besin maddelerinin nöronlara ulaştırılması ve A β 'nın beyinden uzaklaştırılmasında azalma yoluyla kognitif disfonksiyona neden olduğunu öne sürmektedir (24). Hem insan hemde deneysel çalışmalar iskemi ile beraber serebrovasküler patolojinin, APP ekspresyonunda artışı takiben A β depolanması ile sonuçlandığını göstermiştir (25,26).

AH'da altta yatan patolojik sürece sekonder gelişen nöron ve sinaps kaybı çeşitli nörokimyasal değişikliklere neden olur. Kolinergic yetmezlik AH'da kognisyonla en yakın ilişkisi olan nörotransmitter yetmezliği olup, Meynert çekirdeğinde dejenerasyon nedeniyledir. Serotonergic dorsal raphe çekirdeğinin etkilenmesiyle 5HT'nin salınımı ve geri alınımında ileri düzeyde bozukluk görülür. 5HT'ergic kayıpla depresyon ve saldırgan davranışların korelasyonu bildirilmektedir. Ayrıca dopamin, GABA ve lokus sereleusunda etkilenmesiyle noradrenalin düzeylerinde de değişiklikler gelişir (27-29).

2.1.4. Klinik

Alzheimer hastalığının klinik belirtilerinin başında bellek kaybı, lisan bozukluğu, apraksi ve agnozi gelmektedir.

Bellek kaybı

Alzheimer hastalığında ilk semptom çoğu kez yeni bilgileri öğrenme yeteneğinin kaybolan epizodik yakın bellek kaybıdır. Epizodik yakın belleğin kaybı Alzheimer hastalığındaki ana belirtidir. Epizodik bellek özellikle hipokampusla ilgilidir. Başlangıçta hasta unutkan olur, aynı şeyleri tekrarlar, eşyalarını kaybeder. Randevularını unuttur. Sonunda epizodik belleğin depo edilmesi ve hatırlanması ileri derecede yıkılır. Bellekteki bozulma seçici bir şekilde yakın zamandaki olaylarla ilgilidir.

Hastalığın sol anterior temporal neokortekse ilerlemesi ile ortaya çıkan semantik bellek bozukluğu ise oluşmuş sosyal olaylar ve genel bilgi ile ilgili kaybı içerir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür.

Lisan bozukluğu

Alzheimer hastalarında sık rastlanan bir bozukluktur. Spontan konuşmada kelimebulmada zorluk ve objeleri isimlendirme yeteneğinde bozukluk ilk görülen dil bozukluklarıdır. Hastalık ilerledikçe hastaların sözcük bulma ve konuşma becerilerindeki kayıplar mutizm boyutuna ulaşır.

Apraksi

Apraksi; sonradan öğrenilen, pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerisinin bozulmasıdır. Apraksi genellikle hastada bir şekli kopya etmesi sırasında (örneğin kesişen altıgen veya üç boyutlu cisimler çizme) veya birbiri ardı sıra yapılması gereken bir iş istendiğinde ortaya çıkar. Hastalığın erken döneminde anamnezden hastanın teknik yada yeni öğrenilmiş bilgi gerektiren karmaşık becerileri yapamadığı öğrenilir (yeni adresleri bulamazlar, araba kullanmada riskler artar). Hastalık ilerledikçe elbiselerini belli bir sırada giyemediği; bıçak ve çatal kullanarak doğru şekilde yemek yiyemediği öğrenilir. Sol parietal lob fonksiyon bozukluğu apraksi nedenidir.

Agnozi

Agnozide hastanın bedeninin çeşitli bölümlerini tanıyamadığı görülür. Agnozinin özel şekli olan Gerstman sendromunda parmak agnozisi, sağ-sol dezoryantasyonu, akalküli (basit hesapları yapamama) ve agrafi (yazı yazamama) bulunur. Yüzleri tanıyamama (prosopagnozi) hastada yakınlarının gerçek olmadığı, yakınlarının kopyaları ile yer değiştirdiği inancına yol açar (Capgras sendromu). Diğer belirtiler arasında soyut kavramları kullanma becerisinde bozulma vardır. Hasta günlük mali ve mesleki sorunları çözmede yetersiz kalır. Karar verme yetisinde veyargılamada bozukluk görülür (30).

2.1.5. Alzheimer Hastalığı Evreleri

AH klinik olarak:

- 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

olarak 6 gruba ayrılabilir.

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 Alzheimer lezyonlarının gösterildiği bir dizi patoloji serisi ile desteklenmektedir.

Preklinik evrede, özellikle hafızada kolaylıkla fark edilmeyen kayıplar kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Ancak bu kayıplar günlük aktivitelerde herhangi bir aksama ile ilişkili değildir (22-26).

Hafif (Erken) Dönem Alzheimer Hastalığı

Hastalığın başlangıç semptomları sinsi biçimde başlar ve sıklıkla hastalığın başlangıç zamanı kesin olarak söylenemez. Hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz bir kognitif bozukluk yıllarca ilerler. 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 çağrılmasındaki bozukluk yakın dönem olaylarının veya yeni tanışılan insanların isimlerinin hatırlanamaması ile sonuçlanır. Buna karşın daha geçmişte edinilmiş bilgiler rahatlıkla hatırlanabilir. Unutkanlık arttıkça diğer kognitif aktivitelerdeki bozulma belirtileri aşikâr hale gelmeye başlar. Hafif mekan ve zaman oryantasyon kusuru genellikle vardır 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 zorlanır. Hasta yavaş yavaş motorlu taşıt kullanma, banka hesaplarını düzenleme, alet edevat kullanma gibi günlük aktivitelerde giderek daha az verimli hale gelir. Muhakemenin bozulması uygunsuz mali kararlar alınması veya daha fazla talepkar olma ile anlaşılabilir. Dil bozuklukları, kelime bulma güçlüğü, duraklayarak konuşma, oral veya yazılı ifadenin azalmasını içerir. Girişkenliğin kaybı ve ilgisizlik gibi kişilik değişiklikleri sıklıkla görülür ve bazen de hastalığın habercileridir. Kognitif alan durum tarama testi olarak kullanılan kısa mental durum testleri (KMDT) genellikle 20–25 puan arası değişir (38). Komputere tomografileri ve manyetik rezonans görüntülemeleri genellikle normaldir.

Orta Dönem Alzheimer Hastalığı

Tipik olarak hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve giderek artan bir şekilde 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 Alzheimer hastalarında ortaya çıkar. Ajitasyon, huzursuzluk (yerinde duramama dahil), gece gündüz disoryantasyonu, uyku bozuklukları, sözlü ve fiziki saldırganlıklar, aşırı şüphecilik, hezeyanlar(örn: koyduğu yeri hatırlayamadığı nesnenin çalındığı gibi yanlış inanışlar) ve halüsinasyonlar hasta yakınları için sıkıntı vericidir ve bir kuruma yatışı gerektirebilir. KDMT 12–20 puan arasında değişir. Kompüterize tomografileri ve manyetik rezonans görüntülemeleri normal veya hafif atrofiktir (30).

Ağır (Geç) Dönem Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığının geç evresi hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmesi ile karakterizedir. Sadece bellek parçacıkları kalır. 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 durumdadır. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur (38-40).

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Tanı

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (41)ve Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) tanı kriterleri kullanılmaktadır.Bu kriterler Ek 1 ve Ek 2' de görülmektedir.

Laboratuar testleri demans tanısında genelde diğer hastalıkları dışlamaya ve tedavi edilebilir demans nedenlerini ortaya çıkarmaya yöneliktir. Tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri , plazma glukozu, elektrolitler, vitamin B12, folik asit, tiroid fonksiyon testleri, risk altındaki hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır.

BOS incelemesi rutin gerekmemektedir. BOS incelemelerinde, nöronal ve aksonal dejenerasyona bağlı total-tau düzeyleri, kontrollere göre %300 artmıştır. BOS A β -42 konsantrasyonu ise kontrollere göre %50 azalma gösterir, bu da peptidin plaklarda birikmesi ve daha az oranda BOS'a karışması nedeniyledir. Bu belirteçler, AH'nın ayırıcı tanısında faydalı olmakla birlikte, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demanstan ayırmada ideal değildir (42).

BT yada MR görüntülemeleri sıklıkla tümör yada subdural hematoma gibi demansın sekonder nedenlerini dışlamak için yapılır. Serebral kortikal atrofi, sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme, parankim hacminin azalması genellikle en önemli özelliklerdir. Çoğu kez ventriküller genişleme ile birlikte hipokampus ve entorhinal korteks atrofisi görülür. MR volumetrik incelemelerinin normal yaşlı bireylerden AH'ı 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'a spesifik değildir.

¹⁸FDG-PET incelemesi parietotemporal assosiasyon alanlarında ve posterior singulat alanda hipometabolizmayı gösterir. Hastalığın erken aşamalarında %90 spesifitesi ve sensitivitesi bulunmaktadır. Ayrıca AH'ın diğer demanslardan ayırımında ve HKB'nin AH'a dönüşümünü tahmin etmede değerlidir (18).

¹⁸F Florbetapir, moleküler görüntüleme ajanı olup nöropatolojik kriterlere sahip AH'larının beyinlerinde amiloide yüksek afinite ile bağlanır. ¹⁸F Florbetapir'in farmakokinetiği, doz sonrası 30-90 dakika gibi bir zaman diliminde çok kısa çekim süresi ile (10 dakika) PET görüntüsü elde edilmesi şeklindedir. Klinik çalışmalar PET görüntüleme ile ¹⁸F Florbetapir arasında belirgin bir korelasyon olduğunu göstermiştir (43).

EEG (elektro ensefalo grafi) jeneralize yavaşlamaya doğru giden dizilerle birlikte erken evrelerde normal olabilir.

Alzheimer hastalığının kesin tanısı ya otopsi ile ya da demans hikayesinin yanında biyopsi ile beynin spesifik alanlarından alınan plak ve yumakların sayılarının yeteri kadar olmasıyla konulabilir. Tanı için biyopsi genel olarak tavsiye

edilmez. Negatif biyopsi Alzheimer hastalığını dışlamaz, ve biyopsi sonuçları olası hastalıktaki tedavi planlarını değiştirmez(44).

2.2. Vasküler Demans

Vasküler demans önlenebilir demanslardan biridir ve Alzheimer hastalığından sonra en sık karşılaşılan demanstır (45, 46).

1900'lerin başında aterosklerozun beyin damarlarında ilerleyici stenoz yaptığı, böylelikle parankimal lezyonlara yol açarak demansa yol açtığı kabul edilmişti. Bununla beraber diğer demanslar ile vasküler demans arasındaki fark net değildi. 1970'lerde İngiltere'de Newcastle'da yapılan çalışmalarda demansı olan ve az da olsa AH patolojisi gösteren hastalarda infarkt nedeni ile oluşan doku kaybı ile global kognitif bozukluk arasında ilişki olduğu gösterildiğinde VaD'in modern konsepti başladı.

Bunu takiben Hachinski 'Multi-infarkt Demans (MID)' terimini sundu. Multiinfarkt demans, fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan klinik stroklar öyküsü ve basamaksı bir kognitif kötüleşmeyi içerir (47). MID terimi strok sonrası demans gelişen tüm hastalar için kullanılmaya başlandı. Modern nörogörüntüleme çalışmaları hastalarda tek bir iskemik lezyon, çoklu lezyonlar veya net bir infarkt olmadan yaygın iskemik ak madde yıkımı sonrasında VaD gelişebildiğini gösterdi.

Vasküler demansın gerçek prevalansını tespit etmek zordur. Çünkü bazı hastalarda strok öncesi diğer demans nedenleri de (örn: AH) bulunabilir. Strok sekelli hastaların, strok sonrası %25'inde demans gelişir ve stroktan sonraki 5 yılda demans gelişme oranı aynı yaştaki popülasyondan 9 kat daha fazladır (48-51).

Otopsi serilerinde demansların %15-20'sinin VaD olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu seriler tüm popülasyonu temsil etmek için yetersizdir. Vasküler demans gelişimi ile ilişkili faktörler geniş arter aterosklerozu, yaş, düşük eğitim düzeyi, diğer bölgelerle karşılaştırıldığında özellikle sol hemisfer strokları, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki stroklardır (50).

Vasküler demans için çok sayıda yayınlanmış tanı kriterleri mevcuttur. Vasküler demans kriterleri, serebrovasküler hastalıklar ve bunun kognisyona etkileri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça gelişmeye devam etmektedir (52, 53). Vasküler

demans kriterleri arasında duyarlılık ve özgüllük açılarından tek başına optimuma yaklaşan olmadığı gibi, içerme ve dışlama kriterleri nedeniyle birbirleri arasında da ciddi uzlaşmazlıklar bulunmaktadır. NINDS-AIREN kriterleri, ‘Muhtemel Vasküler Demans’ tanısı içindir. İçerdiği kriterler ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriterler dizisidir (53). Bu kriterler Ek 3’ de görülmektedir.

Akut iskemik ataktan sonra kognitif bozukluk gelişen her hastada VaD gelişmez. Post-stroke kognitif bozukluklar haftalar içinde düzelebileceği için VaD teşhisi strok başlangıcından 3 ay sonrasına kadar düşünülmemelidir (52, 53).

Bazı hastaların bulguları, demansın normal tanımı olan kognisyonun iki alanında bozulmaya (örn: bellek, dil fonksiyonu, yürütücü işlevler, vizüo-spasyal işlevler) uyar. Büyük kortikal arter stroklarında global kognisyonu değerlendirmek, özellikle sol kortikal stroklarda belirgin afazik bozukluk veya sağ kortikal stroklarda ihmal sendromu olduğunda zordur. Vasküler demans tanısına ulaşmadaki bir güçlük, demansın standart diagnostik kriterlerinin bellek kaybı içermesi gerektiğidir. Vasküler demans, bellek kaybı olmadan da görülebilir veya muayene sırasındaki unutkanlık şikayeti kısa bellek bozukluğundan çok, yürütücü işlev bozukluğuna bağlıdır. Bu nedenle nörologlar pratikte, vasküler demansın belirgin bellek bozukluğu olmadan da var olabileceği gerçeğini göz önünde bulundurmalarıdır (54).

Tipik bir VaD için, inme gibi bir vasküler olay çevresinde akut başlangıç, yine ayırt edilebilir bir vasküler olaya kadar bir ölçüde düzelmeye birlikte durağan bir plato dönemi ve yeni olay sonrasında basamaklı kötüleşme ile seyreden kognitif yıkım öyküsü esastır. Klinik tablo VaD alt tiplerine özgü değişiklikler gösterir (2). Vasküler demans alt tipleri Tablo 2.1’te gösterilmiştir (54).

Tablo 2.1 Vasküler Demans Alt Tipleri

Kortikal İnfarkt Demans (Multi-İnfarkt demans)
Subkortikal iskemik vasküler demans (Binswanger hastalığı ve laküner durum)
Stratejik infarkt demansı
Hipoperfüzyon demansı
Intraserebral kanama nedeni ile oluşan demans
Spesifik arteriopati nedeni ile oluşan demans

Multi-infarakt demans, serebral hemisferleri besleyen ana arterlerin proksimal ve/veya distal tıkanmalarına bağlı olarak, bu alanlarda oluşan infarktların devreden çıkardığı işlevleri yansıtır. Bu durumda beklenen tablo, sol hemisfer stroklarının afazik bozukluklarıyla, sağ hemisfer stroklarının ihmal sendromu ve vizuo-spasyal bozukluklarının karışımı şeklinindedir. Yakın bellekte nadiren primer bir bozukluk sözkonusudur. Demansa hemi veya tetra-parezi, yüzeyel duyu bozuklukları ve görme alanı kusurları sıklıkla eşlik etmektedir.

Laküner durum ‘subkortikal demans’ olarak tanımlanan tablonun protipidir. Seyir yukarda tanımlanan şekilde akut başlangıç ve basamaksı ilerleme tarzındadır. Demans profili bellekte tanımanın korunduğu sekonder bozukluk, frontal yürütücü bozukluk şeklinindedir. Davranışsal zellikler arasında bradifreniden apatiye giden psikomotor yavaşlama ve emosyonel labilite n plandadır. Somatik nörolojik bulgular ağırlıkla hemiparezi sekelleri, piramidal bulgular, alt beden yarısı (veya vasküler) parkinsonizm şeklinde yürüyüş bozuklukları, psödobulber paralizi ve dizartri tarzındadır. Üriner inkontinans erken dönemde tablonun esaslı parçalarından birini oluşurmaktadır. Afazi ve hemianopsi gibi ‘kortikal’ kognitif ve algısal bulguların görülmesi beklenmez. Beyin görüntülemede 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.

Binswanger hastalığı (BH) seyrinde, periventriküler ak maddenin kronik hipoperfüzyona bağlı ilerleyici gliozisinde doku kaybı, sıklıkla sessiz infarktlar şeklinde olabilir. Bu nedenle öykü içinde akut başlangıç veya basamaksı ilerleme bazen hiç ayırt edilmeyebilir veya birkaç gün sürüp düzelen hafif bir konuşma/yutma bozukluğu, taraf zaafi şeklinde bir minör strokla tablonun biraz daha bozulduğu kaydedilir. Klinik tablo laküner duruma çok benzer. Subkortikal beyaz maddede anılan bozukluk kendisini BT’de beyaz madde yoğunluğunda yaygın azalma (lkoareozis), MRG’de T2 ve proton ağırlıklı incelemede peri ve paraventriküler bölgelerde birleşme eğilimi (konfluans) gösteren yüksek sinyal odakları şeklinde ortaya koyar (2). Demansı olmayan ve Ak Madde Hastalığı (AMH) olan hastaların kognitif bulguları belirsizdir. Kognitif semptomlar başlamadan önce ak madde hastalığıının belirli bir volüme (yaklaşık 10 cm³)

ulaşmış olduğu öngörülmüştür. Nöropatolojik çalışmalar, U liflerinin korunduğu santral ak maddede gliozisle beraber demiyelinizasyon alanları gösterir. Lezyonlarla normal ak madde arasındaki sınır belirgin değildir. Ak madde hastalığının ciddiyeti küçük fokal lezyonlardan tüm subkortikal ak maddeyi içeren büyük lezyonlara kadar değişir (54).

Demansın merkezini oluşturan kritik beyin lezyonlarının mevcut olduğu, başka bölgeler hasara uğradığında mevcut ana kognitif yıkımın üzerine yeni bozuklukların bindiği varsayılır. Bu kritik alanların limbik, paralimbik alanlar, diensefalon, bazal önbeyin, striatum, frontal loblar, bunları çevreleyen komşu ak madde ve bu alanlarla iletişimi sağlayan bağlantılar olduğu kabul edilir (55). Medial talamus, kaudat çekirdek başı, kapsüla interna genusunun ventral bölümünü içeren stratejik lokalizasyonlu infarktlar bazen tek başlarına demans tablosunu ortaya çıkarabilirler. Demans profili tutulan stratejik alana göre değişir. Örneğin, medial talamusta dorsomedial çekirdekle birlikte mamillotalamik traktusun infarktı frontal yürütücü ve amnestik bozuklukların bir karmasını oluştururken, kaudat çekirdek başı infarktlarında saf bir frontal yürütücü bozukluk görülür. Bu durumda, yeni bir vasküler olay olmazsa akut demans tablosu zaman içinde kendiliğinden düzelebileceği gibi, nörolojik defisit bulguları da mevcut olmayabilir.

Notch proteini genindeki mutasyonlar klinik tablo ve görüntüleme açılarından Binswanger Hastalığı'na (BH) çok benzeyen 'Cerebral Autosomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökoensefalopati' (CADASIL) isimli ailevi hastalığa neden olur. Bu ailelerde migren öyküsü ile birlikte BH benzeri demans, otozomal dominant kalıtım tarzıyla birlikte bulunur.

Vasküler demans tanısı pratik olarak iskemik vasküler lezyonlara bağlı demanslara karşılık olarak kullanılsa da, hasta büyük bir hemorajik stroku takiben (intraserebral kanama, subaraknoid kanama) sağ kalırsa, sekel tablo demans ile uyumlu statik bir ensefalopati olabilir.

2.3. Vestibüler Mekanizmanın Anatomisi ve Fizyolojisi

Kulağın temel fonksiyonu, işitme ve dengeyi sağlamaktır. Kulak, dış, orta ve iç kulak gibi kendi aralarında bağlantılı olan üç kısımdan oluşur. Dış kulak, orta

kulak ve iç kulağın kokleası sesin dış ortamdan toplanarak iletilmesinden ve böylece işitmenin sağlanmasından sorumludur (56).

İç kulaktaki semisirküler kanallar, utrikül ve sakkul ise denge ile ilgilidir. Semisirküler kanallar anterior, posterior ve lateral semisirküler kanal olmak üzere 3 adettir. İçleri endolenf adı verilen visköz bir sıvı ile dolu olan semisirküler kanallar her 3 planı temsil edecek şekilde birbirleriyle dik açı oluşturan düzlemler üzerinde bulunur ve açısal hareketi algılamada yardımcı olur (56). Kanallar vücudun kinetik dengesini sağlarken, utrikül ve sakkul doğrusal hareketi algılamada yardımcı olarak statik dengeyi sağlar. Utrikül ve sakkulun içinde çapı 2 mm kadar olan makula adı verilen küçük bir duysal alan bulunur. Utriküldeki makula, alt yüzde horizontal düzlem üzerinde; sakkuldeki makula ise medial çeperde, dikey plandadır. Makulalar, içinde statokonia (otolit) adı verilen birçok kalsiyum karbonat kristallerinin gömülü bulunduğu bir jelatinöz tabaka ile örtülüdür (57). Makulada bulunan binlerce tüy hücresinden jelatinöz tabakanın içine silyalar uzanır. Bu tüy hücreleri vestibüler sinirin duysal aksonlarıyla sinaps yaparlar. Semisirküler kanallardaki reseptörler rotatuar hareketlere (açısal hızlanma ve yavaşlama) verdikleri cevapla endolenfatik sıvının hareketine ve duyu epitelindeki silyaların dönmesine neden olurlar. Utrikül yerçekimine ve özellikle horizontal plandaki lineer akselerasyona (doğrusal hızlanmaya) cevap verir. Sakkül ise titreşim tarzındaki uyarılarla ön-arka plandaki doğrusal hızlanmaya cevap verir. Vestibüler sinir liflerinin çoğu çıkan ve inen yollarla vestibüler çekirdeklerde sonlanırlar.

Vestibüler sistem bir denge organıdır; denge başlıca vizüel sistem, vestibüler sistem ve proprioseptif sistem tarafından sağlanır. Merkezi sinir sistemi ilgili periferik organlardan gelen bilgileri çözer, birleştirir ve sonra gerekli reflekslerle dengeyi sağlar (57). Vestibüler sistem periferik ve santral olmak üzere 2 bölümde incelenebilir.

Periferik bölüm vestibüler sinir, vestibüler ganglion ve vestibüler mekanizmadan oluşur. Vestibüler sinir, 8. kranial sinir olan vestibulokoklear sinirinin denge ile ilgili olan dalıdır. İç kulak yolunun derinindeki vestibüler gangliyon hücrelerinden çıkar. Periferik uzantısının üst ve alt olmak üzere iki dalı vardır. Üst dalı makula utrikuli'ye, anterior, posterior ve lateral kanallara; alt dalı

sakkul, anterior ve posterior kanala gider. Merkezi uzantılar ise medulla ve ponsta bulunan 4. vestibüler çekirdekte sonlanırlar (57). Santral bölüm ise 4 tane vestibüler çekirdek, ikincil nöronları ve bunların bağlantılarından oluşur. Vestibüler mekanizma, temporal kemiğin pars petrosusunda yer alır.

Superiyor, mediyal ve daha az olmak üzere lateral ve inferiyor vestibülerçekirdeklerden çıkan lifler, medial longitüdüal fasikül içinde seyrederek. Lifler,ekstraoküler kasları innerve eden somatik motor çekirdeklerle sinaps yaparlar. Bu yolla,vestibüler refleksler optik sisteme ait bazı reflekslerle birlikte baş ve gövde hareketederken, gözlerin sabit cisimler üzerinde fikse olmasını sağlar. Buna vestibülo-okülerrefleks (VOR) denir. Gözler retinadaki imajı sabitleyebilmek için başın aksi yönünde ve aynı hızla hareket ederler. Bu olay denge için gereklidir (58).

Vestibüler çekirdeklerden lateral ve mediyal vestibülospinal trakt olarak 2 adet vestibülospinal yol çıkar. Lateral vestibülospinal trakt medulla spinaliste sakral seviyeye, mediyal vestibülospinal trakt ise servikal seviyeye uzanır. Bu yollarla inen uyarıcılar gövdeyle ekstremitelerin ekstansör kaslarının tonusünü güçlendirerek yerçekimine karşı ayakta durmayı sağlarlar. Vücudun hareketleriyle birlikte düşmenin önlenmesi, başın dengeli hareketi ve postüral stabilitenin korunması için, dengeleyici vücut hareketlerini organize eden bir refleks meydana getirirler. Buna vestibülospinal refleks (VSR) adı verilir. Bu refleksin vücudun ve başın dik konumunu koruyucu bir işlevi vardır.

Vestibüler sistemin bir diğer refleksi vestibülo-kolik refleks (VCR)'dir. Bu refleksde, bir kişinin başı serbest bırakılır ve hiç beklenmeden bir anda bir yöne doğru döndürülürse, baş ilk pozisyonunu muhafaza etmek ister. Vestibüler sistem semisirküler kanallardan kalkan ve ense kaslarına uzanan bir refleksle başı eski pozisyonuna getirir. Amaç VOR ile aynıdır, yani retinadaki imajı sabitlemektir (59).

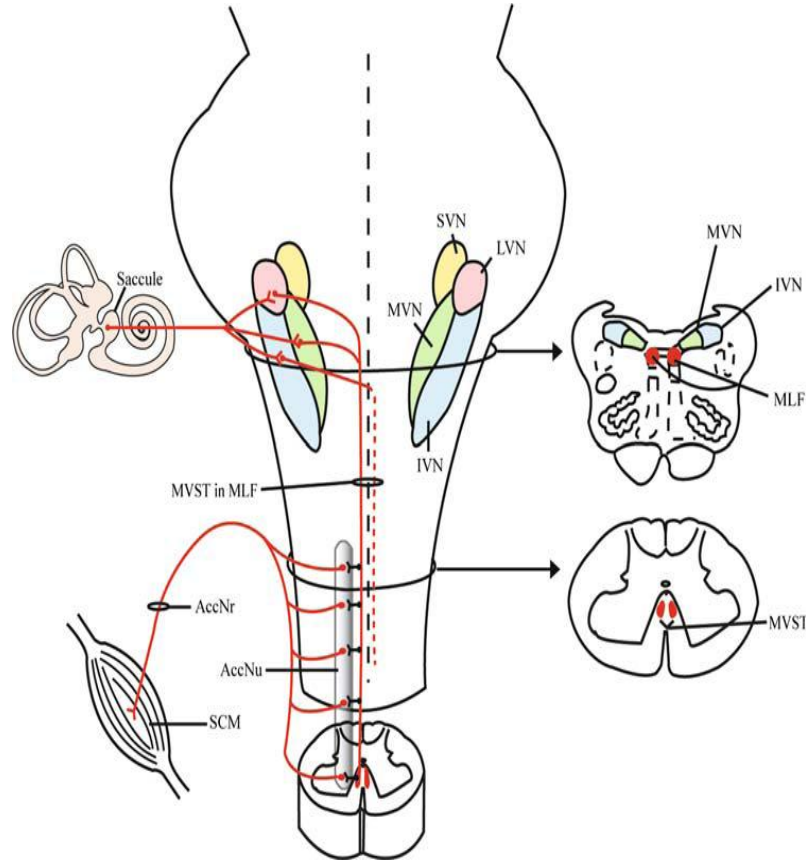
2.3.1. Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyel (VEMP)

Son yıllarda VEMP çalışmaları az sayıda olsa da dikkat çekmektedir (60-63). Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) kısmen farklı elektrofizyolojik ölçüm yöntemlerinden biri olup, son zamanlarda genel olarak; sakkul, inferior vestibüler sinir ve santral bağlantılarının

normal çalışıp çalışmadığının saptanmasında kullanılmaktadır. Son dönemlerde yaygınlaşmasına karşın, uygulamayı maksimuma çıkaracak, klinisyenlere yönelik uygulama bilgileri fazla değildir.

Bazı nörofizyolojik çalışmalara göre VEMP'in otolitik orijinli, özellikle sakkul orijinli olabileceği belirtilmektedir (64;65). Kısa latanslıdır. Kasılı durumdaki sternokleidomastoid kasında yüksek şiddetli işitsel uyarı ile oluşan yanıtın cilt üstünden kaydedilmesi ile elde edilir. Bu alanda ilk araştırmacılar Colebatch ve Halmagy, kulağa verilen şiddetli uyarının boyun kaslarında özellikle sternokleidomastoid (SCM) kasında yanıtı yol açtığını ve bunun yüzeysel aktivite olarak gözlenebileceğini belirtmişlerdir (67). Kas yanıtı aynı tarafta işitsel uyarıdan yaklaşık 13 msn sonra pozitif, 23 msn sonra negatif defleksiyon olarak ortaya çıkmakta ve bu iki dalga P13 ve N23 (veya P1-N1) olarak adlandırılmaktadır.

VEMP testivestibulo-spinal refleks arkında bir hasarı veya fizyolojik olarak iletimin sağlanmadığı durumları ortaya çıkarmaktadır. Vestibulospinal yolda sesuyarısı kokleaya ulaştıktan sonra sakkul – inferior vestibüler sinir – lateral vestibüler çekirdek – medial vestibulospinal trakt ile sternokleidomastoid kasta sonlanan bir refleksi çalıştırır (67). Sakkül, anatomik olarak korti organıyla semisirküler kanallar arasında bulunur ve endolenfayı salgılar. Endolenfa korti organındaki scala media'yı doldurur. Ses dalgaları önce timpanik zarı titreştirir sonra orta kulaktaki malleus, inkus ve stapesi titreştirir. Bu kemikler iç kulaktaki endolenfayı titreştirir. Bu sayede skala mediadaki endolenfa da titreşir. Titreşim dalgaları titreşim tüylü hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşturur ve işitme oluşur. Yüksek şiddetteki sesin vestibüler sisteme etkisi de sakkuldeki endolenfanın makula üzerinde bulunan silyaları uyarması sonucu oluşan aksiyon potansiyeli ile sağlanır. Böylece sakkül işitme ve denge arasındaki bağlantıyı sağlar. Sakkül orijinli refleksin afferent yolları inferior vestibüler sinirden merkezi sinir sistemine ulaşır, efferent yolları ise vestibulospinal trakt ile perifere gider (68).



Şekil 2.2. Sakkulokolik refleks yolağı (Ardıç FN. Vertigo. İzmir Güven Kitabevi, 2005)

VEMP komponentlerinin P13-N23'den sonra çıkan daha sonraki yanıtları nonvestibülerdir ve düşük eşikteki stimülüsle oluştuğu düşünülür, fakat bu görüş tam olarak anlaşılammış ve belirsizdir. Normal eşikten yüksek veya düşük amplitüdü bazı sakkula bozuklukları yada iletim tipi işitme kaybı olan kişilerde bulunabilir. Normalden düşük eşiklerde ve asimetric amplitüdü Tullio's fenomenli kişilerde olabilir. P13' ün uzun latansları santral bozukluklarda oluşabilir, fakat pratik olarak buna nadiren rastlanılır. Uzamış latansların en sık kaynağı teknik hatalardır. VEMP incelemesinde potansiyel bir tuzakta tam sensorionöral işitme kaybı olan kişide aynı zamanda iletim tipi işitme kaybı olmasıdır. Mesela kişi ilerlemiş otoskleroza sahip olabilir. Böylelikle VEMP yanıtının yanlış olarak alnamadığı sonucuna varılabilir.

VEMP incelemesinde en iyi uygulama hastanın supin pozisyonda yatırılması ve başın fleksiyonda tutularak yüzeyel elektrotlarla EMG kaydı

yapılmasıdır. EMG yüzeyel elektrotları anterior boyun kaslarına yerleştirilir (sternokleidomastoid kasların 1/3'lük üst kısmına). Baş kayıt süresince desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutulur. Akustik stimülasyon esnasında özellikle boyun kaslarının yeterli kasılması için hastaya bilgi verilir ve kayıt arasında boyun gevşetilebilir. Boyun kasları yeterince aktive edilemezse VEMP elde edilemez. Bazı hastalar başlarını kayıt süresince yukarıda tutamazlar. Bu durumda bazı uzmanlar kişilerin tüm vücudunun 30 derecelik eğimli bir düzlemde yatırılarak daha az torka ihtiyaç duyması sağlanarak yapılmasını önerirler. Fakat bu yöntemle ait yeterli amplitüd normları elde mevcut değildir (58). Bir diğer yöntem hastanın başını ve çenesini diğer tarafa döndürmesi ve SCM kasını optimal kasmaya çalışmasıdır.

Yüksek şiddette (115-120 dB) klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms. süreyle uygulanır. Sesin her iki kulaktan verilmesi önerilmemektedir (69). Optimum frekans 500-1000 Hz. arasındadır. Referans elektrot sternuma ve toprak elektrot alına yerleştirilmektedir. Bazıları el bileğine referans elektrot yerleştirmenin daha iyi bir seçim olduğunu söylemektedir.

VEMP incelemesinde latanslar daha güvenilirdir. Yüksek intensitede ses kullanıldığı için kulaklık yerleşimlerine dikkat edilmelidir. Kulaklık yerleşim hataları VEMP kaydı alınamamasına yol açabilir. Her kulakta üst üste en az iki kez uyarım verilerek kayıt yapılmalıdır. Böylelikle VEMP'in elde edilip edilemeyeceği ortaya konabilir. Neredeyse tüm VEMP problemleri teknik hatalara bağlanmıştır.

VEMP nispeten yeni bir test olup, halen yeterince mevcut güvenilir protokoller ve normatif değerler elde edilememiştir. Koopere olamayan kişilerde boyun kaslarının aktivasyonunu temin etmek en büyük problemdir. Mevcut verilerde VEMP p13 latansı yaklaşık olarak 11-13 ms aralığında kaydedilmiştir (70).

2.3.2 Servikal VEMP (CVEMP)

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda servikal ekstensör kasların motor nöronlarının sakkulustan eksitator bağlantılar, fleksör kaslarının ise inhibitör bağlantılar aldığı görülmüştür. Doğal olarak ani düşme esnasında boyun fleksörlerinin relaksasyonuna refleks yanıt olarak boyun ekstensörlerinin

kasılmasıyla başın elevasyonu sağlanır. Hava yoluyla sakkulanın sesle uyarımı benzer etkiler oluşturur, yani boyun fleksörlerinde inhibisyon ve boyun ekstensörlerinde eksitasyon oluşturur.

Servikal VEMP, SCM kasından kaydedilir. Test Colebatch ve ark.ları tarafından geliştirilmiştir (67). Kulaklık yoluyla tek kulaktan güçlü klik ses uyarısı verilir. Baş yerçekimine karşı kaldırılması ile SCM tonik kasılı tutulur. SCM üstünden EMG kaydı yapılır. VEMP pozitif-negatif pikli bir dalga şeklinde ortaya çıkar. VEMP dalgasının derin sensori-nöral işitme kaybında, vestibüler nörektomi ve SCM'nin anestetik bloğundan sonrada korunduğu görülmüştür.

Hava yolu ile sakkula 140-145 dB şiddetinde 0,1 ms süreli klik veya 125-130 dB şiddetinde 500 Hz ton ile uyarılır. VEMP kaydı için sakkular tüysü hücrelerin ve orta kulak iletim aparatının sağlam olması gerekir. 136 dB şiddetinde 500 Hz ton ile kemik yol ve başa hafif dokunma uyarısında orta kulak devre dışı bırakılarak tüysü hücreler uyarılabilir. Bu nedenle orta kulak hastalıklarında VEMP uyarısı için bu yollar kullanılır. Transmastoid olarak direkt akım ile de (4mA/2msn) vestibüler sinirin terminal kesimi etkilenir ve uyarı sağlanır. Bu şekilde katodal puls inhibitör potansiyeli ortaya çıkarır (pozitif-negatif), anodal puls ise eksitator potansiyeli ortaya çıkarır. Galvanik servikal VEMP'in yokluğu proksimal (retrolabirint) bir patolojiyi gösterir. Optimal stimulus 5 Hz frekanslı olmalıdır. Daha hızlı uyarı refleks yanıtın amplitüdünü etkiler. Kayıt esnasında SCM'nin uygun kontraksiyonu gereklidir. 60 yaş altında 145 dB'lik uyarıyla p1 latansı $12,1 \pm 1,0$ ms ve amplitüd değeri $20,3 \pm 1,7$ μ v olarak kaydedilmiştir (77).

2.3.3 VEMP' in Klinik Önemi

VEMP yanıtı sakkula, inferior vestibüler sinir, vestibüler nukleus, medialvestibulospinal demet, aksesör nukleus, 11. kranial sinir ve son olarak sternokleidomastoid (SCM) kasında sonlanan nöronal bir yolun çalışması ile ortaya çıkar. Anormal VEMP bu yapılarıdaki herhangi bir anormalliğe bağlı olarak ortaya çıkar. VEMP testi otolit organlardan sakkula ve makulanın, inferior vestibular sinir ve merkezi bağlantılarının sağlam ve işlevsel olarak normal olduğunu gösterir. Bu yol VEMP'in oluştuğu yol olarak bilinmektedir. Sakkula otolitik organı sese duyarlıdır. Ses sakkulayı uyarır ve vestibüler sinir yolu ile

vestibüler gangliona sonrasında beyinsapında vestibüler nukleusa ulaşarak, buradan impulslar medial vestibuler demet aracılığıyla boyun kaslarına varır. Birçok kasta sakkulanın ses uyarısına net yanıtı inhibisyonudur, fakat hayvanlarda sakkulanın elektrik uyarısı ile bazı kaslarda eksitasyon cevabı alındığı rapor edilmiştir (57;72).

VEMP ile ilgili çalışmalar literatürde de son zamanlarda hızlıca artmış ve testin tanısıl açıdan değeri hakkında hatırı sayılır derecede sonuçlar birikmiştir. Literatürde belirli hastalıklar için veriler bulunmaktadır. Bunlar; superior kanal dehisens sendromu (SCD), vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozuklukları. Test halen akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal dehisens sendromu gibi bazı klinik patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır (73-74).

Patko ve ark.ları akustik nörinomlu hastalarda testi çalışmış, 170 hastanın 52' sinde normal veya gecikmiş cevap ortaya çıktığını, 118 hastada ise herhangi bir yanıt alamadıklarını belirtmişlerdir (75). Takeichi ve ark.ları tek taraflı akustik nörinomlu hastalarda VEMP cevaplarının gözlenmediğini belirterek özellikle akustik nörinomlu hastalarda inferior vestibüler sinir disfonksiyonlarında VEMP tekniğinin başarı ile kullanılabileceğinin üzerinde durmuşlardır (66).

Yaşa bağlı vestibüler sistemdeki değişmelerle ilgili Merchant ve ark.ları (56), Tang ve ark.ları (76) tarafından VEMP ile yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılara göre skarpa ganglionlarında, beyinsapındaki vestibüler nöronlarda ve vestibüler tüy hücrelerinde sayı ve yoğunluk bakımından doğumdan ölüme kadar devamlı azalma olmaktadır, bu nedenle VEMP ölçüm sonuçları yaşa bağlı değişim göstermektedir (73). Yaşa bağlı VEMP değerlerindeki farkları araştıran çalışmalar çok fazla yapılmamıştır. Su ve ark.ları 4 grup denekle yaptıkları çalışmada (I. grup: 20 yaş altı, II. grup: 21 – 40 yaş arası, III. grup: 41 – 60 yaş arası ve IV. grup: 61 yaş üstü) yalnızca IV. grup deneklerde diğer gruplara anlamlı fark saptamışlardır. Fakat bu grupların iki kulak arası oranları açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (77). Ochi ve ark.ları yaptıkları çalışmada 20 – 77 yaşları arası deneklerde yaşa ve cinsiyete bağlı fark bulmamıştır (74). Okul öncesi ve okul çağındaki 3-15 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada yaşa bağlı VEMP değerlerinde herhangi bir fark olmadığını bildirmektedir.

VEMP'te sağ ve sol kulak ölçümleriarasında farklılıkda araştırılmıştır. Wang ve Young monoaural (M-VEMPs) ve binaural (B-VEMPs) akustik uyarı ile elde ettikleri vestibüler uyarılmış potansiyellerin P13 – N23 latans değerleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (78). Yine Young ve Kuo binaural akustik stimulyasyon kullanarak yaptıkları bilateral kayıtlarda kulaklar arasında latans ve amplitüd açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010- 2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne unutkanlık yakınması ile gelen, demans polikliniğinde değerlendirildikten sonra, klinik, laboratuvar, nöropsikolojik testlere, görüntüleme yöntemlerine ve NINCDS-ADRDA kriterlerine göre Alzheimer hastalığı, NINDS-AIREN kriterlerine göre vasküler demans tanısı konulan ve Turkuaz Alzheimer Çalışma (TAÇ) grubu veritabanı içine kayıtlanan hastalar alındı. Toplamda 66'sı Alzheimer demans, 34'ü vasküler demans olmak üzere 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu 50 yaş üstünde demansı ve diğer nörodejeneratif bir hastalığı olmayan, kognitif fonksiyonları etkileyecek sistemik ve bir beyin hastalığı geçirmeyen, mental durumu etkileyecek bir psikiyatrik hastalığı olmayan, işitme kaybı olmayan, başka bir nedenle hastanemize başvurantiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyleri, EEG veserebral BBT veya MRG sonuçları mevcut olan sağlıklı gönüllü kişilerden seçilmiştir. Toplamda 23 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylere ve yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildi ve imzalı hasta onam formu alındı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 21 Mayıs 2010 tarih ve 90 sayılı karar ile onaylandı.

Hasta ve kontrol grubuna detaylı otolojik, nörolojik muayene ve nöropsikolojik testler uygulandı. Her iki gruba da serebral BBT veya MRG, EEG, vestibüler testler (odyometrik değerlendirmeler ve VEMP) uygulandı. Her iki gruba da tam biyokimya ve hematolojik inceleme, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ölçümü ve APO E değeri ölçümü yapıldı.

Klinik olarak demans tablosu yapabilecek tiroid fonksiyon testleri bozukluğu, vitamin B12 eksikliği olanlar çalışmadan dışlandı.

Kısıtlı boyun hareketi olan ve işitme kaybı olan kişiler VEMP yanıtında yanlış negatiflik elde edilebileceğinden dolayı çalışmadan dışlandı.

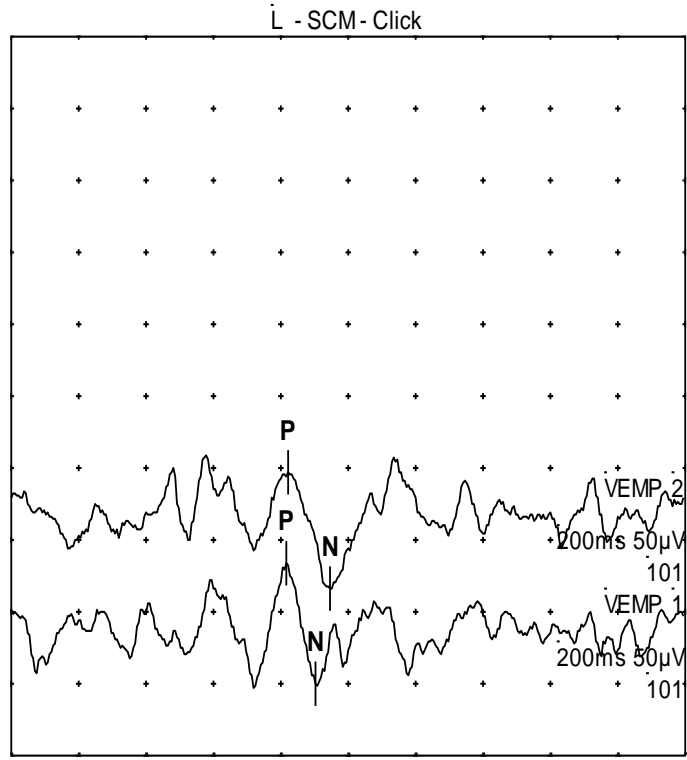
VEMP Protokolü

İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi. Kayıtlama süresince olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. Test sessiz bir odada, hasta supin pozisyonda iken yapıldı.

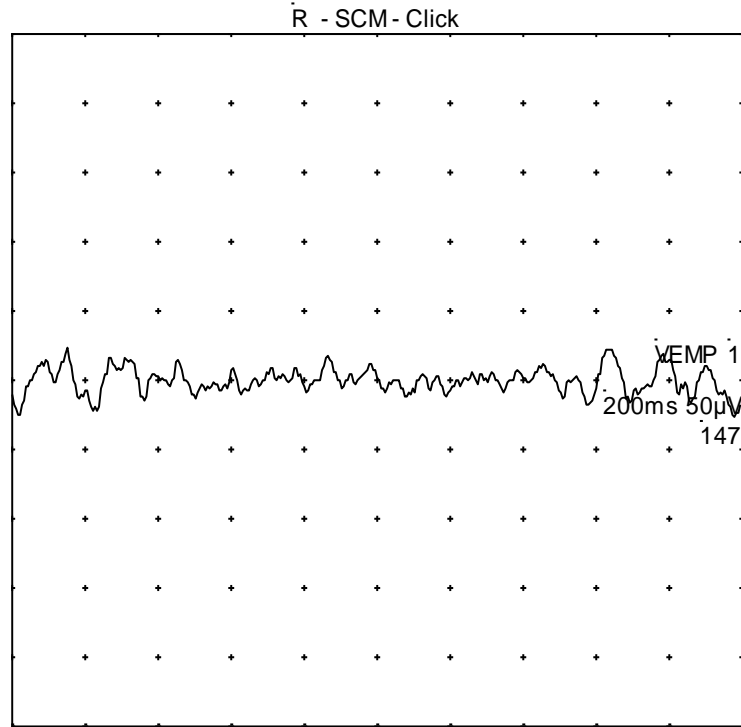
VEMP yanıtları Medelec Synergy cihazı ile alındı. Uygun cilt temizliği yapıldıktan sonra, sternokleidomastoid kasın (SKK) orta 1/3'lük bölümüne bir aktif elektrot, sternal çıkıntı üzerine bir referans elektrodu ve alına bir zemin elektrodu yerleştirildi. 1 ms süreli ve 5 Hz frekansında seyrek klikler şeklinde kulaklıktan ses uyarısı verildi. Toplamda, her bir kulağa 110 desibellik (dB) 128 klik uyarısı verildi. Hastalardan sesi duyduklarında akustik uyarının kontralateral tarafına başlarını çevirmeleri istendi. Önce sağ, sonra sol kulağa tek ses uyarısı verildi. Sternokleidomastoid kasın EMG aktivitesi ipsilateral olarak kayıt edildi. Testin doğruluğundan emin olmak için 2 kez tekrarlandı. Toplamda 123 bireyin 246 kulağı VEMP testi ile test edildi. Kontrol grubunun ortalama latansına göre uzamış latans periyodu ve VEMP yanıtının olmaması veya amplitüdün azalması patolojik sonuç olarak kabul edildi.



Şekil 3.1 VEMP testi uygulaması



Şekil 3.2 Kontrol grubu VEMP kayıt örneği



Şekil 3.3 Hasta grubu VEMP kayıt örneği

Fonksiyonel, Kognitif ve Davranışsal Alanları Değerlendirmek İçin Kullanılan Nöropsikolojik Testler

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

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

Kognitif testler	Kognitif alan	Maximum skor
Kısa Mental Durum Testi	Yönelim, dikkat, bellek, lisan, görsel-uzaysal yetenek	30
Praksi	Praksi	13
Kelime listesi belleği 1	Bellek	10
Kelime listesi belleği 2	Bellek	10
Kelime listesi belleği 3	Bellek	10
Boston Adlandırma Total		15
Sık frekanslılar	Lisan	5
Orta frekanslılar		5
Düşük fekanslılar		5
Kelime listesini hatırlama	Bellek	10
Kelime listesini tanıma	Bellek	10
Saat çizme testi	Yürütücü fonksiyon, bellek, görsel - uzaysal yetenek	10
Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB)	Yürütücü fonksiyonlar	18
İşlevsellik için yapılan testler		
Blessed Demans Skalası yetenek kaybı		8
Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi		23
Klinik demans şiddet değerlendirme ölçeği		
Klinik Evrelendirme Ölçeği (CDR)		3

Klinik ve muayeneden sonra hastalara, Kısa Mental Durum Testi (KMDT) (37), praksi, kelime listesi belleği 1, 2, 3, kelime listesini hatırlama, kelime listesini Tanıma (80), Boston adlandırma (81), Saat çizme testi (82), FAB testi (83), Blessed Demans Skalası-yetenek kaybı (84), Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi (85) ve Klinik Demans derecelendirme ölçeği (86) kullanıldı.

APO E

APOE, 19. kromozomda kodlanan, üç izoformu olan 299 aminoasitli bir proteindir. APOE-ε4 formu 112. ve 158. aminoasitlerinin sistin yerine arjinin olması nedeniyle, sırasıyla APOε3 ve APOε2'den farklıdır. Aminoasit değişimleri APOE'lerin üç boyutlu yapılarının tanımlanmasında protein bağlanma özelliklerini değiştirdiği için kritik bir role sahiptir. Genel olarak ε4 alleli aterosklerozun yüksek riskine ek olarak TK ve LDL'nin yüksek plazma konsantrasyonlarıyla ilgiliyken, ε2 formu düşük plazma kolesterolüyle ilişkilidir (87, 88). ε4 allelinin kalıtımı hem sporadik hemde geç başlangıçlı AH için major risk faktörüdür (89-95).

APOE-ε4 AH riskini arttırdığı uluslararası olarak kabul görmüş olan tek genetik belirteçtir (90, 95-97).

Alzheimer hastalığında ε4 genotipi, demans başlangıç yaşını gen-doz bağımlı olarak allel başına 7-9 yıl indirir (102). ε3 için homozigot olan insanlarla karşılaştırıldığında ε4'ten 1 ve 2 kopyaya sahip olan kişilerde AH riski sırasıyla 3 ve 8 kat artmaktadır (89,97). Pek çok çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında Alzheimer hastalarının % 40-50'sinde en az 1 ε4 alleli bulunmuştur, kontrollerde bu oran % 10-15'tir (89, 91-94, 97). ε4 alleli için homozigot olan bireyler 80 yaşa dek yaşadıklarında neredeyse değişmez olarak AH geliştirirler, fakat ε4'ün heterozigot taşıyıcılarının % 10'unda 80 yaşına gelmelerine rağmen halen AH gelişmediği görülmüştür (89, 90, 94).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistikleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik bölümü tarafından yapılmıştır.

Tüm değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Hasta ve Kontrol grubunda değişkenlerin

karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımsız örneklerde t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. VEMP ölçümleri ile nöropsikolojik testlerin ve APO E sonuçları arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler IBM Statistics 20 programında yapıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 66'sı Alzheimer demans, 34'ü vasküler demans olan toplam 100 hasta ve 23 sağlıklı kontrol alındı. Grupların demografik özellikleri tablo 4.1.'de özetlenmiştir

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

	AH (n=66)	VaD (n=34)	Kontrol (n=23)	p değeri
Yaş	71,39 ± 8,09	71,38 ± 9,88	61,47 ± 7,66	<0,001
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	36/30	15/19	15/8	AD
Eğitim Okur yazar değil	8	0	0	AD
5 Yıl	41	26	15	
> 5 Yıl	17	8	8	

AD: Anlamlı değil

Kontrol grubundaki 23 kişinin 46 kulağından normal bifazik VEMP yanıtları (P13-N23) elde edildi. Toplamdaki 100 hastanın, 62'sinden bilateral VEMP yanıtı alınırken, 28'inden unilateral yanıt alındı. On hastadan bilateral yanıt alınamadı. Kontrol grubundaki 46 kulağın sonuçları, bifazik VEMP yanıtı alınan hasta grubundan 152 kulak ile (62 bilateral, 28 unilateral) karşılaştırıldı.

Tablo 4.2. AH ve VaD hastalarında evrelere göre VEMP yanıtları

	AH				VaD			
	Hasta Sayısı	Bilateral VEMP (+)	Unilateral VEMP (+)	Bilateral VEMP (-)	Hasta Sayısı	Bilateral VEMP (+)	Unilateral VEMP (+)	Bilateral VEMP (-)
Hafif Evre	26	15 (%22,7)	9 (%13,7)	2 (%3)	22	15 (%44,1)	7 (%20,7)	0
Orta Evre	19	13 (%19,7)	3 (%4,5)	3 (%4,5)	10	8 (%23,6)	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Orta -Ağır Evre	21	10 (%15,2)	7(%10,6)	4 (%6,1)	2	1 (%2,9)	1 (%2,9)	0
Toplam	66	38 (%57,6)	19(%28,8)	9 (%13,6)	34	24 (%70,6)	9 (%26,5)	1 (%2,9)

Bu sonuçlara göre, VaD grubunun erken ve geç evresinde iki taraflı VEMP yanıtı alınmayan hiçbir hasta yok iken, sadece 1 orta evre hastasında iki taraflı yanıt alınamadı. Hastaların çok büyük kısmında iki taraflı olacak şekilde ve evrelerden

bağımsız olarak VEMP yanıtı alındı. Tek taraflı VEMP yanıtı alınmayan en büyük grup erken evre VaD iken orta ve ileri evrede sadece 1 hastada alınmadı. AH grubuna gelince, hastaların iki taraflı yanıt alınmama oranı ileri evrede en fazla idi. Hastaların büyük bir kısmında iki taraflı yanıt alındı.

Tablo 4.3. AH - VaD ve Kontrol Gruplarının ortalama latans ve amplitüdüleri

	AH (n=66)	VaD (n=34)	Kontrol (n=23)	p değeri
Sol P13 Latansı	14,64±2,35	14,43±2,17	12,7±1,31	p=0,001
Sol N23 Latansı	22,28±2,31	22,47±2,09	21,33±1,71	p=0,081
Sol Amplitüd	159,21±69,98	148,76±69,41	196,80±67,14	p=0,009
Sağ P13 Latansı	14,32±2,21	14,80±2,01	13,18±1,25	p=0,021
Sağ N23 Latansı	22,26±2,02	22,16±1,70	21,66±2,19	p=0,628
Sağ Amplitüd	141,68±55,47	151,10±78,26	183,82±53,77	p=0,004

Tablo 4.4. AH - VaD ve Kontrol gruplarının VEMP sonuçlarının kıyaslanması

VEMP Sonuçları	p değeri	Karşılaştırılan Gruplar	p değeri
Sol P13	p=0.001	AH-Kontrol	p<0.05
		VaD-Kontrol	p<0.05
		AH-VaD	p>0.05
Sol N23	p=0.081	AH-Kontrol	-
		VaD-Kontrol	-
		AH-VaD	-
Sol Amplitüd	p=0.009	AH -Kontrol	p<0.05
		VaD-Kontrol	p<0.05
		AH-VaD	p>0.05
Sağ P13	p=0.021	AH-Kontrol	p<0.05
		VaD-Kontrol	p<0.05
		AH-VaD	p>0.05
Sağ N23	p=0.628	AH-Kontrol	-
		VaD-Kontrol	-
		AH-VaD	-
Sağ Amplitüd	p=0.004	AH-Kontrol	p<0.05
		VaD-Kontrol	p<0.05
		AH-VaD	p>0.05

Buna göre, Alzheimer ve vasküler demans hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sol P13 ve sağ P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ($p<0,05$). Her iki grup hastanın kontrol grubuyla kıyaslanan sol ve sağ

amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. ($p < 0,05$) Sol N23 ve sağ N23 latansları üç grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (sırasıyla $p:0,081$ $p:0,628$). Alzheimer ve vasküler demans hastalarının VEMP yanıtları birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

AH'larının evrelere göre değerlendirmesinde,sağ P13 latansı hafif ile orta-ağır, orta ile orta-ağır evrelerinin kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu, sağ P13 latansı evre arttıkça uzamakta idi.

VaD hastalarının evrelere göre değerlendirmesinde VEMP sonuçları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

AH ve VaD hastaları hafif ve orta evrede VEMP sonuçları açısından birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ağır evredeki VaD hastası az sayıda olduğu için AH ve VaD hastaları ağır evrede VEMP sonuçları açısından birbirleriyle kıyaslanamadı.

Tablo 4.5. Hasta grubunun VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin karşılaştırması

		SOL P13	SOL N23	SOL AMPLİTÜD	SAĞ P13	SAĞ N23	SAĞ AMPLİTÜD
KMDT	(r)	-0,161	-0,102	0,346	-0,472	-0,158	0,328
	(p)	0,104	0,304	0,001	0,001	0,126	0,001
BDS YETENEK KAYBI	(r)	-0,335	-0,21	-0,37	0,239	0,137	-0,74
	(p)	0,005	0,863	0,759	0,057	0,279	0,563
EGYA	(r)	0,159	-0,038	0,163	-0,347	-0,142	0,149
	(p)	0,159	0,738	0,149	0,003	0,233	0,211
PRAKSİ	(r)	0,234	0,059	0,159	-0,331	-0,219	0,097
	(p)	0,051	0,629	0,188	0,008	0,082	0,444
KEL. LİS. BELLEĞİ	(r)	0,128	0,035	0,234	-0,347	-0,207	0,194
	(p)	0,294	0,774	0,053	0,005	0,103	0,127
BOSTON AD.	(r)	0,056	0,142	0,244	-0,455	-0,144	0,081
	(p)	0,645	0,246	0,043	0,001	0,259	0,528
KEL. LİS. HATIRLA.	(r)	0,272	0,12	0,152	-0,273	-0,106	0,088
	(p)	0,24	0,328	0,212	0,03	0,41	0,493
KEL. LİS. TANIMA	(r)	0,251	0,061	0,258	-0,439	-0,171	0,244
	(p)	0,037	0,62	0,032	0,001	0,18	0,054
SAAT ÇİZME	(r)	0,214	0,168	0,227	-0,341	-0,173	0,243
	(p)	0,78	0,167	0,061	0,006	0,175	0,055
FAB	(r)	0,199	0,127	0,183	-0,493	-0,209	0,26
	(p)	0,102	0,299	0,132	0,001	0,099	0,04
CDR	(r)	-0,26	-0,182	-0,151	0,261	0,119	-0,046
	(p)	0,02	0,105	0,182	0,027	0,321	0,702
APOE	(r)	0,115	0,037	-0,029	0,106	0,022	-0,085
	(p)	0,247	0,71	0,768	0,308	0,829	0,414

Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar ($p < 0,05$) şöyleydi:

1. Sol ve sağ amplitüd ile KMDT arasında pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüdü arttıkça test skoru artmaktadır. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.
2. Sol P13 latansı ile Blessed demans skalası yetenek kaybı testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.
3. Sağ P13 latansı Enstrümental günlük yaşam aktivitesi testi arasında negatif yönde bir ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.
4. Sağ P13 latansı ile praksi skoru arasında negatif yönde bir ilişki saptandı, latans uzadıkça praksi skoru azalmakta idi.

5. Sağ P13 latansı ile Kelime Listesi Belleği testiarasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

6. Sol amplitüd ile Boston Adlandırma testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüd arttıkça test skoru artmakta idi.Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

7. Sağ P13 latansı ile Kelime Listesi Hatırlama testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

8.Sol P13 latansı ile Kelime Listesi Tanıma testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sol amplitüd ile pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüd arttıkça test skoru artmakta idi.

9. Sağ P13 latansı ile saat çizme testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

10. Sağ P13 latansı ile FAB testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ amplitüd ile pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüd arttıkça test skoru artmakta idi.

11. Sol P13 latansı ile CDR skoru arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça CDR skoru azalmakta idi. Sağ P13 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça CDR skoru artmakta idi.

Tablo 4.6. AH'nın VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin karşılaştırması

		SOL P13	SOL N23	SOL AMPLİTÜD	SAĞ P13	SAĞ N23	SAĞ AMPLİTÜD
KMDT	(r)	0,313	0,125	0,23	-0,564	0,77	0,236
	(p)	0,031	0,398	0,116	0,001	0,001	0,11
BDS YETENEK KAYBI	(r)	-0,413	-0,081	-0,152	0,296	-0,572	-0,11
	(p)	0,006	0,606	0,329	0,057	0,001	0,488
EGYA	(r)	0,278	0,011	0,189	-0,352	0,576	0,056
	(p)	0,056	0,941	0,199	0,015	0,001	0,707
PRAKSİ	(r)	0,271	0,008	0,189	-0,318	0,665	0,07
	(p)	0,079	0,96	0,224	0,04	0,001	0,662
KEL. LİS. BELLEĞİ	(r)	0,16	0,024	0,387	-0,334	0,686	0,352
	(p)	0,312	0,88	0,011	0,033	0,001	0,024
BOSTON AD.	(r)	0,192	0,141	0,419	-0,561	0,693	0,234
	(p)	0,222	0,374	0,006	0,001	0,001	0,141
KEL. LİS. HATIRLA.	(r)	0,37	0,15	0,28	-0,265	0,631	0,189
	(p)	0,016	0,342	0,073	0,094	0,001	0,236
KEL. LİS. TANIMA	(r)	0,252	0,13	0,43	-0,515	0,651	0,365
	(p)	0,107	0,414	0,005	0,001	0,001	0,019
SAAT ÇİZME	(r)	0,302	0,102	0,343	-0,406	-0,244	0,316
	(p)	0,052	0,519	0,026	0,008	0,124	0,044
FAB	(r)	0,312	0,07	0,242	-0,513	0,822	0,367
	(p)	0,044	0,659	0,123	0,001	0,001	0,018
CDR	(r)	-0,392	-0,337	-0,259	0,246	-0,657	-0,145
	(p)	0,006	0,019	0,075	0,096	0,001	0,332
APOE	(r)	-0,211	0,102	0,226	0,106	-0,191	0,141
	(p)	0,15	0,492	0,123	0,479	0,158	0,344

Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar ($p < 0,05$) şöyleydi:

1. Sol P13 ve sağ N23 latansı ile KMDT arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latanslar uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

2. Sol P13 ve sağ N23 latansları ile Blessed demans skalası yetenek kaybı testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latanslar uzadıkça test skoru azalmakta idi.

3. Sağ P13 latansı ile enstrümental günlük yaşam aktivitesi testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.

4. Sağ P13 latansı ile praksi testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça praksi skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça praksi skoru artmakta idi.

5. Sol ve sağ amplitüd, sağ N23 latansı ile kelime listesi belleği testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Amplitüdlere arttıkça test skoru artmakta idi. Sağ N23 latansı uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

6. Sol amplitüd ve sağ N23 latansı ile Boston adlandırma testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Sol amplitüd arttıkça test skoru artmakta, sağ N23 latansı uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

7. Sol P13 ve sağ N23 latansı ile kelime listesi hatırlama testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latanslar uzadıkça test skoru artmakta idi.

8. Sol ve sağ amplitüd, sağ N23 latansı ile kelime listesi tanıma testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüdlere arttıkça test skoru artmakta idi. Sağ N23 latansı uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

9. Sol ve sağ amplitüd ile saat çizme testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüdlere arttıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi.

10. Sol P13 ve sağ N23 latansı ile FAB (Frontal değerlendirme bataryası) testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latanslar uzadıkça test skoru artmakta idi. Sağ P13 latansı ile negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ amplitüd ile pozitif yönde ilişki saptandı, amplitüd arttıkça test skoru artmakta idi.

11. Sol P13, sol N23, sağ N23 latansı ile CDR (Klinik evrelendirme ölçeği) arasında negatif yönde ilişki saptandı, latanslar uzadıkça CDR skoru azalmakta idi.

Tablo 4.7. VaD hastalarının VEMP sonuçları ile Kognitif Testler ve APO E'nin karşılaştırması

		SOL P13	SOL N23	SOL AMPLİTÜD	SAĞ P13	SAĞ N23	SAĞ AMPLİTÜD
KMDT	(r)	-0,139	0,074	0,226	-0,334	0,75	-0,134
	(p)	0,448	0,688	0,214	0,102	0,001	0,522
BDS YETENEK KAYBI	(r)	-0,244	0,07	0,125	0,15	-0,359	0,011
	(p)	0,22	0,728	0,536	0,506	0,061	0,96
EGYA	(r)	-0,04	-0,111	0,116	-0,379	0,4	0,314
	(p)	0,826	0,544	0,526	0,062	0,035	0,126
PRAKSİ	(r)	0,215	0,15	0,089	-0,442	0,516	0,145
	(p)	0,282	0,454	0,658	0,039	0,005	0,52
KEL. LİS. BELLEĞİ	(r)	0,036	-0,017	0	-0,495	0,566	-0,075
	(p)	0,86	0,932	0,999	0,019	0,002	0,741
BOSTON AD.	(r)	-0,231	0,139	-0,021	-0,187	0,633	-0,176
	(p)	0,247	0,488	0,916	0,406	0,001	0,434
KEL. LİS. HATIRLA.	(r)	0,082	0,044	0,004	-0,349	0,67	-0,057
	(p)	0,685	0,826	0,984	0,111	0,001	0,801
KEL. LİS. TANIMA	(r)	0,268	-0,151	-0,009	-0,451	0,407	0,07
	(p)	0,176	0,452	0,966	0,035	0,032	0,757
SAAT ÇİZME	(r)	-0,02	0,275	0,098	-0,294	-0,125	0,111
	(p)	0,92	0,165	0,628	0,185	0,581	0,622
FAB	(r)	-0,094	0,154	0,041	-0,551	0,787	0,007
	(p)	0,643	0,444	0,841	0,008	0,001	0,974
CDR	(r)	0,017	0,124	0,023	0,315	-0,613	0,155
	(p)	0,928	0,498	0,901	0,125	0,001	0,461
APOE	(r)	0,265	0,056	0,043	0,076	-0,218	0,347
	(p)	0,143	0,759	0,814	0,717	0,265	0,09

Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar ($p < 0,05$) şöyledi:

1. Sağ N23 latansı ile KMDT arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
2. Sağ N23 latansı ile enstrümental günlük yaşam aktivitesi testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
3. Sağ P13 latansı ile praksi skoru arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
4. Sağ P13 latansı ile kelime listesi belleği testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.

5. Sağ N23 latansı ile Boston adlandırma testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
6. Sağ N23 latansı ile kelime listesi hatırlama testi arasında pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
7. Sağ P13 latansı ile kelime listesi tanıma testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
8. Sağ P13 latansı ile FAB testi arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru azalmakta idi. Sağ N23 latansı ile pozitif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça test skoru artmakta idi.
9. Sağ N23 latansı ile CDR (Klinik evrelendirme ölçeği) arasında negatif yönde ilişki saptandı, latans uzadıkça CDR skoru azalmakta idi.

5. TARTIŞMA

Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son 25-30 yıl içinde sağlık alanındaki ve sosyal alanlardaki iyileşmeye paralel olarak yaşam süresi uzamış, bu da tüm dünyada yaşlı nüfusun giderek artmasına neden olmuştur. Yaşlı nüfusun artmasıyla beraber, başta demans olmak üzere yaşlılığa özgü bazı hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (98).

Türkiye’de, yaşlı popülasyonda AH prevalansı %5’dir (1). Her yıl, yaşlı popülasyonun kimyasallara maruz kalması gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak vaka sayısı artar. 2050 yılında ABD’de 16 milyon AH hastası olması beklenmektedir (99). Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar vasküler demansın Alzheimer demanstan sonra ikinci en yaygın demans nedeni olduğunu göstermektedir, ancak Asya ülkelerinde vasküler demans primer etyolojiyi oluşturabilir. Alzheimer hastalığı gibi vasküler demansta yaşla birlikte artar. Yetmiş yaş üstü bireylerde prevalansı % 1,5-4,8 arasındadır (100). ABD’de ise 65 yaş üstü bireylerde % 9-39 arasında değişmektedir (101).

Günümüzde demansın henüz küratif bir tedavisi yoktur, fakat bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır. Hastalık progresyonu her hastada farklıdır, fakat çoğunlukla hastalar günlük rutin aktivitelerini yerine getiremezler ve özel bir bakıma ihtiyaç duyarlar. Hastalığın toplum ve bakıcılar üzerindeki yüksek ekonomik, sosyal ve psikolojik etkileri nedeniyle, önleyici yöntemler önem kazanmıştır. Ancak bu yöntemlerden görülen fayda hakkında yeterli kanıt yoktur. Bir çalışmada, erken evredeki bazı Alzheimer hastaları için sadece serotonin geri alım inhibitörleri önerilmektedir. Bu nedenle, erken tanı çok önemlidir (109).

Günümüzde, Alzheimer hastalığında santral sinir sisteminin en fazla etkilenen bölümünün neokorteksteki piramidal nöronlar olduğu kabul edilmektedir. AH tanısı konulduğunda, zaten neokortekste geridönüşü olmayan bir tutulum oluşmuş olduğu gözlenir. Neokortikal ve hipokampal tutulum hafıza, konuşma, karar verme kaybı ve soyut düşünme kaybı gibi kognitif problemler oluşturur. Çoğu zaman, AH tanısı depresyon, anksiyete, uyku ve iştah dengesizliği gibi uyarıcı belirtiler göz önünde bulundurulmadan bu semptomlara odaklıdır. Kognitif olmayan bu semptomlar hafif kognitif bozukluğun parçaları olabilirler. Güncel

literatüre göre, hafif kognitif bozukluklu hastaların % 12-15'inde bir yıl içinde AH gelişir. Kognitif olmayan semptomların serotonerjik nukleus dejenerasyonu ve beyin sapı tutulumuna bağlı serotonin seviyesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülür (7). Beyin sapında, serotonerjik nöronların % 80'i raphe nukleusun dorsal bölümüne lokalizedir. Erken evrelerde, dorsal raphe nukleustaki serotonerjik nöronlarda patolojik değişiklikler gözlenebilir (109–110). Rüb'ün çalışmasına göre, patoloji progresyon ile paralel olarak dorsal raphe nukleustan entorhinal korteks, hipokampus, amigdala, orbitofrontal ve prefrontal korteks, posterior asosiyasyonlu kortikal bölgeler ve son olarak primer sensoriyel ve motor kortikal alanlara yayılır (109). Erken tanının önemli olması nedeniyle, literatürde yüksek maliyetli ve her merkezde bulunmayan çeşitli değerlendirme metotları önerilmiştir.

VEMP ile ilgili çalışmalar literatürde son zamanlarda hızlıca artmış ve testin tanısal açıdan değeri hakkında hatırı sayılır derecede sonuçlar birikmiştir. Literatürde belirli hastalıklar için veriler bulunmaktadır. Bunlar; superior kanal dehisens sendromu, vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonel vertigo, merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozuklukları. Test halen akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal Dehisens Sendromu gibi bazı klinik patolojik durumlarda ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır (66,67,69,71,73,74,78).

VEMP, MS ve Parkinson hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklarda değerlendirmenin bir bölümü olarak kullanılmak üzere önerilen bir tekniktir. Sakkulokolik refleks yolu sakkuladan başlar ve inferior vestibüler sinir, lateral vestibüler nukleus, medial ve lateral vestibulospinal traktus, aksesuar nukleus, aksesuar sinir ve sternokleidomastoid kası içine alır (8,9). VEMP testi sakkulokolik refleks arkının klinik bir göstergesidir (102). Anormal VEMP bu yapılarıdaki herhangi bir anormalliğe bağlı olarak ortaya çıkar. VEMP testi otolit organlardan sakkula ve makulanın, inferior vestibular sinir ve merkezi bağlantılarının sağlam ve işlevsel olarak normal olduğunu gösterir. Bu yol VEMP' in oluştuğu yol olarak bilinmektedir (59,69). Lateral vestibüler nukleus, medial ve lateral vestibulospinal traktus ve aksesuar nukleus beyin sapına lokalizedir. Bu nedenle, beyin sapındaki, nukleus veya serotonin seviyelerindeki herhangi bir patoloji VEMP sonuçlarını değiştirebilir. Anatomik olarak, sakkulokolik refleks yolu serotonerjik nukleusu

kapsamaz fakat AH'de azalmış serotonin seviyesi sakkulokolik refleks arkını etkileyebilir ve klinik olarak anormal VEMP yanıtı elde edilir. Vasküler demanslarda iskemiye bağlı nöronal iletide aksama meydana gelir ve bu da refleks yolağını etkiler.

VEMP amplitüdüleri kas gerilmesinden, elektrod iletisinden, elektrod lokalizasyonundan ve impuls yoğunluğundan etkilenebilir. Çalışmamızda, kas aktivasyonu EMG kaydı ile takip edildi ve sabit seviyede tutuldu (50-200 μ v). Hiçbir hastada boyun hareketlerinde kısıtlılık yoktu. Tüm kayıtlar aynı klinisyen tarafından yapıldı. Literatürde, bazı yazarlar yaşın VEMP amplitüdünü etkilediğine işaret etmişlerdir ancak yaş faktörünün VEMP yanıtı üzerindeki etkisi tartışmalıdır (8). Kontrol grubunda, 60 yaş üzeri vakaların VEMP amplitüdüleri diğerlerinden daha düşük değildi. Bu nedenle, biz yaşın VEMP yanıtını etkileyen bir faktör olmadığını düşündük.

AH'nin erken evrelerinde beyin sapındaki serotonerjik sistemin etkilenmesi beklendiği için, VEMP yanıtının etkilendiği ve erken tanı için ipucu sağlayabileceği düşünülmüştür. Vasküler demansta iskemiye bağlı nöronal ileti zayıflaması sakkulokolik refleks yolağı kullanılarak erken teşhis edilebilir.

Bu çalışmada VEMP farklı evrelerdeki Alzheimer ve vasküler demans hastalarına yapıldı. VEMP yanıtları tüm hastalarda değişmişti, hatta erken evre hastalarda bile. P13 latansının uzaması ve amplitüdün düşmesi erken evre hastalarda beyin sapı tutulumunun başladığına işaret edebilir. Ayrıca ileri evre hastalarda VEMP yanıtı alınamadı. VEMP yanıtının olmaması tüm beyin sapında tutulum olduğuna, patolojinin kortekse yayıldığına işaret eder.

Pollak ve ark 54 Parkinson hastasında VEMP çalışması yapmışlardır. Yazarlar hastaların % 7.4'ünde bilateral, % 37'sinde unilateral olarak VEMP yanıtının alınamadığını bulmuşlardır. Ek olarak, yazarlar anormal VEMP yanıtı oranının depresyonlu Parkinson hastalarında serotoninin sakkuloservikal yollar üzerindeki etkisi nedeniyle daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (8). Halberstadt'ın yaptığı deneysel bir çalışma dorsal raphe nukleustan alınan serotonerjik sinyallerin vestibüler nukleus nöronları üzerindeki etkisini bulmuştur (111). Bizim fikrimize göre, aynı etki AH'de de gözlenebilir.

Pollak ve ark.ları P13 latensi uzamasının santral sinir sistemi hastalıklarında amplitüdden daha spesifik olduğunu belirtmiş; ancak Çiçekli ve ark.larının Parkinson hastalarında yaptığı çalışmada, hasta grubunda amplitüd değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ve amplitüd düşüklüğünün daha spesifik bir parametre olduğu savunulmuştur (8,103). Biz yaptığımız çalışma neticesinde VEMP dalga parametrelerinin tümünün ayırıcı tanıda önemli olduğunu düşünüyoruz.

Multiple Skleroz hastalığı ile ilgili de yapılmış birçok VEMP çalışması mevcuttur. Yapılan çalışmalarda multipl skleroz hastalarında P13-N23 dalgaları kaydedilmekle birlikte latanslarda gecikme ve amplitüdüde değişimler gözlenmiştir (9,61,62,65,68,75,104). Bu durumu araştırmacılar vestibülospinal liflerdeki iletim zayıflamasına bağlamışlardır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre Versino ve ark.ları VEMP incelemesinin beyin sapı disfonksiyonlarında, özellikle MS'li hastalarda ölçüm aracı olarak kullanılabilmesini savunmuşlardır (9). MS hastalarında yapılan çalışmalarda, P13 latans uzaması ve amplitüd düşüklüğünün demyelinizan plaklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9,65).

Patko ve ark.ları MS'li hastalarda yaptıkları çalışmada VEMP anormalliklerinin beyinsapında demiyelinizan lezyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve hastalık süresi ile de zayıf bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Araştırmacılar MS hastalarındaki anormalliğin belirlenmesinde VEMP'in duyarlılığının relatif olarak düşük olmasına rağmen, santral vestibüler yollardaki disfonksiyonu saptayabilen tek elektrofizyolojik metot olduğunu kanıtlamışlardır (75).

Aidar ve Suzuki MS hastalarında yaptıkları VEMP çalışmasında, P13 latans uzaması ve amplitüd düşüklüğü bulmuşlar, VEMP'in MS vakalarında vestibülospinal yolun değerlendirilmesi için iyi bir yardımcı tanısal metot olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (62).

Alpini ve ark.ları yaptıkları çalışmada kesin MS'li ve yeni başlangıçlı hastaların VEMP sonuçlarını karşılaştırmışlar, vestibülospinal reflekslerin latanslarının MS'te hastalığın farklı evrelerinde belirgin şekilde gecikebildiğini,

oysa ki vestibülospinal tutulumun kesin vakalarda daha sık görüldüğünü saptamışlardır (104).

Hem Parkinson hem de MS aynı Alzheimer hastalığı gibi beyin sapı yollarının etkilendiği nörodejeneratif hastalıklardır. Çeşitli çalışmalar anormal VEMP yanıtının sadece periferik vestibüler sistem tutulumuna değil aynı zamanda beyin sapı tutulumuna bağlı olduğunu önermiştir.

VEMP testinin araştırıldığı bir başka grup vertebrobaziller vasküler patolojisi olan olgulardır. Pollak ve ark.ları iskemik serebellar lezyon ve alt beyin sapı iskemik lezyonlarında latans ve amplitüd değerlerinin kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediklerini bulmuşlardır (105).

Pollak ve ark.larının çalışmasının aksine Wallenberg sendromlu bir hasta grubunda 4 olgudan ikisinde VEMP'lerin kaybolduğu ikisinde ise varlıklarını sürdürdükleri saptanırken, bir başka grupta ise beyin sapında infarkt veya hemoraji bulunan 7 olgudan 3'ünde VEMP'lerin bilateral, iki tanesinde ise unilateral olarak kaybolduğu gösterilmiştir (106,107). Bizde çalışmamızda vasküler demanslı hastalarda P13 latansında uzama ve amplitüd değerlerinde belirgin düşüş gözledik. Otuzdört vasküler demanslı hastamızın 9'unda unilateral VEMP yanıtı kaybolmuşken, 1 hastada bilateral VEMP yanıtı kaybolmuştu. İskemi sonrası gözlenen demansın patofizyolojisi henüz kesin değildir; ancak VEMP testi sonuçlarımıza göre beyin sapındaki nöronal iletinin etkilendiği aşıkardır.

Erbek ve ark.ları beyin sapı tutulumu olan Behçet hastalarını sağlıklı kontrollerle kıyasladıkları VEMP çalışmasında P13 ve N23 latanslarını kontrollerdekinden daha uzun saptamışlar, P13 değerleri ile yaş, hastalık süresi veya hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptamamışlardır. Araştırmacılar beyin sapı tutulumlu Behçet hastalığı ve gecikmiş VEMP yanıtları arasında bir ilişki olduğunu önermişler (108).

Literatürde, Alzheimer hastalarında VEMP testinin yapıldığı sadece bir çalışma mevcuttur. Birdane ve ark.larının yaptığı bu pilot çalışmada hastaların P13 latansı sağda ve solda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış, N23 latansı da sağda ve solda kontrol grubuna göre uzamış, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Hastaların amplitüd değerleri de

sağda ve solda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (102).

Bizim çalışmamızda Alzheimer ve vasküler demans hastalarının P13 latansı sağda ve solda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p:0,021, p:0,001) derecede uzamıştı. Hastaların N23 latansı da sağda ve solda kontrol grubuna göre uzamıştı, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Sırası ile p:0,081, p:0,628) Hastaların amplitüdüleri sağda ve solda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p:0,004, p: 0,009) derecede azalmıştı. Sonuçlarımız Birdane ve ark.nın yaptığı çalışmayla benzer olarak bulundu.

Birdane ve ark.larının yaptığı çalışmada hafif kognitif bozukluklu 10 hastanın 8'inde bilateral, 2'sinde unilateral VEMP yanıtı alınmış. Hafif-orta evre Alzheimer demanslı 10 hastanın 6'sında bilateral, 4'ünde unilateral VEMP yanıtı alınmış, orta-ağır evre Alzheimer demanslı 10 hastanın ise 4'ünde bilateral, 2'sinde unilateral VEMP yanıtı alınmış, 4 hastada ise bilateral VEMP yanıtı alınamamış (102).

Bizim çalışmamızda hafif evredeki 26 Alzheimer hastasının 15'inde bilateral, 9'unda unilateral VEMP yanıtı alınırken, 2 hastada bilateral VEMP yanıtı alınamadı. Orta evredeki 19 Alzheimer hastasının 13'ünde bilateral, 3'ünde unilateral VEMP yanıtı alınırken, 3 hastada bilateral VEMP yanıtı alınmadı. Orta-ağır evredeki 21 Alzheimer hastasının 10'unda bilateral, 7'sinde unilateral VEMP yanıtı alınırken, 4 hastada bilateral VEMP yanıtı alınamadı. Hafif evredeki 22 vasküler demans hastasının 15'inde bilateral, 7'sinde unilateral VEMP yanıtı alındı. Orta evredeki 10 vasküler demans hastanın 8'inde bilateral, 1'inde unilateral VEMP yanıtı alınırken, 1 hastada bilateral VEMP yanıtı alınamadı. Orta-ağır evredeki 2 vasküler demans hastasının 1'inde bilateral, 1'inde unilateral VEMP yanıtı alındı. Bizde Birdane ve ark.larının yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar bulduk.

Alzheimer hastalarının VEMP sonuçları evrelere (hafif, orta, orta-ağır) göre kıyaslandığında sadece sağ P13 latansında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu. Buna göre hafif ile orta-ağır, orta ile orta-ağır evrelerinin sağ P13 latansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (sırası ile p<0,01, p:0,017) bulunurken, hafif ile orta evre farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,43). Sağ P13

latansı evre arttıkça uzamakta idi. Vasküler demans hastalarının VEMP sonuçları evrelere (hafif, orta, orta-ağır) göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) Evreler arasında anlamlı fark olmaması hasta seçimimizle ilgili olabilir. Biz çalışmamıza VEMP testine uyum sağlayamayan, nörokognitif testlere koopere olamayan, afazik ve çok ileri evredeki hastaları almadık.

Hafif evre AH ile hafif evre VaD hastalarının VEMP sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak her iki grup hasta arasında VEMP sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Orta evre AH ve orta evre VaD hastalarının VEMP sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak her iki grup hasta arasında VEMP sonuçları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ağır evre VaD hastası az sayıda olduğu için AH ve VaD hastaları ağır evrede VEMP sonuçları açısından birbirleriyle istatistiksel olarak kıyaslanamadı.

Biz hafif ve orta evredeki hastalarda Alzheimer ya da vasküler demans ayırımı olmaksızın benzer bulgular elde ettik. Bu da bize VEMP testinin hasta ve kontrol grubunu birbirinden ayırmada yeterliyken, hastalık gruplarını birbirinden ayırmada yetersiz olduğunu düşündürdü. VEMP testinin frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans gibi diğer taupati ve sinükleopatilerde çalışılması da uygundur.

AH ve VaD hastalarının VEMP sonuçları Blessed demans skalası yetenek kaybı, Enstrümental Günlük yaşam Aktivitesi, Kısa Mental Durum Testi (SMMT), Praksi, Kelime Listesi Belleği, Boston Adlandırma, Kelime Listesi Hatırlama, Kelime Listesi Tanıma, Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB), Klinik Evrelendirme Ölçeği testleri (CDR) ve APO E ile karşılaştırıldı. Yapılan nörokognitif testlerin bir kısmıyla VEMP sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptarken, bir kısmı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. APO E sonuçları ile VEMP sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptamadık. Biz bu durumun hastaların bir kulağında gecikmiş te olsa yanıt alınırken, diğer kulakta hiç yanıt alınmaması ya da iki taraflı yanıt alınmamasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Birdane ve ark.larının yaptığı çalışmada VEMP testinin demanslı hastalarda erken tanıda kullanılabileceği savunulmuştur. Çalışmada hafif kognitif hasarlı 10 hastanın 18 kulağında anormal VEMP yanıtları olduğu bulunmuştur. Ayrıca, 2 hastanın sadece bir tarafta VEMP yanıtı verdiği bulunmuştur. Biz de daha büyük bir hasta popülasyonu ile yaptığımız çalışmamızda benzer bulgular elde ettik. Hafif evredeki 48 hastanın 16'sında sadece tek taraflı VEMP yanıtı alınırken, 2 hastadan hiç yanıt alınmadı. Hastaların VEMP yanıtları kontrol grubuyla kıyaslandığında latanslar uzun, amplitüdü düşük bulundu. Erken evrede VEMP yanıtının olmaması veya anormal olmasının Alzheimer hastalığının başlangıcında beyinsapı tutulumu olduğunun erken bir bulgusu olabileceği düşünülmektedir. Literatürde Alzheimer hastalığının beyinsapında başladığını destekleyen birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmalar ve VEMP sonuçlarımız birbirini desteklemektedir. Henüz kognitif semptomlar ortaya çıkmadan beyin sapını etkileyen serotonin düşüklüğü meydana gelir ve bu da nöronal iletide yavaşlamaya neden olarak VEMP testinde bozukluk meydana getirir. Bu nedenle, biz VEMP testinin kognitif semptomları olmayan veya hafif kognitif hasarı olan tüm hastalara uygulanabileceğini öneriyoruz. Neokortekste nöronal denejerasyon oluşmadan önce serotonin reseptör mediyatörleri veya yeni tedavi yöntemleri kullanılarak hafif kognitif bozukluğun Alzheimer hastalığına progrese olması durdurulabilir veya geciktirilebilir. Yine erken evrelerde tespit edilen hastalara tedavinin erken dönemde başlanması ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilir.

Bu çalışma 100 kişilik bir hasta grubuyla yapılmıştır ve sonuçların daha geniş seriler ile desteklenmesi gerekmektedir. Eğer bizim fikrimiz desteklenirse, VEMP testi demanslı hastaların değerlendirilmesi için kullanılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada biz Alzheimer ve vasküler demans hastalarında VEMP testinin erken ve ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya farklı evrelerde 66'sı Alzheimer demans, 34'ü vasküler demans olmak üzere toplam 100 hasta ve kontrol grubu olarak da 23 sağlıklı gönüllü aldık.

Her iki tipteki demans hastalarının ve kontrol grubunun VEMP yanıtları birbirleriyle kıyaslandı. Demans hastalarının ortalama P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha uzun bulundu. Ortalama yanıt amplitüdü de istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük bulundu. Hastaların N23 latansı kontrol grubundan daha uzundu, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Demansın hasta yakınları ve bakıcılar üzerindeki yüksek ekonomik, sosyal ve psikolojik etkileri nedeniyle önleyici yöntemler ve erken tanı çok önemlidir. Erken tanının önemli olması nedeniyle, literatürde yüksek maliyetli ve her merkezde bulunmayan çeşitli değerlendirme metotları önerilmiştir. Günümüzde kullanılan tanı yöntemleri sadece geri dönüşü olmayan hasar oluşuktan sonra nöronal dejenerasyonu saptayabilmektedir.

VEMP sakkulokolik refleksi kullanır ve uzun yıllardır vestibüler sistem hastalıklarını saptamak için nöro-otoloji alanında kullanılmıştır. Sakkulokolik refleksin nöral yolu beyinsapına geçtiği için, bu refleks beyinsapını tutan hastalıklar hakkında bilgi sağlayabilir. Alzheimer hastalığının önce beyinsapının alt yapılarında başladığı, daha sonra neokortekse yayıldığı düşünülürse sakkulokolik refleks yolağının etkilendiği anlaşılır. Vasküler demanslarda iskemiye bağlı nöronal iletide aksama meydana gelir ve bu da refleks yolağını etkiler.

VEMP testi ucuz, güvenilir, kullanımını kolay, hekimler ve hastalar tarafından tolere edilebilen, non invaziv bir testtir. VEMP testi demansın erken tanısı için yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Arslantas D, Ozbabalik D, Metintas S et al. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci.*2009;16(11):1455–1459.
2. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, 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.s.367-417.
3. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review, *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011Oct;26(10):991-9.
4. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med.* 2012 Jan;53(1):59-71.
5. Ferreira LK, Busatto GF. Neuroimaging in Alzheimer's disease: current role in clinical practice and potential future applications. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66 Suppl 1:19-24.
6. Toney LK, McCue TJ, Minoshima S, et al. Nuclear medicine imaging in dementia: a practical overview for hospitalists. *Hosp Pract (Minneap).* 2011 Aug;39(3):149-60.
7. Simic G, Stanic G, Mladinov M, et al. Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathol Appl Neurobiol.*2009;35(6):532–554.
8. Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, et al. Vestibulo cervical reflexes in idiopathic Parkinson disease *Neurophysiol Clin.*2009;39(4–5):235–240.
9. Versino M, Colnaghi S, Callieco R, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1464-1469.
10. Heide G, Luft B, Franke J, et al. Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol.*2010; 121(7):1102–1108.
11. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri, El Kitabı. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Abay. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul;1999.s.31-35.
12. Tanrıdağ O. Alzheimer hastalığı: yüzyıllık öykü. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1999; 36(2): 61-69.

13. Blennow K, Leon M.J, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet*; 2006.p.368: 387-403.
14. Feri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117.
15. Mott RT, Hulette CM. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15:755-7.
16. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. Canla DB(Ed): *Nörodejeneratif Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1994;585-613.
17. Nathelie P, Jean-Noel O. Processing of amiloid precursor protein and amiloid neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res.*2007;1161:116-123.
18. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, et al. Current Concepts in Alzheimer's disease: A Multidiciplinary Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009;24(32).
19. El-Agnaf OM, Mahil DS, Patel BP, et al. Oligomerization and toxicity of beta-amiloid 42 implicated in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 273:1003-1007.
20. Blomqvist ME, Chalmers K, Andreasen N, et al. Sequence variants of IDE are associated with the extent of beta-amiloid deposition in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging.* 2005;26:795-802.
21. Carson JA, Turner AJ. Beta amiloid catabolism:roles for neprilysin(NEP) and other metallopeptidases? *J Neurochem.*2002; 81:1-8.
22. Brion JP. The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Acta neurol Belg.*1998; 98:165-174.
23. Sorrentino G, Bonavita V. Neurodegeneration and Alzheimer's disease:the lesson from taupathies. *Neurol Sci.* 2007; 28:63-71.
24. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5:347-360.
25. Jendroska K, Poewe W, Daniel SE, et al. Ischemic stres induces deposition of amiloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90: 461-66.

26. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004; 29:1257-1266.
27. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol*, 1981; 10: 122-126.
28. Gomez T, Spires T, De Calignon A. Neuropathology of Alzheimer's disease. In: Duyckaerts C, Litvan I(eds). *Handbook of Clinical Neurology. Vol.89. Dementia*. Elsevier. BV.All rights reserved; 2008.p.234-243.
29. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:677– 85.
30. Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri DergisiPsikiyatri. 2005;1(29):3-16.
31. White L, Petrovitch H, Ross W. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: the Honolulu-Asi Aging Study. *JAMA* 1996;276:955–960.
32. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ et al.Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology*. 1996;46(6):1592–6.
33. Hubbard BM, Fenton GW, Anderson JM. A quantitative histological study of early clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1990;16(2):111–21.
34. Katzman R, Terry R, DeTeresa R,et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques *Ann Neurol*. 1988;23(2):138–44.
35. Cruts M, Van Duijn C. M, Backhovens H,et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a populationbased study of presenile Alzheimer disease, *Hum Mol Genet* 7. 1998:43- 51.
36. McKeel DW Jr, Morris JC, Storandt M et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*.1984;41(4):469–78.

37. Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12: 189–198.
38. Terry RD, Katzman R, 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.
39. Tyas SL. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. *Alcohol Res Health*. 2001;25(4): 299–306.
40. Teri L, Hughes JP, Larson EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontology* 1990;45:58–63.
41. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44.
42. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D et al. Levels of Amyloid Beta-42, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Neurochem Res*. 2012; 37(7):1554-9. Epub 2012 Mar 22.
43. Lister-James J, Pontecorvo MJ, Clark C, et al. Florbetapir f-18: a histopathologically validated Beta-amyloid positron emission tomography imaging agent. *Semin Nucl Med*. 2011 Jul;41(4):300-4.
44. Kocabıyık N. Alzheimer hastalarında klinik evrelerine göre serum lipid seviyelerinin değerlendirilmesi. Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi 2008.
45. Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* 1992;340:645-648.
46. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1995;14:240-257.
47. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct Dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*; 1974.p.207-210.

48. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, et al. Predictors of onset and occurrence of dementia after hospitalized cerebral infarctions in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-634.
49. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31:1494-1501.
50. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000;54:1124-1131.
51. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Dementia after ischemic stroke: a population based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996;46:154-159.
52. Shui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* 1992;42:473-480.
53. 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.
54. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders: Vascular Dementia*. 3rd ed. Ed by Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Printed in the United States of America, Butterworth-Heinemann 2000;70:1721-1729.
55. Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebro-vasc Dis* 1993; 3:3-23.
56. Merchant SN, Velazquez-Villasenor L, Tsuji K, et al. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;181:3-13.
57. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* 11th Ed. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunders Company. Çev Ed: Gökhan N, Çavuşoğlu H. 2006, 471- 482.
58. Welgampola MS. Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:29-35.
59. Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1971-1979.

60. Alpini D, Pugnetti L, Caputo D et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: clinical and imaging correlations. *Mult Scler* 2004;10:316-321.
61. Alpini D, Pugnetti L, Caputo D, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: a comparison between onset and definite cases. *Int Tinnitus J* 2005;11:48-51.
62. Aidar RC, Suzuki FA. Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:48-54.
63. Bandini F, Beronio A, Ghiglione E, et al. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:617-621.
64. Picciotti PM, Fiorita A, Di NW, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:29-33.
65. Sartucci F, Logi F. Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Res Bull* 2002;59:59-63.
66. Takeichi N, Sakamoto T, Fukuda S, et al. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with acoustic neuromas. *Auris Nasus Larynx* 2001;28 Suppl:S39-S41.
67. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992;42:1635-1636.
68. Versino M, Ranza L, Colnaghi S, et al. The N3 potential compared to sound and galvanic vestibular evoked myogenic potential in healthy subjects and in multiple sclerosis patients. *J Vestib Res* 2007;17:39-46.
69. Zhou G, Cox LC. Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview. *Am J Audiol* 2004;13:135-143.
70. Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM. The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol* 2003;14:500-509.
71. Hain TC. Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Testing. 2004; www.tchain.com/otoneurology/testing/vemp.html

72. Zileli T, Baysal A. Klinik nöroanatomi ve nörofizyoloji. Ankara:Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 1985.
73. Hong SM, Park DC, Yeo SG, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo involving each semicircular canal. *Am J Otolaryngol* 2008;29:184-187.
74. Ochi K, Ohashi T, Watanabe S. Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery. *J Laryngol Otol* 2003;117:104-108.
75. Patko T, Simo M, Aranyi Z. Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:193-198.
76. Tang Y, Lopez I, Baloh RW. Age-related change of the neuronal number in the human medial vestibular nucleus: a stereological investigation. *J Vestib Res* 2001;11:357-363.
77. Su HC, Huang TW, Young YH, et al. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 2004;25:977-980.
78. Wang SJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. *Hear Res* 2003;185:43-48.
79. Young YH, Kuo SW. Side-difference of vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects. *Hear Res* 2004;198:93-98.
80. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised manual. New York Psychological Corporation; 1987.
81. LaBarge E, Edwards D, Knesevich JW. Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain Lang* 1986;27(2): 380-4.
82. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal American Geriatrics Society* 1989;37(8): 725-9.
83. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11): 1621-6.
84. Thal LJ, Grundman M, Golden R. Alzheimer's disease: a correlational analysis of the Blessed Information-Memory-Concentration Test and the Mini-Mental State Examination. *Neurology* 1986;36(2): 262-4.

85. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9: 179-186.
86. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal Psychiatry* 1982;140: 566-572.
87. Murakami K, Shimizu M, Yamada N. Apolipoprotein E polymorphism is associated with plasma cholesterol response in a 7-day hospitalization study for metabolic and dietary control in NIDDM. *Diabetes Care*. 1993 Apr;16(4):564-9
88. Eto M, Watanabe K, Chonan N. Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atherosclerosis*. 1988 Aug;72(2-3):123-8
89. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993 Aug 13;261(5123):921-3
90. Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 May-Jun;10(3):199-209. Erratum in: *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Jul-Aug;11(4):238
91. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995 Jun;45(6):1092-6.
92. Luthra K, Tripathi M, Grover R. Apolipoprotein E gene polymorphism in Indian patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(3):132-5. Epub 2004 Jan 20
93. Graff-Radford NR, Gren RC, Go RC. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Arch Neurol*. 2002 Apr;59(4):594- 600.
94. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ*. 2004 Oct 12;171(8):863-7.
95. Mayeux R, Stern Y, Ottman R. The apolipoprotein epsilon 4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 752-54.

96. Saunders AM, Roses AD. Apolipoprotein E4 allele frequency, ischemic cerebrovascular disease, and Alzheimer's disease. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1416-7.
97. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 1998 Jul;55(7):964-8
98. Drachman DA. If we long enough, will we all be demented? *Neurology* 1994; 44: 1563-1565.
99. Alzheimer's Association 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 6(2):158–194
100. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980–1990 studies *Ann Neurol* 1991; 30:817–24.
101. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1989; 20:850–2.
102. Birdane L, Incesulu A, Gurbuz M, Ozbabalık D (2011) Sacculocolic reflex in patients with dementia: is it possible to use it for early diagnosis?. *Neurol Science* 2012; 33(1):17-21. Epub 2011 May 11.
103. Çiçekli E, Titiz A, Müjdeci B, Bilen Ş, Titiz A, Öztekin N, Ak F. Parkinson hastalarında Vemp yanıtları. Ulusal Nöroloji Kongresi Antalya 2011.
104. Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M, et al. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:276-277.
105. Pollak L, Kushnir M, Stryjer R. Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower-brainstem stroke. *Neurophysiol Clin* 2006; 36:227–233.
106. Chen CH, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in brainstem stroke. *Laryngoscope* 2003;113:990–993.
107. Itoh A, Kim YS, Yoshioka K, et al. Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Otolaryngol* 2001;545:116–119.

108. Erbek S, Erbek S. S, Yilmaz S, Yücel E, Özlüoğlu L. Vestibular evoked myogenic potentials in Behcet's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(11):1315-20
109. Rub U, Del Tredici K, Schultz C, et al. The evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology in the human raphe nuclei. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26(6):553–567
110. Kovacs GG, Klöppel S, Fischer I, et al. Budka H Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport* 2003; 20(14):73–76.
111. Halberstadt AL, Balaban CD. Selective anterograde tracing of the individual serotonergic and nonserotonergic components of the dorsal raphe nucleus projection to the vestibular nuclei. *Neuroscience* 2007; 147(1):207–223.

