

**T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE KOGNİTİF DURUM
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. ZEYNEP TÜFEKÇİOĞLU

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL, 2012

**T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE KOGNİTİF DURUM
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. ZEYNEP TÜFEKÇİOĞLU

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. ÖZLEM GÜNGÖR TUNÇER**

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2012

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

ZEYNEP TÜFEKÇİOĞLU

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. DEMANS SENDROMU	5
4.1.1. Demans Sınıflandırılması	6
4.1.2. Demans Sendromunun Ayırıcı Tanısı	11
4.1.3. Epidemiyoloji	11
4.1.4. Mental Durum Muayenesi	12
4.1.4.1. Yatak Başı Testleri	12
4.1.4.2. Tarama Testleri	13
4.1.4.2.1. Standardize Mini Mental Test (MMSE)	13
4.1.4.2.2. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA)	14
4.1.5. Alzheimer Hastalığı	14
4.1.5.1 Tanı Kriterleri	15
4.1.5.2. Alzheimer Hastalığının Pre-Demans Evreleri: Normal Yaşlanma-Yaşla İlintili Unutkanlık-Hafif Kognitif Bozukluk-Demans Devamlılığı	18
4.1.5.3. Alzheimer Tipi Demansın Evreleri	23
4.1.5.4. Nöropatoloji	25

4.1.6. Vasküler Kognitif Bozukluk-Vasküler Demans	26
4.2. VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE KOGNİTİF BOZUKLUK	33
4.2.1. Apolipoprotein E (Apo E) Genotipi	36
4.2.2. Hipertansiyon	37
4.2.3. Hiperlipidemi	41
4.2.4. Diabetes Mellitus	46
4.2.5. Sigara Kullanımı	50
4.2.6. Alkol Kullanımı	51
4.2.7. Fiziksel Aktivite	51
4.2.8. Obesite	52
4.3. VASKÜLER RİSK SKORLARI VE KOGNİTİF BOZUKLUK	53
4.4. AH-VCI İÇİN DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ	56
4.4.1. Yaş	56
4.4.2. Cinsiyet	56
4.4.3. Eğitim Düzeyi	57
4.4.4. Genetik	57
4.4.5. Depresyon	58
5. MATERYAL VE YÖNTEM	59
5.1. MATERYAL	59
5.2. POLİKLİNİK İŞLEYİŞİ	59
5.2.1. Poliklinik Başvurusu	59
5.2.2. Vasküler Risk Faktörleri Değerlendirmesi	59
5.2.3. Nöropsikolojik Değerlendirme	60
5.2.4. Uzman Doktor Değerlendirmesi	61
5.3. METOD	62
5.3.1. Temel Vasküler Risk Faktörleri açısından kohortun değerlendirilmesi	62
5.3.1.1 Sigara Kullanımı	62

5.3.1.2 Alkol Kullanımı	63
5.3.1.3 Sedanter Yaşam	63
5.3.1.4. Obesite/kilo fazlası	64
5.3.1.5. Hipertansiyon	64
5.3.1.6. Hiperlipidemi	64
5.3.1.7. Diabetes Mellitus	64
5.3.2. Global Vasküler Risk Faktörleri ve Hedef Değerleri	65
5.3.2.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Hipertansiyon	65
5.3.2.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Hiperlipidemi	67
5.3.2.3. Diabetes Mellitus	69
5.3.3. Global Vasküler Risk Faktörü Sayısı ve Yüğü	69
5.3.4. Global Vasküler Risk Faktörleri Tedavi Oranı	70
5.3.5. Global Kardiyovasküler Hastalık Risk Tahmin Cetvelleri ve Skor Dağılımı	70
5.3.6. Kognitif Bozukluk Tanımı	71
5.3.7. Kognitif Bozuklukla İlişki Olabilecek Diğer Risk Faktörleri	71
5.3.7.1. Yaş	72
5.3.7.2. Cinsiyet	72
5.3.7.3. Eğitim Süresi	72
5.3.7.4. Antihipertansif Tedavi Kullanımı	72
5.3.7.5. Antihiperlipidemik Tedavi Kullanımı	72
5.3.7.6. Antidiyabetik Tedavi/insulin Kullanımı	72
5.3.7.7. Depresyon Durumu	73
5.3.7.8. Ailede Demans Öyküsü	73
5.3.8. Global Kardiyovasküler Risk Skoru ile Kognitif Bozukluk Arasındaki İlişki	73
5.4. İSTATİSTİK ANALİZLERİ	74
5.4.1. Framingham Risk Skoru' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	75

5.4.2. Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skoru' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	76
5.4.3. Joint British Societies Risk Skalası Skoru' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	77
6. BULGULAR	79
6.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	79
6.2. TEMEL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ	81
6.3. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ	84
6.4. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ SAYISI VE YÜKÜ	85
6.5. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ TEDAVİ ORANI.....	86
6.6. GLOBAL KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSK TAHMİN CETVELLERİ VE SKOR DAĞILIMI	87
6.7. KOGNİTİF DURUM DAĞILIMI	89
6.8. KOGNİTİF BOZUKLUKLA İLİŞKİLİ OLABİLECEK DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI	89
6.9. GLOBAL KARDİOVASKÜLER RİSK SKORLARI İLE KOGNİTİF BOZUKLUK ARASINDAKİ İLİŞKİ	90
6.9.1. Framingham Risk Skoru' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	90
6.9.2. Modifiye Framingham İnme Risk Profili' nde %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	96
6.9.3. Joint British Societies Risk Skalası' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli	98
7. TARTIŞMA	102
8. SONUÇ	111
9. TEŞEKKÜR	112
10. KAYNAKLAR	114

11. EKLER	149
EK-1 FRAMINGHAM RİSK SKORU.....	149
EK-2 MODİFİYE FRAMINGHAM İNME RİSK PROFİLİ	150
EK-3 JOINT BRITISH SOCIETIES RİSK SKALASI	152
EK-4 MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (MoCA)	153

SİMGE VE KISALTMALAR

AAMI: “*Age Associated Memory Impairment*” Yaşla İlintili Bellek Bozukluğu

AACD: “*Age Associated Cognitive Disorder*” Yaşla İlintili Kognitif Hastalık

AH: Alzheimer Hastalığı

AHA: “*American Heart Association*” Amerikan Kalp Birliği

AP: Amiloid Plak

APO E-4: Apolipoprotein E-4

APP: “*Amiloid Precursor Protein*” Amiloid Öncül Proteini

ASA: “*American Stroke Association*” Amerikan İnme Birliği

ATP III: “*Adult Treatment Panel III*” Erişkin Kolesterol Tedavi Paneli

BKI: Beden Kitle İndeksi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CADASIL: “*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*” Serebral Otozomal Dominant Arteriopati ile Subkortikal İnfarkt ve Lökensefalopati

CIND: “*Cognitive Impairment no Dementia*” Demans Olmayan Kognitif Bozukluk

CS: “*Cognitive Status*” Kognitif Durum

CSN: “*Canadian Stroke Network*”

DAT: “*Dementia of Alzheimer Type*” Alzheimer Tipi Demans

DM: Diabetes Mellitus

DRPLA: Dentatorubral-pallidolusian atrofi

DSM: “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistikî El Kitabı

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: “*European Society of Cardiology*” Avrupa Kardiyoloji Derneği

ESH: “*European Society of Hypertension*” Avrupa Hipertansiyon Derneği

FDG-PET: İşaretli Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FRS: “*Framingham Risk Score*” Framingham Risk Skoru

FSRP: “*Modified Framingham Stroke Risk Profile*” Modifiye Framingham İnme Risk Profili

FTD: Frontotemporal Demans

GA: Güven Aralığı

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri

HDL: “*High Density Lipoprotein*” Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ICD: “*International Classification of Diseases*” Uluslar arası Hastalık Sınıflandırması

IFA: İşlevsel Faaliyetler Anketi

IQR: “*Interquartile Range*” Dörde Bölenler Aralığı

JBSRS: “*Joint British Risk Scale*” Joint British Societies Risk Skalası

LCD: Lewy Cisimcikli Demans

LDL: “*Low Density Lipoprotein*” Düşük Dansiteli Lipoprotein

MCD: “*Mild Cognitive Disorder*” Hafif Bilişsel Hastalık

MCI: “*Mild Cognitive Impairment*” Hafif Bilişsel Bozukluk

MELAS: Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, strok

MERRF: “*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*” Kırmızı Fiberlerle İlişkili Miyoklonik Epilepsi

MID: Multiinfarkt Demans

MMSE: “*Standardized Mini Mental State Examination*” Standardize Mini Mental Test

MNCD: “*Mild Neurocognitive Disorders*” Hafif Nörokognitif Hastalık

MoCA: “*Montreal Cognitive Assessment*” Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MRI: “*Magnetic Resonance Imaging*” Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NCEP: “*National Cholesterol Education Program*” Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NFY: Nörofibriler Yumak

NIMH: “*The National Institute of Mental Health*” Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü

NINCDS-ADRDA: “*National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*” Ulusal Nörolojik ve Komünikatif Konuşma Bozuklukları ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Birliği

NINDS : “*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*” Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü

NINDS-AIREN: “*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*”-“*The Association Internationale Pour la Recherche et L’enseignement en Neurosciences*” Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ile The Association Internationale Pour la Recherche et L’enseignement en Neurosciences

NPI: “*Neuropsychiatric Inventory*” Nöropsikiyatrik Envanter

PIB: Pittsburgh Bileşeni

PosAD: “*Possible Alzheimer’s Disease*” Mümkün Alzheimer Hastalığı

PRAD: “*Probable Alzheimer’s Disease*” Muhtemel Alzheimer Hastalığı

SD: “*Standard Deviation*” Standart Sapma

SP: Senil Plak

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

VaMCI: “*Vascular Mild Cognitive Impairment*” Vasküler Hafif Kognitif Bozukluk

VaD: Vasküler Demans

VCI: “*Vascular Cognitive Impairment*” Vasküler Kognitif Bozukluk

VCIND: “*Vascular Cognitive Impairment, No Dementia*” Demansı Olmayan Vasküler Kognitif Bozukluk

WMD: “*White Matter Disease*” Ak Madde Hastalığı

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 12.08.2011

SAYI: 46

1. ÖZET

Amaç: Vasküler risk faktörlerinin kognitif bozukluğun değiştirilebilir risk faktörlerinden olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda, kardiyovasküler hastalık ve demans öyküsü olmayan, 60 yaş ve üzerindeki bireylerde global vasküler risk skorları ile kognitif durum arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Yöntem: 2009-2010 yılları arasında bir İnme Merkezi “İnme ve Demans Primer Koruma Polikliniği” ne ardışık olarak başvurmuş olan bireyler çalışmaya alındı. 10 yıllık koroner kalp hastalığı, inme veya ikisinin birlikte risklerini değerlendirmek amacıyla sırasıyla Framingham Risk Skoru (FRS), Modifiye Framingham İnme Risk Profili (FSRP) ve Joint British Societies Risk Skalası (JBSRS) kullanıldı. Kognitif fonksiyonlar Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ile değerlendirildi. Bu testin Türkiye standardizasyon çalışmasına göre $MoCA \leq 21$ olanlar kognisyonu bozuk olarak kabul edildi. Kognitif durum ile vasküler risk arasındaki ilişki multivariat lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, diğer kognisyonla ilişkili olabilecek etkenler, antihiperlipidemik, antidiyabetik ve antihipertansif tedavi analize alındı.

Bulgular: Örneklem 167 bireyden (40 erkek ve 127 kadın) oluşmaktaydı. Ortalama yaş 68 (SD: 6 Aralık: 28) idi. Ortalama FRS ve FSRP sırasıyla 8(20-3) ve 7(11-4) idi. JBSRS’de $<10\%$, $10-19\%$, $20-29\%$ ve $\geq 30\%$ olarak sınıflandırılmış risk kategorilerindeki oranlar sırasıyla %41, %27, %8 ve %24 idi. Elli beş kişinin (%33) kognitif durumu bozuktı. Framingham Risk Skorundaki her %10’ luk artış kognisyonun bozuk olmasıyla ilişkiliydi (OR:1,669, 95%CI 1,038 -2,682). İleri yaş, düşük eğitim düzeyi, alkol ve antihiperlipimik tedavi kullanmıyor olmak da ilişkili diğer bağımsız faktörlerdi. Ancak, FSRP ve JBSRS ile kognitif durum arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yaşlı bireylerde, FRS ile ölçülen global vasküler risk kognitif bozuklukla ilişkiliyken FSRP ya da JBSRS ile benzer ilişki saptanmamıştır. Bu ilişki, rutin klinik değerlendirmede kullanılan ve hafif kognitif bozukluğa duyarlı nöropsikolojik bir test olan MoCA ile gösterilmiştir.

2. SUMMARY

Background: Vascular risk factors have been showed to contribute to cognitive impairment. This study examined the relationship between 10-year risk for coronary heart disease (CHD) or stroke and cognitive function in older people, free of cardiovascular disease.

Material and Methods: Participants were consecutive attenders of a “stroke and dementia primary prevention clinic”, between 2009 -2010. The Framingham Risk Score (FRS), Modified Framingham Stroke Risk Profile (FSRP) and Joint British Societies Risk Scale (JBSRS) were used to assess 10-year risk of CHD, stroke and CHD/stroke, respectively. Cognitive function was measured with Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Cognitive status (CS) was categorized as impaired ($MoCA \leq 21$) vs. normal as previously validated in the Turkish population. Correlations between cognitive status and global vascular risk were analyzed with multivariate logistic regression analyses. Age, gender, education level, other potential correlates of cognitive ability, treatment for hyperlipidemia, hypertension and diabetes were included in the analyses.

Results: The sample consisted of 167 individuals (40 men and 127 women). Mean age was 68 (SD: 6 Range: 28). Mean FRS and FSRP were 8(20-3) and 7(11-4) respectively. Forty one percent, 27%, 8% and 24%, of individuals were in JBSRS <10%, 10-19%, 20-29% ve $\geq 30\%$ categories, respectively. Fifty five individuals (%33) had impaired CS. Individuals with higher FRS (increments by 10% in FRS) had more impaired CS (adjusted OR:1, 669, 95%CI 1,038.to2,682). No association was shown between FSRP or JBSRS and CS. Higher age, lower education level, absence of alcohol consumption and absence of treatment for hyperlipidemia were the other independent predictors of impaired CS.

Conclusion: Our findings indicated that in older individuals, free of cardiovascular disease, global vascular risk is associated with impaired cognitive function which was accounted for by FRS rather than FSRP or JBSRS. This association was demonstrated with the use of a neuropsychological test which is sensitive for mild cognitive impairment in routine clinical setting.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla kognitif alanın bozulması, bununla ilintili olarak günlük yaşam aktivitelerinin eskisi düzeyinde sürdürülememesine neden olan, doğal seyri açısından kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur [1].

Demanslar, primer ve sekonder demanslar olarak sınıflandırılır. Primer demanslar merkezi sinir sisteminin demansa yol açan nörodejeneratif hastalıklarını içerir ve demansların büyük bir bölümü bu sınıfta yer alır. Tüm demansların üçte ikisinden fazlasına neden olan, ilerleyici hafıza kusurunun ön planda olduğu Alzheimer Hastalığı (AH) bu gruptadır. Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında, mutad klinik gösterilerinin yanı sıra demansa da neden olması durumunda, söz konusu demans sekonder demanslar altında sınıflanır. Sekonder demansların en sık nedeni de ön planda basamaklı seyir gösteren, daha çok yürütücü işlev bozukluğu ile karakterize olan vasküler demanstır (VaD). [2].

Vasküler demans genel olarak vasküler faktörler sonucunda gelişen ya da vasküler faktörler ile ilişkilendirilen kognitif hasarın yani **“vasküler kognitif hasar”ın** (VCI-**“vascular cognitive impairment”**) aslında son evresidir. Daha geniş ve kapsayıcı bir durum olarak **“vasküler kognitif hasar”** teorik olarak; vasküler olaylar sonucunda gelişen ve ikinci en sık demans nedeni olan **“vasküler demansı”** ve demans evresine ulaşmamış vasküler nedeni **“demans olmayan vasküler kognitif bozukluğu”** (VCIND-**“vascular cognitive impairment non dementia”**) içerir [3,4]. Gerek büyük ve orta çaplı serebral arterlerin birbirini izleyen tıkanmaları (MID-**“multi-infarct demans”**), gerek hipertansif serebral küçük damar hastalığı (Binswanger hastalığı) ve gerekse de stratejik lokalizasyonlu tek enfarktlar vasküler demansın klasik nedenleri olarak sayılırlar. Demans öncesi evre olan VCIND iyi tanımlanmış bir durum olmasa da ön planda yürütücü işlev bozukluğu ile karakterize olduğu kabul edilmektedir [5,6]. Bu durumun bugün **“prodromal evre AH”** olarak bilinen **“hafif kognitif bozukluk”** a (MCI-**“mild cognitive impairment”**) benzer şekilde demansı ne ölçüde öngördüğü iyi bilinmemektedir [4,7-12].

Vasküler risk faktörlerinin günümüzde vasküler kognitif hasarın en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir. Erişkinlerde hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı ve diğer major vasküler risk faktörlerinin beyin atrofisine, ak

madde hasarına ve sessiz serebral enfarktlara yol açtığı iyi bilinmektedir [13-23]. Yapılan farklı çalışmalarda bu subklinik serebrovasküler hasar düzeyi ile kognitif durum arasında belirgin bir ilişki gösterilmekte [24-28] ve serebrovasküler hasarın altında subklinik olmadığı, kognitif hasarın serebrovasküler hastalıkların belki de en erken ve en yaygın belirtisi olduğu düşünülmektedir [29].

Vasküler risk faktörlerinin etkisiyle gelişen bu subklinik serebrovasküler patolojiler yalnızca vasküler kognitif hasarın zeminini oluşturmanın ötesinde aynı zamanda bazı postmortem patoloji çalışmalarında [30-35] gösterildiği gibi dejeneratif demanslı vakaların da yaklaşık %34'ünde izlenmekte ve *“miks (karışık) tipte demans”* kavramını desteklemektedir. Bu bağlamda yapılan birçok çalışmada; yaş, spesifik mutasyonların varlığı (kromozom 1, 14, 21), Apolipoprotein (APO) E ϵ -4 allelinin varlığı, birinci derece akraba öyküsü, Down Sendromu olması, kafa travması öyküsü (APO E ϵ -4 alleli olanlar?), diğer genetik nedenler (PICALM, Clusterin) ve kadın cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanında AH' nin en önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasında; aynı zamanda genel olarak kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların değiştirilebilir en önemli risk faktörleri olan depresyon, düşük eğitim düzeyi, diyet, sedanter yaşam, alkol-sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi (HL), obezite ve diyabet gibi vasküler risk faktörleri [36] ön sırayı almıştır.

Ortalama yaşam süresinin uzamasının sonucu olarak kognitif hasarın toplumda yarattığı yükün giderek daha da artması nedeniyle kognitif bozulmanın erken dönemlerinde yakalanmasına ve hem AH hem de VCI için koruyucu tedavi yaklaşımlarına yönelik çalışmalar önem kazanmaya başlamıştır.

Vasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklar için oluşturulmuş olan global risk cetvellerinin serebrovasküler hastalıkların belki de en erken ve en yaygın belirtisi olan kognitif bozukluğu ne ölçüde öngördüğü iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada, global kardiyovasküler risk cetvelleri kullanılarak on yıllık kardiyovasküler risk ile kognitif durum arasında, kognitif durumu etkileyebilecek diğer faktörlerden bağımsız olarak, ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. DEMANS SENDROMU

Demans kelimesi latince mens (zihin) kelimesinden türemiştir ve demans (demens) zihnin yitirilmesi anlamına gelmektedir. Bir hastaya klinik olarak demans tanısının koyulabilmesi için birkaç temel özelliğin bir arada bulunması gerekmektedir [37].

Demans tanısı için olması gereken ilk temel özellik; hastada *premorbid düzeye göre zihinsel bir bozulmanın bulunması* gerektiğidir. Demanslı hastaların zihinsel fonksiyonlarında sonradan oluşan bir bozulma, kazanılmış zihinsel işlevlerin kaybı söz konusudur. Bu özellikleriyle demans normal zihinsel işlevlerin kazanılmadığı oligofreni gibi gelişimsel bozukluklardan ayrılır.

Demans tanısının koyulabilmesi için gereken ikinci temel özellik; *zihinsel bozulmanın birden fazla alanda saptanmasıdır*. Burada bahsedilen zihinsel alanlar; bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi ve gnozidir. Bu alanların herhangi birisinde izole bozukluk (örn. serebrovasküler olay sonrası afazi veya ihmal) olduğunda demanstan söz edilemezken Marsel Mesulam'ın [38] yorumuna göre etkilenmiş olduğu varsayılan kognitif işlevlerin sayısı, değerlendirmede kullanılan yöntem ve klinisyenin kuramsal bakış açısına göre değişebileceği için tek bir zihinsel işlev alanının etkilenmesi demans tanımı için yeterlidir ve demansın Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistik El Kitabı (DSM-IV) [1] dördüncü baskısı tarafından savunulan tanımı (Tablo 1) gibi bazı tanımlarında da belirtildiği şekilde, bellek bozukluğunun olması şart değildir.

Demans tanısının koyulabilmesi için gereken son temel özellik; hastanın *günlük yaşam aktivitelerinde bozulma meydana gelmesidir*. Günlük yaşam aktivitesi bozulmamış bir hastada teknik olarak demans tanısından söz edilemez. Günlük yaşam aktiviteleri içinde mesleki performans, sokakta ve mali işlerde bağımsızlık, sıradan aletlerin kullanımı, hobiler, ev işleri ve kendine bakım sayılabilir. Nörodejeneratif demanslarda günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma zamansal seyir içinde hafiften şiddetliye doğru ilerler. Buna karşın vasküler nedenler, enfeksiyonlar veya travma sonrası gelişen demanslarda günlük yaşam aktivitelerinde hızlı bir bozulma olabilir.

Tablo 1: DSM IV-TR Demans Tanımı

A. (1) ve (2)'yi içeren birden çok kognitif alanda bozukluk
(1). Bellek bozukluğu
(2). Aşağıdaki kognitif bozukluklardan bir ya da daha fazlası
(a) Afazi
(b) Apraksi
(c) Agnozi
(d) Yürütücü işlen bozukluğu
B. A1 ve A2 kriterlerindeki bilişsel bozukluklar mesleki ve sosyal işlevleri etkileyecek düzeyde olmalı ve daha önceden var olan, daha yüksek bir işlev düzeyinden düşüşe yol açmalı
C. Deliryum varlığında demans tanısı konulmamalı
D. Demans genel tıbbi bir bozukluğa, toksine maruz kalmaya, madde kötüye kullanımına ya da bu ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir

Yukarıda bulunan üç özellik göz önünde bulundurulduğunda demans; erişkin MSS'nin hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla kognitif alanın bozulması, bununla ilintili olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olan, doğal seyri açısından kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur.

4.1.1. Demans Sınıflandırılması

Demans sendromu birçok farklı etyolojiye bağlı ortaya çıkabilen bir sendromdur. Bu nedenle demans sınıflaması hastalığın çok geniş etyolojik yelpazesi, mekanizma ilişkisi, lokalizasyon, semptom kompleksleri, nöropatolojik temeli dikkate alınarak çeşitli şekillerde yapılmaktadır. Demansa yol açan etyolojilerin listesi her ne kadar çok uzun olsa da mental fonksiyonu bozma mekanizmaları sınırlıdır. Emre tarafından önerilen mekanizma temelli demans sınıflaması [2] demansa neden olan hastalık veya durumların hastalığı ortaya çıkışı mekanizmasındaki ortak özellikleri, klinik tablolarındaki farklılıklarla birlikte ortaya koyarak hem etyolojik faktörlerden yola çıkarak olası demans tablosunun belirlenmesine, hem de klinik özelliklerden yola çıkarak demansın etyolojisine yaklaşımı kolaylaştırabilecek özelliktedir. Bu sınıflamada demanslar öncelikle primer ve sekonder olarak sınıflanırlar (Tablo 2).

Tablo 2. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması

Primer (Dejeneratif)	Sekonder
A. Saf demans <i>(primer olarak serebral korteksin etkilendiği demans)</i> Alzheimer hastalığı Fokal Dejenerasyonlar Fronto-temporal lobe dejenerasyonlar FTD-davranışsal varyant Primer progresif afazi Semantik demans Posterior kortikal atrofiler Primer progresif vizuospsyal bozukluk Primer progresif apraksi	A. Beyin dokusunu direkt etkileyen Vasküler-iskemik sebepler Multipl alanlı enfarktlar Multi-infarkt ya da laküner durumlar Stratejik infarkt demansı Subkortikal vasküler ensefalopati Hipoksik ensefalopati CADASIL Primer MSS vaskülit Amiloid anjiyopati İnfeksiyonlar Jacob-Creutzfeld ve diğer prion hastalıkları Nörosifilis HIV-demans kompleksi Herpes ensefaliti Lyme hastalığı Subakut sklerozan panensefalit Progresif multifokal lökoensefalopati Whipple hastalığı Sekel veya kronik viral, fungal, bakteriyel, parazitik enfeksiyon sekelleri (tüberküloz menenjit gibi) Demyelinizan hastalıklar Multipl skleroz Akut demyelinizan ensefalomyelit Doğumsal metabolik hastalıklar Lizozomal metabolizma hastalıkları Metakromatik lökodistrofi Niemann-Pick tip C Gaucher hastalığı Krabbe ve Fabry hastalıkları GM-1 ve GM-2 gangliozidozlar Mukopolisakkaridoz III Peroksizomal metabolizma hastalıkları Adrenolökodistrofi
B. Demans plus sendromlar <i>(diğer subkortikal yapıların da etkilendiği demans)</i> Lewy cisimcikli demans Parkinson hastalığı demansı Multi-sistem atrofi Frontotemporal demans-parkinsonizm-17 FTD+MND Kortiko-bazal ganglionik dejenerasyon Progresif supranükleer paralizi Ailesel multisistem taupati Huntington hastalığı Progresif subkortikal gliozis Bazı spinoserebellar ataksi formları (SCA 1-3, DRPLA) Ayırıcı özelliklere sahip olmayan demanslar	

Karbohidrat metabolizması hastalıkları

Erişkin poliglukozan cisimciği hastalığı

Lafora hastalığı

Lipid metabolizması hastalıkları

Serebrotendinöz ksantomatozis

Membranöz lipodistrofi

Kufs hastalığı

Metal veya iyon metabolizması hastalıkları

Wilson hastalığı

Nöroferrinopati

Demir birikimine bağlı nörodejenerasyon

Fahr hastalığı

Mitokondrial fonksiyon hastalıkları

MELAS

MERFF

Nöroakantositoz

Üre siklus defektleri

Travmatik beyin hasarı, pujilistik demans

Post radyasyon demansı

Bazı beyin tümörleri (glioblastom gibi)

Parazitik kist veya beyin apseleri

B. İntrakranial içeriği değiştiren ve beyin yapılarında distorsiyona neden olan

Normal basınçlı ya da obstrüktif hidrosefali

Subdural ya da intraparakimal hematoma

Primer veya metastatik beyin tümörleri

C. Beyini etkileyen sistemik hastalıklar ya da durumlar

Metabolik-nutrisyonel

Vitamin B12 eksikliği

Vitamin B1 eksikliği

Folat eksikliği

Kardiyak, pulmoner, hepatik ya da renal yetmezlik

Porfiri

Endokrin

Hipo-hipertroidizm

Paratroidizm

Cushing Sendromu
Addison hastalığı
İnsulinoma
Uzamış hipoglisemi
Toksik
İlaçlar
Kronik alkolizm
Ağır metaller veya organik maddeler
Karbon monoksit
Diyaliz demansı
Sistemik immün aracılı veya inflamatuvar hastalıklar
Sistemik lupus eritematozus
Vaskülitlerle birlikte diğer kollajen doku
hastalıkları
Hashimoto ensefalopatisi,
Behçet hastalığı
Sarkoidoz
Paraneoplastik limbik ensefalitler

Kısaltmalar: FTD: Frontotemporal demans; MND: Motor nöron hastalığı; DRPLA: Dentatorubral-pallidolusian atrofi; CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriyopati ile subkortikal infarkt ve lökoensefalopati; MELAS: Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, strok; MERRF: Kırmızı Fiberlerle İlişkili Miyoklonik Epilepsi.

Primer demansların nedeni merkezi sinir sisteminin (MSS) ilerleyici nörodejenerasyonudur. Nörodejeneratif hastalık, zihinsel işlevlerin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiyasyon alanlarında, sıklıkla kendine özgü patolojik izi bırakarak (örneğin, AH'de senil plak ve nörofibriler yumaklar (NFY), Lewy cisimcikli demansda (LCD) Lewy cisimcikleri) buralarda nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açar ve işlevini bozar. Bu patogenez belli bir yayılım aşamasında kliniğe demans olarak yansır. Nörodejenerasyon, AH'de olduğu gibi anılan alanlara sınırlı kalma eğilimindeyse, demans izole ya da ağırlıklı klinik tablo olarak kalır; oysa ki, motor sistem de dejenerasyona dahil olursa LCD'de olduğu gibi parkinsonizm, Huntington hastalığında olduğu gibi kore, demansla birlikte, bazen daha da önünde klinik tablonun ağırlıklı bir parçasıdır [37].

Bu nedenlerle primer dejeneratif demanslar kendi içinde primer olarak serebral korteksi etkileyen nörodejeneratif demanslar (saf demans) ve ek olarak diğer beyin

yapılarını da etkileyen demanslar olarak (demans plus) iki alt gruba ayrılmıştır. Saf demans grubu içinde yer alan hastalıklar demansların önemli bir kısmını oluşturur. Bu grup içinde AH en önemli grubu oluşturmaktadır. Bu grup içinde yer alan diğer hastalıklar ise fokal dejenerasyonlar, frontotemporal lobar dejenerasyon (FTD) davranışsal alt tip, primer progresif afazi, semantik demans, posterior kortikal atrofiler, primer progresif vizuospasyal bozukluk, primer progresif apraksi olarak sıralanabilir. Serebral kortikal etkilenmeye ek olarak bazal ganglionlar veya diğer subkortikal yapıların da etkilendiği demans tipleri ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımı bakımından daha kompleks olan durumlardır. Bu hastalıklar Tablo 2’de gösterilmektedir.

Sekonder demans grubu demanslar içinde tedavi edilebilir özellikler taşıması nedeniyle çok önemli bir gruptur. Primer nedenin önlenmesi veya giderilmesi ile demans tablosunun önlenildiği veya giderilebildiği bu durumlar ayırıcı tanıda titizlikle gözden geçirilmelidir. Bu hastalık veya bozukluklar ya serebral parankimi doğrudan etkilemekte ya da intrakranial içeriği değiştirerek, beyin yapılarında itilme, çekilmelerle etkili olmaktadır. Bu gruptan VaD, demansın ikinci yaygın formudur ve sıklıkla da miks demansa neden olacak şekilde AH ile birlikte bulunabilir [39,40].

Demansın sekonder formlarından direkt olarak beyin parankimini etkileyenler Tablo 2’ de görülmektedir. İntrakranial içeriği değiştiren ve beyin yapılarında distorsiyona neden olan hastalıklar demans sınıflamasında erken bulgu veren ve genellikle de primer nedenin tedavisi ile gerileyen demans sendromlarıdır. Bu grupta değerlendirilen hastalıklar normal basınçlı veya obstrüktif hidrosefali, subdural veya intraparakimal hemorajiler, primer veya metastatik beyin tümörleridir. Sekonder demans sınıflamasında diğer bir geniş grup ise beyni etkileyen sistemik hastalık ve durumlardır. Bunlar demans ile birlikte ortaya çıkabileceği gibi, seyirleri sırasında demans tablosu oluşabilir.

Primer demansların klinik tanısı için sekonder demansların ekarte edilmesi gerekir. Nitekim, AH için yayınlanmış olan klinik tanı kriterleri içinde, gerek muhtemel AH (PRAD-“ *Probable Alzheimer’s Disease*”) ve gerekse Alzheimer tipi demans (DAT-“*Dementia of Alzheimer Type*”) tanıları için bu koşulun yerine getiriliyor olması esastır.

4.1.2 Demans Sendromunun Ayırıcı Tanısı

İşlevsel bozulmaya yol açan kognitif alana ait bozulmanın kognitif profili, davranışsal alana ait bozukluğun olup olmaması, mevcut ise tabloya katılma zamanlaması ve ağırlığı, yine motor bozukluğun mevcudiyeti ve tabloya katılma zamanlaması, ağırlığı değerlendirilerek yapılır.

4.1.3. Epidemiyoloji

Demans prevalansı giderek artmakla birlikte yüksek gelirli ülkelerde 65-74 yaş arasında %5-10 arasında olduğu tahmin edilirken 85 yaş üzerinde bu oran %25-50' ye yükselmektedir. Bu vakaların %50-60' ı AH' dir [41]. AH prevalansı her 4,3 yılda iki katına çıkmaktayken VaD prevalansı her 5,3 yılda iki katına çıkmaktadır [42]. Yapılan çalışmalar sonucunda 2040 yılında 81,1 milyon kişinin demanslı olacağı [43] ve bunların da %70 AH ve %15 VaD olacağı [44] öngörülmektedir.

Prevalans ve insidans çalışmaları incelendiğinde sonuçların farklı olduğu dikkati çekmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri belirlenen tanı kriterleridir.

Tasarı aşamasında olan DSM-V' te demans ile benzer nitelikte *major nörokognitif bozukluk* ve hafif kognitif bozukluk ile benzer nitelikte olmak üzere *minör nörokognitif bozukluk* terimlerinin kullanılması planlanmaktadır. Bunlarda da AH tipinde bellek bozukluğu yine ön planda olsa da şart değildir. Başka bir kognitif bozukluk alt tipinin olması da yeterlidir [45].

Eski çalışmaların çoğunda vasküler demans ya da multiinfarkt demans kullanılırken yeni çalışmaların çoğunda hafif kognitif bozukluktan demansa kadar olan geniş bir kognitif bozukluk yelpazesini tanımlayan VCI terimi kullanılır [46]. Diğer önerilen VCI tanımı ise prodromal evreyi (VCIND), demans düzeyindeki bozukluğu ve saf AH ile saf VaD arasındaki farklı düzeylerde vasküler etkilenmeyle ilişkili kognitif bozukluğu belirten miks hastalığı içermektedir [47].

Bazı çalışmalarda AH' ye bağlı nörodejeneratif mekanizmalar ile vasküler etkilerin yol açtığı miks demansın ileri yaşta en sık kognitif bozukluk nedeni olduğu söylenmiştir [48,49]. Populasyon otopsi serilerinde AH ile vasküler hastalığın sıklıkla birlikte olduğu ve demans patogenezinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir [50,51]. Populasyon temelli

MRI çalışmaları da yaşlı populasyonda yüksek inme ve demans riskine yol açan küçük damar hastalıklarının (%23 sessiz lakünler [52] , %95 insidental hiperintensiteler [53]) yüksek oranda görüldüğünü saptamıştır.

Beklenen yaşam süresinin uzaması demans sıklığının giderek artmasına yol açmıştır. Çalışmaların içerdiği terim karmaşalarının nedeni ise daha erken yaşta ve daha erken evrede kognitif bozukluğu yakalamak ve mümkünse demansı önlemek amacıyla yapılan yeniden düzenlemelerin sonucudur.

4.1.4. Mental Durum Muayenesi

Mental durum değerlendirmesi ve kısa tarama testleri, ilk demans izleniminin doğrulanmasını sağlar. Formel bir nöropsikolojik değerlendirme, demansın ağırlığının anlaşılması ve nitelendirilmesi, zaman içerisinde oluşan değişikliklerin belirlenmesi ve özellikle erken ve şüpheli olguların saptanması için önemlidir.

Görünümün genel özellikleri; uyanıklığın düzeyi; kooperasyonun derecesi; duygudurum; duygulanım (yönü ve derecesi); düşüncenin biçimi, akışı ve içeriği; psikomotor aktivite; varsanılar, sanrılar ve diğer patolojik düşünce içeriğinin bulunup bulunmaması; yargılama ve içgörü bilişsel işlevlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Mental durum muayenesi kendi içinde yatak başı testleri ve tarama testleri olarak sınıflanabilir.

4.1.4.1. Yatak Başı Testleri

Yatak başı testleri, nöropsikoloji laboratuvarında standart normlara göre uygulanan ve değerlendirilen nöropsikolojik muayenenin tersine, hastanın öykü, sosyokültürel durum, ve davranışsal özelliklerine göre muayene edenin esnek biçimde değiştirebileceği genellikle basit, nicel skorlardan çok nitel performans değerlendirmelerine dayanan testlerden oluşur. Muayenenin sonunda ön planda ve ikincil düzeyde bozulan alanlarla korunan alanların bildirileceği bir kognitif profil belirlenir.

4.1.4.2. Tarama Testleri

Tarama testleri, kısa global kognitif muayene araçlarıdır. Epidemiyolojik çalışmalar gibi geniş saha çalışmalarında duyarlılık ve özgüllük oranları uyarınca normalleri demanslılardan ayırmak için kullanılsalar da, tek bir hastanın muayenesinde, hiçbir zaman asıl mental durum muayenesinin yerine tanı amaçlı olarak kullanılmamalıdır. Asıl işlevleri uzunlamasına izlemede tek bir hastadaki değişimi nicel olarak belgelemektir.

Seçilen tarama yöntemi pratik uygulamada en çok görülen bozuklukların esas bilişsel süreçlerini aşamalandırmalı, kabul edilebilir yüksek tanılabilirliğe sahip olmalı ve durumdan kaynaklanan pratik gereksinimleri (örn: uygun zaman ve personel) karşılamalıdır.

Bu türde birçok test geliştirilmişse de uluslararası literatürde en fazla adı geçen ve yurdumuzda da eskiden beri yaygın olarak kullanılanların başında Standardize Mini Mental Test (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS) sayılabilir. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R) yukarıda bahsedilen nispeten daha eski testlerin zaaflarının giderilmesine yönelik olarak tasarlanmış, yakın tarihlerde kullanılmaya başlanan tarama testleridir. Bu yeni testlerin demans öncesi kognitif bozukluğu normal kognisyondan ayırma yetenekleri olduğu ileri sürülmektedir.

4.1.4.2.1. Standardize Mini Mental Test (MMSE)

Standardize Mini Mental Test ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır [54]. Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan daha fazla zaman almalarından dolayı yaşlıların, özellikle de demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Standardize Mini Mental Test farklı kültürel ve etnik gruplarda kullanılmış ve orijinal dili olan İngilizce' den başka Türkçe dahil olmak üzere birçok dile daha çevrilmiş; modifiye bir versiyonu da işitme

engelliler arasında başarı ile kullanılmıştır. Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Türkiye standardizasyon açılışında 23/24 eşik değeri hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür [55].

4.1.4.2.2. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA)

Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA) adı verilen ölçek sağlıklı bireyleri MCI olan bireylerden ayırt etmek iddiasıyla, Nasreddine ve arkadaşları tarafından [56] geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan MoCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Türkçe dahil 24 ayrı dile çevirisi ve uyarlama çalışmaları yapılmıştır. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim boyutlarını değerlendiren maddeler bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30' dur. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması [57] sonucunda, sağlıklı bireyleri MCI olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi' nin bilişsel bozukluk yelpazesinin özellikle hafif evrelerinde (MCI) kullanılması önerilmektedir. Bilişsel bozukluğun daha ileri evrelerinde ise tarama amacıyla halen yaygın olarak kullanılmakta olan MMSE' nin daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir [56].

4.1.5. Alzheimer Hastalığı

Demans antik çağlardan beri bilinen, çok eski bir hastalıktır. Ancak, AH' nin ilk olgusu Auguste D.'dir. Auguste D Mayıs 1850' de doğmuştur. 1890' ların sonlarına doğru bellek ve dil bozuklukları şeklinde tanımlanan demans semptomları geliştirmeye başladı. Kısa zamanda ciddi psikotik özellikler ve ajitasyon eklendi. 8 Nisan 1906'da öldü. Alzheimer; hasta beynin nöropatolojik incelemesinde serebral korteksin normale göre incelenmiş olduğunu gördü. Ayrıca, daha sonra amiloid plaklar olarak adlandırılacak miliyer

odakları ve yine daha sonra nörofibriler yumaklar adını alacak intraselüler fibril birikintilerini tanımladı [58,59]. Auguste D. ile ilk kez tanımlanmış olan, klinik olarak demans ile nöropatolojik olarak NFY ve AP, 100 yıl sonra da bugün hala AH'nin ana diyagnostik triadını oluşturmaktadır. 1970' lerin ortalarına kadar nadir bir hastalık olarak değerlendirilmesinin nedeni 65 yaşından önce başlayan "Pre-senil" olguları tanımlamak için kullanılmasından kaynaklanmaktaydı. Bir asırlık tarihinin son çeyreğinde aslında çok daha sık görülen ve "kronik organik beyin sendromu" ya da "serebral skleroz" gibi adlar da verilen "senil demansın" AH ile aynı patolojik değişiklikleri paylaşan, aynı antite olduğunun kavranması ve Robert Katzman'ın 1976'da "senil demans AH'dir" demesiyle AH tarihinin modern çağına geçilmiş olunmuştur. Günümüzde, özellikle ortalama yaşam beklentisinin giderek arttığı gelişmiş ülkelerde, henüz etyolojisinin aydınlatılmamış ve kesin tedavisinin bulunamamış olması nedenleriyle de, en önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaktadır.

4.1.5.1. Tanı Kriterleri

Alzheimer tipi demans, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi başlangıçlı, yavaş seyirli bir tempoyla neokortikal tutulumun da katılmasıyla en azından bir diğer kognitif işlevin de bozulduğu, sosyal, profesyonel ve domestik işlevlerde önceki seviyeye göre kronik bir azalmanın olduğu bir demans sendromudur ve AH nörodejenerasyonunun görece geç bir göstergesidir [38].

Alzheimer Hastalığı'nın kesin tanısı ancak post-mortem beyin incelemesi ile konulabilir. Henüz yaşayan bir hastada kesin AH tanısı koyabilecek hiçbir laboratuvar testi yoktur. Hasta demans kriterlerini dolduruyorsa, demansın şekli tarif edilen AH şekline uygunsa ve demansın diğer belirlenebilir nedenleri dışlanabiliyorsa geçici bir klinik tanıya varılabilir. Bu klinik tanı bugün yaygın biçimde kullanılan Ulusal Nörolojik ve Komünikatif Konuşma Bozuklukları ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Birliği (NINCDS-ADRDA-"*National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*") terminolojisine göre PRAD (Muhtemel Alzheimer Hastalığı) (Tablo 3) ve DSM-IV-TR terminolojisine göre DAT (Alzheimer tipi demans) (Tablo 4) şeklinde adlandırılır [60,61]. Her iki sisteme göre de son kliniko-patolojik serilerdeki tanı özgüllüğü

%90'a yaklaşmaktadır. Tipik klinik tablonun duyarlılığı tüm AH olgularının yine %90 kadarını kapsamaktadır. Bir başka deyişle AH hastalarının %10'u atipik klinik tablolar gösterdikleri için PRAD/DAT tanısı alamamaktadırlar [38]. Ulusal Nörolojik ve Komünikatif Konuşma Bozuklukları ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Birliği, başlangıç ve seyirde beklenmedik özellikler (akut başlangıç ve/veya hızlı seyir), demansa neden olabilecek fakat klinisyenin demans nedeni olarak düşünmediği 2. bir durumun varlığı (örneğin, inme, hipotiroidi, vb.) ve izole tek bir ilerleyici kognitif bozukluk olarak sıraladığı atipik tablolar için Mümkün Alzheimer Hastalığı (PosAD-“*Possible AD*”) adını kullanır. Mümkün Alzheimer Hastalığı tanısıyla duyarlılık artar, yani tanı konulmayan olguların sayıları azalırken özgüllük azalmakta, yani yanlış tanıların sayısı artmaktadır [37].

Her iki yaklaşım da AH'nin demans aşamasının tanınması için özellikle duyarlılık ve bir ölçüde de özgüllük açısından kabul edilebilir düzeyler sağlasalar da tanısal kesinlikten uzak oldukları da açıktır ve her iki kriter dizisi de AH'nin görece geç bir aşamasına karşılık gelen bir klinik tablo, sendrom tanımlamaktadır.

Tablo 3. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann ve ark. 1984)

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri:

- Demans: klinik muayene ile tanı konulur; Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile belgelenir; nöropsikolojik testlerle doğrulanır.
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma
- Bellek ve bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici kaybı
- Bilinç bozukluğu olmaması
- Başlangıcın 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra olması
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık olmaması

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa)
- Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon

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

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

III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler:

Hastalığın seyrinde platolar

Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular

Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar

Hastalığın ileri evresinde nöbetler

Yaş için normal BT

IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

İnme tarzında ani başlangıç

Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması

Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri:

Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir

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

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

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri:

Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri

Biopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar

Tablo 4. DSM-IV-TR Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (2000)

A. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması ile belirli çoğul defisit gelişmesi

(1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

(2) Aşağıdaki bilişsel bozukluklardan en az birinin bulunması

(a) Afazi (dil bozukluğu)

(b) Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

(c) Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

(d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozuklukların her biri toplumsal veya mesleki işlevsellikte belirgin bir bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinden belirgin bir düşüş olur.

C. Aşama aşama başlar ve sürekli bilişsel bir düşme görülür.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

(1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

(2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)

(3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

4.1.5.2. Alzheimer Hastalığının Pre-Demans Evreleri: Normal Yaşlanma-Yaşla İlintili Unutkanlık-Hafif Kognitif Bozukluk-Demans Devamlılığı

Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı, bellek ve en azından bir ek kognitif alanın daha bozukluğunun, alışılmış günlük yaşam aktivitelerini kötüleştirdiği zaman konur.

Hastanın bu evreye nasıl geldiğini, normallikten demansa nasıl bir geçiş olduğunu araştıran uzunlamasına çalışmalar, PRAD'ın öncesinde, yıllar sürebilen ve görelî olarak yalıtılmış bellek bozukluğuyla kendini gösteren geçici bir “pre-klinik” evre olduğunu göstermiştir [62].

Yaşlılar arasında, tüm günlük yaşam aktiviteleri kontrolleri altında olanlarda bile, unutkanlık yakınması oldukça yaygındır. Kesitsel çalışmalarda yaşlı bireylerden oluşan grubun kognitif testlerde genç olgulardan daha kötü skorlar aldıkları görülmüştür. Bu çalışmalar yaşa uyarlanmış normatif skorların edinilmesini sağlamışlardır. Normal yaşlanma kavramı bellek de dahil kognitif kapasitelerini hiç yitirmeyen küçük bir azınlığı da içerse de, ağırlıkla nöropsikolojik testlerde yaşa göre uyarlanmış düzeylerde bir performansa karşılık gelir. Bu durum ise “Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu” (AAMI-“*Age Associated Memory Impairment*”) olarak adlandırılır. Daha önceki yıllarda “Selim Yaşlılık Unutkanlığı” olarak adlandırılmıştır ve 1986’da Amerikan Ulusal Zihinsel Sağlık Enstitüsü (NIMH-“*The National Institute of Mental Health*”) tarafından araştırma amaçlı tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 5). Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu tanımına uygun olan bir yaşlı günlük yaşamında tümüyle bağımsızdır ve nöropsikolojik muayenede özellikle yakın bellek testlerinde yaşa göre normal sınırlarda, fakat genç erişkinlere göre ortalama değerlerin 1 standart sapma (SD-“standard deviation”) altındadır. Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu tanısı alan bir kişi yakınmaları karakter değiştirmeden öldüğü takdirde beyni tümüyle normal olabileceği gibi, limbik sisteminde az sayıda nörofibriler yumak ve neokorteksinde gevşek karakterli amiloid plaklar da taşıyor olabilir.

Yaşlılıkta pre-demans kognitif bozukluğu tanımlama amacıyla ileri sürülmüş olan birçok kavram ve kriter, demansa ilerleyen bir bellek bozukluğu kavrayışından çok demans kadar şiddetli olmayan bir “hafif kognitif bozukluk” u çeşitli isimlerle tanımlamışlardır. Bunlar arasında 1990’ lar boyunca tanımlanan Uluslar arası Hastalık Sınıflandırması -10’ un (ICD-10 “*International Classification of Diseases*”) “hafif bilişsel hastalık” (MCD-“*mild cognitive disorder*”), DSM-IV’ün “hafif nöro-kognitif hastalık” (MNCD-“*mild neurocognitive disorder*”), Uluslararası Psikogeriyatri Birliği’ nin “yaşla ilişkili kognitif hastalık” (AACD-“*age associated cognitive disorder*) ve Kanada Sağlıklı Yaşlanma Çalışması çerçevesinde kullanılan “demans olmayan kognitif bozukluk” (CIND-“*cognitive impairment no dementia*”) kavramları sayılabilir. Tüm bu tanımlamalar, demans şiddetinde olmayan kognitif bozukluk durumunu esas olarak statik özerk antiteler olarak

görmektedirler; öyle ki, bunlar arasından bir kısım hasta düzeliyor normale dönebileceği gibi, bir kısmı ise ilerleyip demans geliştirdiğinde nitelik değiştirip başka bir antiteye dönüşmüş gibi kabul edilmektedir.

Tablo 5. NIMH-AAMI Tanı Kriterleri

Yaş > 50. Günlük yaşamda belleğe ilişkin yakınmalar. Genç erişkinlere göre 1 standart sapmadan daha düşük nesnel bellek performansı. Demans mevcut değil. Normal ya da normalin üstü zeka seviyesi.

Gerçekte, AAMI tanısı alan yaşlıların AH nörodejenerasyonuna sahip bir bölümü daha da kötüleşecek ve bellek yakınmaları yakınlarının da dikkatini çekmeye başlar ancak günlük yaşamında halen bağımsızdır. Nöropsikolojik muayenesinde ağırlıklı bazen de tek başına bellek alanında, anlamlı düzeyde düşük performans gösterir. Bu tabloya “Hafif Kognitif Bozukluk” (MCI) adı verilir (Tablo 6). Orijinal biçimiyle bu tanım, prodromal AH olması muhtemel, DAT’ a dönüşme riski taşıyan bir alt grubu araştırma ve mümkünse tedavi hedefi yapmak üzere belirlenmişse de sonradan revize edilen biçimiyle amnestik olmayan demanssız kognitif bozukluklar da dahil edilerek prodromal AH’ye olan vurgu çabası kapsayıcılık adına zayıflamıştır (Tablo 7). Sınıflama tümüyle bellek bozukluğunun bulunup bulunmamasına ve mevcut kognitif bozukluğun tek veya çoğul olma durumuna göredir. Bu farklı tabloların ilerledikleri takdirde en mutad olarak belli demans hastalıklarına dönüşecekleri beklenir.

Amnestik MCI olgularının önemli bir bölümünde demans gelişmektedir ve otopsi yapıldığında beyinde Alzheimer Hastalığı’ nda görülen değişiklikler yüksek oranda görülmektedir [63]. Amnestik olmayan hafif bilişsel bozukluk olgularının klinik olarak nasıl seyredeceği iyi bilinmemektedir.

Bununla beraber dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulma, günlük faaliyetlerle daha yakından ilişkili olduğundan yürütücü işlevlerdeki değişiklikler hangi yaşta amnestik MCI olgusunun gelecekte demansa dönüşeceğini daha erken ve duyarlı olarak öngördürebilir [64].

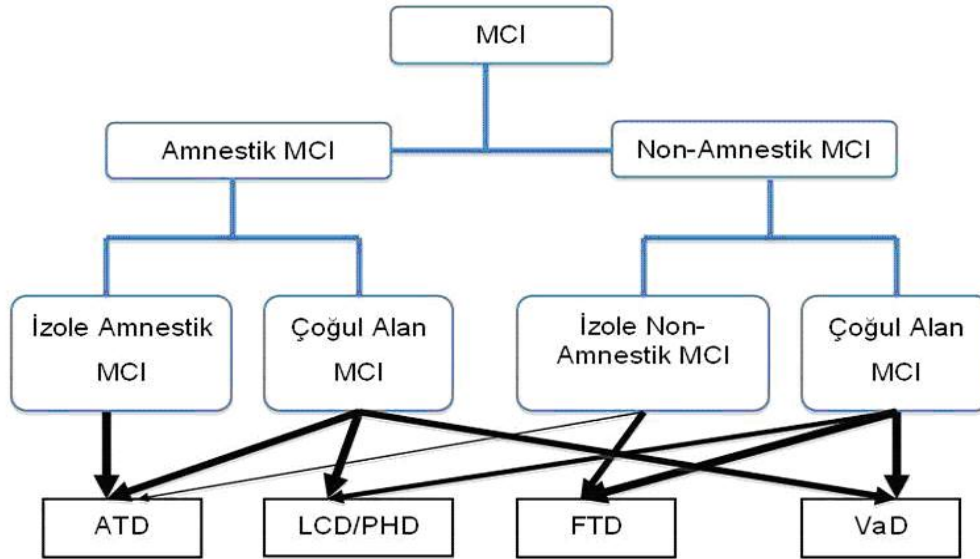
Dil, sözel akıcılık veya adlandırma gibi diğer kognitif fonksiyonların, demansa dönüşen MCI' lı hastalarda, defisiti stabil olanlara kıyasla daha ciddi olarak bozulduğu bildirilmiştir.

Longitudinal çalışmalarda MCI' lı kişilerin yaklaşık olarak %50'sinin AH geliştirdikleri bildirilmiştir. Bu da MCI' nın AH'nin risk faktörlerinden biri olduğunu gösterir [65]. 9,5 yıllık prospektif çalışmada MCI' lıların hemen hepsinin demansa dönüştüğü bildirilmiştir ve yine aynı çalışmada otopsi ile histopatolojik inceleme yapılan 25 MCI tanılı hastanın 21'inde AH, birinde vasküler demans, birinde FTD, birinde de normal bulgulara rastlanmıştır [63]. Birçok çalışmada 3 yıllık sürede olguların %44'ünün AH'ye dönüştüğü ve yıllık ortalamının %15 olduğu ve olguların %25'inin 10 yıllık takibe rağmen halen AH'ye dönüşmediği gösterilmiştir [66].

Tablo 6. Petersen-Mayo MCI Kriterleri

1. Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek yakınması.
2. Genel kognitif işlevlerde bozulma yok.
3. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yok.
4. Yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu.
5. Demans mevcut değil.

Tablo 7. Revize MCI Kriterleri ve Muhtemel Demans İzdüşümleri



Hafif kognitif bozuklukta beyin nöropatolojik incelemelerinde NFY'lerin limbik-paralimbik alanlarda sınırlı ancak anlamlı düzeyde artmış olduğu ve amiloid plakların henüz limbik sistemde görülmediği saptanmıştır [38].

APOE-ε4 alel sıklığı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) total tau ve fosfo-tau proteini düzeylerinde artış ile β-amiloid₄₂ düzeylerinde düşüşün, entorhinal ve/veya hipokampal atrofi yanısıra demansa dönüşecekleri d nüşmeyenlerden ayıran öngörücüler olduğu ileri sürülmektedir.

Görüntüleme çalışmalarında mezial temporal patoloji MCI'lı hastaları normallerden ayırmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) vol metride bazı çalışmalarda hipokampus, bazılarında ise entorinal korteks atrofi MCI'lı serilerde yaşa göre eşlenmiş normal kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış görülmektedir. İşaretli Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) ile yapılan çalışmalarda posterior singulat hipometabolizmaya sahip olmanın demans gelişiminin anlamlı bir öngörücüsü olduğu ortaya konmuştur. Pittsburgh Bileşeni Pozitron Emisyon Tomografisi (PIB-PET) ile yapılan çalışmalarda ATD'lilerin hemen tümü PIB tutulumu gösterirken MCI'ların yarısından fazlasında ve normal yaşlıların da küçük bir bölümünde görülmektedir. PIB tutulumu gösteren grupta PIB yükü ile bellek skorları koreledir. Bu bulgu MCI ve normal olarak sınıflanmış olan PIB tutulumuna sahip bu bireylerin gerçekte sırasıyla prodromal ve pre-klinik AH riski taşıdıkları şeklinde yorumlanabilir. Ayırt edici başka bir bulgu ise nöritik plaklara bağlanan PIB ligandı ile ancak demans aşamasında mezial temporal tutulum görülürken MCI ve normallerde görülmemesidir. Buna karşılık NFY'lere de bağlanan FDDNP-PET ile normal yaşlılarda ve MCI'lılarda bellek skorlarıyla korele eden bulgular saptanmaktadır. FDDNP-PET ile bu bulgu da PIB-PET ile yukarıdaki yoruma benzer bir şekilde yorumlanabilir [37].

Günlük yaşamda bağımsızlığını sürdüremeyecek düzeyde bozulma geliştiğinde artık demanstan sözedilebilir. Bu duruma karşılık gelen otopsilerde NFY'ler artık neokortekse yayılmış, gevşek biçimden nöritik biçime değişmiş olan AP'ler limbik sistemde görülür olmuştur [38].

4.1.5.3. Alzheimer Tipi Demansın Evreleri

Yaşla İlintili Bellek Bozukluğu, subjektif bellek yakınmalarının olması; MCI, günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) korunduğu ama yakın kişilerin farkında olduğu bir bellek bozulması iken; hafif demans, işte ve ev dışında bağımsızlığın bozulmaya başladığı; orta demans, bunlar tümüyle bağımlılaştırken ev yaşamı ve kendine bakımda sorunların başladığı; ağır demans ise sürekli bakım gereken, hastanın tümüyle bağımlı olduğu bir durumdur.

Demansın Klinik Evrelendirilmesi (CDR-“*Clinical Dementia Rating Scale*”) yaygın olarak kullanılan bir ölçektir [67]. Demansın Klinik Evrelendirilmesi’ nde bellek merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. Klinik evreler 0-0,5-1-2-3 olarak sıralanırlar. Evre 0, AAMI’ yı da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. Evre 0,5 MCI’ya karşılık gelir ve “kuşku demans” evresi adını alır. Evre 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir (Tablo 8).

Tablo 8. Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği-CDR (Morris 1997)

CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur

2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitirilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşıkaz bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabiliyor; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle inkontinandır

Evrelendirme: Bellek ekseninin dışındaki eksenlerden en az üçü bellek ekseninden farklı değilse, evre bellek eksenine aynıdır. Farklı olduğu durumda ise, evre bellek ekseninin üstünde ya da altında kalan bu 3 eksenin derecesidir. Bu kuralın tek istisnası bellek eksenini dışında kalan 5 eksenin üçünün belleğin bir tarafında geri kalan ikisinin diğer tarafında olmasıdır ki bu durumda da evre bellek eksenine aynıdır. Bellek eksenini 0,5 ise evre 0 olamaz; diğer eksenlerin derecesine bağlı olarak 0,5 ya da 1 olmalıdır. Bellek 0, fakat en az iki eksen 1 ya da daha fazla ise, evre 0,5 olmalıdır.

Hafif evredeki demanslı hastada somatik nörolojik muayene normaldir. Standardize Mini Mental Test skoru kabaca 20-26 arasında olabilir. Sıklıkla CDR 1 olarak evrenir. Bu hastaların otopsilerinde heteromodal kortekste NFY' ler, limbik sistemde nöritik AP' ler saptanır.

Orta demans evresine ulaşıldığında, temel nörolojik muayenede hafif parkinsonyen değişiklikler saptanabilir. Standardize Mini Mental Test skoru 10-19 arasında değişir. Demansın Klinik Evrelendirilmesi 2 olarak evrenir. Bu hastaların otopsilerinde NFY' ler unimodal asosiasyon kortekslerine de yayılmış olabilir. Ağır demans evresinde temel nörolojik muayenede tonus değişiklikleri, yürüyüş bozuklukları şeklinde parkinsonyen bulgular biraz daha ortaya çıkmıştır. Standardize Mini Mental Test 0-9 arasındadır. Demansın Klinik Evrelendirilmesi 3 olarak evrenirler.

4.1.5.4. Nöropatoloji

AH' nin nöropatolojik göstergeleri intranöronal protein birikimi olan hiperfosforilize tau proteini (NFY), beyin parankimi ve damar duvarında nörotoksik amiloid beta proteini birikimi [68], ki bu birikim amiloid prekürsör proteinin (APP) β sekretaz ve γ sekretaz tarafından yıkılması ile olur, nöron hasarı ve nöron kaybıdır. Henüz hakim olan AH patogenezi, senil plak oluşumunda ve nöron kaybında amiloid betanın kilit nokta olduğu amiloid kaskad hipotezidir [68].

Ancak son dönemde yapılan epidemiyolojik, klinik, patoloji ve nörogörüntüleme çalışmaları sonucunda nörovasküler hasarın AH' nin bir parçası olduğunu vurgulamış ve vasküler hipotezi desteklemiştir. Bu çalışmalarla birlikte HT [69], total kolesterol, tip 2 DM [70], hipotansiyon, sigara kullanımı [71] ve oksidatif stres [72] gibi vasküler risk faktörlerinin AH ile belirgin ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kan beyin bariyerinde bulunan endotel hücre hasarının da AH şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [73]. Alzheimer Hastalığı ve vasküler olaylarda da rol oynayan Apo E gibi genetik faktörler de bu risklerin etki derecesine katkıda bulunmaktadır.

4.1.6. Vasküler Kognitif Bozukluk-Vasküler Demans

Yaklaşık 30 yıl önce *multiinfarkt demans* (MID) terimi; öyküde fokal nörolojik belirti ve bulgularla birlikte olan klinik inmelerin olması ve basamaksı bir kognitif kötüleşmeyi ifade etmek için kullanılırken [74], ilerleyen yıllarda vasküler kaynaklı demans ile eş anlamlı kullanılmaya başlandı. Daha sonraları ise *vasküler demans* (VaD) terimi tercih edildi ve tek ya da daha fazla, hemorajik ya da iskemik olaylar sonrasında gelişen demans tablosunu açıklamak için kullanılmaya başlandı [75,76].

Vasküler demans tanı kriterlerindeki problemin nedeni; kognitif bozukluklarla ilgili araştırmaların yapıldığı süreç içerisinde Alzheimer Hastalığı'nın demansın en sık nedeni olduğunun fark edilmesi ve demansı tanımlamak için geliştirilen kriterlerin bellek bozukluğunun gerekli olduğu AH' yi prototip demans olarak kabul etmeleridir. Oysa ki serebrovasküler hastalıktan kaynaklanan bilişsel azalmada, bellek dışında öncelikli olarak dil, mental hız, oryantasyon, dikkat, hesap yapma ve praksi gibi diğer kognitif fonksiyonların etkilendiği görülmüştür [77-80].

Bu kriterlerden; DSM-IV [1] ve ICD 10 [81] genel tanı araçlarıdır. Her ikisi de çok geneldir ve bazı vakalarda klinik doğruluğu düşüktür. Kaliforniya Eyaleti Alzheimer Hastalığı Tanı ve Tedavi Merkezi' nin [75] kriterleri ve Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS-AIREN “*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*”-“*The Association Internationale Pour la Recherche et L'enseignement en Neurosciences*”) [82] kendi kriterlerini uygulamaya koyma çabası içerisinde oldukları ve klinik doğruluktan ziyade epidemiyolojik uygunluk görüşü ile geliştirilmiştir. İçerdiği kriterler ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksektir.

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 basamaksı kötüleşme ile seyreden kognitif yıkım öyküsü esastır [37]. Klinik tablo VaD demans alt tiplerine özgü değişiklikler gösterir. Vasküler demans alt tipleri Tablo 9' da gösterilmiştir [83].

Tablo 9. Vasküler Demans Alt Tipleri

1. Kortikal İnfarkt Demans (Multi-İnfarkt demans)
1. Subkortikal iskemik vasküler demans (Binswanger hastalığı ve laküner durum)
2. Stratejik infarkt demansı
3. Hipoperfüzyon demansı
4. İntraserebral kanama nedeni ile oluşan demans
5. Spesifik arteriopatiiler nedeni ile oluşan demans

Multi-İnfarkt 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 şeklindedir. Yakın bellekte nadiren primer bir bozukluk söz konusudur. Demansa hemi veya tetra-parezi, yüzeysel duyu bozuklukları ve görme alanı kusurları sıklıkla eşlik etmektedir.

Laküner durum, '*subkortikal demans*' olarak tanımlanan tablonun prototipidir. Seyir yukarda tanımlanan şekilde akut başlangıç ve basamaksı ilerleme tarzındadır. Demans profili bellekte tanımanın korunduğu sekonder bozukluk, frontal yürütücü bozukluk şeklindedir. Davranışsal özellikler arasında bradifreniden apatiye giden psikomotor yavaşlama ve emosyonel labilite ön 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 oluşturmaktadır. Afazi ve hemianopsi gibi 'kortikal' kognitif ve algısal bulguların görülmesi beklenmez. Beyin görüntülemesinde tabloyla ilişkilendirilebilecek derin gri madde yapıları ve frontal ak madde içindeki laküner lezyonların varlığı tanı koydurucu olacaktır. Ancak tablo her zaman bu kadar tipik olmayabilir.

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 inmeyle tablonun biraz daha bozulduğu kaydedilir. Klinik tablo laküner duruma çok benzerdir. Subkortikal ak maddede anılan bozukluk kendisini bilgisayarlı tomografide (BT) ak madde yoğunluğunda yaygın azalma (lökoareozis), MRI 'da T2 ve proton ağırlıklı incelemede peri ve paraventriküler bölgelerde birleşme eğilimi (konfluens) gösteren yüksek sinyal odakları şeklinde ortaya koyar [37]. İleri yaş, HT öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş inme, DM varlığı, sigara alışkanlığı ve sessiz infarktların ileri düzeydeki ak madde lezyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [84]. Kognitif semptomlar başlamadan önce ak madde hastalığının 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 [85].

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 [83]. 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 çok benzeyen "Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar Lökoensefalopati" (CADASIL-" *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*") isimli ailevi hastalığa neden olur. Bu ailelerde migren öyküsü ile birlikte Binswanger Hastalığı 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 [86].

Vasküler demansı daha erken evrede yakalamak, ilerleyişi durdurabilmek ve koruyucu yaklaşımlar geliştirebilmek amacıyla yıllar içerisinde yapılan prelinik, nöropatolojik, nörogörüntüleme, fizyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucunda *vasküler kognitif bozukluk* (VCI) terimi gelişmeye başladı ve serebral vasküler beyin hasarının tüm formları (sadece inme değil) ile ilişkilendirilen, hafif kognitif bozukluktan oturmuş demans tablosuna kadar geniş bir kognitif etkilenme spektrumu olarak tanımlandı [3].

Diğer önerilen VCI tanımı ise prodromal evreyi (demans olmayan vasküler kognitif bozukluk, VCI-ND), demans düzeyindeki bozukluğu ve saf AH ile saf VaD arasındaki farklı düzeylerde vasküler etkilenmeyle ilişkili kognitif bozukluğu belirten miks hastalığı içermektedir ve [47] bazı çalışmalarda AH' ye bağlı nörodejeneratif mekanizmalar ile vasküler etkilerin yol açtığı miks demansın ileri yaşta en sık kognitif bozukluk nedeni olduğu söylendi [48,49]. Bunu destekler nitelikte populasyon otopsi serilerinde AH ile vasküler hastalığın sıklıkla birlikte olduğu ve demans patogeneğinde önemli rol oynadıkları gösterildi [50,51].

Vasküler kognitif bozukluğun hafif formları, farklı yazarlar tarafından demansı olmayan vasküler kognitif bozukluk (VCI-ND) ve vasküler hafif kognitif bozukluk (VaMCI- "*vascular mild cognitive impairment*") olarak adlandırıldı. Bu çalışmalarda yapılan tanımlamalara göre hafif kognitif bozukluk terimi temel olarak bellek bozukluklarına odaklanmışken, VCI-ND' de tek bir kognitif alana sınırlı kalınmamıştır [87-91].

Bellek bozukluğunun şart olmadığı [5], frontal yürütücü işlevlerde bozukluk ve psikomotor yavaşlama, hem VCI-ND hem de VaD' nin nöropsikolojik profilini oluşturur. Ek olarak dominant ve non-dominant parietal lob fonksiyonları da etkilenir. Demansın saptanması ve derecelendirilmesi için kullanılan testler sıklıkla bellek ve dil ağırlıklı testler olduklarından VCI' nin tanınması ve ölçülmesi için uygun değildir. Bu nedenle, 2006 yılında Hachinski ve arkadaşları tarafından hazırlanan VCI harmonizasyon çalışmasında, VCI ile ilişkili bozukluğu saptamak amacıyla yapılması gereken nöropsikolojik bataryalar

önerilmiştir. 60 dakika, 30 dakika ve 5 dakikalık farklı bataryalarda özellikle yürütücü işlev bozukluğuna duyarlı testler tercih edilmiş olsa da bilişsel bozukluğun tüm (yürütücü işlev/dikkat, bellek, dil, vızıospasyal fonksiyonlar) alt birimlerinin incelenmesinin gerekliliği ve önemi vurgulanmıştır [46]. Son dönemde, sağlıklı bireyleri MCI olan bireylerden ayırt etmek iddiasıyla, Nasreddine ve arkadaşları tarafından [56] geliştirilmiş olan ve MoCA adı verilen tarama ölçeğinin VCI' yı göstermede MMSE' ye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [6].

VCI için yaygın olarak kabul gören kesin tanı kriterleri yoktur. Ancak mevcut kriterlerdeki kısıtlamalar öz önüne alınarak 2011'de Amerikan Kalp Birliğı (AHA-“*American Heart Association*”) ve Amerikan İnme Birliğı (ASA-“*American Stroke Association*”) tarafından yeni tanı kriterleri önerildi [92] (Tablo 10).

Tablo 10. AHA-ASA Vasküler Kognitif Bozukluk Klinik Tanı Kriterleri (Gorelick PB ve ark. 2011)

-
- I.** VCI; VaD' den VaMCI' ya uzanan vasküler nedenli kognitif bozukluktur
 - II.** Aktif madde ya da alkol kötüye kullanımı olanlarda bu kriterler kullanılmamalıdır. En az 3 ay boyunca herhangi bir madde ya da alkol kullanımı olmamalıdır.
 - III.** Deliryumdaki kişiler için bu kriterler kullanılmamalıdır.

DEMANS

- I.** Daha önceden var olan günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde ve daha önceden var olan, daha yüksek bir işlev düzeyinden düşüşe yol açan en az 2 kognitif alanda bozukluk olması
- II.** En az 4 kognitif alan (yürütücü işlev/dikkat, bellek, dil, vızıospasyal) değerlendirilerek tanı konması
- III.** Günlük yaşam aktivitelerindeki bozukluk vasküler olay sonrasında gelişmiş olan motor/duysal defisitten bağımsız olması

MUHTEMEL VaD

- I.** Görüntüleme ile serebrovasküler hastalığın görülmesi ve kognitif bozukluk olması VE
 - Vasküler olayla (örn.: inme) kognitif hasarın gelişmesi sırasında açık zamansal ilişki gösterilmesi VEYA
 - Kognitif bozukluğun türü ve şiddeti ile yaygın subkortikal serebrovasküler patoloji (örn.: CADASIL) arasında açık ilişki gösterilmesi
- II.** İnme öncesinde ya da sonrasında nonvasküler nörodejeneratif hastalığı düşündürecek kognitif hasarın olmaması

MÜMKÜN VaD

Görüntüleme ile serebrovasküler hastalığın görülmesi ve kognitif bozukluk olması FAKAT

- Vasküler hastalıkla (örn.: sessiz infarktlar, subkortikal küçük damar hastalığı) kognitif hasarın gelişmesi arasında açık ilişki (zaman, tür, şiddet) gösterilememesi
- VaD tanısı için yetersiz bilgi olması (örn.: klinik bulgular vasküler hastalığı tahmin ettirse de BT/MRI yapılmamış olması)
- İleri düzeyde afazi olması nedeniyle kognitif değerlendirmenin yapılamaması. Klinik olay öncesinde normal kognitif fonksiyonu olduğu dokümanite edilmiş olan (örn.: yıllık kognitif inceleme) kişide afazi gelişmesi muhtemel VaD olarak değerlendirilebilir.
- Kognisyona etki edebilecek, serebrovasküler hastalık dışında başka nörodejeneratif hastalık ya da durumların olduğunun kanıtı

(Parkinson hastalığı, progresif supranükleer palsi, Lewy cisimcikli demans gibi diğer nörodejeneratif hastalık öyküsü; PET-BOS-amiloid bağlayıcı biyobelirteçler ile ya da PS1 mutasyonu gibi genetik çalışmalarla gösterilmiş Alzheimer Hastalığı olması; kognitif fonksiyona etki edebilecek aktif kanser, psikiyatrik ya da metabolik hastalıkların olması)

VASKÜLER HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK (VaMCI)

- I.** MCI sınıflandırılmasında önerildiği gibi dört farklı alt tipinin olması (izole amnestik, çoklu alan amnestik, izole non-amnestik, çoklu alan non-amnestik)
- II.** En az 4 kognitif alan (yürütücü işlev/dikkat, bellek, dil, vizyospasyal) değerlendirilerek tanı konması ve daha önceden var olan daha yüksek bir işlev düzeyinden düşüşe yol açan en az 1 kognitif alanda bozukluk olması
- III.** Günlük yaşam aktivitelerinde bozukluk olmaması ya da çok az olması ve bunun vasküler olay sonrasında gelişmiş olan motor/duysal defisitten bağımsız olması

MUHTEMEL VaMCI

- I.** Görüntüleme ile serebrovasküler hastalığın görülmesi ve kognitif bozukluk olması VE
 - Vasküler olayla (örn.: inme) kognitif hasarın gelişmesi sırasında açık zamansal ilişki gösterilmesi VEYA
 - Kognitif bozukluğun türü ve şiddeti ile yaygın subkortikal serebrovasküler patoloji (örn.: CADASIL) arasında açık ilişki gösterilmesi
- II.** İnme öncesinde ya da sonrasında nonvasküler nörodejeneratif hastalığı düşündürecek kognitif hasarın olmaması

MÜMKÜN VaMCI

Görüntüleme ile serebrovasküler hastalığın görülmesi ve kognitif bozukluk olması FAKAT

- Vasküler hastalıkla (örn.: sessiz infarktlar, subkortikal küçük damar hastalığı) kognitif hasarın gelişmesi arasında açık ilişki (zaman, tür, şiddet) gösterilememesi
- VaD tanısı için yetersiz bilgi olması (örn.: klinik bulgular vasküler hastalığı tahmin ettirse de BT/MRI yapılmamış olması)

- İleri düzeyde afazi olması nedeniyle kognitif değerlendirilmenin yapılamaması. Klinik olay öncesinde normal kognitif fonksiyonu olduğu dokümente edilmiş olan (örn.: yıllık kognitif inceleme) kişide afazi gelişmesi muhtemel VaD olarak değerlendirilebilir.
- Kognisyona etki edebilecek, serebrovasküler hastalık dışında başka nörodejeneratif hastalık ya da durumların olduğunun kanıtı
(Parkinson hastalığı, progresif supranükleer palsi, Lewy cisimcikli demans gibi diğer nörodejeneratif hastalık öyküsü; PET-BOS-amiloid bağlayıcı biyobelirteçler ile ya da PS1 mutasyonu gibi genetik çalışmalarla gösterilmiş Alzheimer Hastalığı olması; kognitif fonksiyona etki edebilecek aktif kanser, psikiyatrik ya da metabolik hastalıkların olması)

STABİL OLMAYAN VaMCI

Muhtemel ya da mümkün VaMCI tanısı olup da semptomları normale dönen kişiler bu şekilde tanımlanır.

Bu kriterlere göre VCI; patogenezi ne olursa olsun (kardiyoembolik, aterosklerotik, iskemik, hemorajik veya genetik) serebrovasküler hastalık sonucunda gelişen kognitif bozukluğun tüm formları (VaMCI ve VaD) olarak tanımlanır. Kognitif bozuklukta bellek bozukluğu olması şart değildir. Kognitif bozukluğun kortikal ya da subkortikal serebrovasküler olay ile ilişkili olduğunu gösteren görüntüleme bulgusu olması gerekmektedir. Bunun nedeni de çok sayıda sessiz infarktlar, küçük damar hastalığına bağlı ak madde hasarının ve lökoareozisin vasküler demansa sıklıkla eşlik etmesi [93,94] ve bunların da ancak nörogörüntüleme ile saptanacak olmasıdır. Genç hastalarda yaygın ak madde lezyonları ve lökoareozis genetik VaD nedeni olan CADASIL' i düşündürürken yaşlı hastalarda benzer patoloji AH'de ve yaşlılıkta da görülebileceğinden [95] tanı değeri düşüktür. AH semptomatolojisi gösteren bir hastanın seyirde inme geçirmesi sonucunda gelişen ya da inme sonrası AH tipi kognitif bozukluk geliştiren kişiler mümkün VaD olarak tanımlanır. VaD saf halini bulunduran kişiler ise muhtemel VaD olarak tanımlanır. VCI'nın demans öncesi hafif formu VaMCI olarak adlandırılmıştır. VaD' de de olduğu gibi bellek bozukluğu şart değildir, yürütücü işlev bozukluğu daha ön plandadır.

Vasküler kognitif bozukluk kavramının daha iyi anlaşılması ve nöropsikolojik profilinin daha iyi belirlenmesi için transdisipliner, translasyonel ve transaksiyonel araştırmalara ihtiyaç vardır.

4.2. VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE KOGNİTİF BOZUKLUK

Serebral infarktlar kognitif bozukluğa yol açan en önemli serebrovasküler patolojilerdir. Kronik makroinfarktlar yaşlıların üçte biri ile yarısı arasında görülür ve bu da klinik inme vakalarından daha fazladır [33,49,96,97]. Bazı toplum temelli çalışmalarda mikroinfarktların makroinfarktlardan daha çok olduğu gösterilmiştir [49,97].

Bir çalışmada vasküler patoloji tanımının içerisinde mikroskopik infarkt, küçük damar hastalığı ve ak madde değişikliklerini de eklediğinde yaşlı insanlardaki serebrovasküler hastalık oranının %75' in üzerine çıktığı saptanmıştır [33].

Kognitif bozukluk ile infarkt ilişkisinde infarktın hacmi ve sayısı ile ilgili bilgiler tutarsızlık göstermektedir. Bu tutarsızlıkların bir kısmı infarkt lokalizasyonu ile ilişkilidir. Talamus, anguler gyrus ve bazal ganglia diğer bölgelere oranla kognitif bozukluk geliştirmeye muhtemelen daha yatkındır [49,98,99].

Makroskopik infarktların dışında çok sayıda mikroskopik infarktların da demansa yol açtığı gösterilmiştir [49,97]. Multipl infarktlar aynı zamanda yaygın hipoksi, inflamasyon, oksidatif stres ya da kan beyin bariyeri hasarını göstermektedir.

Yaşlı kişilerin beyinlerinde AH patolojisi ile infarkt sıklıkla birlikte bulunur ve [33,48-50,96,97,100] çoğu demanslı kişide [48] ve sıklıkla da bunların yarısını oluşturan, AP ve NFY' ler ile karakterize AH patolojisi ile [101] vasküler patolojilerin (subkortikal ak madde lezyonları, lakünler, infarktlar vs.) beraber olduğu miks tabloların %40' dan fazla olduğu [102] saptanmıştır.

Yaşlı beyinde görülen diğer vasküler patolojiler ise ak madde lezyonları ve mikrokanamalardır. Nörogörüntüleme çalışmaları ak madde bozukluğunun ve mikrokanamaların VCI ve klinik AH ile ilişkili olduğunu göstermiştir [35,103-106].

Patoloji çalışmalarında ise ak madde bozukluğunun ve mikrokanamaların lipohyalinliz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda ak madde bozukluğunun AH patolojisi ile, mikrokanamaların da serebral amiloid anjiyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonun sıklıkla iskemik ak madde lezyonları ile beraberlik göstermesi [53], hipertansiyon ve AH birlikteliği ile ilgili muhtemel mekanizmalardan biri olabilir [107].

Son zamanlarda yapılmış olan birçok çalışmada, çok küçük enfarkt alanlarının ciddi düzeyde bilişsel kayba yol açabileceğini ve küçük bir miktar serebrovasküler hastalığın

AH ilerleme hızını ve ortaya çıkma yaşını daha az AH patolojisi varlığında erkene çekebileceği gösterilmiştir [108,50].

Antemortem yapılan nörogörüntüleme çalışmasında hipokampal hacmin hem AH hem de vasküler patoloji ile ilişkili olduğu [109] ve patoloji çalışmalarında da hipokampal atrofinin hem vasküler hem de dejeneratif sürecin bir parçası olduğu gösterilmiştir [110].

Tüm bu çalışmaların sonucunda, ileri yaşta nörodejenerasyon ile vasküler beyin hasarının (özellikle mikrovasküler) kognisyon üzerine etkilerinin eş zamanlı ve sinerjistik etki gösterdiği düşünülmüş ve AH' ye bağlı nörodejeneratif mekanizmalar ile vasküler etkilerin yol açtığı miks demansın ileri yaşta en sık kognitif bozukluk nedeni olduğu söylenmiştir [48,49,111,112].

Bu gözlemler, AH ve serebrovasküler hastalıkların ortak riskleri paylaştığını öngördüren epidemiyolojik çalışmalar [113] ile vasküler faktörlerin AH patogenezindeki rollerine dikkat çekmiştir. Bu hipotez, A β ' nin güçlü serebrovasküler etkileri olduğunu ve hipoksi-iskeminin serebral amiloidogenez üzerinde modulator etkisi olduğunu gösteren deneysel çalışmalar tarafından desteklenmiştir [114].

AH ve VCI patofizyolojisinin ortak noktası; hem A β hem de vasküler risk faktörlerinin nörovasküler ünite yapı ve fonksiyonunu bozmasıdır [115] ve bu mekanizmada vasküler oksidatif stres ile inflamasyon anahtar rol oynar [116,117]. Nörovasküler ünite; nöron, glia, perivasküler ve vasküler hücrelerden oluşur. Serebral kan akımını düzenleyerek, kan beyin bariyeri transportunu kontrol ederek, beyindeki bağışıklık kontrolüne katkıda bulunarak ve beyin hücrelerine trofik destek sağlayarak yaparak serebral mikroçevrenin homeostazını sağlar [115,117].

Alzheimer Hastalığı ve VCI' ın her ikisi de serebrovasküler yapıda belirgin değişikliklere yol açar [118-120]. Büyük damarlarda aterosklerotik plaklar görülür [121,122]. Mikrovasküler düzeyde de, arteriyol ve kapillerlerin sayısı azalır, tortuoz olurlar ve bazal membran kalınlıkları artar [119,123-125]. Arteriolar duvarda dejeneratif değişiklikler olur, hipertansiyon ile ilişkili olanlarda hyalin dejenerasyon (lipohyalinoliz) görülür, bunlar da mikrokanamaya yol açar [119]. Hasara duyarlı periventriküler ak maddede hipoksiye duyarlı genler tarafından mikroglial aktivite artışı ve reaktif astrosit artışı olur ve lokal enerji açığını öngörürdür [124,126]. AH ya da CAA' da kortikal arteriyollerin media tabakasındaki A β artışı sonucunda damar duvarı zayıflar ve lobar kanama riski artar [120].

Hayvan ve insan çalışmalarında, HT, yaşlanma, dislipidemi ve diabet gibi VCI ve AH risk faktörlerinin, serebral regulasyon üzerine derin etkileri olduğu ve endotel bağımlı vazodilatasyon, fonksiyonel hiperemi ve otheregülasyon bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir. Bunlar üzerinde de vasküler oksidatif stresin ve inflamasyonun önemli rol oynadıkları bilinmektedir [116,117,127].

Deneysel gözlemler sonucunda iskeminin, A β 'nin vasküler atılımını engellediği [128,129] β -sekretaz aktivitesini arttırarak amiloid prekürör proteinden (APP) A β 'nin oluşumunu arttırdığı [130-133] saptanmış ve bunların sonucu olarak beyinde A β birikiminin artacağı ve amiloid plak oluşumu ve serebral amiloid anjiyopatiye eğilim olacağı öngörülmüştür.

Diğer taraftan A β ilişkili serebrovasküler disfonksiyon sonucunda serebral perfüzyon tehditi ve vasküler rezervde azalma olur ve böylece iskemik hasara eğilim gerçekleştiği görülmüştür [134,135]. Hayvan modellerinde fokal serebral iskeminin tau fosforilasyonuna yol açtığı gösterilmesi [136] ve demansı olmayan yaşlı kişilerde hipertansiyonun hipokampusta nörofibriler yumakları arttırdığının görülmesi [137], vasküler faktörler ile tau hiperfosforilasyonu arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür ancak iskeminin tau üzerine olan etkileri kesinleşmemiştir.

Miks demanslarda vasküler patolojiler, nörodejenerasyona bağılı kognitif bozukluğu farklı mekanizmalarla bozabilmektedir. Nörodejenerasyon ile iskemik lezyonlar kognisyon üzerine ayrı ayrı, birbirinden bağımsız *additif etki* gösterebilir. Alternatif olarak, vasküler patolojiler nörodejeneratif değişikliklerle *sinerjistik etki* göstererek tek tek kognisyona yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla etki ederler. Ayrıca, *patojenik olarak* da (vasküler etkilerle oluşmuş doku hasarı nörodejenerasyon ile oluşmuş hasarını arttırabilir ya da tam tersi olur) *sinerjistik etki* gösterirler. Klinikopatolojik çalışmalar sonucunda hafif serebrovasküler patolojinin AH'nin erken dönemindeki kognisyonu sinerjistik etki göstererek bozduğu [50,100,138] ancak ileri düzeydeki vasküler ve AH lezyonlarının additif etkileşerek kognisyonu bozduğu düşünülmektedir [51].

Sonuç olarak, ister nöronal yolları direkt olarak hasarlıyarak, isterse de nörodejenerasyon üzerine etkileriyle olsun, vasküler lezyonlar ve hastalıklar kognitif fonksiyonları bozmakta ve VCI ile AH'nin önemli, ortak risk faktörleri olmaktadır. Ortak vasküler risk faktörleri olarak en sık hipertansiyon, Diabetes Mellitus, hiperlipidemi, sigara

kullanımı; ortak koruyucu faktörler olarak da beslenme alışkanlığı ve fiziksel aktivite ile ilgili çalışmalar yapılmış ve koruyucu tedaviler araştırılmıştır.

4.2.1. Apolipoprotein E (Apo E) Genotipi

ApoE, 19q13.2 kromozomu üzerinde bulunan, apolipoprotein olarak adlandırılan plazma kolesterol transport moleküllerinden birini oluşturan gendir. Genin 3 ana alleli bulunur ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$) [139,140]. Kolesterol ve diğer lipidlerin beyinden uzaklaştırılmasını sağlar [141]. MSS' de esas olarak asositlerden üretilirken bir miktar da mikrogliya ve nöronlarda üretilir. MSS gelişiminde ve onarımında nörotrofik etki gösterdiği düşünülmektedir [142].

Birçok epidemiyolojik çalışmada APOE $\epsilon 4$ ile ileri yaşta ortaya çıkan AH arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve homozigot olarak geni bulundurmanın AH riskini 12 kat arttırdığı saptanmıştır [143].

APOE' nin AH' ya hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğu net değildir. Birçok çalışmada APOE izoformlarının A β üzerinde (metabolizma, birikim, taksisite, fibril formasyonu, beyinden temizlenme) farklı etki güçleri olduğu ($\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$) gösterilmiştir [144-146]. ApoE aynı zamanda tau hiperfosforilasyonuna ve kolesterolün nöronal memranlardan atılım ve metabolizmasına yine izoformların farklı etki güçleriyle aracılık eder [147]. Artmış plazma kolesterol düzeylerinin beyinde artmış A β düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bunu desteklemektedir ve bu ilişkiye de APOE' nin aracılık ettiği öngörülmektedir [148].

APOE $\epsilon 4$ ' ün koroner kalp hastalığı [149], inme [150,151] ve ateroskleroz [152] için de risk faktörü olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda amiloid anjiyopati için de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve hatta AH ile APOE $\epsilon 4$ arasındaki ilişkinin buradan kaynaklanabileceği düşünülmüştür [153]. Honolulu-Asya ve Rotterdam çalışmaları da $\epsilon 4$ taşıyıcısı olan hastaların $\epsilon 4$ taşıyıcısı olmayanlara göre daha belirgin olarak vasküler risk faktörlerini bulundurduklarını göstermiştir [154]. Ayrıca $\epsilon 4$ taşıyıcısı olup da ateroskleroza olan hastaların kognitif bozukluk riskinin daha yüksek olduğu [155], farklı populasyon çalışmalarında da $\epsilon 4$ taşıyıcısı hafif AH hastalarının kognisyonlarının daha hızlı bozulduğu gösterilmiştir [156].

AH ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olan APOE ε4 polimorfizminin bazı çalışmalarda VaD ile ilişkisi gösterilmeye çalışılsa da başarılı olunamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri de mevcut tanı kriterleri ile VaD tanısının eşlik eden AH' den ayırt edilerek yapılamıyor olmasıdır [92].

4.2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon genel popülasyonun %25' inde, 70 yaş üzeri kişilerin de %50' inde bulunmaktadır [157]. Yüksek kan basıncı ile kognitif fonksiyonlar ve demans ilişkisi ile ilgili birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma yapılmıştır. Bunların sonucunda yaşlanma sürecinde arteriyel kan basıncı değişikliklerinin beyin dejenerasyonu ve demans ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür [158] ve yaklaşık 30 yıl içinde demansa yol açtığı ve bu ilişkinin lineer progresyon göstermediği görülmüştür [159]. Birçok epidemiyolojik çalışmada orta yaşta HT öyküsü varlığının özellikle AH olmak üzere, demans riskini arttırdığını göstermiştir ancak benzer durum ileri yaştaki hipertansif hastalarda gösterilememiştir [160-162]. Benzer şekilde birçok çalışmada, orta yaşta HT öyküsü olmasının, ileri yaşta ortaya çıkacak VCI için de önemli risk faktörü olduğunun gösterildiği gibi [161,163] kronik HT' nin de AH ve VaD için önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır [164]. Bir diğer önemli saptama ise AH' nin hemen öncesinde ya da başlangıcından itibaren kan basıncının giderek düştüğü ve AH şiddeti ile bu düşmenin giderek daha da fazla olduğudur. Kan basıncındaki düşmenin mi AH' ye neden olduğu, yoksa AH' nin mi kan basıncındaki düşmeye neden olduğu tam olarak açık değildir [165-167]. Tablo 11.'de şu ana kadar yapılmış boylamsal çalışmalar ve sonuçları bulunmaktadır.

Tablo 11. Kan Basıncı-Kognitif Bozukluk-Demans Boylamsal Çalışmalar

Referanslar	Kişi Sayısı	Başlangıç Yaşı (yıl)	Takip Süresi (yıl)	Sonuç
Elias 1993[168]	1702	55-88	12-14	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Launer 1995 [169]	3735	50	20-28	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Yoshikate 1995 [170]	828	74	7	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki

Skoog 1996 [160]	382	70	9-15	Kan Basıncı ve Demans (AH- VaD) arasında Pozitif İlişki
Starr 1997 [171]	603	>69	4	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Kilander 1998a [172]	999	50	20	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Swan 1998a,b [173]	717	45	25-30	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Tzourio 1999 [174]	1373	59-71	4	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
				RR = 2.8 (95% CI = 1.6-5.0)
Launer 2000 [161]	3703	50	25	Kan Basıncı ve Demans (AH- VaD) arasında Pozitif İlişki
				RR = 4.8 (95% CI = 2.0-11.0)
Knopman 2001[175]	10963	47-70	6	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Kivipelto 2001[69]	1449	53	21	Kan Basıncı ve AH arasında Pozitif İlişki
				OR = 2.1 (95% CI = 1.0-4.3)
Qiu 2003 [176]	1270	81	4,7	Nabız Basıncı ve AH arasında Pozitif İlişki
				OR = 2.1 (95% CI = 1.0-4.3)
Reinprecht 2003 [177]	186	68	13	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Piguat 2003 [178]	377	≥75	6	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
Whitmer 2005 [179]	8845	40-44	30	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Pozitif İlişki
				OR = 2.1 (95% CI = 1.0-4.3)
Okumiya 1997 [180]	155	78	3	Kan basıncı ve kognitif bozukluk arasında J eğrisi
Glynn et al 1999 [181]	2068	65-102	6	Kan basıncı ve kognitif bozukluk arasında J eğrisi
Bohannon 2002 [182]	4136	65-105	3	Kan basıncı ve kognitif bozukluk arasında J eğrisi
Guo et al 1997 [183]	1736	75-101	3	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Negatif İlişki

Zhu et al 1998 [184]	924	>75	3	Kan Basıncı ve Kognitif Bozukluk arasında Negatif İlişki
Vergheze et al 2003 [166]	488	79	6,7	Kan Basıncı ve AH arasında Negatif İlişki
Morris et al 2001 [185]	634	>65	13	Kan Basıncı ve AH arasında ilişki yok
Freitag et al 2006 [186]	2505	57	5,1	Nabız Basıncı ve AH arasında ilişki yok

SYST-EUR [187], SYST-EUR 2 [188] çalışmalarında izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda; PROGRESS [189] ve HOPE [190] çalışmalarında ise inmeli hastalarda antihipertansif ilaç kullanımının demans ve kognitif bozukluğu önlemede faydalı olduğu gösterilse de MRC [191] , SHEP [192] , SCOPE [193] , HYVET-COG [194] gibi çalışmalar bu faydayı gösterememişlerdir. Tablo 12.' de antihipertansif ilaç kullanımının kognisyonla ilişkisini araştıran randomize, plasebo kontrollü çalışmalar ve sonuçları bulunmaktadır.

Tablo 12. Antihipertansif İlaç-Kognitif Bozukluk Randomize Plasebo Kontrollü Çalışmalar

Çalışmalar	Kişi Sayısı	Δ SBP/DBP (aktif - plasebo)	İlaçlar	Takip süresi	Sonuç	Kullanılan Test
MRC [191]	2584	-15.8/5 mmHg	BB ya da Diüretik	54 ay	Kognitif fonksiyon üzerine belirgin etki yok	PALT TMT-A
SHEP [192]	4736	-12/4 mmHg	BB \pm Diüretik	4.5 yıl	Demanda %16 azalma (anlamli değil)	ShortCARE
SYST-EUR [187]	2418	-8.3/3.8 mmHg	KKB \pm ACEI \pm Diüretik	2 yıl	Demanda %50 azalma (0-%76)	MMSE
SYST-EUR 2 [188] (devam ediyor)	2902	-7/3.2 mmHg	KKB \pm ACEI \pm Diüretik \pm diğerleri	4 yıl	Demanda %55 azalma (%24-%73)	MMSE

PROGRESS [189]	6105	-9/4 mmHg	ACEI ± Diüretik	4 yıl	Kognitif bozulmada %19 azalma (%4-%32)	MMSE
					Tekrarlayan inmeye eşlik eden demansta %34 azalma (%3-%55)	
HOPE [190]	9297	-3.8/2.8 mmHg	ACEI	4.5 yıl	İnmeyle ilişkili kognitif bozuklukta %41 azalma (%6-%63)	MMSE
SCOPE [193]	4964	-3.2/1.6 mmHg	ARB ± Diüretik	3.7 yıl	Demanta %7 azalma (anlamalı değil)	MMSE

Kısaltmalar: BB: Beta blokör tedavi; ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi; KKB: Kalsiyum kanal blokörü tedavisi; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü tedavisi; PALT: paired-associate learning test; TMT-A: iz sürme testi A; MMSE: Standardize Mini-mental Test.

Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde; bazı meta-analiz çalışmalarında demans [195,196] ya da kognitif bozukluktan [197] korunmada antihipertansif tedavinin etkili olduğu söylene de; öncesinde bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, ileri yaşta hipertansif hastalarda, kan basıncını düşürmenin demans ya da kognitif bozukluk geliştirme üzerine koruyucu etkisi olduğunu gösteren ikna edici çalışma yoktur [198,199].

Hipertansiyonun kendisi AH için bağımsız bir risk faktörü iken aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi demansa yol açabilecek diğer hastalıklar açısından da bir risk oluşturur [200]. Nöropatoloji ve görüntüleme çalışmaları, uzun dönem kan basıncı yüksekliğinin; ventriküler genişleme, küçük damar hastalığı, ak madde değişiklikleri (histopatolojik olarak demyelinizasyon, arteriosklerozis, gliosis ve doku hasarı), serebral hipoperfüzyon ve sessiz infarktlara yol açtığını göstermiş ve bu sayede de kognitif bozukluk ve demansa neden olduğu öngörülmüştür [41]. Patoloji çalışmalarında da orta yaşta yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncına maruz kalmış kişilerin, neokortekste ve hipokampusta yüksek miktarda AH tipi nörodejeneratif lezyonlar (amiloid plak ve nörofibriler yumak) [137] bulduklarını ve düşük beyin ağırlığına sahip oldukları görülmüştür.

Bütün çalışmalar sonucunda orta yaşta ölçülmüş yüksek kan basıncının demans ile ilişkili olduğu ve bunu da hem mikrovasküler yolla hem de nörodejeneratif mekanizmalar aracılığı ile yaptığı [201] düşünülmektedir. Antihipertansif tedavi ile kognitif bozukluk ilişkisini gösteren çalışmalarda farklı sonuçları olmasının en muhtemel nedenlerinin; çalışmalarda kognitif bozukluğun birincil sonlanım noktası olmaması, eşlik eden hastalıkların farklılığı, çalışmaya katılan hastaların yaş dağılımları ve kullanılan antihipertansif ajanların farklılığı olduğu düşünülmektedir.

4.2.3. Hiperlipidemi

Birçok epidemiyolojik çalışma kolesterol seviyeleri ile demans ve özellikle de AH arasında ilişki olduğunu göstermiştir [141]. Kesitsel çalışmaların çoğu birbiriyle çelişmektedir. 69-78 yaş arası, 980 kişinin bulunduğu bir çalışmada, APOE geninden bağımsız olarak, düşük total kolesterol seviyeleri ile AH arasında ilişki saptanmıştır (OR = 0.69; 95% CI = 0.52–0.92, p = 0.011) [202]. Benzer şekilde 1449 yaşlı hastanın katıldığı başka bir çalışmada da bunu destekler nitelikteydi (RR =1.6; 95% CI = 1.0–2.7) [203]. Başka bir çalışmada ise diğerlerinin aksine, APOE 4 alleli bulunan hastalarda yüksek total kolesterol ile AH arasında ilişki saptanmıştır (OR = 1.018; p = 0.027) [204]. CAIDE çalışmasında orta yaşta ölçülen total kolesterol seviyelerinin, diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, yaklaşık 21 yıl sonra gelişecek kognitif hasarı (AH ve VaD) önemli düzeyde öngördüğü dikkati çekmiştir [205]. Medikal verilere dayanan bir çalışmada orta yaşta ölçülen yüksek kolesterol seviyelerinin yaklaşık 30 yıllık periyod içerisinde VaD geliştirme riski yüksek bulunmuştur [206]. Yine aynı çalışmada demansı olmayan kişilerde, orta yaşta yüksek total kolesterol kognitif bozukluk ile ilişkiliyken ileri yaşta düşük total kolesterolün kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu söylenmiştir. İleri yaşta ölçülen kolesterol ile kognisyon arasındaki ilişki çelişkilidir. Populasyon temelli bir çalışmada (70-90 yaş arası) ölçülen total kolesterol seviyesinin düşük olması kognitif bozukluk ile ilişkili iken [207] başka bir çalışmada (65 yaş üstü) ise tam tersi ilişki bulunmuştur [208,209]. Tablo 13.' te kolesterol demans ilişkisini gösteren önemli boylamsal çalışmaların özeti bulunmaktadır.

Tablo 13. Kolesterol-Demans Boylamsal Çalışmalar

Referanslar	Kişi Sayısı	Başlangıç Yaşı (yıl)	Takip Süresi (yıl)	Sonuç
Notkola 1998 [210]	444	40-59	30	TK ile AH arasında Pozitif İlişki
				RR (95% CI) = 3.1(1.2-8.5)
Kivipelto 2002 [211]	1449	53	21	TK ile AH arasında Pozitif İlişki
				RR (95% CI) = 2.8 (1.2-6.7)
Moroney 1999 [212]	111	75	7	LDL ile AH arasında Pozitif İlişki
				RR (95% CI) = 3.1 (1.5-6.1)
Kalmijn 2000 [213]	8006	52.7	26	TK ile demans arasında anlamlı ilişki yok
				RR (95% CI) = 1.10 (0.95-1.26)
Tan 2003 [209]	1026	76	8	TK ile AH arasında anlamlı ilişki yok
				RR (95% CI) = 0.97 (0.90-1.05)
Reitz 2004 [208]	2820	78	4,8	LDL ile AH arasında anlamlı ilişki yok
				RR (95% CI) = 0.48 (0.26-0.86)
Mielke 2005 [207]	392	70	18	TK ile demans arasında Negatif İlişki
				RR (95% CI) = 0.31 (0.11-0.85)

Kısaltmalar: TK: Total Kolesterol; AH: Alzheimer Hastalığı; LDL: Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein.

Benzer bir çelişki MCI- kolesterol ilişkisinde de geçerlidir. 65-84 yaş arası, 2936 hastanın yaklaşık 3.5 yıl takip edildiği bir çalışmada, multivariat analiz sonucunda yüksek total kolesterol seviyelerinin koruyucu etkisi olduğu görülmüşken [214]; orta yaşta ölçülen yüksek total kolesterol seviyelerinin (>6,5mmol/L -250mg/dL) 21 yıllık takipte MCI riskini arttırdığını (OR = 2.1; 95% CI = 1.2-3.0) gösteren çalışmalar da vardır [215].

Bu çelişkili sonuçlar, total kolestrol ölçüm yaşları arasındaki farktan ve klinik demans varlığıyla açıklanabilir. Yaş ile total kolesterol seviyelerinin düşmesi [216], yetersiz beslenme ve demanstan yıllar önce kan basıncı ve beden kitle endeksinin düşmeye başlaması (muhtemelen AH' nin başlayan patolojisi sonucunda) gibi belki de total kolesterol için de benzer durum söz konusudur ve çalışmalardaki farklı sonuçların bir diğer nedeni de bu olabilir [141]. Düşük kolesterol demansın nedeni değil ancak demansın sonucu olarak ortaya çıkıyor olabilir.

Kolesterol mekanizması ve AH arasındaki ilişki çelişkilidir [141], [217]. Kolesterolün, APP metabolizmasında ve A β üretiminde rol alan enzim aktivitesini düzenlemede önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir [218]. AH' de APP yıkımı,

hidrofobik lipid katman içinde, α -sekretaz, β - sekretaz ve γ -sekretaz enzimleri katalizörlüğünde gerçekleşir. Hücrenin kolesterol seviyesindeki sorun sonucunda hücrenin lipid tabaka yapısının organizasyonu bozulur ve bu sayede APP' nin α -sekretaz tarafından yıkımı, enzimin yıkıma başlama noktasının membran içine çekilerek yer değiştirmesine yol açarak bozulur [219]. β - sekretaz ve γ -sekretaz enzimlerinin aktivitesinin, hücre membranının lipid içeriğine bağlı olduğu görülmektedir [220-222]. Çok sayıda in vitro çalışmada yüksek kolesterol seviyesinin α -sekretaz ve β - sekretaz enzimlerine etki ederek çözünür nitelikteki APP seviyelerini azalttığı ve A β 1-40 ve A β 1-42 seviyelerini arttırdığı saptanmıştır. Tam tersi olarak da kolesterol seviyelerindeki azalmanın α -sekretaz enzim aktivitesini arttırdığı ve çözünür AAP seviyelerini arttırırken, A β 1-40 ve A β 1-42 seviyelerini azalttığı görülmüştür [220,223-226]. γ -sekretaz enzim aktivitesinin kolesterol ile olan ilişkisi halen tam olarak çözülmüş değildir. γ -sekretazın kolesterolden bağımsız olarak membran lipid yapısıyla ilişkili olduğu gösterildiği [226,227] gibi başka bir çalışmada kolesterolün, γ -sekretaz enzim aktivitesini düzenlediği [221,228,229] de gösterilmiştir. Yüksek kolesterol seviyelerinin plazma membran içeriğini değiştirdiği ve membran akışkanlığını bozduğu ve bu sayede APP' nin α -sekretaz ile irtibatına engel olarak çözünür APP üretimini azalttığı ve artan APP' nin β - sekretaz ve γ -sekretaz ile irtibata geçip A β oluşumuna katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir [223]. Çözünür APP' nin azalması da, nöroprotektif etkisi ve trofik etkileri (hücre içi kalsiyum konstrasyonunu düşürür, hipoglisemik hasardan ve glutamat toksisitesinden korur) ortadan kalkacağından, nörodejenerasyona yol açar [220,230]. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen tavşan ve AH' li farelerde A β seviyelerinin yükseldiğini gösteren in vivo çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir [231-233].

Statinler, hiperkolesterolemi tedavisinde ve kardiyovasküler olayların sekonder korumasında kullanılır. Büyük gözlem çalışmalarından birinde muhtemel AH prevalansının statin kullanan kohortta, tüm hasta popülasyonuna göre ya da hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık için statin dışı başka tedaviler alanlara göre %60-%73 ($p < 0.001$) daha düşük olduğu görülmüş [234] ve başka kesitsel çalışmalarla da desteklenmiştir [235-238]. Demansı olan kişilere daha az statin reçete ediliyor olması, çalışmaların sınırlandırmalarından biridir. Tam tersi olarak, 5092 yaşlı hastanın yaklaşık 3 yıl takiplerinin yapıldığı başka bir çalışmada, statin kullanımı ile demans ya da AH gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir [239]. Bunun yanında, MMSE ile kognitif

durumun test edildiği, 344 yaşlı hastanın (ortalama yaş: 74) katıldığı, 7 yıl takip süresi olan çalışmada ise statin kullanımının kognitif bozulmada hafif derecede düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir [240]. Tablo 14.' te statin kullanımı ile kognitif bozukluk ilişkisini araştıran çalışmaların özeti bulunmaktadır.

Diğer taraftan, iki geniş randomize çalışma, statinlerin demans üzerine koruyucu etkisini desteklememektedir. PROSPER çalışmasında 70-82 yaşları arasındaki yaşlı hastalarda pravastatinin plasebo ile karşılaştırılmış ve 3 yıllık takip sonucunda kognitif performans üzerinde lipid düşürücü tedavilerin anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir [241]. Çalışmanın takip süresinin kısa olması bu sonuca yol açmış olabilir. Kognitif bozukluğun ikincil sonlanım noktası olduğu HPS çalışmasında da (40-80 yaş arası, 20536 hastaya 40 mg/gün simvastatin verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır) demans ile statin kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmanın kısıtlılığı da demans bilgisinin telefon görüşmesi ile elde edilmiş olmasıdır [242].

Tablo 14. Statin Kullanımı-Demans-Kognitif Bozukluk ile ilgili Çalışmalar

Referanslar	Kişi Sayısı	Yaş (yıl)	Populasyon	Çalışmanın türü	Sonuç
Jick 2000 [235]	1364	350	Genel Populasyon	Kesitsel Çalışma	Statin ile AH gelişme riskinde azalma arasında ilişki var OR (95% CI) = 0.29 (0.13–0.63)
Hajjar 2002 [236]	655	79	Yaşlı hastalar	Kesitsel Çalışma	Statin ile demans gelişme riskinde azalma arasında ilişki var OR (95% CI) = 0.23 (0.1–0.56) Statin ile AH gelişme riskinde azalma arasında ilişki var OR (95% CI) = 0.37 (0.19–0.74)
Zamrini 2004 [237]	3397	70	Yaşlı hastalar	Kesitsel Çalışma	Statin ile AH gelişme riskinde azalma arasında ilişki var OR (95% CI) = 0.61 (0.42–0.87)
Dufouil 2005 [238]	8574	74	Genel Populasyon	Kesitsel Çalışma	Statin ile AH gelişme riskinde azalma arasında ilişki var OR (95% CI) = 0.56 (0.33–0.94)

Bernick 2005 [240]	334	74	Yaşlı hastalar	Boylamsal (Takip: 7 yıl)	Statin kullanımı ile daha yavaş kognitif bozulma arasında ilişki var
Masse 2005 [243]	342	73.5	AH	Boylamsal (Takip: 34 ay)	Statin kullanımı ile daha yavaş kognitif bozulma arasında ilişki var
Zandi 2005 [239]	5092	>65	Yaşlı hastalar	Boylamsal (Takip: 3 yıl)	Statin kullanımı ile demans arasında ilişki yok
					OR (95% CI) = 1.19(0.53–2.34)
Rea 2005 [244]	2798	>65	Hiç antiHL kullanmamış yaşlı hasta	Boylamsal (Takip: 15030 kişi-yıl)	Statin kullanımı ile demans arasında ilişki yok
					HR (95% CI) = 1.08 (0.77–1.52)
HPS 2002 [242]	20536	40–80	Yüksek CV riskli hasta	Randomize Kontrollü (Takip: 5 yıl)	Statin kullanımı ile kognitif fonksiyon arasında ilişki yok
PROSPER 2002 [241]	5804	70–82	Yüksek CV riskli hasta	Randomize kontrollü (Takip: 3.2 yıl)	Statin kullanımı ile kognitif fonksiyon arasında ilişki yok

Kısaltmalar: AH: Alzheimer Hastalığı; CV: Kardiyovasküler.

Bütün çalışmalarda statinler ile kognitif bozukluk arasında patofizyolojik bir ilişki olduğu vurgulanmıştır. Statinler, kolesterol sentezinde kilit rol oynayan HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederler. Böylece statinlerin koruyucu olmasını kolesterol düşürücü etkileri ve aterosklerotik plak formasyonu gelişimini engellemesi ile sağlamaktadır ve daha spesifik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda simvastatinin kobaylarda A β 1-42 ve A β 1-40 seviyelerini azalttığı görülmüştür [225]. Aynı zamanda statinler, antioksidan özellik göstererek, immunmodulasyonu ve inflamatuvar süreçlerin regülasyonunu sağlayarak nöronal ölümden korunmayı sağlarlar ve bazı çalışmalarda, demans gelişimini engellemede bu yolun daha öncelikli olduğu söylenmiştir.

Yaşamın hangi döneminde kolesterol düzeyinin ölçülmüş olması ile ilişkili olarak, demans ve kolesterol arasındaki ilişki değişmektedir. Orta yaştaki kolesterol yüksekliği ile özellikle AH için olmak üzere demansla ilişkili olarak görünmektedir. Statinler ve AH ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da muhtemelen statinlerin önleyici ve tedavi edici etkileri vardır ancak uzun takip süreli, plasebo kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

4.2.4. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) Tip 2 yaşlı popülasyonun yaklaşık %10' unda görülmektedir ve prevalansı yaşla artmaktadır [245] ve mental kognisyon ve esneklikte değişiklikler ile ilişkilidir [246]. Tip 1 DM' de pankreatik β hücrelerinden insülin yapımında bozukluk vardır. Otuz üç boylamsal çalışmanın derlemesinde, tip 1 DM hastalarında öğrenme ve belleğin korunduğu, mental hız ve esnekliğin bozulduğu bir kognitif etkilenmenin olduğu saptanmıştır [247].

Tip 2 DM' de insüline direnç gelişmiştir. Birçok boylamsal çalışmada tip 2 DM' nin kognitif bozuklukta artışa neden olduğu gösterilmiştir [248]. ARIC çalışması, eşlik eden diğer kardiyovasküler hastalıkları da içerdiğinden dikkati çekmiştir [175]. Çalışmada 10963 orta yaşlı hastalar 6 yıl boyunca takip edilmiştir ve tip 2 DM' nin sürekli dikkatte, psikomotor hızda, mantıksal akıl yürütmede, sözel öğrenme ve anlık bellekte azalma ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı kohortta, insülin rezistansının da kognitif bozukluk ve demans için orta yaş risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır [249]. Son zamanlarda yapılan, 918 hastanın (ortalama yaş: 75,9 \pm 6) bulunduğu ve ortalama takip süresinin 6.1 \pm 3.2 olduğu boylamsal çalışmada da [250]. DM' nin bellek hasarına yol açtığı (HR = 1.5; 95% CI = 1.0–2.2; p = 0.02 analizlere vasküler risk faktörleri dahil edildikten sonra) gösterilmiştir. Genel olarak, tip 2 DM' li hastalar genel popülasyona göre kognitif bozukluk gelişimi açısından daha yüksek risklidir [248].

Tip 2 DM' nin demans, özellikle de AH ile ilişkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Kesitsel çalışmalar tip 2 DM ve demans arasında anlamlı ilişki olduğunu öngördürmüştür [251].

Orta yaşta DM ile ileri dönemdeki demans ilişkisini aratıran dört boylamsal çalışma vardır (Tablo 15.). Honolulu Asya Çalışmasında başlangıçta DM ile AH [252] arasında pozitif bir ilişki bulunamamıştır. Aynı kohortta sonraki takip anketleri nöropatolojik verilerle uyumlu olarak farklı bir sonuç [154] vermiş ve DM' nin toplam demans, AH ve VaD için artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, Japon Erişkin Sağlık Çalışması [253] ile de desteklenmiştir. Benzer şekilde iki ayrı uzun dönem takip çalışmaları da DM ile demans arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır [254,255]. Bu tür çalışmaların, araştırmacının yanlılığına duyarlı olmaları çalışmayı sınırlandırır.

Tablo 15.' te görüldüğü gibi ileri yaştaki DM ile demans ilişkisini gösteren çalışmalar da oldukça tutarlı sonuçlar vermiştir [70,256-261].

Tablo 15. DM-Demans İlişkisini Gösteren Çalışmaların Özeti

Demans	Kişi Sayısı	Takip Süresi (yıl)	Başlangıç Yaşı	Sonuç
Herhangi Bir Demans				
Peila, 2002 [154]	3508	2,9	77	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.5 (1.0–2.2) Adjusted RRc (95% CI) = 1.5 (1.0–2.2)
Whitmer 2005 [255]	8845	35	42	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.5 (1.2–1.8)
Schnaider Berri 2004 [254]	10059	35	45	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.8 (1.4–5.7)
Ott 1999 [70]	6370	2,1	69	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.9 (1.3–2.8)
Xu 2004 [260]	1301	4,7	81	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.5 (1.1–2.1) Adjusted RR (95% CI) = 1.5 (1.0–2.1)
Curb 1999 [252]	3774	25	53	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.1 (0.7–1.8)
Hassing 2002 [257]	702	6	84	Anlamli korelasyon yok. Adjusted RR (95% CI) = 1.2 (0.8–1.7)
MacKnight 2002 [258]	9131	5	74	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.2 (0.9–1.7) Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.9–1.8)
AH				
Peila 2002 [154]	3508	2,9	77	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.7 (1.0–2.8)
Yamada 2003 [253]	1774	30	43	Pozitif korelasyon. RR = 4.4
Akomolafe 2006 [262]	2210	12,7	70	Pozitif korelasyon. Adjusted RR (95% CI) = 2.98 (1.06–8.9)
Ott 1999 [70]	6370	2,1	69	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.9 (1.2–3.1)

Luchsinger 2001 [256]	1799	4,3	76	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.4 (1.8–3.2)
				Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.4–2.9)
Arvanitakis 2004 [259]	847	5,5	75	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 1.7 (1.1–2.5)
Xu 2004 [260]	1301	4,7	81	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.3 (0.8–1.9)
				Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.9–2.1)
Luchsinger 2005 [261]	1786	5,5	76	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.4 (1.8–3.2)
				Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.4–2.9)
Curb 1999 [252]	3774	25	53	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.0 (0.5–2)
Hassing 2002 [257]	702	6	84	Anlamli korelasyon yok. Adjusted RR (95% CI) = 0.8 (0.5–1.5)
MacKnight 2002 [258]	9131	5	74	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.2 (0.8–1.8)
				Adjusted RR (95% CI) = 1.3 (0.8–2.0)
VaD				
Peila 2002 [154]	3508	2,9	77	Pozitif korelasyon
				RR (95% CI) = 2.2 (1.1–4.7)
				Adjusted RR (95% CI) = 2.3 (1.1–5.0)
Yamada 2003 [253]	1774	30	43	Pozitif korelasyon. RR = 1.3 (p = 0.06)
Ott 1999 [70]	6370	2,1	69	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.0 (1.7–5.6)
Luchsinger, 2001 [256]	1799	4,3	76	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 4.2 (2.2–8.3)
				Adjusted RR (95% CI) = 3.4 (1.7–6.9)
Hassing 2002 [257]	702	6	84	Pozitif korelasyon. Adjusted RR (95% CI) = 2.5 (1.4–4.8)
MacKnight, 2002 [258]	9131	5	74	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.2 (1.3–3.6)
				Adjusted RR (95% CI) = 2.0 (1.2–3.6)
Xu 2004 [260]	1301	4,7	81	Pozitif korelasyon. RR (95% CI) = 2.2 (1.1–5.0)
				Adjusted RR (95% CI) = 2.6 (1.2–6.1)

Curb 1999 [252]	3774	25	53	Anlamli korelasyon yok. RR (95% CI) = 1.5 (0.8–2.8)
-----------------	------	----	----	--

Bu çalışmaları etkileyen en önemli nedenlerden biri hastaların hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi kognitif durumu etkileyebilecek ek hastalıkların olmasıdır. Bunlar, DM' li hastalarda kognitif durumu daha da kötüleştirebilir. Birçok çalışma sonuçlarını vasküler risk faktörlerine göre düzenlemiştir. İki çalışmada vasküler risk faktörlerinin eklenmesiyle tüm demans subtipleri için univariat analiz sonuçlarının değişmediği görülmüştür [154,258].

APOE genotipi de önemli etkenlerdendir. İki çalışmada Apo E ε4 genotipi ile DM' nin birlikte olmasının, DM' nin tek başına olması ile karşılaştırıldığında demans gelişmesinin rölatif riskinin iki katına çıktığı saptanmıştır [154,260].

Sonuç olarak, boylamsal çalışmalar DM' nin, hangi yaşta olursa olsun, kognitif bozukluk ve demans (AH, VaD) için risk olduğunu desteklemektedir fakat altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen daha tam olarak bilinmemektedir.

DM ile demans arasındaki ilişkiyi açıklayacak üç ana patofizyolojik mekanizma olduğu düşünölmektedir [246,263].

Birincisi, DM' nin iskemik serebrovasküler hastalıklar aracılığıyla demansa yol açmasıdır. Özellikle yaşlı kişilerde DM, genellikle diğer vasküler risk faktörleriyle birleşerek metabolik sendromu oluşturabilir ve bu da kardiyovasküler hastalıklar ve demans için önemli bir risk faktörüdür [213,264].

İkincisi, hipergliseminin kendisi oksidatif stresi ve ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin birikimini arttırarak nöronlar üzerine fonksiyonel ve hücre sel toksik etki gösterir ve mikrovasküler hasara yol açar [265]. Son olarak, insulin ve insulin-yıkıcı enzimler amiloid metabolizmasında önemli rol oynayabilirler [263]. İnsulin direnci DM' nin erken dönemlerinden itibaren kompensatuar hiperinsulinemiye yol açar ve DM olsun ya da olmasın hiperinsulineminin AH ile güçlü ilişkisi olduğu görülmüştür [266]. İnsulinin amiloid β sekresyonunu arttırdığı ve ekstrasellüler yıkımını inhibe ettiği [267] saptanmıştır.

Boylamsal çalışmalar, DM kontrolünün demans gelişiminin engellenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Buna rağmen glukoz düşürücü tedavilerin demans insidansı üzerine etkisi halen daha bilinmemektedir.

4.2.5. Sigara Kullanımı

İlk zamanlar, vaka-kontrol çalışmaları sigara içerisindeki nikotinin nöroprotektif etkilerini destekler nitelikte, sigara kullanımının AH' den koruduğunu düşünmüşlerdir [268]. Diğer taraftan, sigara kullanımı ateroskleroz ve serebrovasküler olaylar için risk oluşturur ve bunlar da vasküler demans nedenleridir [269].

Daha sonraları, demansı olmayan kohortlar ile yapılan prospektif çalışmalarda sigara kullanan kişilerin AH dahil, demans açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir [71,270]. Honolulu-Asya Çalışması [271] diğer çalışmalardan farklı olarak sigara kullanımını miktarına göre incelemiş ve eş zamanlı nöropatolojik data elde etmiş uzun takipli bir çalışmadır. Orta yaşta sigara kullanımı ile ileri yaştaki demans arasındaki ilişki 3734 Japon-Amerikan erkekte araştırılmıştır. Yaş, eğitim düzeyi ve Apo E genotipi ile düzelleme yapıldıktan sonra AH riskinin, orta (OR = 2.18; 95% CI = 1.07–4.69) ve yüksek (OR = 2.40; 85% CI = 1.16–5.17) paket-yıl sigara kullanımı ile arttığı saptanmıştır. Nöropatolojik dataya sadece 218 kişide ulaşılmıştır ve otopsi materyalinde sigara düzeyi ile beraber nöritik plak sayısının da arttığı görülmüştür.

Demansı olmayan yaşlı kişilerde sigara kullanımının global kognitif fonksiyon üzerine etkisi çok merkezli kohort çalışmasında da araştırılmıştır. Altmış beş yaş ve üstü 9209 hasta 2,3 yıl takip edilmiştir [272]. Yaş, cinsiyet, başlangıç MMSE skoru, eğitim düzeyi ve inme öyküsü ile ilgili düzenlemelerden sonra yıllık ortalama MMSE skorundaki azalma gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Hiç sigara içmeyenlere göre, eski sigara kullanıcılarında 0,03 puan daha fazla azalma saptanmıştır. Halen sigara kullananlarda ise bu azalma hiç sigara kullanmayanlara göre 0,13 puan daha fazladır ($p < 0.001$). Demansı olmayan yaşlı kişilerde sigara kullanımının kognitif bozukluğu arttırdığı düşünülmüştür.

Son olarak, yakın zamanda yapılmış olan ve en az bir yıl takip süreli 19 prospektif çalışmayı içeren bir meta-analizde [273], sigara kullanan kişilerin hiç kullanmayanlara oranla, AH için 1.79 (95% CI = 1.43–2.23), VaD için 1.78 (95% CI = 1.28–2.47) ve herhangi bir demans için de 1.27 (95% CI = 1.02–1.60) risk oluşturduğu sonucuna varmıştır. Yaşlı sigara kullanıcıların kognitif bozukluk ve demans açısından riskli olduğunu vurgulamıştır.

Sigara, kognisyonu farklı mekanizmalarla etkileyebilir. İlk olarak, tütün maruziyeti ateroskleroza yol açar ki bu da sessiz beyin infarktlarını artırır [274].

Sigara kullanımı plak formasyonunu arttırarak AH ile ilişkili olabilir. Sigara kullananlar, kullanmayanlara göre daha fazla oksidatif strese maruz kalırlar ve bu da nöronal dejenerasyona yol açar [275]. Tüm bunlara rağmen altta yatan mekanizmaların daha fazla anlaşılabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2.6. Alkol Kullanımı

Ağır alkol kullanımının demans riskini arttırdığının bilinmesi dışında alkol kullanımı ve demans arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Alkol alımının farklı şekillerde ele alınması, referans gruplarının farklı seçilmiş olması ve farklı sonlanım noktalarının bulunması çalışmalar arasındaki farklı sonuçlara neden olmuştur. Buna rağmen, birçok boylamsal çalışmada, orta yaşta alkol kullanımını incelenmiş ve hiç alkol kullanmamaya ya da çok nadir alkol kullanmaya göre daha sıklıkla alkol kullanımının kognisyon için yararlı olduğu gösterilmiştir [276-278]. Bu çalışmalardan biri olan Framingham Kalp Çalışması' nda, 58-88 yaşları arasında 733 erkek ve 1053 kadın incelenmiştir. Alkol kullanımı, haftalık alım sıklığına göre değerlendirilirken kognitif fonksiyonlar sekiz ayrı testle incelenmiştir. Yaş, eğitim düzeyi, meslek, kardiyovasküler hastalık ve ilişkili hastalıklardan bağımsız olarak kadınlarda 2-4 kadeh/gün alkol kullananlarda, erkeklerde ise 4-8kadeh/gün alkol kullananlarda kognitif performansın en iyi düzeyde olduğu görülmüştür [276]. Diğer bir çalışmada ise 3,2 yıl takip edilen, 70-82 yaşları arasındaki 5804 kişiden (3000 kadın) alkol kullanan kadınlarda kognitif durumun daha iyi olduğu ancak bu ilişkinin erkeklerde gösterilemediği vurgulanmıştır [277].

4.2.7. Fiziksel Aktivite

Yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili elde edilen veriler, fiziksel aktivitede artışın ileri dönemde demans gelişimini azalttığını göstermektedir [279,280]. Birçok çalışmada düzenli fiziksel aktivitenin yaşla ilişkili kognitif bozukluk ve AH dahil demans gelişme riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Takip süresinin 21 yıl olduğu, 2000 kişinin katıldığı populasyon temelli CAIDE çalışmasında, orta yaşta düzenli fiziksel aktivite yapan kişilerin ileri dönemdeki MRI' ları incelendiğinde, sedanter yaşan kişilerin fiziksel aktivite yapan kişilere oranla daha fazla frontal neokortikal atrofileri olduğu görülmüş ancak ak madde

lezyonları ile anlamlı ilişki gösterilememiştir [281]. Populasyon temelli prospektif kohort çalışmalarından birinde 65 yaş ve üzeri, 3375 kişi, yaklaşık 5,4 yıl takip edilmiş ve APOE ε4 alleli taşımayanlarda yüksek fiziksel aktivitenin demans riskini azalttığı ve farklı türde fiziksel aktivite yapmanın önemli olduğu vurgulanmıştır [282]. Daha yakın zamandaki populasyon temelli başka bir çalışmada da benzer bulgular saptanmıştır [283]. En büyük klinik çalışmalardan birinde, bellek kusuru olan kişilerin 24 ay süreli fiziksel aktivite sonrasında belleklerinde belirgin düzelme olduğu görülmüştür [284].

Nörogörüntüleme çalışmalarında, orta yaşta düzenli fiziksel aktivite yapan kişilerin ileri dönemde gri madde kaybının daha az olduğu [281], ileri yaşta düzenli fiziksel aktivite yapan kişilerin hipokampuslarının daha büyük olduğu ve artmış kan akımı ile ilişkili olarak mekansal hafızalarının daha iyi olduğu [285] ve erken dönem AH' de egzersiz düzeyleri ile beyin atrofisinin pozitif ilişkide olduğu gösterilmiştir [286].

Fiziksel aktivitenin kognisyona etkisi muhtemelen multifaktöriyeldir. Kan basıncını düşürerek, HDL ve glukoz toleransını artırarak ateroskleroza engeller, serebrovasküler fonksiyonları düzenler ve beyin perfüzyonunu artırır. Bu sayede vasküler risk faktörleri ile ilişkili kognitif bozukluğu engellemeye çalışır [287]. Bir diğer önemli etkisi ise; beyin aracılı nörotrofik faktör gibi nörotrofinleri arttırması, sinaptogenez ve nörogenez aracılı beyin plastisitesini arttırmasıyla kognitif bozulmayı engellemeye çalışmasıdır [288].

4.2.8. Obesite

Sanayileşmiş ülkelerde obesite erişkinlerin %25-%30' unda görülmektedir [289]. Eskiden, düşük beden kitle indeksinin (BKI) demans için risk faktörü olduğu söylenmiştir [290]. Bu gözlemler, kesitsel çalışmalara dayanmaktadır ve demans gelişen obezlerin kilolarını demans önceki döneme göre %50 kaybettiği gösterilmiştir [291]. 2006 ve 2007 yıllarında yapılan derlemelerde [292,293], BKI' nın artmasının demans için bir risk faktörü olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmaların olması çelişkili sonuçlara yol açmıştır. Bu çalışmalarda uzun takipli, geniş örneklemler, genç katılımcılar olması istatistiksel açıdan daha güvenilir sonuçlar vermiştir [213,255,292,293]. Daha yeni bir çalışmada orta yaşta obesite ile ileri yaşta kognitif bozukluk arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışma 36 yıl süreli boylamsal bir çalışma olup 10136 kişiden oluşmaktadır. Orta yaşta obez olanların (BKI >30) 3.10-kat AH riski (HR = 3.10; 95% CI = 2.19–4.38) ve 5-kat VaD riski (HR =

5.01; 95% CI = 2.98–8.43) vasküler komorbiditelerden bağımsız olarak artmaktadır. Orta yaşta kilo fazlası olanların ise (BKI > 25) 2-kat AH ve VaD (HR =2.09; 95% CI = 1.69–2.60 AH için ve HR = 1.95; 95% CI = 1.29–2.96 VaD için) riski vasküler komorbiditelerden bağımsız olarak artmaktadır [295]. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde BKI ile demans ve VaD arasında U şeklinde ilişki olduğu; çok düşük ya da yüksek BKI' lı kişilerin, normal BKI' lı kişilere göre demans riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [296]. Bütün bu çalışmalar artmış BKI' nın demans için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir ancak APOE ε4 rolünü gösteren çalışma yoktur.

DM' de olduğu gibi obezite vasküler yollarla demans için risk oluşturur [293]. Ayrıca, adipoz doku leptin gibi adipositokinler salgılar ve nörodejeneratif yolakta yer alabilirler [297].

Orta yaşta ölçülen yüksek BMI, demans için önemli bir risk faktörüdür ve normal kilolu olmak demanstan korunmada etkili olabilir [292].

4.3. VASKÜLER RİSK SKORLARI VE KOGNİTİF BOZUKLUK

Vasküler risk faktörleri sıklıkla birarada bulunur ve kardiovasküler olayların çoğunluğu tek bir risk faktörünün bariz yükselmesinden ziyade birçok risk faktörü olan bireylerde risk faktörlerinin orta derece yükselmesiyle oluşur [298]. Dolayısıyla primer korumada, yüksek riskli hastaları belirlemek için birçok risk faktörünü içeren risk tahmin cetvelleri oluşturulmuştur.

Bunlardan Framingham Risk Skorlama Sistemi [299,300] 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini gösteren tahmin cetvelidir. Yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, HDL, Total Kolesterol ve sigara kullanımı ile ilgili alt bölümlerden toplanan puanların karşılığına denk gelen, kadın ve erkeklerde farklı olmak üzere, risk yüzdeleri bulunur. Diyabet cetvelde yer almaz çünkü koroner kalp hastalığı eş değeri olduğundan 10 yıllık riskin %20' den fazla olduğu kabul edilir.

Modifiye Framingham İnme Risk Profili [301,302], 10 yıllık inme riskini gösteren tahmin cetvelidir. Yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet öyküsü, sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık öyküsü, atriyal fibrilasyon ve EKG' de sol ventrikül hipertrofisi ile ilgili alt bölümlerden toplanan puanların karşılığına denk gelen, kadın ve erkeklerde farklı olmak üzere, risk yüzdeleri bulunur.

10 yıllık global kardiyovasküler riski gösteren Joint British Societies Risk Skalası [303] kullanılarak hesaplanmaktadır. Yaş, sistolik kan basıncı, Total Kolesterol/HDL oranı bilgileri kullanılarak uygun çizelgelerden risk yüzdesi aralığı bulunur. Diyabet cetvelde yer almaz, kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli olduğundan 10 yıllık riski %30' dan fazla olduğu kabul edilir.

Benzer düşünceyle, kognitif bozulmaya yol açtığı bilinen vasküler risk faktörlerinin birlikte bulunması kardiyovasküler hastalık riskini sinerjistik etki göstererek arttırdığı gibi kognitif bozulma riskini de arttıracığı öngörülebilir. Bu bilgilerden yola çıkarak, primer korumada kardiyovasküler olayları öngördüren risk skorlama cetvelleri olduğu gibi demansa yönelik primer korumada demansı öngördürecek cetveller aranmaya başlanmış ve bu yönde çalışmalar yapılmışsa da yaygın ve pratik kullanımı olan bir cetvel bulunamamıştır. Kardiyovasküler hastalıklar için oluşturulmuş olan cetvellerin kognitif durumu ne ölçüde öngördüğüne yönelik çalışmalar yapılmıştır ancak net bir sonuca varılamamıştır.

Brady ve arkadaşları [18] inme ve demans öyküsü olmayan 235 yaşlı erkek üzerinde yaptığı çalışmada Modifiye Framingham İnme Risk Profili ile sözel akıcılık, hafıza ve viziyoşpasyal fonksiyonlar karşılaştırılmış, yaş ve eğitim düzeyi ile regresyon analizi yapılmıştır. Sonuç olarak inme risk faktörlerinin frontal lob ile ilişkili kognitif fonksiyonları (semantik sözel akıcılık gibi), diğer beyin bölgeleriyle ilişkili fonksiyonlara (hafıza gibi) oranla daha fazla hasarladığı savunulmuştur. Ancak bu çalışma kognitif durumun diğer yönleri araştırılmadığından ve kısıtlı seçilmiş kişilere yapıldığından sonuçları yetersiz görülmüştür.

Elias ve arkadaşları [304] Framingham çalışmasına katılan, inme ve demans öyküsü olmayan 1011 erkek ve 1164 kadında Modifiye Framingham İnme Risk Profili ile kapsamlı kognitif durum araştırması yapmıştır. Yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet, serum total kolesterol düzeyi, beden kitle indeksi, günlük alkol tüketimi ve depresyon durumu ile multivariate regresyon analizi yapılmıştır. İnme risk profili skorundaki %10' luk artışın akıl yürütme, viziyoşpasyal hafıza, görsel organizasyon, dikkat, görsel kopyalama gibi çok daha fazla alanda kognitif hasara yol açtığı, sözel hafıza ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın büyük bir kısmını beyaz ırk ve eğitim düzeyi yüksek kişiler oluşturduğundan toplumu temsil edebilecek başka çalışmaların olması gerekliliği vurgulanmıştır.

Llewellyn ve arkadaşları [305] Framingham kohortu dışında, toplumu temsil edebilecek çok daha geniş bir çalışma grubunda modifiye Framingham Risk Profili ile kognitif durumu karşılaştırmıştır. 50 yaş üzeri inme ve demans öyküsü olmayan 3315 erkek ve 4062 kadın olmak üzere toplam 7377 kişinin 10 yıllık inme risk skoru ile farklı kognitif durum kategorileri karşılaştırılmıştır. Zaman oryantasyonunu değerlendirmek için standardize mini mental test (MMSE), erken ve gecikmiş sözel hafıza için 10 kelime öğrenme testi (Health and Retirement Study-HRS) [306], geriye dönük hafıza için MRC Kognitif fonksiyon ve yaşlanma çalışması (MRC CFAS) [307], semantik sözel akıcılık için CAMCOG (the cognitive and self-contained part of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) [308] ve dikkat ile işleme hızı için MRC National Study of Health Development [309] olmak üzere farklı nöropsikolojik bataryalar kullanılmıştır. İnme risk profilinde yer alan EKG’de sol ventrikül hipertrofisi skorlamaya katılmamış ve yaş, cinsiyet, test intervali, eğitim düzeyi, beden kitle indeksi, alkol tüketimi, depresif bulgular ve önceki çalışmadan [305] farklı olarak kognitif durum ile ilişkili olduğu bilinen sosyoekonomik durum, gelir düzeyi katılarak multivariable lineer regresyon analizi yapılmıştır. Sonuç olarak subklinik serebrovasküler hastalık riskinin, serebrovasküler hasarın derecesinin, global kognitif fonksiyon ile ve özellikle erken ve gecikmiş sözel hafıza, semantik sözel akıcılık ve işleme hızında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaların hepsi Modifiye Framingham İnme Risk Profili ile yapılmış kesitsel çalışmalardır. 2011 yılında, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, 3486 erkek ve 1341 kadından oluşan, ortalama yaşın 55 olduğu, 10 yıl takip süreli boylamsal çalışmada [310], önceki çalışmalardan farklı olarak, tüm kardiyovasküler hastalıkların 10 yıllık risk tahminini ölçmek amacıyla yeni geliştirilmiş olan Framingham Genel Kardiyovasküler Hastalık Risk Profili kullanılmıştır [311]. Bu cetvelde yaş, HDL, Total kolesterol, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, sigara kullanımı ve diyabet öyküsü ile ilgili alt bölümlerden toplanan puanların karşılığında denk gelen, kadın ve erkeklerde farklı olmak üzere, risk yüzdeleri bulunur. Elde edilen değer 10 yıllık global kardiyovasküler risk tahmininde kullanılır. Çalışmada kognitif fonksiyon açısından bellek, fonemik ve semantik akıcılık ve kelime (Mill Hill) testleri yapılmıştır. Yaş ile birlikte lineer regresyon analizi yapılmış ve risk skorundaki %10’ luk artışın bütün kognitif alt birimlerde bozulmaya yol açtığı görülmüştür [310].

4.4. AH-VCI İÇİN DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

4.4.1. Yaş

İleri yaş hem AH hem de VCI için olmak üzere demans için bilinen önemli bir risk faktörüdür.

Demans prevalansı, yüksek gelirli ülkelerde 65-74 yaş arasında %5-10 arasında olduğu tahmin edilirken 85 yaş üzerinde bu oran %25-50' ye yükselmektedir [41].

AH prevalansı her 4,3 yılda iki katına çıkmaktayken VaD prevalansı her 5,3 yılda iki katına çıkmaktadır [42].

4.4.2. Cinsiyet

Bir risk faktörü olarak cinsiyet tartışmalıdır. Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu prevalans farklılığı genellikle kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır. Östrojen beyinde bir nörotrofik faktör olarak işlev görmektedir. Erkeklerde ömür boyu mevcut olan testosteron beyinde östrojene çevrilip işlevini sürdürürken, kadınlar menopoz sonrası östrojensiz kalmaktadırlar. Bu durum yaşamın ikinci yarısında bir nörotrofik faktörden yoksun kalan kadınların neden demans için daha fazla risk taşıdıklarının açıklamalarından biri olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda post-menopozal dönemde östrojen replasmanı kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre demans prevalansının daha düşük olması da bu varsayımı desteklemiştir [37].

Cinsiyetin gerçek anlamda bir risk olup olmadığına daha iyi bir cevap verebilecek olan insidans çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir. Bir çalışma 85 yaşının üzerindeki erkeklerde AH insidansını yılda %2.7, buna karşılık kadınlarda %8.9 olduğunu bulmuştur. Başka bir çalışmada ise bir AH' linin 1. derece kadın akrabalarının 1. derece erkek akrabalarına göre yaşam boyu hastalık riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak çok sayıda başka çalışmacı grubu bu farklılığı doğrulamayarak herhangi bir farklılık bulmamışlardır. Dört ayrı prospektif Avrupa çalışmasının havuzlanmış verilerini analiz eden EURODEM İnsidans Araştırma Grubu kadın cinsiyetin 85 yaş ile birlikte bir risk faktörü olarak belirlediğini, 90 yaş üzerinde bu riskin daha da arttığını bildirmiştir [312].

Vasküler demans insidansının ise erkek cinsiyette daha fazla olduğu bazı çalışmalarda [313] gösterilmişse de EURODEM İnsidens Araştırma Grubu kadınlar ile erkekler arasında fark olmadığını bildirmiştir [312].

4.4.3. Eğitim Düzeyi

Düşük eğitim düzeyi hem AH hem de VCI için önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [314,315].

Eğitilmiş kişilerde hastalığın ortaya çıkması için daha fazla AH patolojisinin gerektiği gösterilmiştir.

Eğitimin koruyucu etkisinin kognitif rezervin artmış olması ve stimülasyonun etkilediği kompensatuar beyin değişiklikleri sonucunda olabileceği düşünülmüştür.

4.4.4. Genetik

Genetik faktörler, büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedirler.

AH hastalarının yaklaşık %5' inde daha erken yaşta başlayan (sıklıkla 60 yaşından önce, 30-40' lı yaşlarda) ve otozomal dominant geçişli olan familial AH vakaları vardır. Otozomal dominant (OD) geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: amiloid prekürsör protein (APP) geni (*APP*, 21. kromozom), presenilin 1 geni (*PSEN1*, 14. kromozom) ve presenilin 2 geni (*PSEN2*, 1. kromozom). Bu genlerin kodladığı 3 protein de normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir [316-318]. En sık 14. kromozomun mutasyonları görülür. Bilinen mutasyonlar OD olarak kalıtılan hastalığa sahip tüm aileleri kapsamaz ve muhtemelen başka genlerin mutasyonları da rol almaktadır. Bahsedilen genlerdeki mutasyonlar her durumda APP proteolizini A β fragmanının üretimine artışına neden olacak yola kaydırırlar. *APP* mutasyonu taşıyan aileler çok az sayıda olsa da, bu mutasyonlar bir yandan amiloid metabolizması üzerinden hastalığın patogeneze ışık tutarken, bir yandan da Down sendromu ile AH arasındaki ilişkiyi de aydınlatmıştır. Down sendromlular 21. kromozomun 3 kopyasını taşırlar (21 trizomisi). Dolayısıyla, ömürleri boyunca APP proteolizinden üretilen daha fazla A β 'yı temizlemek zorundadırlar. Bu

hastalar 30'lu yaşlardan itibaren hemen daima AH'nin nöropatolojik değişikliklerini göstermeye başlarlar [316,317]. Bunun yanı sıra, Down sendromu aile öyküsü AH riskini 2 ila 3 misli arttırmaktadır. Ayrıca, Down sendromlu çocuk doğuran annelerin AH riskinin, diğer tiplerde mental retarde çocuklar doğuran annelere göre 5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu farklılık anne yaşının doğumda 35'in altında olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Down babalarında AH için ayrıca bir risk söz konusu değildir. Bu bulgu, AH geliştirmek ve 35 yaşının altında Down sendromlu çocuk doğurmak arasında paylaşılan bir genetik yatkınlık olasılığı yönünde tartışılmıştır [37].

Otozomal dominant geçişli familyal AH olguları yanısıra, ailede demans öyküsü AH için kendi başına bir risk faktörüdür. AH' li hastaların kardeşlerinde yaşam boyu hastalık riski beklentisi ikiye katlanarak %23'ten %48'e çıkar [317]. Monozigotik ikizlerde dizigot ikizlere oranla AH birlikteliği anlamlı oranda fazladır [37].

Birçok epidemiyolojik çalışmada 19. Kromozom ile ilişkili olarak APOE ε4 ile ileri yaşta ortaya çıkan AH arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve homozigot olarak geni bulundurmanın AH riskini 12 kat arttırdığı saptanmıştır [143]. Aynı zamanda APOE-ε4 alleli kardiyovasküler risk faktörlerini arttırdığı görülmüştür [319]. Vasküler demans ya da VCI riskini arttırdığını gösteren henüz bir çalışma yoktur. APOE-ε4 aleli ile kognitif bozukluk ilişkisi "Apolipoprotein E " başlığı altında tartışılmıştır.

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

4.4.5. Depresyon

Depresyon, AH ya da VCI' ın başlangıç bulgusu olabileceği gibi kognitif bozulmayı taklit de edebilir (psödodemans adı verilir). Özgeçmişte 10 yıla kadar geriye giden tedavi gerektirmiş bir depresyon öyküsü AH riskini 3 kat artırır. Jorm tarafından yapılan 2001 tarihli meta-analizde yaşlılıkta depresyon özgeçmişinin demans geliştirme riskini ikiye katladığı bildirilmiştir [37], [320].

5. MATERİYAL VE YÖNTEM

5.1. MATERİYAL:

İstanbul Şişli Florence Nightingale Hastanesi İnme Merkezi Primer Koruma Polikliniği; serebrovasküler olay ve kognitif hasardan primer korumaya yönelik bireylerin farkındalığının arttırıldığı ve primer korumanın sağlanmaya çalışıldığı, 2009 yılında kurulmuş olan bir poliklinikdir.

Polikliniğin tanıtımı ve “Vasküler Riskler, İnme ve Demans” konusu hakkında daha öncesinde bilgilendirilmiş olan; Beşiktaş Belediyesi sınırları içerisinde ikamet eden, 60 yaş ve üzeri bireyler SMS ve e-posta yöntemleriyle kendilerine ulaşıldıktan sonra bu polikliniğe gelmekteydiler.

5.2. POLİKLİNİK İŞLEYİŞİ:

Şişli Florence Nightingale Hastanesi İnme Ünitesi bünyesinde kurulmuş olan Primer Koruma Polikliniği’nde bu konuyla ilgili eğitim almış hemşire, teknisyen, nöropsikolog ve uzman doktordan oluşan bir ekip tarafından bireyler değerlendirilmektedir.

5.2.1. Poliklinik Başvurusu

Polikliniğe başvuran bireyler, poliklinik sekreteri, hemşire ve teknisyen tarafından karşılanır. Öncelikle polikliniğin kurulma amacı ve sistemi hakkında bilgilendirme yapılır. Sekreter tarafından her bireyin kaydı yapılarak poliklinik dosyası oluşturulur.

5.2.2. Vasküler Risk Faktörleri Değerlendirmesi

Hemşire tarafından, bireylerin son 12 saat içerisinde su haricinde yemek yiyip yemedikleri sorulur ve yememişler ise vasküler risk faktörlerine yönelik ölçümler (açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1C, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL

kolesterol, VLDL kolesterol, BUN, kreatinin) yapılmak üzere kan örnekleri alınır ve saati kaydedilir. Son 12 saat içerisinde yemek yemiş olan kişilere başka bir gün gelmek üzere randevu verilir ve aç geldiği gün kan örneği alınır ve saati kaydedilir.

Kan alma işlemi tamamlanmış olan bireylere teknisyen tarafından elektrokardiyografi (EKG) çekilir ve vasküler risk faktörleri ile ilişkili olabilecek bedensel ölçümleri (boy-cm, vucut ağırlığı-kg, bel çevresi-cm, kalça çevresi-cm) ve kan basıncı (mmHg) ile nabız (/dk) ölçümleri yapılır. Kan basıncı ölçümleri civalı sfigmomanometre ile, bireyler beş dakika dinlendirildikten sonra kan basıncı ölçümlerine başlanır. Her iki koldan üçer defa ölçüm yapılır ve elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kendi içinde ayrı ayrı toplanarak üçe bölünür ve her iki kol için ayrı ayrı ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri elde edilir ve kaydedilir. Nabız ölçümleri tek koldan üç defa yapılır ve kaydedilir. Üç değer toplanıp üçe bölünerek ortalama nabız değeri elde edilir ve kaydedilir. Bu işlemler tamamlandıktan sonra bireylerin beslenmesi istenir.

Poliklinikte, hemşire tarafından vasküler risk faktörlerinin sorgulandığı ve bunlarla ilişkili bedensel ve biyokimyasal ölçümlerin kaydedildiği “Vasküler Risk Faktörleri Anket Formu” doldurulur. Bu form, Dünya Sağlık Örgütü (*WHO-“World Health Organisation”*) tarafından kronik hastalıklar risk faktörlerine yaklaşım ve izlem amacıyla oluşturulmuş standardize bir formdan (*STEPS – “The WHO STEPwise approach to Surveillance”*) [321] örnek alınarak hazırlanmıştır. Bu forma; bireyin demografik bilgileri (cinsiyet, doğum tarihi, eğitim süresi ve düzeyi, çalışma durumu, emeklilik durumu, sağlık güvencesi, medeni durumu, anne ve babanın doğum yeri, kaç yıldır İstanbul’ da yaşadığı, anadili), alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanımı, miktarı ve sıklıkları), diyet özellikleri, fiziksel aktivite türü ve sıklığı, hipertansiyon-hiperlipidemi ve diyabetes mellitus hastalıklarına ait özgeçmiş bilgileri (hastalığın olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı, ilaç kullanımı varlığında kaç yıldır ilaç kullandığı, ilaç dışında paramedikal tedavi alıp almadığı ve bu hastalığa yönelik yaşam tarzı değişikliği yapıp yapmadığı) sorgulanarak kaydedilir. Bu bilgiler sonucunda bireylerin mevcut olan vasküler risk durumları belirlenmiş olur.

5.2.3. Nöropsikolojik Değerlendirme

İşlemleri tamamlanan bireylere nöropsikolog tarafından kognitif durumun farklı alt birimlerini içeren tarama testleri (MMSE, MoCA, İz Sürme Testi A-B, Hayvan Adları

Testi), duygu-durumu gösteren psikolojik testler (Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), hasta yakınları sorgulanarak yapılan Nöropsikiyatrik Envanter ve hastanın kendisinin doldurduğu Genel Sağlık Anketi, Başetme Anketi ve Hastane Anksiyete Anketi) ve günlük yaşam aktivitesini gösteren testten (hasta yakınları sorgulanarak yapılan İşlevsel Faaliyetler Anketi) oluşan, Haschinski' nin 2006 yılında vasküler kognitif hasara yaklaşımda harmonizasyon standartları önerilerine [46] uygun olacak şekilde hazırlanmış olan nöropsikolojik batarya uygulanır. "Beyin Check-up Değerlendirme Formu" na kaydedilir.

5.2.4. Uzman Doktor Değerlendirmesi

Testleri biten bireyler iki gün sonra hastanede uzman Nöroloji Doktor' u tarafından değerlendirilir. Öncelikle nörolojik muayeneleri yapılır. Özgeçmiş ve soygeçmişte kardiyovasküler hastalıkların, kardiyovasküler hastalığa yol açabilecek durumların ve demans ile ilişkili şikayetlerin sorgulandığı, nörolojik muayenenin kaydedildiği ve daha önceden nöropsikolog tarafından yapılmış olan nöropsikolojik testlerin kaydedilmiş olduğu "Beyin Check-up Değerlendirme Formu" doldurulur. Bu form ve "Vasküler Risk Faktörleri Anket Formu" ile bireyler değerlendirilir. Vasküler risk faktörlerinin kognitif bozukluk ile ilişkisi hakkında bireyler bilgilendirilir ve duyarlılıkları artırılarak toplam kardiyovasküler risk temelinde, inme ve demanstan primer korumaya yönelik yaşam tarzı değişikliği ve/veya medikal tedavi önerilerinde bulunulur.

Poliklinikte kullanılan diğer bir form olan "Beyin Check-up Değerlendirme Formu" uzman Nöroloji Doktor' u tarafından doldurulur. Bu forma; bireylerin kardiyovasküler hastalık ve bu hastalıklarla ilişkili girişim öyküsü (inme öyküsü/natürü, transient iskemik atak, vasküler stent uygulaması, karotis endarterektomi, iskemik kalp hastalığı, myokard enfarktüsü, koroner by-pass, kalp kapak hastalığı/cerrahisi, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon/etyolojisi, pulmoner emboli, derin ven trombozu), kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabilecek ya da kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilecek ek hastalık ve durumların öyküsü (böbrek yetmezliği, spontan düşük, menopoz, oral kontraseptif kullanımı, kanama, uyku apne, horlama), demans ile ilişkili olabilecek durumların öyküsü (uyku bozukluğu, yürümede zorluk, dengesizlik, baş ağrısı, yutma güçlüğü, idrar kaçırma, titreme, unutkanlık, ortostatizm), soygeçmiş bilgileri (ailede inme, kardiyovasküler

hastalık, diyabetes mellitus, nörolojik hastalık, demans), kullanılan medikal tedaviler sorgulanarak kaydedilir. Nörolojik muayene bulguları kaydedilir. Daha önceden nöropsikolog tarafından uygulanmış olan nöropsikolojik batarya sonuçları da nöropsikolog tarafından kaydedilir. Bu form sonucunda bireylerin kardiyovasküler hastalık profili ile kognitif durum profili ortaya konmuş olur. Bu sayede, “Vasküler Risk Faktörleri Anket Formu” ile beraber değerlendirildiklerinde; inme ve demanstan primer korumaya yönelik ek önerilerde bulunulup bulunulmayacağı belirlenmiş olunur.

Bu çalışmada 2009 Nisan - 2010 Mayıs tarihleri arasında İstanbul Şişli Florence Nightingale Hastanesi İnme Merkezi Primer Koruma Polikliniği' ne ardışık olarak başvurmuş 261 kişinin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bilinen inme dahil başka bir kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 60 yaş ve üzeri 167 kişi çalışmaya alındı.

5.3. METOD:

5.3.1. Temel Vasküler Risk Faktörleri açısından kohortun değerlendirilmesi

Kardiyovasküler riskte belirgin artışa neden olan ve kognitif bozulma ile ilişkili olabileceği bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda gösterilmeye çalışılmış olan başlıca vasküler risk faktörleri belirlenerek tanımları yapıldı. Bu bağlamda bilinen temel vasküler risk faktörleri olarak; sigara/alkol kullanımı, sedanter yaşam, obesite/kilo fazlası olmak, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus seçildi ve bunlar ile ilgili veriler retrospektif olarak incelendi.

5.3.1.1 Sigara Kullanımı

Benzer çalışmalarda da olduğu gibi [272,273] sigara kullanımı düzenli sigara kullanımının olup olmamasına göre yapıldı. Buna göre kişiler “*sigara kullanımı var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.1.2 Alkol Kullanımı

Benzer çalışmalarda [276-278] kullanılan alkol miktarına göre sınıflandırma yapılmışsa da çalışmamıza katılan populasyonun büyük bir çoğunluğu (%56,0) hiç alkol kullanmadığından benzer bir sınıflama yapılamadı. Bu nedenle alkol kullanımına göre kişiler “*alkol kullananlar ve ömründe hiç alkol kullanmayanlar*” olarak değerlendirildi ve “*alkol kullanımı var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.1.3 Sedanter Yaşam

Poliklinik sırasında doldurulan formlardan elde edilen verilere göre öncelikle fiziksel aktivite düzeyi, benzer çalışmalarda da olduğu gibi [322] fiziksel aktivitenin sıklığı ve türüne göre sınıflandırıldı. Fiziksel aktivite sıklığı haftada 3 gün ve daha fazla, haftada 1 gün ve haftada 1 günden az olarak ayrıldı. Aktivite türü ise spor veya eğlence faaliyetleri sırasında ya da boş vakitlerde güç gerektiren faaliyet poliklinik dosyalarındaki karşılığı olarak “spor veya eğlence faaliyetleri sırasında ya da boş vakitlerde her seferinde en az 10 dakika boyunca koşu veya gayret ve enerji gerektiren sportif aktiviteler veya ağırlık kaldırma gibi sporlar” olarak tanımlandı. Orta yoğunlukta güç gerektiren faaliyetler “spor veya eğlence faaliyetleri sırasında ya da boş vakitlerde her seferinde 10 dakikadan daha uzun süre hızlı yürüme, bisiklete binme veya yüzme gibi orta yoğunlukta güç gerektiren faaliyetler” olarak tanımlandı. Bundan daha az yoğunlukta güç gerektiren faaliyetler ise düşük yoğunlukta güç gerektiren faaliyetler olarak tanımlandı. Formda bu faaliyetlerin tipik bir haftada ne kadar sıklıkla yapıldığı gün cinsinden kaydedilmişti. Bu veriler eşliğinde, benzer çalışmalarda da [322] tanımlandığı gibi haftada üç ve üçten fazla günde güç gerektiren faaliyetlerin yapılması “yüksek fiziksel aktivite” olarak değerlendirildi. Haftada üç ve üçten fazla günde orta yoğunlukta güç gerektiren faaliyetlerin yapılması “orta fiziksel aktivite” olarak değerlendirildi. Geride kalanlar ise “düşük fiziksel aktivite” olarak değerlendirildi. En son olarak “yüksek ve orta seviye fiziksel aktivite” bir grupta, “düşük fiziksel aktivite” diğer grupta olmak üzere iki ayrı gruba ayrılması planlandı ancak kişilerin dağılımı uygun olmadığından (sırasıyla %14,4 ve %85,6) düşük fiziksel aktivite sedanter yaşam olarak adlandırıldığına bireyler, “*sedanter yaşam var ve yok*” olmak üzere iki gruba ayrıldı.

5.3.1.4. Obesite/kilo fazlası

En yaygın obesite göstergesi olarak günümüzde kullanılan, kilogram cinsinden kilo ölçümünün metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilen beden kitle indeksi (BKI) Dünya Sağlık Örgütü' nün öngördüğü şekilde yirmi beşten küçük olanlar “*normal kilolu*”, yirmi beşe eşit ve otuzdan küçük olanlar “*kilo fazlası*” , otuz ve otuzdan büyük olanlar da “*obesite*” olarak değerlendirildiğinde benzer çalışmalarda da olduğu gibi çalışmaya katılan bireylerden BKI yirmi beşten küçük olup olmamaya göre “*normal kilolu olanlar ve obesite/kilo fazlası olanlar*” olarak değerlendirildi. Buna göre “*obesite/kilo fazlası var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.1.5. Hipertansiyon

Bireylerden alınan bilgiye göre hipertansiyon hastalığının olduğunun söylenmesi ve/veya antihipertansif ilaç kullanılması “hipertansiyon var” olarak tanımlandı. Bireyler “*öyküde hipertansiyon var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.1.6. Hiperlipidemi

Bireylerden alınan bilgiye göre hiperlipidemi hastalığının olduğunun söylenmesi ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanılması “hiperlipidemi var” olarak tanımlandı. Bireyler “*öyküde hiperlipidemi var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.1.7. Diabetes Mellitus

Bireylerden alınan bilgiye göre Diabetes Mellitus hastalığının olduğunun söylenmesi ve/veya antidiabetik ilaç kullanılması “Diabetes Mellitus var” olarak tanımlandı. Bireyler “*öyküde Diabetes Mellitus var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.2. Global Vasküler Risk Faktörleri ve Hedef Değerleri

Yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıkların tek başına dismetabolik değişikliklere ve organ hasarına yol açtıkları gibi bunun dışında hastalık şiddetinin, diğer kardiyovasküler risk faktörlerini eş zamanlı bulundurmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Risk faktörlerinin sinerjistik etki göstererek daha yüksek bir toplam kardiyovasküler riske yol açtığı ve bununla ilişkili olarak da yüksek riskli bireylerin tedavi eşik ve hedeflerinin, düşük riskli bireylerdekinden farklı olması gerekliliği kabul edilir [323-331]. Bunların sonucu olarak günümüzde vasküler risk faktörlerinin tek tek değil, toplam kardiyovasküler risk temelinde değerlendirildiklerinde vasküler olayların daha başarılı olarak önüne geçileceği düşünülmüş ve birçok risk faktörünü içinde bulunduran on yıllık vasküler riski gösteren tahmin cetvelleri oluşturulmuştur. Bu nedenlerle çalışmamızda, mevcut kılavuzlar aracılığıyla, söz konusu risk faktörleri için kişiye özel olarak müdahale gerektiren değerler belirlendi ve bunlar kıstas alınarak vasküler risk faktörleri yeniden tanımlandı ve dağılımlarına bakıldı. Global risk tanımına göre popülasyonun ne kadarının aslında hedef risk faktörü değerlerine sahip olduğunu belirlendi.

Bu amaçla, retrospektif olarak elde edilen veriler eşliğinde, 2003 ve 2007 Avrupa Hipertansiyon Derneği (*ESH-“European Society of Hypertension”*) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (*“ESC-European Society of Cardiology”*) tarafından yayınlanan Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzları'nda [323,332] ve 2004'te yayınlanan Erişkin Kolesterol Tedavi Paneli'nde (*NCEP-“National Cholesterol Education Program” ATP III-“Adult Treatment Panel III”*) [333] de öngörüldüğü gibi; her birey için toplam kardiyovasküler risk zemininde kişiye özel hedef arteriyel kan basıncı ve LDL değerleri belirlendi. Bilinen hastalığı olan ve/veya buna yönelik ilaç kullanan ve/veya hastalığı bilinmeyen ancak hedef değerlerde olmayan kişiler, global kardiyovasküler risk zemininde o hastalığı bulduklarını kabul edilerek yeni vasküler risk faktörü tanımlamaları yapıldı.

5.3.2.1. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Hipertansiyon

2007 Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu' nun [332] öngördüğü kriterlere göre, kişilerin poliklinik verilerinden elde edilen bilgiler kullanılarak, bireysel arteriyel kan

basıncı hedef değerleri belirlendi. Kılavuzda yer alan risk faktörü kriterleri ve belirlenen hedef değerler şu şekildeydi:

- 1- Son 1 ay içinde sigara kullanımının olması
- 2- LDL>115mg/dl ve/veya Total Kolesterol (TK)>190mg/dl ve/veya HDL kadın<46mg/dl erkek<40mg/dl ve/veya Trigliserid (TG)>150mg/dl olması
- 3- Bel çevresi erkeklerde 102cm'den büyük veya kadınlarda 88cm'den büyük olması
- 4- Ailede kadınlarda 65 yaş altında ve/veya erkeklerde 55 yaş altında kardiyovasküler hastalık öyküsü olması
- 5- Erkeklerde 55 yaşın üstünde veya kadınlarda 65 yaşın üstünde olması
- 6- Açlık kan şekerinin 102-125mg/dl arasında olması

Yukarıda belirtilen altı adet risk faktörü kullanılarak her bireye ait risk faktörü sayısı hesaplanır ve ek durumlarla birlikte hedef kan basıncı değerleri aşağıda öngörüldüğü şekilde belirlenir:

- 0-2 risk faktörü olan kişilerin hedef kan basıncı değeri **140/90 mmHg**;
- Üç ve üçten fazla risk faktörü olan ve/veya metabolik sendromu olan ve/veya uç organ hasarını gösteren EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olan kişilerin hedef kan basıncı değeri **130/85 mmHg**;
- Diyabetes mellitus tanısı olan veya ölçülen açlık kan şekeri 126 mg/dL'nin üzerinde olan kişilerde hedef kan basıncı değeri **130/80 mmHg**;
- Kardiyovasküler hastalık (miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskularizasyon, kalp yetersizliği) ya da kardiyovasküler hastalık eş değeri (iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı) veya renal hastalık (diyabetik nefropati, serum kreatininin erkekte 1,5 mg/dL' nin veya kadında 1,4 mg/dL' nin üzerinde olması) öyküsü olan kişilerde hedef kan basıncı değeri **120/80 mmHg**

Elde edilen hedef kan basıncı değerleri bireylerin poliklinikte elde edilen yüksek koldaki ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile karşılaştırıldı. Mevcut değerlendirmeler sonucunda sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının tek başına hedef değeri aşması, kılavuzda da belirtildiği gibi yeterli kabul edildi.

Bu değerlendirmeler sonucunda hipertansiyonu olduğu bilinen ve/veya antihipertansif ilaç kullanan ve/veya hipertansiyonu olduğu bilinmeyen ancak global risk değerlendirmesine göre hedef kan basıncı değerlerini açan kişiler “*toplaml kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyonu olan kişiler*” olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre kişiler “*toplaml kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyon var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

Hedef kan basıncı belirlenirken kişilerin metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi gerekti. Bu nedenle metabolik sendrom tanımı yine global vasküler risk zemininde değerlendirilerek metabolik sendrom tanısı için kullanılan beş kriter tekrar gözden geçirilerek değiştirildi. Birinci kriter; bel çevresinin erkeklerde 102cm’den, kadınlarda 88cm’den büyük olmasıydı. İkinci kriter; açlık kan şekerinin 110mg/dl’ye eşit ya da 110mg/dL’den yüksek olmasıyken bu kritere ek olarak antidiyabetik ilaç/insulin kullansın ya da kullanmasın, diyabetes mellitus tanısının olması da eklendi. Çünkü lm sırasındaki kan şekeri belirtilen değerden düşük de olsa diyabetes mellitus tanısı olan bir hastanın sahip olduğu vasküler risk ve diğer riskler varlığında oluşturduğu kümülatif risk yine yüksektir. Aynı durum antihipertansif hastalar için de geçerlidir ve bu nedenle nc kriter olan arteriyel kan basıncının 130/85mmHg’ye eşit ya da 130/85mmHg’den yüksek olması kriterine antihipertansif ilaç kullansın ya da kullanmasın, hipertansiyon tanısının olması da eklendi. Dördüncü kriter; HDL’nin erkeklerde 40mg/dL’den, kadınlarda 50mg/dl’den düşük olması idi. Beşinci ve son kriter de Trigliserit düzeyinin 150mg/dL’ye eşit olması ya da 150mg/dL’den yüksek olması idi. Son iki kritere hiperlipidemisi olan hastalar eklenmedi çünkü halen daha global bir hiperlipidemi tanısını öngördüren ortak hiperkolesterolemi değerleri belirlenmemiştir ve kullanılan medikal tedavilerin de kolesterol ve trigliserid değerlerine ne derece etki ettiği bilinmemektedir. Toplam bu beş kriterden en az üç tanesine sahip olan bireyler “*metabolik sendromu var*” olarak kabul edildi.

5.3.2.2. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Hiperlipidemi

2004’te yayınlanan Erişkin Kolesterol Tedavi Paneli’nde (NCEP- ATP III) [333] de ngrldğ gibi; LDL hedef değerlerinin belirlenmesinde kişilerin poliklinik verilerinden elde edilen bilgiler kullanıldı. Toplam kardiyovasküler risk tahmini, kılavuzda önerildiği

üzere, 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini öngördüren bir cetvel olan Framingham Risk Skorlama Sistemi [69,70] kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler kullanılarak bireysel hedef LDL değerleri belirlendi. Kılavuzda yer alan risk faktörü kriterleri ve belirlenen hedef değerler şu şekildeydi:

1. Son bir ay içinde sigara kullanımı
2. Poliklinikte ölçülen, yüksek olan koldaki kan basıncının 140/90mmHg'ya eşit ya da daha yüksek olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı
3. Poliklinikte ölçülen serum HDL düzeyinin 40mg/dl' den daha düşük olması
4. Ailede kadınlarda 65 yaş altında ve/veya erkeklerde 55 yaş altında kardiyovasküler hastalık öyküsü olması
5. Erkeklerde 45 yaşın üstünde veya kadınlarda 55 yaşın üstünde olması (serum HDL değeri 60mg/dl'den büyük ise negatif risk olarak kabul edilir)

Yukarıda belirtilen altı adet risk faktörü kullanılarak her bireye ait risk faktörü sayısı hesaplanır ve Framingham Risk Skoru ile birlikte hedef LDL değerleri aşağıda öngörüldüğü şekilde belirlenir:

- 0-1 risk faktörü olan kişilerde hedef LDL değeri **160 mg/dL**
- İki ve ikiden fazla risk faktörü olanlar ile Framingham risk skoru %20' den düşük olan kişilerde hedef LDL değeri **130 mg/dL**
- İki ve ikiden fazla risk faktörü olanlar ile Framingham risk skoru %20' den yüksek olan ve/veya diyabetes mellitus tanısı olan ve/veya kardiyovasküler hastalık (miyokard enfarktüsü, anstabil angina, stabil angina, koroner arter anjiyoplasti, koroner arter by-pass cerrahisi, klinik kanıtı olan miyokard iskemisi) ve/veya kardiyovasküler hastalık eş değeri (periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotid arter hastalığı, %50 karotid arter darlığına bağlı geçirilmiş geçici iskemik atak ya da iskemik inme) olan kişilerde hedef LDL değeri **100 mg/dL**
- Diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık/eş değerini beraber bulunduran ve/veya metabolik sendromu olan kişilerde (yukarıda tanımlandığı şekilde) hedef LDL değeri **70mg/dL**

Bu değerlendirmeler sonucunda hiperlipidemisi olduğu bilinen ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanan ve/veya hiperlipidemisi olduğu bilinmeyen ancak global

risk değerlendirmesine göre hedef LDL değerlerini açan kişiler “*toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemisi olan kişiler*” olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre kişiler “*toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemisi var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.2.3. Diabetes Mellitus

2011 Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA- “*American Diabetes Association*”) Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri [334] incelendiğinde 3 aylık glukoz regülasyonunu gösteren HbA1C değerinin %6,5'e eşit ya da %6,5'ten büyük olmasının tek başına diyabet tanısı için yeterli olması zerine Diabetes Mellitus için hedef HbA1C düzeyi %6,5 olarak belirlendi. Sonuç olarak diyabeti olduğu bilinen ve/veya antidiyabetik ilaç ya da insulin kullanan ve/veya diyabeti olduğu bilinmeyen ancak hedef HbA1C değerini açan kişiler “*toplam kardiyovasküler risk zemininde Diabetes Mellitus' u olan kişiler*” olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre kişiler “*Diabetes Mellitus var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı. Bu grubun ideal şartlarda oluşturulacak bir gruba göre daha az sayıda diyabetik hasta içerdiği peşinen kabul edildi.

5.3.3. Global Vasküler Risk Faktörü Sayısı ve Yükü

Risk faktörlerinin sinerjistik etki göstererek daha yüksek bir toplam kardiyovasküler riske yol açtığı ve risk faktörlerinin tek tek değil, toplam kardiyovasküler risk temelinde değerlendirilmesi gerektiği bilindiğinden [323-331] aynı durumun vasküler risk faktörlerinin kognitif duruma etkisinde de benzer şekilde olacağı öngörülebilir. Bu nedenle çalışmaya katılan populyondaki vasküler risk faktörü yükünü saptamak amacıyla her bireyin sahip olduğu toplam risk faktörü sayısı belirlendi. Bireylerin sahip olduğu risk faktörü sayısı belirlenirken, bugün için kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından bilinen ve mevcut kılavuzlardan yola çıkararak, temel vasküler risk faktörleri olan sigara kullanımı, obezite/kilo fazlası olma, toplam kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyon, hiperlipidemi ve Diabetes Mellitus kullanıldı.

5.3.4. Global Vasküler Risk Faktörleri Tedavi Oranı

Toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesine göre yeni tanımlamaları yapılan hastalıkların popülasyondaki dağılımına bakıldıktan sonra tedavi oranları saptandı.

5.3.5. Global Kardiyovasküler Hastalık Risk Tahmin Cetvelleri ve Skor Dağılımı

Global riske göre söz konusu risk faktörlerini, müdahale gerektiren değerleri kıstas olarak yeniden tanımladık ancak bunu klinikte yapabilmek, kılavuzları sürekli olarak kullanmayı beraberinde getireceğinden pek mümkün değildir. Bu zorluklar nedeniyle, toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesinin önemi gözönünde bulundurularak, birçok risk faktörünü içinde barındıran kardiyovasküler hastalık risk tahmin cetvelleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda, bireylerin poliklinik verileri retrospektif olarak incelenerek, her birey için kardiyovasküler hastalık risk tahmin cetvelleri kullanılarak on yıllık risk skorları belirlendi ve popülasyondaki risk ortalamalarına bakıldı.

Bu amaçlarla, on yıllık koroner arter hastalık riskini gösteren Framingham Risk Skorlama Sistemi (EK-1), on yıllık inme riskini gösteren Modifiye Framingham İnme Risk Profili (EK-2) ve on yıllık global kardiyovasküler hastalık riskini gösteren Joint British Societies Risk Skalası (EK-3) kullanıldı. Cetvellerde belirtilen şekilde risk faktörleri yerleştirildikten sonra elde edilen toplam değerler yüzde olarak karşılığı bulundu. Bu değerler sırasıyla ilk iki skorlama sisteminde sayısal değerler iken sonuncu skorlama sisteminde kategorilere ayrılmış olarak verilmekteydi. Bu nedenle tüm skorlama sistemi sonuçları “%0-%9, %10-%19, %20-%29 ve %30-%39 ve %40-%49” olarak kategorilere ayrıldı.

Framingham Risk Skorlama Sistemi ve Joint British Societies Risk Skalası cetvellerinin mevcut kılavuzlarında [299,300,303] kardiyovasküler hastalık, (miyokard enfarktüsü, anstabil angina, stabil angina, koroner arter anjiyoplasti, koroner arter by-pass cerrahisi, klinik kanıtı olan miyokard iskemisi) ve/veya kardiyovasküler hastalık eş değeri (periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotid arter hastalığı, %50 karotid arter darlığına bağlı geçirilmiş geçici iskemik atak ya da iskemik inme) ve/veya Diyabetes Mellitus öyküsü olan kişiler yeni bir kardiyovasküler olay için yüksek riskli oldukları kabul edilerek risk hesaplaması yapılmasının yersiz olduğu belirtilir. Bu nedenle yüksek

riskli bu bireylerin Framingham risk skoru %20, Joint British Societies risk skoru da %30 olmak üzere en yüksek değerler kabul edildi. Modifiye inme risk profilinde bu hastalıklar skorlama cetvelinde yer aldığından, hesaplanan değerlerde değişiklik yapılmadı.

5.3.6. Kognitif Bozukluk Tanımı

Demans, geri dönüşü olmayan, ilerleyici seyir gösteren klinik bir durum olduğu bilindiğinden, kognitif bozukluğun geri dönülmez yola girmeden önce, çok daha erken safhalarında yakalamak ve bu dönemde uygulanabilecek koruyucu yaklaşımlar ve tedavi geliştirmek oldukça önemlidir. Vasküler risk faktörleri ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkinin önemi de buradan gelmektedir. Bu nedenlerle, çalışmamızda bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, inme ve demanstan primer koruma hastalarında vasküler risk durumu ile kognitif bozulma arasındaki ilişkiyi araştırırken kognitif durumu en erken aşamada gösterebilecek bir tarama testinin kullanılmasına karar verildi. Bu amaçla da, poliklinik sırasında uygulanan nöropsikiyatrik test bataryasında yapılan testlerden bilişsel bozukluğun erken aşamalarına daha duyarlı olduğu bilinen [56] ve özellikle de VCI' da kullanılması önerilen [6] bir test olan MoCA (EK-4) kullanıldı. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması [57] sonucunda, sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlendiğinden, çalışmamızda MoCA skoru yirmi bir ve daha düşük olan kişiler "*kognitif bozukluğu olan kişiler*" olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre kişiler "*kognitif bozukluk var ve yok*" olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7. Kognitif Bozuklukla İlişki Olabilecek Diğer Risk Faktörleri

Çalışmamızda, kognitif durumu etkileyebilecek olası başka risk faktörlerinden bağımsız olarak vasküler risk faktörlerinin etkisi araştırıldığından; bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda kognitif bozukluğa neden olabileceği gösterilen olası risk faktörleri arasından yaş, cinsiyet, eğitim süresi, ailede demans öyküsü, depresyon, antihipertansif ilaç kullanımı, antihiperlipidemik ilaç kullanımı ve antidiyabetik ilaç/insulin kullanımı ile ilgili veriler retrospektif olarak incelendi ve çalışma populasyonundaki dağılımlarına bakıldı.

5.3.7.1. Yaş

Sayısal olarak değerlendirildi.

5.3.7.2. Cinsiyet

Erkek ve kadın olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7.3. Eğitim Süresi

Sayısal (yıl) olarak değerlendirildi.

5.3.7.4. Antihipertansif Tedavi Kullanımı

Poliklinik sırasında elde edilen veriler retrospektif olarak incelenir ve antihipertansif ilaç kullandığını söyleyen ve kullandığı ilaç listesinde antihipertansif ilaç olan kişiler “*antihipertansif tedavi kullanan kişiler*” olarak değerlendirildi. Buna göre kişiler “*antihipertansif tedavi kullanımı var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7.5. Antihiperlipidemik Tedavi Kullanımı

Poliklinik sırasında elde edilen veriler retrospektif olarak incelenir ve antihiperlipidemik ilaç kullandığını söyleyen ve kullandığı ilaç listesinde antihiperlipidemik ilaç olan kişiler “*antihiperlipidemik tedavi kullanan kişiler*” olarak değerlendirildi. Buna göre kişiler “*antihiperlipidemik tedavi kullanımı var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7.6. Antidiyabetik Tedavi/insulin Kullanımı

Poliklinik sırasında elde edilen veriler retrospektif olarak incelenir ve antidiyabetik ilaç ve/veya insulin kullandığını söyleyen ve kullandığı ilaç listesinde antidiyabetik ilaç

ve/veya insulin olan kişiler “*antidiyabetik tedavi/insulin kullanan kişiler*” olarak değerlendirildi. Buna göre kişiler “*antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7.7. Depresyon Durumu

Poliklinikte uygulanan nöropsikiyatrik test bataryasında depresyonu gösteren, iyi valide edilmiş bir test olan GDÖ kullanıldı. Bu testin Türkiye için yapılmış olunan standardizasyon çalışmasına göre [335] on dört ve üstünde olması depresyon olarak değerlendirildiğinden, bireylere yapılmış olan GDÖ testi skoru on dört ve üstü olanlar “depresyonda olan kişiler” olarak tanımlandı ve populasyon “*depresyon var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.7.8. Ailede Demans Öyküsü

Bireylerden alınan bilgilere göre “ ailede demans öyküsü *var ve yok*” olarak iki gruba ayrıldı.

5.3.8. Global Kardiyovasküler Risk Skoru ile Kognitif Bozukluk Arasındaki İlişki

Global riske göre söz konusu risk faktörlerini, müdahale gerektiren değerleri kıstas olarak yeniden tanımladık ve klinikte bunu yapabilmenin zorluklarından bahsederek kardiyovasküler hastalık risk tahmin cetvellerinin kullanılması gerekliliğini vurgulamış ve her birey için kardiyovasküler hastalık risk tahmin cetvelleri kullanılarak on yıllık risk skorlarının belirlendiğini söylemiştik.

Vasküler riskin kognitif duruma etkisini araştırırken, klinik kullanımda tek tek risk faktörlerinin etkisini araştırmak için NCEP ve HT kılavuzlarını kullanarak global riske bakmak gerektir ancak bu da tahmin edileceği üzere oldukça zordur. Bu nedenle, tek tek risk faktörlerinin etkisini araştırmaktansa, on yıllık kardiyovasküler hastalık risk oranını gösteren cetvelleri kullanmak daha pratik olacaktır. Bu nedenlerle çalışmamızda kognitif duruma etki edebilecek diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak vasküler risk skorları ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki araştırıldı.

5.4. İSTATİSTİK ANALİZLERİ

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel analizler SPSS 16.0 sürümü ile yapıldı. Vasküler risk faktörleri dışında kognitif duruma etki edebilecek diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, vasküler risk skorları ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi görebilmek amacıyla, her bir risk skorlama sistemi için ayrı ayrı olmak üzere üç ayrı regresyon analizi yapıldı. Yapılan regresyon analizleri sonucunda bireylerin kognitif durumunun bozuk olmasını tahmin etmeye yardımcı olan en iyi modeli elde etmek hedeflendi.

Kurulan regresyon modellerinde bağımlı değişken olarak “kognitif bozukluk” alındı. Bu değişkenin “kognitif bozukluk var (1) ve yok (0)” olarak iki değer alabilen kategorik biçimde tanımlanmış olması nedeniyle lineer regresyon yapılamadı. Bunun yerine asıl amacı en az değişkeni kullanarak en iyi uyuma sahip olacak şekilde bağımlı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlayabilen ve biyolojik olarak kabul edilebilir bir model kurmak olan lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmada lojistik modele girmeye aday değişkenler yaş, eğitim süresi sürekli ölçekli; Framingham Risk Skoru yüzde onluk artış birimleri, Modifiye İnme Risk Profili Skoru yüzde onluk artış birimleri, Joint British Societies Risk Skalası yüzde onluk artış birimleri kesikli ölçekli; cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, sedanter yaşam, obezite/kilo fazlası, toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemi, antihipertansif tedavi kullanımı, antihiperlipidemik tedavi kullanımı, antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı, depresyon, ailede demans öyküsü kategorik yapıdaki bağımsız değişkenlerdi.

Her bir risk skorlama sistemi için ayrı ayrı yapılacak olan lojistik regresyon modellerine katılacak bağımsız değişkenler, kullanılacak skorlama sistemi içerisinde yer alan risk faktörlerini içermeyecek şekilde (eşdoğrusallık sorunu olmaması için) belirlendi. Sadece “yaş” sürekli değişkeni tüm skorlama sistemlerinde yer almasına rağmen kognitif bozukluğu belirlemede çok güçlü etkisi olduğu bilindiğinden ve kognisyona olan etkisi ile skorlama sistemi içerisindeki etki gücü farklı olabileceği düşünüldüğünden, skorlama sistemleri ile yapılan benzer çalışmalarda da yapıldığı gibi [18,304,305], modellere bağımsız değişken olarak yine de eklendi.

Ele alınan verilere ilişkin çok değişkenli lojistik regresyon modelinin kurulması aşamasında ilk adım olarak, modele girmeye aday değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla,

bağımlı değişken ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin her biri ile tek değişkenli regresyon modelleri kuruldu. Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p < 0.25$) bulunan değişkenler, başka çalışmalarda da yapıldığı gibi [336,337], çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi. Sonrasında, belirlenmiş olan aday değişkenlerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve final modelde yer alması düşünülen aday değişkenlerin seçimi; adımsal seçim metotlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak yapıldı. Son olarak da final modelde yer alan sürekli değişkenlerin lojitle lineer ilişki içerisinde olup olmadığı histogramlarla kontrol edildi.

5.4.1. Framingham Risk Skoru' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

Framingham Risk Skoru içerisinde yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, HDL, TK ve sigara kullanımı ile ilgili alt bölümler bulunur ve kadın ile erkeklerde farklı cetveller kullanılır. Diyabet cetvelde yer almaz çünkü koroner kalp hastalığı eş değeri olduğundan 10 yıllık riskin %20' den fazla olduğu kabul edilir ve çalışmamızda diyabetli kişilerin hesaplanan risk skoru %20' ye eşit ya da büyük ise değiştirilmedi ancak %20' den düşük ise o skor hesaba katılmadı ve kişinin riski %20 olarak kabul edildi. Bu nedenlerle bağımsız değişkenler seçilirken yaş dışında, skorda yer alan değişkenler ve diyabet bağımsız değişkenler arasından çıkarıldı. Framingham Risk Skorlar' ı hesaplandıktan sonra, skorda yüzde onluk artışın etkisini görebilmek amacıyla %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) olmak üzere kesikli değişken haline getirildi. Sonuç olarak lojistik regresyon modelinde yer alacak bağımlı ve bağımsız değişkenler aşağıdaki gibidir:

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Framingham Risk Skoru %10’ luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

5.4.2. Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skoru’ nda %10’ luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

Modifiye Framingham İnme Risk Profili içerisinde yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, diyabet öyküsü, sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık öyküsü, atriyal fibrilasyon ve EKG’ de sol ventrikül hipertrofisi ile ilgili alt bölümler bulunur ve kadın ile erkeklerde farklı cetveller kullanılır. Bu nedenlerle bağımsız değişkenler seçilirken yaş dışında skorda yer alan değişkenler, bağımsız değişkenler arasından çıkarıldı. Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skorlar’ ı hesaplandıktan sonra, skorda yüzde onluk artışın etkisini görebilmek amacıyla %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-%39 (4), %40-%49 (5) olmak üzere kesikli değişken haline getirildi. Sonuç olarak lojistik regresyon modelinde yer alacak bağımlı ve bağımsız değişkenler aşağıdaki gibidir:

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemi: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skoru %10’ luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-%39 (4), %40-%49 “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

5.4.3. Joint British Societies Risk Skalası Skoru’ nda %10’ luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

Joint British Societies Risk Skalası içerisinde yaş, sistolik kan basıncı, TK/HDL oranı ile ilgili alt bölümler bulunur ve kadın ile erkeklerde farklı cetveller kullanılır. Diyabet cetvelde yer almaz, kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riskli olduğundan 10 yıllık riski %30’ dan fazla olduğu kabul edilir ve çalışmamızda diyabetli kişilerin hesaplanan risk skoru %30’ a eşit ya da büyükse değiştirilmedi ancak %30’ dan küçükse o skor hesaba katılmadı ve kişinin riski %30 olarak kabul edildi. Bu nedenlerle bağımsız değişkenler seçilirken yaş dışında skorda yer alan değişkenler ve diyabet bağımsız değişkenler arasından çıkarıldı. Joint British Societies Risk Skalası Skorlar’ ı hesaplandıktan sonra, skorda yüzde onluk artışın etkisini görebilmek amacıyla %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) olmak üzere kesikli değişken haline getirildi. Sonuç olarak lojistik regresyon modelinde yer alacak bağımlı ve bağımsız değişkenler aşağıdaki gibidir:

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihipertansif tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Joint British Societies Risk Skalası Skoru %10’ luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

6. BULGULAR

Mart 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında İstanbul Şişli Florence Nightingale Hastanesi İnme Ünitesi Primer Koruma Polikliniği'ne ardışık olarak başvurmuş 261 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

60 yaş ve üzerinde olan 238 hasta vardı. İnme öyküsü olan 15 hasta ve inme öyküsü olup olmadığı bilinmeyen 11 hasta incelemeden çıkarıldı. Geriye kalan 212 hastadan kardiyovasküler hastalık ve/veya diyabet dışındaki kardiyovasküler hastalık eş değeri öyküsü olan 34 hasta ve buna ait verilerin bilinmediği 8 hasta incelemeden çıkarıldı. Altmış yaş ve üzerinde, inme ve/veya diğer kardiyovasküler hastalık ve diyabet dışı kardiyovasküler hastalık eş değeri olmayan 170 hastadan da 3 kişinin kognitif değerlendirme verisi eksik olduğundan toplam 167 hasta incelemeye alındı.

6.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

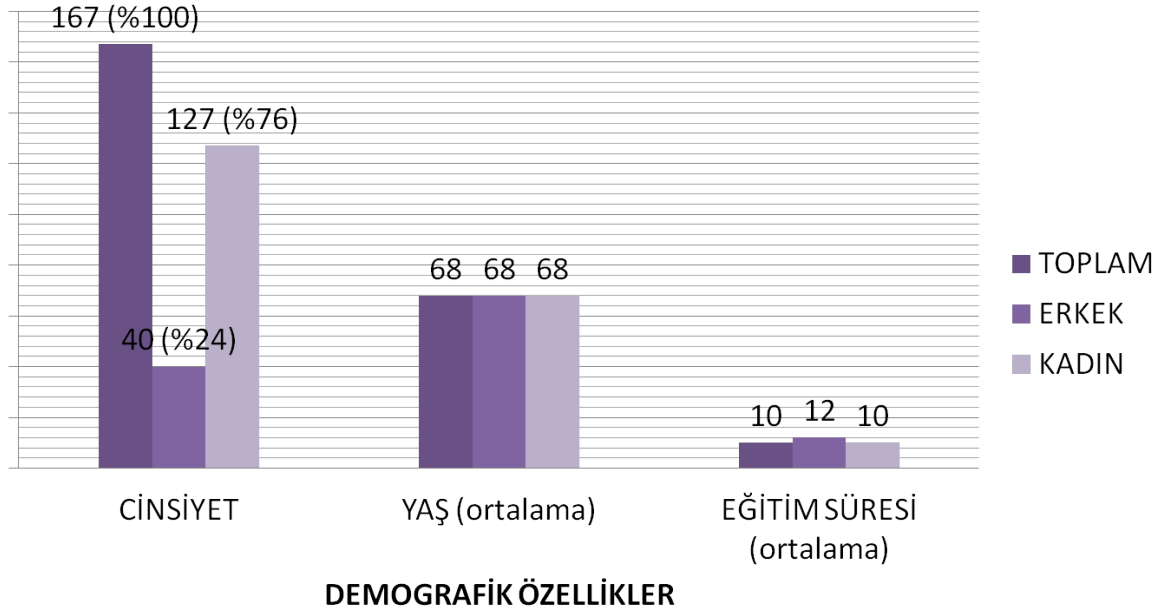
Çalışmaya alınan popülasyonda Tablo.16 ve Grafik 1.' de görüldüğü gibi 127 (%76) kadın, 40 (%24) erkek hasta vardı. Yaş ortalamaları tüm popülasyonda 68 ± 6 ; kadınlarda 68 ± 6 ve erkeklerde 68 ± 7 idi. Ortalama eğitim süresi tüm popülasyonda 10 ± 5 yıl; kadınlarda 10 ± 5 yıl, erkeklerde 12 ± 5 yıl olmak üzere eğitim düzeyi yüksekti.

Tablo 16. Demografik Özellikler

Demografik Özellikler	Toplam	
	N= 167	
Cinsiyet,kadın, n (%)		127 (76)
Yaş, yıl, ortalama (SD)		68 (6)
60-64 yaş, n(%)		60 (36)
65-69 yaş, n(%)		54 (32)
70-74 yaş, n(%)		27 (16)
75-79 yaş, n(%)		18 (11)
80-84 yaş, n(%)		5 (3)
85-89 yaş, n(%)		3 (2)
Eğitim süresi, ortalama (SD)		10 (5)
0-4 yıl, n(%)		16 (10)
5-9 yıl, n(%)		48 (29)
10-14 yıl, n(%)		55 (33)
15-19 yıl, n(%)		44 (26)
20-24 yıl, n(%)		4 (2)

Kısaltmalar: n: sayı, SD: standart deviasyon.

Grafik 1. Demografik Özellikler - Cinsiyet Dağılımı



6.2. TEMEL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

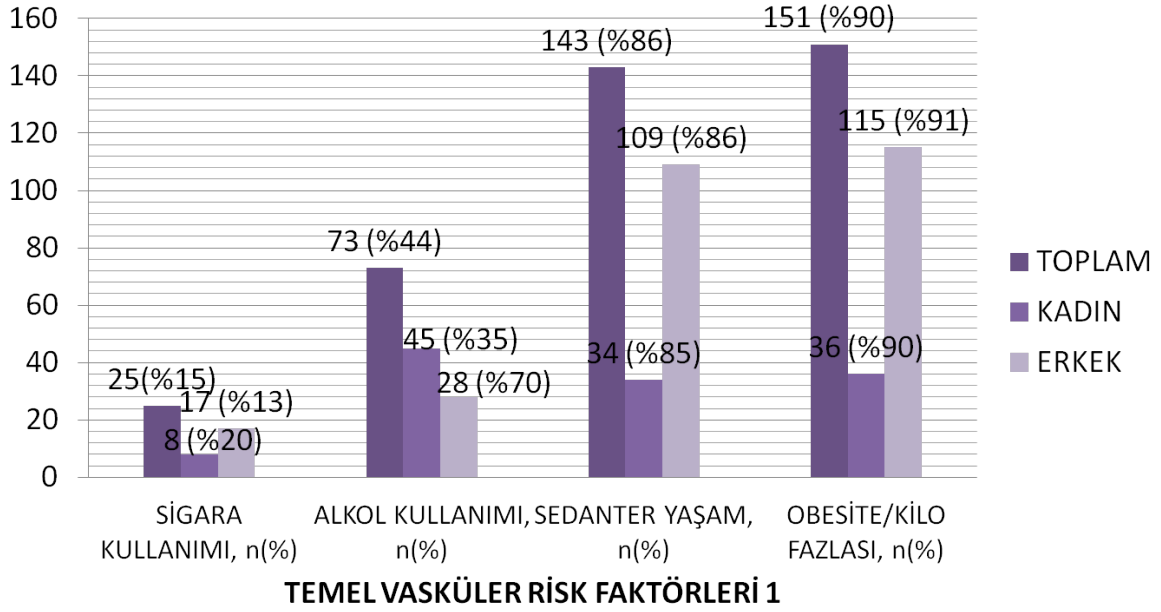
Bilinen temel vasküler risk faktörleri olarak; sigara/alkol kullanımı, sedanter yaşam, obezite/kilo fazlası olmak ve hastadan alınan bilgiye göre hastalığı olmak ve/veya o hastalık için ilaç kullanmaya göre sınıflandırılan hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus kabul edildi ve bunlar ile ilgili veriler retrospektif olarak incelendi. Populasyondaki dağılımı Tablo 17.' de görülmektedir.

Tablo 17. Temel Vasküler Risk Faktörleri

Temel Vasküler Risk Faktörleri (Hastadan Alınan Bilgiye Göre Hastalık olması ve/veya İlaç Kullanma)	Toplam	
	N= 167	
Sigara kullanımı, n (%)		25 (15)
Alkol kullanımı, n(%)		73 (44)
Sedanter Yaşam, n(%)		143 (86)
Obesite/kilo fazlası, n (%)		151 (90)
Hipertansiyon, n (%)		102 (61)
Hiperlipidemi, n (%)		97 (58)
Diabetes Mellitus, n (%)		31 (19)

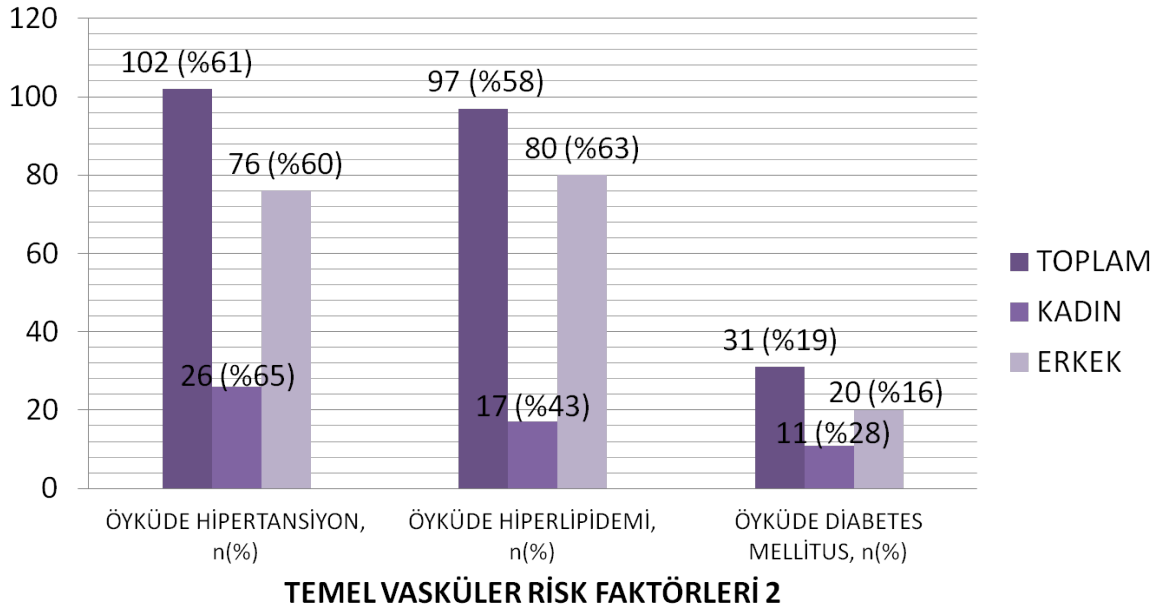
Populasyonda düzenli sigara kullanan %15 kişi vardı. Ömründe en az bir defa alkol kullanan %44 kişi vardı. Fiziksel aktivite açısından populasyonun büyük çoğunluğu (%86) sedanter yaşamaktaydı. %90 kişinin kilosu normal değildi. Hastadan alınan bilgiye göre hipertansiyonu olan ve/veya antihipertansif ilaç kullanan %61 kişi vardı. Hastadan alınan bilgiye göre hiperlipidemisi olan ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanan %58 kişi vardı. Hastadan alınan bilgiye göre diyabeti olan ve/veya antidiyabetik ilaç kullanan %19 kişi vardı. Grafik 2.ve Grafik 3.' te görüldüğü gibi vasküler risk faktörlerinin cinsiyetler arasındaki dağılımı homojendi.

Grafik 2. Temel Vasküler Risk Faktörleri 1– Cinsiyet Dağılımı



Açıklama: Her sütun için ayrı ayrı yüzde değerler hesaplandı.

Grafik 3. Temel Vasküler Risk Faktörleri 2 – Cinsiyet Dağılımı



Açıklama: Her sütun için ayrı ayrı yüzde değerler hesaplandı.

6.3. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

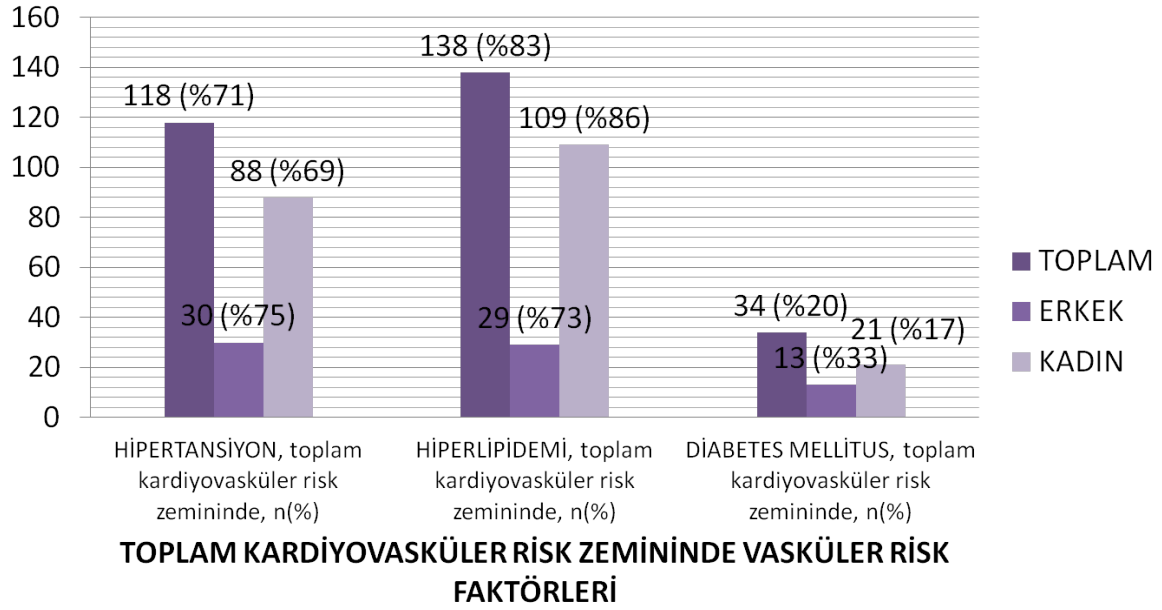
“Materyal ve Yöntem” bölümünde anlatıldığı gibi bilinen hastalığı olan ve/veya buna yönelik ilaç kullanan ve/veya hastalığı bilinmeyen ancak hedef değerlerde olmayan kişiler, toplam kardiyovasküler risk zemininde o hastalığı bulduklarını kabul edilerek hipertansiyon, hiperlipidemi, Diabetes Mellitus için yeni vasküler risk faktörü tanımlamaları yapıldı ve çalışma popülasyonundaki dağılımına bakıldı (Tablo 18).

Tablo 18. Global Kardiyovasküler Risk Zemininde Vasküler Risk Faktörleri

Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Vasküler Risk Faktörleri	Toplam	
	N= 167	
Hipertansiyon, n (%)		118 (71)
Hiperlipidemi, n (%)		138 (83)
Diabetes Mellitus, n (%)		34 (20)

Temel vasküler risk tanımlamasına göre hipertansiyon tanısı alan %61 kişi varken, toplam kardiyovasküler risk zemininde değerlendirildiğinde %71' e yükseldiği görüldü. Aynı şekilde hiperlipidemik olanlar %58 iken %83' e yükseldi. Diabetes Mellitusu olan kişiler ise %19 iken %20' ye yükseldi. Hiperlipidemide bu derece artış olması, hiperlipidemi yönetiminde büyük sorun olduğunu düşündürdü. Benzer şekilde hipertansiyon oranı da artsa da hiperlipidemi kadar belirgin değildi. Yeni tanımlanan risk faktörlerinin cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında (Grafik 4) belirgin bir fark olmadığı, hiperlipideminin kadınlarda (%86) erkekelere (%73) oranla biraz daha sık olduğu ve Diabetes Mellitus'un erkeklerde (%33) kadınlara (%17) oranla biraz daha sık görüldüğü saptandı.

Grafik 4. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Vasküler Risk Faktörleri – Cinsiyet Dağılımı



Açıklama: Her sütun için ayrı ayrı yüzde değerler hesaplandı.

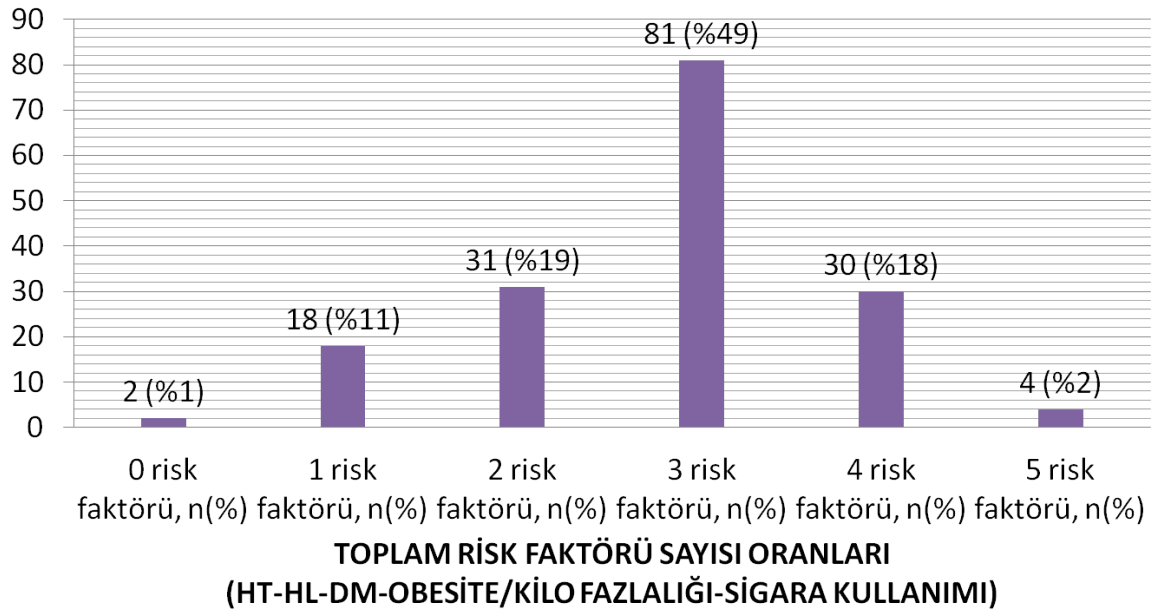
Türkiye’de yapılan prevalans çalışmaları ile karşılaştırıldığında; hipertansiyon prevalans çalışması PatenT’ de [338] 65 yaş ve üzeri kişilerde hipertansiyon prevalansı % 75.1 (erkeklerde % 67.2, kadınlarda % 81.7) değerindeydi ve çalışmamızda da benzer sonuçların olması hipertansiyon açısından populasyonun genel toplumdaki farklı olmadığı düşünüldü. Hiperlipidemi için ülkemizde yapılmış olan prevalans çalışması olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Diabetes Mellitus prevalans çalışması TURDEP II’ de [339] 20 yaş ve üzerindeki Türkiye Diabetes Mellitus prevalansı % 13,7 olarak saptamış ve çalışmamız ile karşılaştırıldığında diyabet açısından populasyonun genel toplumdaki farklı olmadığı düşünüldü.

6.4. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ SAYISI VE YÜKÜ

Çalışmaya katılan populasyondaki vasküler risk faktörü yükünü saptamak amacıyla her bireyin sahip olduğu toplam risk faktörü sayısı belirlendi. Bireylerin sahip olduğu risk faktörü sayısı belirlenirken, bugün için kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından bilinen, metabolik sendrom kriterleri ve mevcut kılavuzlardan yola çıkarak, temel vasküler

risk faktörleri olan sigara kullanımı, obezite/kilo fazlası olma, toplam kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyon, hiperlipidemi ve Diabetes Mellitus kullanıldı. Buna göre %1 kişinin risk faktörü yoktu. %11 kişinin bir, %19 kişinin iki, %49 kişinin üç, %18 kişinin dört ve %2 kişinin beş risk faktörü vardı. Populasyonun yaklaşık yarısında üç risk faktörü olması, bugüne kadar yapılan araştırmalarda da belirtildiği gibi vasküler risk faktörlerinin bir arada olma eğilimini destekler nitelikte görüldü.

Grafik 5. Global Vasküler Risk Faktörü Sayısı ve Yüğü

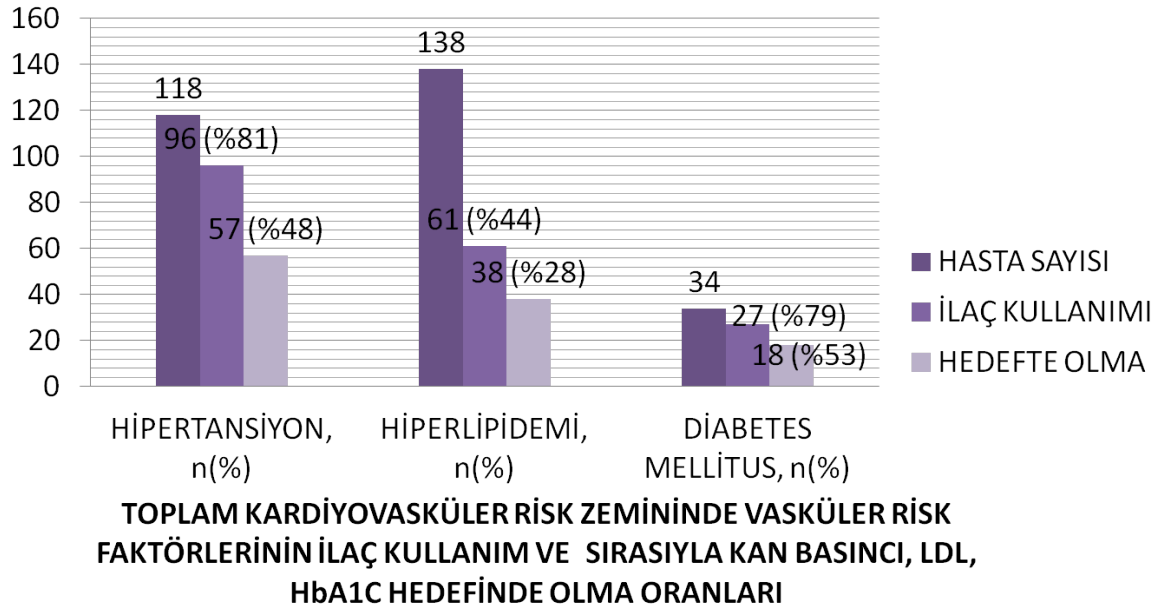


6.5. GLOBAL VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ TEDAVİ ORANI

Toplam kardiyovasküler risk değerlendirmesine göre yeni tanımlamaları yapılan hastalıkların (hipertansiyon, hiperlipidemi, Diabetes Mellitus) populasyondaki tedavi oranları belirlendi. Buna göre Grafik 6' da görüldüğü gibi toplam kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyonu olan 118 kişinin %81' i antihipertansif ilaç kullanmaktaydı ve %48' i bireysel olarak belirlenmiş olan kan basıncı hedefindeydi. Hipertansiyon açısından bakıldığında, Türkiye prevalans çalışmasında [338] tedavi oranının %31,1 olduğu da göz önünde bulundurulursa, grubun oldukça yüksek oranda kontrol altında olduğu düşünöldü. Toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemisi olan 138 kişinin %44' ü antihiperlipidemik ilaç kullanmaktaydı ve %28'i bireysel olarak belirlenmiş olan LDL

hedefindeydi. Hiperlipidemi açısından bakıldığında, ülkemizde karşılaştırma yapılacak prevalans çalışması olmasa da, popülasyonun büyük çoğunluğunun (%83) hiperlipidemik olduğu ancak hem ilaç kullanım oranının hem de bireysel LDL hedefinde olma oranlarının oldukça düşük olduğu dikkati çekti. Bu durumda hiperlipidemi açısından popülasyonun kontrol altında olmadığı düşünüldü. Diabetes Mellitus' u olan 34 kişinin %79' unun antidiyabetik ilaç/insulin kullanması ve %53' ünün HbA1C hedefinde olması, popülasyonun Diabetes Mellitus açısından kontrol altında olduğunu düşündürdü.

Grafik 6. Toplam Kardiyovasküler Risk Zemininde Vasküler Risk Faktörlerinin İlaç Kullanım ve Sırasıyla Kan Basıncı, LDL, HbA1C Hedefinde Olma Oranları



6.6. GLOBAL KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK TAHMİN CETVELLERİ VE SKOR DAĞILIMI

Bireylerin poliklinik verileri retrospektif olarak incelenerek, her birey için kardiyovasküler hastalık risk tahmin cetvelleri kullanılarak on yıllık risk skorları belirlendi ve popülasyondaki risk ortalamalarına bakıldı (Tablo 19). Risk tahmin cetvellerinden on yıllık koroner arter hastalık riskini gösteren Framingham Risk Skorlama Sistemi (EK-1), on yıllık inme riskini gösteren Modifiye Framingham İnme Risk Profili (EK-2) ve on yıllık

global kardiyovasküler hastalık riskini gösteren Joint British Societies Risk Skalası (EK-3) kullanıldı.

“Materyal ve Yöntem” bölümünde bahsedildiği gibi diyabeti olan hastalarda Framingham Risk Skorlama Sistemi %20 kabul edilen 29 kişi vardı. Joint British Societies Risk Skalası’nda diyabeti olduğu için risk skoru değiştirilerek %30 kabul edilen 34 kişi vardı.

“Materyal ve Yöntem” bölümünde anlatıldığı gibi tüm skorlama sistemi sonuçları “%0-%9, %10-%19, %20-%29, %30-%39 ve %40-%49” olarak kategorilere ayrıldı. Tablo 4’te risk tahmin cetvelleri skorlarına bakıldığında, populasyonun on yıllık tahmini toplam kardiyovasküler riskinin genel olarak %20’den düşük olduğu görüldü.

Tablo 19. Global Kardiyovasküler Hastalık Risk Tahmin Cetvelleri

Kardiyovasküler Hastalık Risk Tahmin Cetvelleri	Toplam	
	N= 167	
Framingham Risk Skoru, yüzde, ortanca(IQR)		8 (20-3)
Framingham Risk Skoru, n (%)		
% 0-9		92 (%55)
% 10-19		27 (%16)
% 20-29		46 (%28)
% 30-39		2 (%1)
% 40-49		0
Modifiye İnme Risk Profili Skoru, yüzde, ortanca (IQR)		7 (11-4)
% 0-9		112 (%67)
% 10-19		42 (%25)
% 20-29		8 (%5)
% 30-39		3 (%2)
% 40-49		2 (%1)
Joint British Societies Risk Skalası, n (%)		
% 0-9		68 (%41)
% 10-19		45 (%27)
% 20-29		14 (%8)
% 30-39		40 (%24)
% 40-49		0

Kısaltmalar: n: sayı, IQR: “interquartile range” dörde bölenler aralığı.

6.7. KOGNİTİF DURUM DAĞILIMI

“Materyal ve Metodoloji” bölümünde anlatılan nedenler sonucunda kognitif bozukluk tanımını yapabilmek için MoCA testi kullanıldı. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması [57] sonucunda, sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlendiğinden, çalışmamızda MoCA skoru yirmi bir ve daha düşük olan kişiler “*kognitif bozukluğu olan kişiler*” olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre populasyonun kognitif durum dağılımına bakıldı (Tablo 20).

Tablo 20. Kognitif Durum Dağılımı

	Toplam	
Kognitif Durum	N= 167	
MoCA, ortalama (SD)		22 (6)
Kognitif bozukluk yok (MoCA>21), n(%)		112 (67)
Kognitif bozukluk var (MoCA≤21), n(%)		55 (33)

Tablo 20’ de görüldüğü gibi populasyonun, VCI’ da kullanılması önerilen ve hafif bilişsel bozukluk için daha duyarlı bir test olduğu bilinen MoCA testi skor ortalaması 22’ dir ve bu ortalamanın Türkiye standardizasyon çalışmasına göre hafif bilişsel bozukluk kesme puanının üzerinde olması, populasyonun genel olarak bilişsel açıdan iyi düzeyde olduğunu düşündürdü.

6.8. KOGNİTİF BOZUKLUKLA İLİŞKİLİ OLABİLECEK DİĞER RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI

Bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda kognitif bozukluğa neden olabileceği gösterilen olası risk faktörleri arasından yaş, cinsiyet, eğitim süresi, ailede demans öyküsü, depresyon, antihipertansif ilaç kullanımı, antihiperlipidemik ilaç kullanımı ve antidiyabetik

ilaç/insulin kullanımı ile ilgili veriler retrospektif olarak incelendi. Bunlardan yaş, cinsiyet, eğitim süresi, antihipertansif ilaç kullanımı, antihiperlipidemik ilaç kullanımı ve antidiyabetik ilaç/insulin kullanımı dağılımlarına yukarıda bakıldı. Ailede demans öyküsü ve depresyon dağılımı Tablo 21’ de gösterildi.

Tablo 21. Ailede Demans Öyküsü ve Depresyon Dağılımı

	Toplam	
	N= 167	
Depresyon, n(%)		30 (18)
Ailede demans öyküsü, n(%)		29 (17)

6.9. GLOBAL KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORLARI İLE KOGNİTİF BOZUKLUK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Vasküler risk faktörleri dışında kognitif duruma etki edebilecek diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, vasküler risk skorları ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi görebilmek amacıyla, her bir risk skora için ayrı ayrı olmak üzere, bağımlı değişkenin (kognitif bozukluk) kategorik yapıda olması nedeniyle, olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (“*backward LR elimination method*”) kullanılarak, üç ayrı çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan regresyon analizleri sonucunda bireylerin kognitif durumunun bozuk olmasını tahmin etmeye yardımcı olan en iyi modeli elde etmek hedeflendi.

6.9.1. Framingham Risk Skoru’ nda %10’ luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

“Materyal ve Yöntem” bölümünde bahsedildiği gibi; Framingham Risk Skoru’ ndaki %10’ luk artışın kognitif bozulmayı tahmin eden lojistik regresyon modelinde aşağıda sıralanan bağımlı ve bağımsız değişkenler yer aldı.

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Framingham Risk Skoru %10’ luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

Öncelikle modele girmeye aday değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla, bağımlı değişken ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin her biri ile tek değişkenli regresyon modelleri kuruldu. Tablo 22’de bağımlı değişken olan kognitif bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülen olası değişkenlerin tek değişkenli lojistik regresyon sonuçları verildi. Tablo 22’de, verilen değişkenlere ait modelde yalnız o değişken bulunurken kestirilen eğim katsayısı (B), kestirilen eğim katsayısının standart hatası (S.E.), kestirilen odds oranı (Exp(B)), kestirilen odds oranı için %95 güven sınırları, model için -2log-olabilirlik değeri, eğim katsayısının sıfıra eşit olup olmadığını test eden olabilirlik-oran test istatistiği (G) ve anlamlılık düzeyi p (Sig.) değerleri verilmiştir. Olabilirlik-oran test istatistiği (G), modelde yalnız sabit terim bulunurken hesaplanan -2log-olabilirlik değeriyle, modelde test edilmek istenen değişkenin olduğu zaman hesaplanan -2log-olabilirlik değeri arasındaki farka eşittir.

Tablo 22. Kognitif Bozuklukla İlişkili Olabileceği Düşünülen Bağımsız Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modellerine İlişkin Sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	-2 Log Olabilirlik Değeri	G	EXP(B) için %95,0 G.A	
									Lower	Upper
Sabit							211,660			
Yaş	0,090	0,028	10,018	1	0,002	1,094	200,962	10,697	1,035	1,157
Eğitim süresi	-0,260	0,045	33,253	1	<0,0001	0,771	165,338	46,322	0,706	0,842
Alkol kullanımı	-1,755	0,398	19,441	1	<0,0001	0,173	188,462	23,198	0,079	0,377
Sedanter Yaşam	1,868	0,759	6,066	1	0,014	6,478	202,325	9,335	1,465	28,650
Obesite/kilo fazlası	2,122	1,047	4,112	1	0,043	8,351	204,396	7,264	1,073	64,958
Antihiperlipidemik tedavi	-1,025	0,378	7,353	1	0,007	0,359	203,641	8,018	0,171	0,753
Antidiabetik tedavi/insulin	0,956	0,428	4,995	1	0,025	2,600	206,706	4,953	1,125	6,012
Depresyon	1,055	0,412	6,555	1	0,010	2,872	205,119	6,541	1,281	6,440
Ailede demans öyküsü	-0,304	0,453	0,452	1	0,501	0,738	211,194	0,466	0,304	1,791
Framingham risk skoru %10' luk artış	0,556	0,184	9,114	1	0,003	1,743	202,329	9,330	1,215	2,500

Kısaltmalar: G.A.: Güven aralığı

Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p < 0,25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

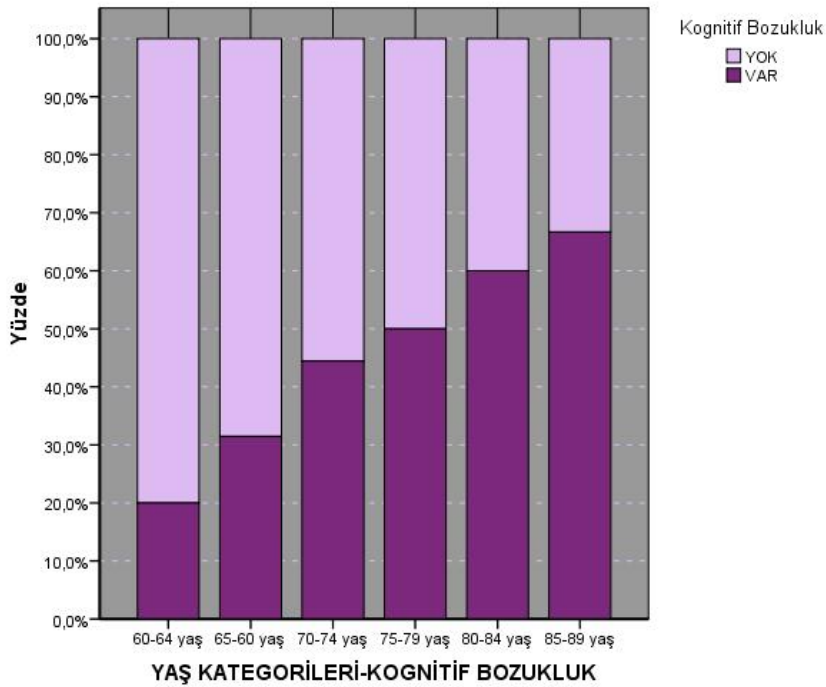
İkinci adım olarak, final modelde yer alması düşünülen aday değişkenlerin seçimi; adimsal seçim metotlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak yapıldı. Bağımlı değişkene en az etkisi olan değişkenler ($p > 0,05$) her adımda sırasıyla çıkarılarak elendi ve final modele ulaşıldı. Lojistik modele ilişkin elde edilen sonuçlar Tablo 23'te verildi.

Tablo 23. Adımsal seçim metodlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak elde edilen en uygun Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli

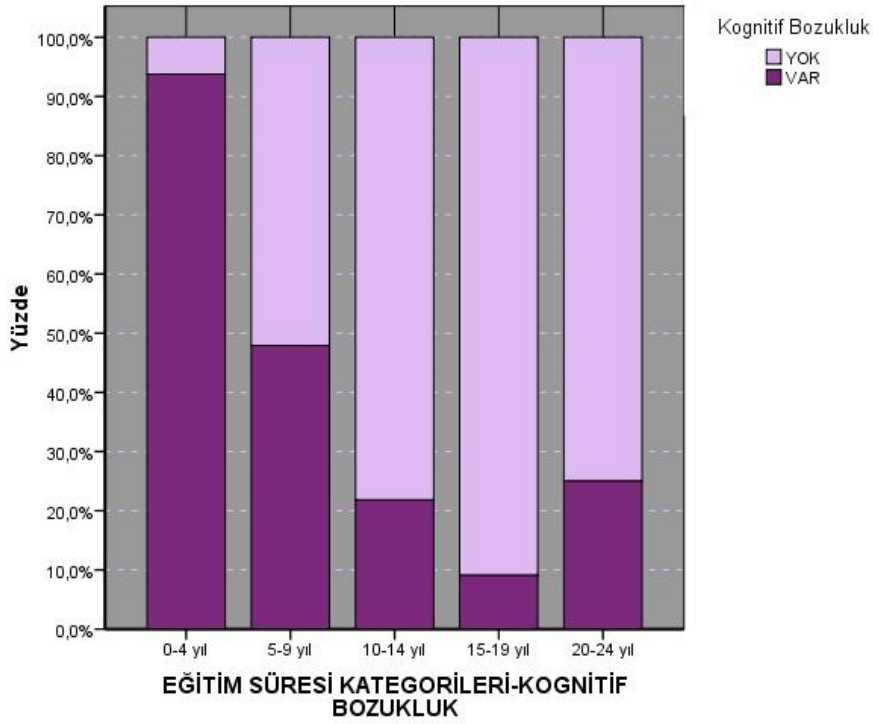
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	EXP(B) için %95,0 G.A	
							Lower	Upper
Yaş	0,099	0,038	6,968	1	0,008	1,104	1,026	1,188
Eğitim süresi	-0,215	0,053	16,462	1	<0,0001	0,807	0,727	0,895
Alkol kullanımı	-1,341	0,489	7,506	1	0,006	0,262	0,100	0,683
Obesite/kilo fazlası	2,001	1,219	2,694	1	0,101	7,399	0,678	80,743
Antihiperlipidemik tedavi	-1,033	0,469	4,854	1	0,028	0,356	0,142	0,892
Framingham risk skoru %10' luk artış	0,512	0,242	4,468	1	0,035	1,669	1,038	2,682
Sabit	-7,429	2,977	6,226	1	0,013	0,001		
-2 Log olabilirlik değeri: 135,700								

Final modelde yer alan sürekli değişkenlerin (yaş, eğitim süresi) ve ordinal değişkenin (Framingham Risk Skoru %10' luk artış) lojitle lineer ilişki içerisinde olup olmadığı histogramlarla kontrol edildi. Grafik 7 ve Grafik 8' de final modelde yer alan sürekli değişkenlerde yaş ve eğitim süresinin; Grafik 9' da Framingham risk skorunun linearite sorunu yaratmadığı görüldü.

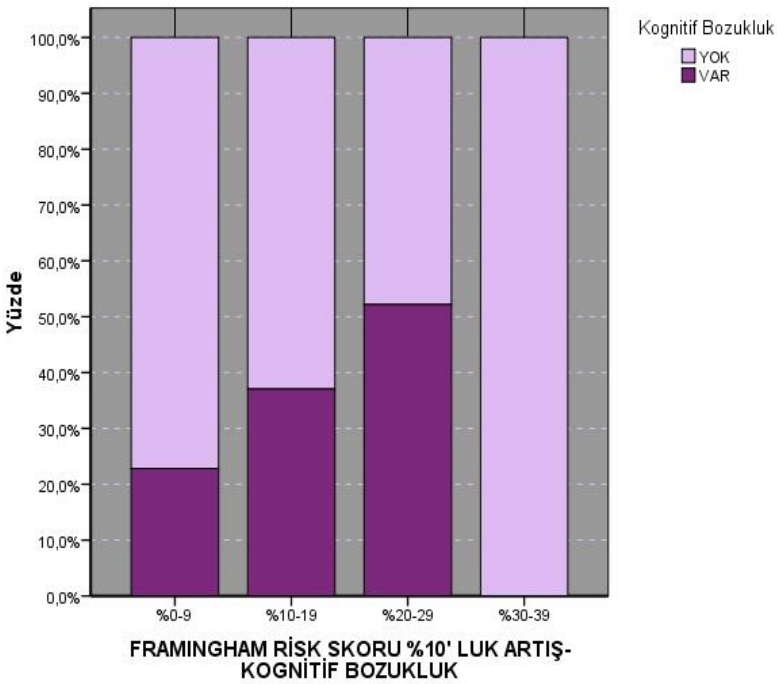
Grafik 7. Yaş Kategorileri-Kognitif Bozukluk Linearite Histogramı



Grafik 8. Eğitim Süresi Kategorileri-Kognitif Bozukluk Linearite Histogramı



Grafik 9. Framingham Risk Skoru %10' luk Artış - Kognitif Bozukluk Linearite Histogramı



Tablo 23’ te yer alan Exp (B) değeri, diğer değişkenlerin etkisi sabit tutulduğunda; söz konusu bağımsız değişkende meydana gelecek her bir birim değişimin olabilirlik değerini kaç kat arttıracakını ya da azaltacağını ((B) nin yönü belirler) gösterir. Mesela yaş değişkeni arttıkça kognisyonun bozuk olma olasılığı her bir birim için 1,104 kat artar. Eğitim süresi azaldıkça kognisyonun bozuk olma olasılığı her bir birim için 0,807 kat artar. Alkol kullananların, kullanmayanlara oranla kognisyonun bozuk olma olasılığı 0,262 kat azdır. Antihiperlipidemik tedavi kullananların, kullanmayanlara oranla kognisyonun bozuk olma olasılığı 0,356 kat azdır. Framingham risk skorunda her %10’luk artışta kognisyonun bozuk olma olasılığı her bir birim için 1,669 kat artar.

Tablo 24’ te kestirilen model yardımıyla deneklerin sınıflandırma tablosu yer almaktadır. Sınıflandırma tablosu yapılırken kestirilen olasılık için kesim noktası 0.50 olarak belirlenmiştir ve böylece kestirilen olasılık değeri 0.50’nin altında olan kişiler kognitif açıdan normal, 0.50 ve üzerinde olan kişiler ise kognitif açıdan bozuk olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 24. Final Model Kullanılarak Yapılan Sınıflandırma Tablosu

Kognitif Bozukluk		Beklenen Frekans		Doğru Sınıflandırma Yüzdeleri
		normal	bozuk	
Gözlenen Frekans	Normal	103	9	92,0 SPESİFİTE
	Bozuk	19	36	65,5 SENSİTİVİTE
Modeli Doğru Sınıflandırma Yüzdesi				83,2
Kesim Noktası: 0,50				

Kurulan modelin Hosmer Lemeshow doğru sınıflandırma oranı %83,2’ dir $\{(103+36) / (167) = \%83,2\}$. Denklemin sensitivitesi (denklemini kullanarak kognitif bozukluk var dediğimizde gerçekten kognitif bozukluk olma oranı) %65,5’ tir $\{(36) / (36+19) = \%65,5\}$. Denklemin spesifitesi (denklemini kullanarak kognitif bozukluk yok dediğimizde gerçekten kognitif bozukluk olmama oranı) %92,0’ dir $\{(103) / (103+9) = \%92,0\}$ (Uyum iyiliği katsayısı: Nagelkerke R^2 : 0,509).

Tüm bu sonuçlar, kurulan modelin spesifitesinin yüksek, sensitivitesinin biraz daha düşük ancak %83,2 doğru sınıfladığını göstermektedir. Bu da demek oluyor ki Framingham Risk Skoru’ nu kullanarak kognitif bozukluğu tahmin etmek yüksek oranda doğru bir tahmin yöntemidir.

6.9.2. Modifiye Framingham İnme Risk Profili' nde %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

“Materyal ve Yöntem” bölümünde bahsedildiği gibi; Modifiye İnme Risk Profili' ndeki %10' luk artışın kognitif bozulmayı tahmin eden lojistik regresyon modelinde aşağıda sıralanan bağımlı ve bağımsız değişkenler yer aldı.

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemi: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skoru %10' luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-%39 (4), %40-%49 “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

Önceki kısımda (6.9.1) yapıldığı sıra ve metodoloji ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve ilişki tablolar arka arkaya aşağıda sıralandı.

Öncelikle modele girmeye aday değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla, bağımlı değişken ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin her biri ile tek değişkenli regresyon modelleri kuruldu. Tablo 25' te bağımlı değişken olan kognitif bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülen olası değişkenlerin tek değişkenli lojistik regresyon sonuçları verildi.

Tablo 25. Kognitif Bozuklukla İlişkili Olabileceği Düşünülen Bağımsız Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modellerine İlişkin Sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	-2 Log Olabilirlik Değeri	G	EXP(B) için %95,0 G.A.	
									Lower	Upper
Sabit							211,660			
Yaş	0,090	0,028	10,018	1	0,002	1,094	200,962	10,697	1,035	1,157
Eğitim süresi	-0,260	0,045	33,253	1	<0,0001	0,771	165,338	46,322	0,706	0,842
Alkol kullanımı	-1,755	0,398	19,441	1	<0,0001	0,173	188,462	23,198	0,079	0,377
Sedanter Yaşam	1,868	0,759	6,066	1	0,014	6,478	202,325	9,335	1,465	28,650
Obesite/kilo fazlası	2,122	1,047	4,112	1	0,043	8,351	204,396	7,264	1,073	64,958
Hiperlipidemi, toplam kardiyovasküler risk zemininde	-0,267	0,424	0,395	1	0,530	0,766	211,270	0,390	1,334	1,759
Antihiperlipidemik tedavi	-1,025	0,378	7,353	1	0,007	0,359	203,641	8,018	0,171	0,753
Antidiabetik tedavi/insulin	0,956	0,428	4,995	1	0,025	2,600	206,706	4,953	1,125	6,012
Depresyon	1,055	0,412	6,555	1	0,010	2,872	205,119	6,541	1,281	6,440
Ailede demans öyküsü	-0,304	0,453	0,452	1	0,501	0,738	211,194	0,466	0,304	1,791
Modifiye Framingham İnme Risk Profili Skoru %10' luk artış	0,493	0,214	5,290	1	0,021	1,637	206,098	5,561	1,076	2,492

Kısaltmalar: G.A.: Güven aralığı

Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p < 0,25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

İkinci adım olarak, final modelde yer alması düşünülen aday değişkenlerin seçimi; adimsal seçim metotlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak yapıldı. Bağımlı değişkene en az etkisi olan değişkenler ($p > 0,05$) her adımda sırasıyla çıkarılarak elendi ve final modele ulaşıldı. Lojistik modele ilişkin elde edilen sonuçlar Tablo 26'da verildi.

Tablo 26. Adımsal seçim metotlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak elde edilen en uygun Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	EXP(B) için %95,0 G.A.	
							Lower	Upper
Yaş	0,114	0,037	9,480	1	0,002	1,120	1,042	1,204
Eğitim süresi	-0,220	0,052	17,561	1	<0,0001	0,803	0,724	0,890
Alkol kullanımı	-1,171	0,467	6,286	1	0,012	0,310	0,124	0,774
Obesite/kilo fazlası	2,005	1,186	2,86	1	0,091	7,429	0,727	75,899
Antihiperlipidemik tedavi	-1,044	0,461	5,121	1	0,024	0,352	0,143	0,870
Sabit	-7,510	2,952	6,472	1	0,011	0,001		
-2 Log olabilirlik değeri: 140,245								

Final modelde Modifiye Framingham İnme Risk Profili yoktu. Bunun nedeni, bağımlı değişken üzerinde yeteri kadar anlamlı etkisinin olmaması ve bu nedenle de geriye doğru eleme yönteminde elenmesidir. Başka bir söyleyişle, diğer değişkenlerin etkisi sabit tutulduğunda, Modifiye Framingham İnme Risk Profili' nin kognitif bozukluğu tahmin etmede anlamlı bir etkisi yoktur. Bunun en önemli nedenlerinden birinin, cetvelde bulunan ve önemli yeri olan kardiyovasküler hastalık öyküsü, bizim çalışmamızda dışlanma kriteriydi. Bu durumda da tahmin cetveli kısmen yanlış olarak kullanılmaktadır. Literatürde bu cetvelle yapılan çalışmalarda inme ve demans öyküsü olmayan kişilerde kognisyonla ilişki araştırılmıştır. Modifiye Framingham İnme Risk Profili' nin anlamlı etkisinin saptanamamış olmasının bir diğer nedeni popülasyondaki kişi sayısının azlığı olabileceği düşünüldü. Cetvelin iyi valide edilmemiş olması da bir diğer neden olabilir.

6.9.3. Joint British Societies Risk Skalası' nda %10' luk artışın Kognitif Bozulmayı Tahmin Eden Lojistik Regresyon Modeli

“Materyal ve Yöntem” bölümünde bahsedildiği gibi; Joint British Risk Skalası' ndaki %10' luk artışın kognitif bozulmayı tahmin eden lojistik regresyon modelinde aşağıda sıralanan bağımlı ve bağımsız değişkenler yer aldı.

Bağımsız değişkenler;

Yaş: yıl “sürekli ölçekli”

Eğitim Süresi: yıl “sürekli ölçekli”

Alkol kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Sedanter yaşam: var (1), yok (0) “kategorik”

Obesite/kilo fazlası: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihipertansif tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antihiperlipidemik tedavi kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Antidiyabetik tedavi/insulin kullanımı: var (1), yok (0) “kategorik”

Depresyon: var (1), yok (0) “kategorik”

Ailede demans öyküsü: var (1), yok (0) “kategorik”

Joint British Societies Risk Skalası Skoru %10’ luk artış: %0-%9 (1), %10-%19 (2), %20-%29 (3), %30-39 (4) “kesikli ölçek”

Bağımlı değişken;

Kognitif bozukluk: var (1), yok (0) “kategorik”

Önceki kısımda (6.9.1) yapıldığı sıra ve metodoloji ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve ilişki tablolar arka arkaya aşağıda sıralandı.

Öncelikle modele girmeye aday değişkenlerin belirlenebilmesi amacıyla, bağımlı değişken ile ilişkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin her biri ile tek değişkenli regresyon modelleri kuruldu. Tablo 27’ de bağımlı değişken olan kognitif bozuklukla ilişkili olabileceği düşünülen olası değişkenlerin tek değişkenli lojistik regresyon sonuçları verildi.

Tablo 27. Kognitif Bozuklukla İlişkili Olabileceği Düşünülen Bağımsız Değişkenlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modellerine İlişkin Sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	-2 Log Olabilirlik Değeri	G	EXP(B) için %95,0 G.A.	
									Lower	Upper
Sabit							211,660			
Yaş	0,090	0,028	10,018	1	0,002	1,094	200,962	10,697	1,035	1,157
Eğitim süresi	-0,260	0,045	33,253	1	<0,0001	0,771	165,338	46,322	0,706	0,842
Alkol kullanımı	-1,755	0,398	19,441	1	<0,0001	0,173	188,462	23,198	0,079	0,377
Sedanter yaşam	1,868	0,759	6,066	1	0,014	6,478	202,325	9,335	1,465	28,650
Obesite/kilo fazlası	2,122	1,047	4,112	1	0,043	8,351	204,396	7,264	1,073	64,958
Antihipertansiyon tedavisi	0,154	0,335	0,212	1	0,645	1,167	211,447	0,213	0,605	2,248
Antihiperlipidemik tedavi	-1,025	0,378	7,353	1	0,007	0,359	203,641	8,018	0,171	0,753
Antidiyabetik tedavi/insulin	0,956	0,428	4,995	1	0,025	2,6	206,706	4,953	1,125	6,012
Depresyon	1,055	0,412	6,555	1	0,010	2,872	205,119	6,541	1,281	6,440
Ailede demans öyküsü	-0,304	0,453	0,452	1	0,501	0,738	211,194	0,466	0,304	1,791
Joint British Societies Risk Skalası %10' luk artış	0,328	0,138	5,653	1	0,017	1,388	205,945	5,715	1,059	1,818

Kısaltmalar: G.A.: Güven aralığı

Bu modellerde, bağımsız değişkenlerden istatistiksel olarak önemli olanını seçmede kullanılan Wald test istatistiğinin ya da olabilirlik oran test istatistiğinin sonucunda olasılık düzeyi 0,25'in altında ($p < 0,25$) bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli model için aday değişkenler olarak belirlendi ve bunlarla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

İkinci adım olarak, final modelde yer alması düşünülen aday değişkenlerin seçimi; adimsal seçim metodlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak yapıldı. Bağımlı değişkene en az etkisi olan değişkenler ($p > 0,05$) her adımda sırasıyla çıkarılarak elendi ve final modele ulaşıldı. Lojistik modele ilişkin elde edilen sonuçlar Tablo 28'te verildi.

Tablo 28. Adımsal seçim metotlarından olabilirlik oran test istatistiğine dayalı geriye doğru eleme yöntemi (*backward LR elimination method*) kullanılarak elde edilen en uygun Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Yaş	0,114	0,037	9,346	1	0,002	1,121	1,042	1,206
Eğitim süresi	-0,209	0,053	15,836	1	<0,0001	0,811	0,732	0,899
Alkol kullanımı	-1,320	0,485	7,421	1	0,006	0,267	0,103	0,690
Obesite/kilo fazlası	2,069	1,208	2,933	1	0,087	7,916	0,742	84,507
Antihiperlipidemik tedavi	-1,046	0,467	5,017	1	0,025	0,351	0,141	0,877
Joint British Societies Risk Skalası %10' luk artış	0,296	0,179	2,724	1	0,099	1,344	0,946	1,911
Sabit	-8,316	3,041	7,479	1	0,006	0,000		
-2 Log Likelihood: 137,487								

Final modelde Joint British Societies Risk Skalası olsa da istatistiksel olarak bağımlı değişken üzerinde yeteri kadar anlamlı etkisi yoktu (p: 0,099). Başka bir söyleyişle, diğer değişkenlerin etkisi sabit tutulduğunda, Joint British Societies Risk Skalası' nın kognitif bozukluğu tahmin etmede anlamlı bir etkisi yoktur.

7. TARTIŞMA

İnsan ömrünün uzaması ile beraber yaşlı sağlığını tehdit eden ve yaşam kalitesini bozan hastalıklar grubunda AH ve VCI gibi kognitif bozukluklar önemli yer tutmaya başlamıştır. Demansın, yüksek gelirli ülkelerde 65-74 yaş arasında %5-10 arasında olduğu tahmin edilirken 85 yaş üzerinde bu oran %25-50' ye kadar yükselmektedir. Bu vakaların da %50-60'ı AH' dir [41]. Kognitif bozukluğun ileri aşaması olan demans, ilerleyici seyir gösteren bir klinik durumdur ve özellikle de ileri evrelerinde mali yükü oldukça fazladır. Bu nedenle de kognitif bozukluğu erken evrede yakalamak, tedavi etmek, risk faktörlerini saptamak ve mümkünse önleyebilmek toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Geçmişten günümüze, demans ve kognitif bozukluk alanında birçok gelişme olmuştur. İster ilaç çalışmaları olsun, ister risk faktörlerini saptamaya yönelik olsun, bugün artık yapılan çalışmaların çoğu demans gelişmeden önceki döneme yöneliktir ve bu dönemde olan hastayı gözden kaçırmamak için sürekli olarak tanı kriterleri değiştirilmekte ve nörogörüntüleme çalışmaları gelişmektedir. Son zamanlarda demansın önlenabilir nedeni olarak vasküler risk faktörleri önem kazanmıştır ve üzerinde çalışmalar yoğunlaşmışsa da literatürde birbiriyle çelişen çok sayıda çalışma vardır.

Yapılan patoloji çalışmalarında yaşlı kişilerin beyinlerinde amiloid plak ve nörofibriler yumaklar ile karakterize AH patolojisi ile infarktların sıklıkla birlikte olduğu bulunmuş [33,48-50,96,97,100] ve demanslı kişilerin [48] beyinlerinde AH patolojisi (demanslıların yaklaşık yarısında) ile [101], vasküler patolojilerin (subkortikal ak madde lezyonları, lakünler, infarktlar vs.) beraber olduğu miks tabloların %40'dan fazla olduğu [102] saptanmıştır. Bu bilgiler varlığında vasküler kognitif bozuklukta etiyolojide önemli yeri olan vasküler patolojilerin, yaşlılıkta en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan AH patofizyolojisinde de yer alabileceği düşünülmüş ve bu yöndeki araştırmalar giderek artmıştır. Birçok çalışmada çok küçük enfarkt alanlarının ciddi düzeyde bilişsel kayba yol açabileceğinin ve küçük bir miktar serebrovasküler hastalığın AH ilerleme hızını ve ortaya çıkma yaşını daha az AH patolojisi varlığında erkene çekebileceğinin gösterilmiş [50,108] olması, bu hipotezleri desteklemiştir. Tüm bu çalışmaların sonucunda, ileri yaşta nörodejenerasyon ile vasküler beyin hasarının (özellikle mikrovasküler) kognisyon üzerine etkilerinin eş zamanlı ve sinerjistik etki gösterdiği düşünülmüş ve demansda saf AH ya da saf VaD patolojisinin çok az olduğu, AH' ye bağlı nörodejeneratif mekanizmalar ile

vasküler etkilerin yol açtığı miks demansın ileri yaşta en sık kognitif bozukluk nedeni olduğu söylenmiştir [48,49,111,112]. Bu durumda ister AH/MCI' dan korunmada olsun isterse de VCI'dan korunmada olsun vasküler riskleri kontrol altında tutmak, kognitif bozukluğu önlemeye yüksek olasılıkla yardımcı olacaktır. Yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan genel düşünce orta yaşta var olan vasküler risklerin kognitif bozulma ile yüksek ilişkili olduğudur. Bu nedenle de erken dönemde kişilere ulaşmak ve henüz demans gelişmeden tanı koyup müdahale etmek oldukça önemlidir.

Beklenen yaşam süresinin giderek uzamasıyla beraber demans sıklığının artacak olması toplum sağlığı açısından tehdit oluşturur. Bu nedenle halkı demanstan korumaya yönelik bilgilendirme çalışmaları yapılmalı; erken yaştaki kişilere, kognitif bozukluk gelişmeden ya da kognitif bozukluğun erken aşamasında ulaşılarak, özellikle değiştirilebilir risk faktörleri (vasküler riskler gibi) değerlendirmesi yapılmalı ve riskli gruplar belirlenerek önlemler alınmalıdır. Bunun yapılabilmesi de ancak özelleşmiş “inme ve demans primer koruma poliklinikleri” ile mümkün olabilir. Bu düşünceyle İstanbul Şişli Florence Nightingale Hastanesi İnme Merkezi bünyesinde ortak vasküler etiyoloji göz önünde bulundurularak inme ve demansı önlemeye yönelik “Primer Koruma Polikliniği” oluşturulmuştur. Ülkemizde henüz bu amaçla kurulmuş poliklinik hizmeti veren başka bir sağlık kurum ya da kuruluşu yoktur. Çalışmamızda, Mart 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında İnme-Demans Primer Koruma Polikliniği' ne ardışık olarak başvurmuş kişilerin verileri retrospektif olarak incelenmiş ve günlük pratikte karşılaşılabilecek bir birey grubunda kesitsel olarak vasküler risklerin kognitif durumu tahmin etmedeki katkısı araştırılmıştır. Primer korumaya yönelik olarak, vasküler risklerin erken dönemdeki kognitif bozulmayı ne kadar tahmin ettirdiğini bulmak amacıyla, polikliniğe başvurmuş olan kişilerden (261) henüz inme ya da başka bir kardiyovasküler hastalık geçirmemiş, 60 yaş ve üzerindeki kişiler (167) incelemeye alındı. Araştırmaya alınan kişiler kadın ağırlıklıydı (%76). Beşiktaş Belediyesi' nde ikamet eden bireylerin 2011' de yapılan Türkiye İstatistik Kurumu yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus dağılımı verilerine bakıldığında, 60 yaş ve üzerindeki nüfusun %59' unu kadınların, %41' inin de erkeklerin oluşturduğu ve İstanbul' da yaşayan 60 yaş ve üzerindeki nüfusun %56' ının kadın, %44' ünün erkek olduğu bilinmektedir. Bu durumda genel nüfus dağılımında da kadın nüfusun bu yaş grubunda daha yüksek olması, çalışmaya katılan grupta da kadın nüfusun daha fazla olmasına kısmen neden olmuş olabilir. Diğer bir neden ise belki de kadınların, gün içinde

bu konuyla ilgili verilmiş olan seminerlere daha fazla katılmış olması olabilir. Bunun dışında skorlama sistemlerinin kadın ve erkeğe göre farklı ağırlıklı puanlarının olması, cinsiyetler arasındaki düzensiz dağılımın önemini azaltabileceği düşünöldü. Yaş ortalaması (68±6) çok ileri değildi. Eğitim süresi ortalaması (10±5) yüksekti. Düzenli sigara kullanan az sayıda kişi (%15) vardı. Hiç alkol kullanmamış kişiler (%56) çoğunlukta idi. Büyük çoğunluğu sedanter yaşıyordu (%86) ve obez/kilo fazlasıydı (%90). Hastadan alınan bilgiye göre ve ilaç kullanımlarına göre bakıldığında öyküde hipertansiyon olması %61, hiperlipidemi olması 58 ve diyabet olması %19 idi.

Yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin sinerjistik etki göstererek daha yüksek bir toplam kardiyovasküler riske yol açtığı ve bununla ilişkili olarak da yüksek riskli bireylerin tedavi eşik ve hedeflerinin, düşük riskli bireylerdekinden farklı olması gerekliliği kabul edilmiştir [323-331]. Bu nedenle artık günümüzde vasküler risk faktörleri tek tek değil, toplam kardiyovasküler risk temelinde değerlendirilmelidir. Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda bireylerin toplam kardiyovasküler hastalık risk durumunu belirleyebilmek amacıyla, her birey ayrı ayrı toplam kardiyovasküler risk zemininde değerlendirildi. 2003 ve 2007 ESH-ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavi Kılavuzları [323,332], 2004 NCEP-ATP III [333] ve 2011 ADA [334] kılavuzlarında öngöröldüğü gibi; her birey için yeni kan basıncı ve LDL hedef değeri belirlendi ve HbA1C hedef değeri %6,5 olarak kabul edildi. Toplam kardiyovasküler risk zemininde yeni risk faktörü tanımı (hipertansiyon, hiperlipidemi) ve diyabet tanımı, bilinen hastalığın olması ve/veya ilaç kullanımı ve/veya hedef değeri aşmak olarak yapıldı. Buna göre hipertansiyon oranı %61' den %71'e, hiperlipidemi oranı %58' den %83' e ve diyabet oranı %19' dan %20' ye yükseldi.

Gelişmiş ölkelerde arteriyel kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlanan hipertansiyon prevalansı yaşlı bireylerde %53-%72 arasında iken [340-342] çalışmamızda, toplam kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyonu olan kişilerin oranı bu değeri arasında idi. Türkiye hipertansiyon prevalans çalışması PatenT' te [338] 65 yaş ve üzeri kişilerde hipertansiyon prevalansının % 75.1 (erkeklerde % 67.2, kadınlarda % 81.7) olması, çalışmamızda da benzer sonuçların olması nedeniyle, hipertansiyon açısından popülasyonumuzun genel toplumdaki farklı olmadığı düşünöldü.

Gelişmiş ülkelerde total kolesterol ≥ 200 mg/dL ya da lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak hiperlipidemi tanımlaması yapıldığında, 35-74 yaş arası prevalansın erkeklerde %55 ve kadınlarda %47 olduğu [343], total kolesterol ≥ 240 mg/dL ya da lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak hiperlipidemi tanımlaması yapıldığında Amerika'da 20 yaş ve üzerinde prevalansın %15 olduğu [344] saptanmıştır. Çalışma popülasyonumuzun, gelişmiş ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarına oranla hiperlipidemi oranı benzerdi. Hiperlipidemi için ülkemizde yapılmış olan prevalans çalışması olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemi oranının %58'den %83'e yükselmiş olması global risk ile ilişkilendirilmiş olmasından kaynaklanmaktaydı. Nitekim kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin bir arada bulunma eğilimleri olduğu ve birbirlerinin etkilerini potansiyalize ettikleri bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da popülasyonun toplam beş risk faktöründen (sigara kullanımı, obezite/kilo fazlası, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet) ortalama toplam risk faktörü sayısı 3, SD 1 idi ve üç risk faktörüne sahip olma oranının daha fazla (%49) olduğu görüldü.

Türkiye Diabetes Mellitus prevalans çalışması TURDEP II' de [339] 20 yaş ve üzerindeki Diabetes Mellitus prevalansı % 13,7 idi. Bu oran ileri yaş gruplarına bakıldığında, 60 yaş ve üzerinde %30-%35 arasında idi. Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan bir prevalans çalışmasında diyabet HbA1C \geq %6,5 ya da açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL olarak tanımlandığında genel popülasyonda %8,3; 65 yaş ve üzerinde %26,9 diyabetik hasta olduğu belirlenmiştir [40]. Bu oranlarla karşılaştırıldığında çalışma popülasyonumuzun hem Türkiye ile karşılaştırıldığında hem de gelişmiş ülke verileri ile karşılaştırıldığında daha az diyabetli hasta içerdiği görülmektedir.

Vasküler risklerin ne kadar kontrol altında olduğunu görmek amacıyla tedavi alma ve hedef değerlerde olma oranlarına bakıldı. Toplam kardiyovasküler risk zemininde hipertansiyonu olan 118 kişinin %81'i antihipertansif ilaç kullanmaktaydı ve %48'i bireysel olarak belirlenmiş olan kan basıncı hedefindeydi. Hipertansiyon açısından genel popülasyonda (20 yaş ve üzeri), farkındalığın Amerika Birleşik Devletlerinde %80, Avrupa'da %73 ve Türkiye'de %41; hipertansif olanlar arasında ilaç kullanım oranlarının ortalama olarak Amerika'da %71, Avrupa'da %38 ve Türkiye'de %31 olduğu ve yine hipertansif olanların da Amerika'da %48, Avrupa'da %11 ve Türkiye'de %8'inin kontrol altında olduğu (arteriyel kan basıncının 140/90mmHg'den düşük olması) gösterilmiştir [338,341,344]. Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışma popülasyonumuzun

hipertansiyon açısından toplam kardiyovasküler zemininde farkındalığın (%86), tedavi alma (%81) ve kontrolde olma (%48) oranlarının yüksek olduğu görülmektedir.

Toplam kardiyovasküler risk zemininde hiperlipidemisi olan 138 kişinin %44' ü antihiperlipidemik ilaç kullanmaktaydı ve %28'i bireysel olarak belirlenmiş olan LDL hedefindeydi. Bu oranları ülkemizde karşılaştırma yapılacak prevalans çalışması yoktu. Gelişmiş ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında genel popülasyonda (35-74 yaş) hiperlipidemi açısından, farkındalığın kadınlarda %45 ve erkeklerde %47, hiperlipidemik olanlar arasında ilaç kullanım oranlarının kadınlarda %12, erkeklerde %19 ve yine hiperlipidemik olan kadınların %6' ının ve erkeklerin %13' ünün kontrol altında olduğu (total kolesterolün 200mg/dL' den düşük olması) gösterilmiştir [343]. Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışma popülasyonumuzun hiperlipidemi açısından toplam kardiyovasküler zemininde farkındalığın (%70), tedavi alma (%44) ve kontrolde olma (%28) oranlarının da yüksek olduğu görülmektedir.

Diabetes Mellitus' u olan 34 kişinin %79' u antidiyabetik ilaç/insulin kullanmakta ve %53' ü HbA1C hedefindeydi. Amerika' da genel popülasyonda [345] diyabet farkındalığı %72, diyabetliler arasında ilaç kullanımı %84 iken TURDEP-II çalışmasında farkındalık %54,5 idi. Çalışma popülasyonumuzda farkındalığın %91 ve ilaç kullanımının %79 olması diyabet açısından farkındalığın yüksek olduğu, ilaç kullanımının ise gelişmiş ülkelere benzer olduğu dikkati çekmektedir.

Vasküler risk faktörleri ile kognitif durum arasındaki ilişkiyi araştırırken, bilinen risk faktörlerine göre değil, toplam kardiyovasküler risk zemininde yapılan yeni risk faktörü tanımlamalarına göre yapmak, gerçek riski değerlendirebilmek amacıyla daha uygun olacaktır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde toplam kardiyovasküler risk zemininde söz konusu risk faktörleri, müdahale gerektiren hedef değerleri kıstas alınarak yeniden tanımlanmamış ve toplam kardiyovasküler risk zemininde bireyler değerlendirilmemiştir. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için sürekli olarak mevcut kılavuzları kullanmanın klinik pratikte kolay olmaması bunun nedenlerinden biri olabilir. Çalışmamızda global kardiyovasküler risk faktörleri ile kognitif durum karşılaştırması yapılmamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden bir tanesi hasta sayısının yeterli olmaması, dağılımın iyi olmaması ve klinik pratikte kılavuzları kullanarak bir tanımlama yapılmasının çok fazla zaman alacak olmasıdır. Bunun yerine primer korumada birçok risk faktörünü bir arada bulunduran, on yıllık kardiyovasküler hastalık riskini ön gördüren risk tahmin

cevellerinin kullanmasının çok daha pratik olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle on yıllık koroner arter hastalığını, inmeyi ve global kardiyovasküler hastalık riskini öngördüren sırasıyla Framingham Risk Skorlama Sistemi, Modifiye Framingham İnme Risk Profili ve Joint British Societies Risk Skalası cetvelleri kullanıldı.

Vasküler risk faktörlerinin kognitif durumla olan ilişkisini araştıran birçok çalışmada çok çeşitli testler ve farklı testlerden oluşan test bataryaları kullanılmıştır [168-186,207-213,252-262] ve AH tipinde bellek kusuru gözlenebilse de daha ziyade frontal subkortikal tipte kognitif bozukluk profili görülmüştür. Farklı kognitif alanları değerlendirmek amacıyla çok sayıda test içeren bataryaları uygulamak klinik kullanımda pratik değildir. Vasküler risk faktörlerinin kognitif durumla ilişkisini araştıran çalışmaların bir kısmında tek başına tercih edilen tarama testlerinden biri olan MMSE ise, hem kognitif bozulmanın geç dönemine daha duyarlı hem de daha çok bellek bozukluğuna duyarlıdır. Çalışmamızda, bilişsel bozukluğun erken aşamalarına daha duyarlı olması [56], VCI' da kullanılmasının önerilmesi [6] ve VCI' da özellikle etkilenen [5] frontal subkortikal işlev bozukluğuna daha duyarlı bir test olması nedeniyle MoCA (EK-4) kullanıldı. Türkiye standardizasyon çalışmasında hafif bilişsel bozukluk kesme noktası 21' e göre kognitif bozukluk tanımlaması yapıldı. Popülasyonun MoCA skor ortalaması 22, SD:6 idi. Çalışmamızda bozulan kognitif alanlar ayrıca analiz edilmedi. Kesme noktasına göre yapılan tanımlamaya göre de popülasyonun %67' sinin kognitif bozukluğu yoktu.

Yapılan regresyon analizleri sonucunda risk skorlama cetvellerinden sadece Framingham Risk Skorlama Sistemi skorlarındaki yüzde onluk artışın o andaki kognitif bozukluğu tahmin etmede etkili olduğu görüldü (OR: 1,669 %95 G.A: 1,038-2,682). Çalışmamızdaki popülasyonun genel özellikleri göz önünde bulundurulduğunda; orta yaşlı, eğitim düzeyi yüksek, kadın ağırlıklı, sedanter yaşayan ve çoğunlukla obez/kilo fazlası olan, sigara-alkol kullanım oranlarının çok yüksek olmadığı, hipertansiyon ve diyabet açısından olabildiğince kontrolde ve iyi takipli, hiperlipidemi açısından ise takip ve hedef tutturma açısından yetersiz olan, ortalama üç risk faktörü olan bir gruptur. Çalışma popülasyonunun az sayıda olmasına rağmen, risk faktörleri açısından bu derece kontrol altında olan ve inme ile diğer kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan bir grupta bu ilişkinin saptanabilmiş olması, vasküler risk ile kognisyon arasında sıkı ve güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde risk skorlama sistemleri ile yapılan çalışmaların çoğu [18,304,305] kesitseldir. Çok sayıdaki inme ve demans öyküsü olmayan hasta gruplarında, Modifiye Framingham İnme Risk Profili ile kognitif bozukluğun farklı alt tipleri regresyon analizi yapılarak incelenmiş ve özellikle frontal tipte kognitif bozukluk ile risk skorundaki yüzde onluk artış ilişkili bulunmuştur. Son olarak 2011’ de yapılan 10 yıl takip süreli boylamsal bir çalışmada [310] kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, 3486 erkek ve 1341 kadından oluşan, ortalama yaşın 55 olduğu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak, tüm kardiyovasküler hastalıkların 10 yıllık risk tahminini ölçmek amacıyla yeni geliştirilmiş olan Framingham Genel Kardiyovasküler Hastalık Risk Profili [311] kullanılmıştır. Farklı kognitif bozukluk türlerine duyarlı testler yapılmıştır ve regresyon analizi sonucunda risk skorundaki yüzde onluk artışın bütün kognitif alt birimlerde bozulmaya yol açtığı görülmüştür [310]. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ilginç olan; koroner kalp hastalığı riskini saptamada kullanılan risk skorlama sisteminin kognisyonla ilişkisi bulunurken, inmeyi öngördüren skorlama sisteminin kognisyonla ilişkisinin saptanamamış olmasıdır. Oysaki yapılan tüm araştırmalar özellikle subklinik vasküler hasar ile kognisyon arasındaki ilişkiyi gösterirken, inmeyi öngördüren bir skorlama sisteminin de kognisyonla ilişkili olması beklenirdi. Bunun nedeninin daha çok skorlama sisteminin yapısı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çünkü inme skorlama sistemi daha çok geçirilmiş kardiyovasküler hastalıkları ön planda tutmaktadır ancak öyküde kardiyovasküler hastalık öyküsü olan kişiler çalışmamızda yer almamaktadır. Bu skorlama yönteminin inme öyküsü olmayan ancak diğer kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hasta grubunda kullanılmasının daha doğru olduğu düşünüldü. Çalışmamızda kullanılan, 10 yıllık global kardiyovasküler hastalık riskini öngördüren Joint British Societies Risk Skalası ile kognisyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde bu cetvelle yapılan çalışma yoktur. Anlamlı etki saptanamamış olmasının nedeni popülasyondaki kişi sayısının azlığı ve cetvelin iyi valide edilmemiş olması olabilir.

Çalışmada yapılan regresyon analizlerinin bir diğer sonucu ise alkol kullanımının ve antihiperlipidemik tedavi kullanımının kesitsel olarak kognisyonu belirlemede eğitim süresi ve yaştan bağımsız olarak anlamlı bir ilişki içinde olmasıydı. Literatürde orta düzeyde alkol kullanımının, hiç alkol kullanmamaya göre daha iyi kognisyonla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır [276-278]. Bu çalışmalardan biri olan Framingham Kalp Çalışması’nda, 58-88 yaşları arasında 733 erkek ve 1053 kadın

incelenmiştir. Alkol kullanımı, haftalık alım sıklığına göre değerlendirilirken kognitif fonksiyonlar sekiz ayrı testle incelenmiştir. Yaş, eğitim düzeyi, meslek, kardiyovasküler hastalık ve ilişkili hastalıklardan bağımsız olarak kadınlarda 2-4 kadeh/gün alkol kullananlarda, erkeklerde ise 4-8 kadeh/gün alkol kullananlarda kognitif performansın en iyi düzeyde olduğu görülmüştür [276]. Bizim çalışmamızda da alkol kullananlardan sadece 5 kişi her gün alkol kullanmaktaydı ve ortalama kadeh sayısı 3, SD:2 idi. Bu sonuçlar da çalışmamızda alkol kullananların orta düzeyde alkol kullandığı ve literatürle benzer olarak da kognisyonun iyi olması ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hiperlipidemi ile kognisyon arasında ilişki saptanmamıştır. Toplam kardiyovasküler risk zemininde popülasyonun neredeyse tamamının (%81) hiperlipidemik olması ilişkinin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasını engellemiş olabilir. Antihiperlipidemik tedavi ile kognisyon arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların bir kısmında statin kullanımı ile kognisyon arasında anlamlı ilişki saptanmazken [239,241,242,244] birçok çalışmada statin kullanımının AH gelişimini veya kognitif bozukluk gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir [234-238] ve genel kanı statinler ile kognitif bozukluk arasında patofizyolojik bir ilişki olduğu, muhtemelen statinlerin önleyici ve tedavi edici etkileri olduğu yönündedir ancak uzun takip süreli, plasebo kontrollü çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda statin kullanımı ile normal kognisyon arasında ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmamız küçük bir kohort çalışması olmasına rağmen böyle bir ilişkinin saptanması ilişkinin güçlü olduğunu düşündürmüştür.

Literatürde antihipertansif tedavi ile kognisyon arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışan mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde; bazı meta-analiz çalışmalarında demans [195,196] ya da kognitif bozukluktan [197] korunmada antihipertansif tedavinin etkili olduğu söylenebilir; öncesinde bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, ileri yaşta hipertansif hastalarda, kan basıncını düşürmenin demans ya da kognitif bozukluk geliştirme üzerine koruyucu etkisi olduğunu gösteren ikna edici çalışma yoktur. [198,199]. Statin tedavisinde olduğundan farklı olarak çalışmamızda antihipertansif tedavi ile bir ilişkinin gösterilememiş olmasının nedeni aralarında ilişki olmaması veya küçük bir kohortta ortaya konamayacak derecede zayıf bir ilişki olabileceği gibi bunun tam tersine çalışma popülasyonunun çoğunluğunun hipertansif olması ve bunların da çoğunluğunun tedavi alıp hipertansiyon açısından kontrol altında olması olabilir.

Antidiyabetik tedavi kullanımı ile kognisyon arasında ilişkiyi literatürde göstermeye çalışan çalışmaların çoğunda oral antidiyabetik tedavi ve insulin ile kognitif durumun daha iyi olması arasında ilişki saptanmış, hatta insulin kullanımının daha da iyi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir [346,347]. Çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememiş olmasının nedeninin populasyonumuzun ilaç kullanım oranının zaten yüksek (%78) ve diyabet açısından kontrollü (%53) olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın sonuçlarının genellenebilmesi açısından sınırlayıcı özelliklerinden en önemlisi araştırma kohortunun seçilmiş bir birey topluluğu olması ve toplumu yansıtan bir örneklem olmamasıdır. Çalışmamız yüksek sosyo-kültürel bir çevre içinde yaşayan, yüksek oranda medikalize, günlük yaşam koşullarında korunma amaçlı hekime başvuran yaşlı hastalarda elde edilen bulguları yansıtmaktadır. Bu anlamda batılı kaynaklarda araştırılan kohortlar ile benzerlikler göstermektedir.

Çalışmamızın bir diğer sınırlayıcı yanı ise vasküler riskler açısından toplumu yansıtamayacak kadar iyi tedavi alan ve iyi kontrol altında olan seçici bir populasyon olmasıdır. Global vasküler risk skorlaması tercihen tedavi altında olmayan bireylere uygulanmalıdır [302,311]. Ancak vasküler riskleri yüksek oranda kontrol altında olan bir topluluk olmasına rağmen global vasküler risk skorlarının eğitim ve yaştan bağımsız kötü kognitif skorlarla ilişkili olması ilişkinin gücünü yansıtmaması açısından anlamlı bulunmuştur.

Kohortun içerdiği birey sayısının az olması bazı korelasyonların açığa çıkmasını engellemiş olabilse de güçlü ilişkileri ortaya koyabileceği düşünülmüştür.

Kognitif bozulmanın global bir tarama testi ile gösterilmiş olması, kognitif alanların bağımsız değerlendirilmemiş olması, kognisyon ile vasküler risk skorları arasındaki ilişkiyi oldukça sınırlı çerçevede tutmuş ve kognitif bozulmanın türü hakkında yeterli bilgi sağlanmamıştır. Ancak bu yöntem klinik pratikte poliklinik koşullarında en sık başvuru olan yöntemdir ve günlük pratiği yansıtmaktadır. Yine de bu eksiklik diseksekütif bozukluğa ve MCI'ya duyarlı bir testin kullanılması aracılığı ile giderilmeye çalışılmıştır.

8. SONUÇ

Bu çalışmada vasküler risk faktörleri ile kognitif durum arasındaki potansiyel ilişki günlük hayat şartlarında araştırıldı.

İnme ve demans primer korunma polikliniğine başvuran, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, 60 yaş ve üzeri bireylerde koroner kalp hastalığını öngördüren bir risk skorlama sisteminin kesitsel olarak yaş ve eğitim düzeyinden bağımsız olarak kognisyonla ilişkili olduğu gösterildi.

Çalışmanın sonuçlarından bir diğeri ise orta derecede alkol ve antihiperlipidemik tedavi kullanımının kesitsel olarak eğitim süresi ve yaştan bağımsız olarak iyi kognitif performans ile ilişkili olmasıdır.

Framingham Risk Skorlama Sistemi ve MoCA testi günlük pratikte en sık kullanılan, sırasıyla vasküler riski ve erken kognitif bozukluğu en güvenilir şekilde yansıtan ölçeklerdir. Çalışmamız vasküler risk ile kognisyon arasında ilişkinin bu ölçekler aracılığı ile gösterildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamız bir inme merkezinde nöroloji uzmanları tarafından yürütülen pilot bir “İnme ve demans primer korunma polikliniği”nde yapılan ilk çalışmadır. İnme merkezlerinde böyle bir poliklinik yapılanmasının demanstan korunmaya yönelik tarama ve tedavi etkinlik alanlarında yeri olabileceğine işaret etmektedir.

9. TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimimi iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın **Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU'** na, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Cemşid DEMİROĞLU'** na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Hakan BERKKAN'** a, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ'** ye, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı başkanlarından merhum Sayın **Prof. Dr. Hıfzı ÖZCAN'** a, Sayın **Prof. Dr. Reha TOLUN'** a ve Sayın **Prof. Dr. Gülşen Akman DEMİR'e;**

Florence Nightingale Hastanesi Nöroloji Bölümü ve İnme Merkezi kurucusu, tüm uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek aldığım, yanında yetişmiş olmaktan gurur duyduğum, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, tezin tasarlanmasına ve ortaya çıkmasına öncülük eden, beni “İnme Ünitesi Primer Koruma Polikliniği” kavramı ile tanıştıran, bu kliniğin hastaları ile çalışma imkanı sunan, tez verilerini analiz etme ve yorumlama yeteğini kazandıran, istatistik analizlerini gözden geçiren ve yazının önemli entellektüel içeriklerinde kritik düzenlemeler yapan çok değerli hocam Sayın **Doç. Dr. Yakup KRESPI'** ye;

Tez danışmanım **Yrd. Doç. Dr. Özlem Güngör TUNÇER'** e;

Tez verilerinin toplanmasında yardımcı olan klinik psikolog **Doç. Dr. Rita KRESPI'** ye, uzman psikolog **Selin Usmangil ERGEÇER'** e;

Tez verilerinin istatistik analizlerinin yapılmasında büyük emeği geçen **Yrd. Doç. Dr. Ümit ALNIAÇIK** ve **Doç. Dr. Rita KRESPI'** ye;

Nöroloji eğitimimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi eski Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Reha TOLUN'** a, tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım Sayın **Prof. Dr. Hayrünnisa DENKTAŞ'** a, Sayın **Doç. Dr. Ebru ALTINDAĞ'** a, Sayın **Yrd. Doç. Dr. Aslı Kıyat ATAMER'** e, Sayın **Yrd. Doç. Dr. Bahar Aksay KOYUNCU'** ya;

Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde bilgi ve tecrübeleri ile yoğun bakım eğitim ve becerilerinde büyük katkısı bulunan Sayın **Dr. Sedef Tavukçu ÖZKAN'** a;

Rotasyonlarım sırasında değerli mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum asistan arkadaşlarım **Dr. Selen Gür ÖZMEN'** e, **Dr. Yavuz BEKMEZCİ'** ye, **Dr. Zeynep Vildan OKUDAN'**a ve **Dr. Muhammed Nur ÖĞÜN'** e; nöroloji ekibinde bulunan koordinatör hemşire, terapist ve psikolog arkadaşlarıma; hastane hemşire ve personellerine;

Bugünlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde, attığım her adımda destekleri ile her an yanımda olan anne, baba ve kardeşlerim başta olmak üzere tüm aileme ve sevdiklerime sonsuz teşekkür ederim.

10. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington DC, *American Psychiatric Association*, 1994: 133–155.
2. Emre, M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neuro*. 2009, 16:168–173.
3. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment. Ed: Erkinjuntti T, Gauthier S. London, Martin Dunitz, 2002:9-26.
4. Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, Dufouil C, Brayne C. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther*. 2009, 1:4.
5. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Jagust WJ, DeKosky ST, Fitzpatrick A, Breitner J, Lyketsos C, Kawas C, Carlson M. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology*. 2005, 64:1539-1547.
6. Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the Montreal Cognitive Assessment versus the Mini-Mental State Examination in Detecting Vascular Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012, Feb 4. [Epub ahead of print]
7. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, DiCarlo M, Moser DJ, Cohen RA, Ott BR The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment—no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychology*. 2004, 19:745-757.
8. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology*. 1993, 43:2159–2161.
9. Devasenapathy A, Hachinski VC. Vascular cognitive impairment. *Current Treatment Options in Neurology*. 2000, 2:61–72.
10. Bowler JV. Criteria for vascular dementia: replacing dogma with data. *Archives of Neurology*. 2000, 57:170–171.
11. Bowler JV, Steenhuis R, Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*. 1999, 13:30–37.
12. Bowler JV, Hachinski V. Vasküler Kognitif Yetmezlik: Önlenebilir Demans. Çev. Ed: D Özbabalık. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:154-156, 184-189.

13. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England journal of medicine*. 2003, 348:1215-1222.
14. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Garner J, Jack L, Carmelli D: Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI twin study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999, 30:529-536.
15. Desmond DW: Cognition and white matter lesions. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2002, 13:53-57.
16. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, D'Agostino RB, DeCarli C: Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. *Neurology*. 2004, 63:1591-1599.
17. Seshadri S: Methodology for measuring cerebrovascular disease burden. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2006, 18(5):409-422.
18. Brady CB, Spiro A 3rd, McGlinchey-Berroth R, Milberg W, Gaziano JM: Stroke risk predicts verbal fluency decline in healthy older men: evidence from the normative aging study. *The journals of gerontology* 2001, 56:340-346.
19. DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, Salerno JA, Gonzales-Aviles A, Horwitz B, Rapoport SI. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*. 1995, 45: 2077–2084.
20. Salerno JA, Murphy DG, Horwitz B, DeCarli C, Haxby JV, Rapoport SI, Schapiro MB. Brain atrophy in hypertension: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Hypertension*. 1992, 20:340–348.
21. Mentis MJ, Salerno J, Horwitz B, Grady C, Schapiro MB, Murphy DG, Rapoport SI. Reduction of functional neuronal connectivity in long-term treated hypertension. *Stroke*. 1994, 25:601–607.
22. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994, 6:358–370.
23. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993, 50:873–880.

24. Martins CA, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology*. 2005, 65:1888-1893.
25. Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, Vonsattel JP, Growdon JH: Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Archives of neurology*. 2000, 57:225-232.
26. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Biobehavioral characteristics of nondemented older adults with subclinical brain atrophy. *Neurology*. 2000;54: 2108–2114.
27. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, Carmelli D. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998, 51: 986–993.
28. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol*. 2001, 58:643–647.
29. Hachinski V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007, 38:1396.
30. Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER, Raskind M, Larson EB. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc*. 1999, 47:564–569.
31. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A, Edland SD, Rocca WA. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003, 60:569–575.
32. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida brain bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002, 16:203–212.

33. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001, 357:169–175.
34. White L, Petrovitch H, Hardman J, Nelson J, Davis DG, Ross GW, Masaki K, Launer L, Markesbery WR. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann NY Acad Sci*. 2002, 977:9–23.
35. Fernando MS, Ince PG; MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci*. 2004, 226:13-17.
36. Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, Stockton SD Jr, Gandy S, Hof PR. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010, 77:82-102.
37. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Öğretim Üyeleri. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Editör Öge AE, Zarko Bahar S, Bilgiç B. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:443-512.
38. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. 2. Baskı. Çev Ed: H Gürvit. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2004:439-506.
39. Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*. 2003, 51:296-304.
40. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004, 292:2901-2908.
41. Takeda S, Sato N, Ogihara T, Morishita R. The renin-angiotensin system, hypertension and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic potential. *Front Biosci*. 2008, 13:2253–2265.
42. Ganguli M. Epidemiology of dementia. In: Abou Saleh MT, Katona C, Kumar A, eds. Principles and Practice of Geriatric Psychiatry. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley. 2011, chap 38.
43. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005, 366:2112–2117.

44. Whitehouse PJ, Sciuilli CG, Mason RM. Dementia drug development: use of information systems to harmonize global drug development. *Psychopharmacol Bull.* 1997, 33:129–133.
45. American Psychiatric Association DSM-5 Development. Proposed Revisions Neurocognitive Disorders 2012. <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/NeurocognitiveDisorders.aspx>.
46. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards (published correction appears in *Stroke*. 2007, 38:1118) *Stroke*. 2006, 37:2220-2241.
47. O'Brien JT, Wiseman R, Burton EJ, Barber B, Wesnes K, Saxby B, Ford GA. Cognitive associations of subcortical white matter lesions in older people. *Ann N Y Acad Sci.* 2002, 977:436-444.
48. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007, 69:2197-2204. Epub 2007 Jun 13.
49. White L, Small BJ, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K, Abbott RD, Hardman J, Davis D, Nelson J, Markesbery W. Recent clinical-pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005, 18:224-227.
50. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997, 277:813-817.
51. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2004, 62:1148-1155.
52. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998, 55:1217-1225.

53. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996, 27:1274-1282.
54. Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975, 12:189-198.
55. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002, 13:273-281.
56. Nasreddine ZS, Philips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assesment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005, 53:695-699.
57. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarının ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010, 13:166-171.
58. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurol Zbl*. 1906, 25:1134.
59. Hoff P. Alzheimer and his time. In Berrios G E and Freeman H L (Eds.): *Alzheimer and the Dementias*. London, Royal Society of Medicine Services Limited. 1991, 29-55.
60. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000.
61. McKhann G, Drachman D A, Folstein M, Katzman R, Price D and Stadlan E M: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984, 34:939-944.
62. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*. 1995, 52:485-490.
63. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001, 58:397-405.

64. Royall DR, Palmer R, Chiodo LK, Polk MJ. Executive control mediates memory's association with change in instrumental activities of daily living: the Freedom House Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005, 53:11-17.
65. Collie A and Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews.* 2000, 24:365-374.
66. Thal LJ. Alzheimer Hastalığı' nda Klinik Çalışmalar. Alzheimer Hastalığı. Ed: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Çev ed: Gürvit İH. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık. 2001:423-439.
67. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr.* 1997, 9:173-176.
68. Hardy J. A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron.* 2006, 52:3-13.
69. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology.* 2001, 56:1683-1689.
70. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999, 53:1937-1942.
71. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, van Duijn CM, Breteler MM. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet.* 1998, 351:1840-1843.
72. Zhu X, Smith MA, Honda K, et al. Vascular oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neurol Sci.* 2007, 257:240-246.
73. Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, et al. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease?. *J Am Geriatr Soc.* 2007, 55:1613-1617.
74. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J: Multi-infarct Dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974, Ii:207-210.
75. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. 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.
76. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000, 59:23-30.
 77. Rasquin SMC, Verhey FRJ, Lodder J: Vascular Cognitive Impairment: A new concept. *Ned Tijdschr Neurol*. 2003, 104:209-214.
 78. Ballard C, Stephens S, Kenny R, Kalaria R, Tovee M, O'Brien J. Profile of neuropsychological deficits in older stroke survivors without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003, 16:52-56.
 79. Bowler JV, Hadar U, Wade JP. Cognition in stroke. *Acta Neurol Scand*. 1994, 90:424-429.
 80. Rasquin SMC, Verhey FRJ, Lousberg R, Winkens I, Lodder J. Vascular cognitive disorders. Memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *J Neurol Sci*. 2002, 203-204(C):115-119.
 81. World Health Organisation (1993). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research, World Health Organisation, Geneva.
 82. 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.
 83. Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 1993, 3:3-23.
 84. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993, 43:1683-1689.
 85. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders: Vascular Dementia. Third Edition. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Printed in the United States of America, Butterworth-Heinemann. 2000, 70:1721-1729.
 86. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009, 8:643-653.

87. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003, 2:89-98.
88. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009, 15:915-23.
89. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol.* 2002, 249:1423-1432.
90. Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K: Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke.* 2002, 33:1999-2002.
91. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, et al: Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology.* 2001, 57:714-716.
92. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011, 42:2672-2713. Epub 2011 Jul 21.
93. Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997, 63:749-53.
94. Hulette C, Nochlin D, McKeel D, Morris JC, Mirra SS, Sumi SM, Heyman A. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology.* 1997, 48:668-672.

95. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ, Becker JT, DeKosky ST, Lyketsos C, Kawas C, Breitner JC, Fitzpatrick A, Dulberg C. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology*. 2005, 64:1548-1552.
96. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009, 18:691-701.
97. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, Haneuse S, Li G, Schellenberg GD, Craft S, Leverenz JB, Montine TJ. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007, 62:406-413.
98. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000, 59:931-945.
99. Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol*. 2007, 62:59-66.
100. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1999, 354:919-920.
101. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009, 66:200-208.
102. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci*. 2008, 270:1-12. Epub 2008 May 2.
103. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983, 14:924-928.
104. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, Petersen F, Ayaz M, Vinters HV, Dickson C, Haacke EM, Britt W 3rd, Larseng J, Kim I, Mueller C, Schrag M, Kido D. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2009, 17:599-609.

105. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006, 66:1356-1360.
106. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, Ortega M, Zozulya N, Kim J, Tran J, Buonocore M, Carmichael O, DeCarli C. Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2009, 73:1722-1728. Epub 2009 Oct 21.
107. de la Torre JC. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000, 14:72-81.
108. Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Bohmer KA, Gearing M, Mirra SS, Mohs RC, Peterson BL, Pieper CF. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1998, 51:159-162.
109. Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, Mack WJ, Vinters HV, Weiner MW, Ellis WG, Zarow C, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, Schuff N, DeCarli C, Chui HC. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*. 2008, 63:72-80.
110. Zarow C, Sitzer TE, Chui HC. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008, 8:363-370.
111. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol*. 2009, 5:649-658. Epub 2009 Nov 17.
112. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2010, 119:421-33. Epub 2010 Mar 4.
113. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000, 21:153-160.
114. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004, 5:347-360.
115. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010, 120:287-296. Epub 2010 Jul 11.
116. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab*. 2008, 7:476-484.

117. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. *J Appl Physiol*. 2006, 100:739-43.
118. Kalaria RN. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009, 30:1512-4. Epub 2008 Jan 10.
119. Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006, 2:538-547.
120. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol*. 2009, 118:87-102. Epub 2009 Feb 22.
121. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R, Pandya Y, Esh C, Connor DJ, Sabbagh M, Walker DG, Roher AE. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*. 2007, 113:13-21. Epub 2006 Sep 20.
122. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*. 2005, 64:494-500.
123. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci*. 2007, 257:62-6. Epub 2007 Feb 23.
124. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG; MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006, 37:1391-1398. Epub 2006 Apr 20.
125. Wu Z, Guo H, Chow N, Sallstrom J, Bell RD, Deane R, Brooks AI, Kanagala S, Rubio A, Sagare A, Liu D, Li F, Armstrong D, Gasiewicz T, Zidovetzki R, Song X, Hofman F, Zlokovic BV. Role of the MEOX2 homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med*. 2005, 11:959-965. Epub 2005 Aug 14.
126. Simpson JE, Ince PG, Higham CE, Gelsthorpe CH, Fernando MS, Matthews F, Forster G, O'Brien JT, Barber R, Kalaria RN, Brayne C, Shaw PJ, Stoeber K, Williams GH, Lewis CE, Wharton SB; MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. Microglial activation in white matter lesions and

- nonlesional white matter of ageing brains. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007, 33:670-683.
127. Simpson JE, Ince PG, Haynes LJ, Theaker R, Gelsthorpe C, Baxter L, Forster G, Lace GL, Shaw PJ, Matthews FE, Savva GM, Brayne C, Wharton SB; MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. Population variation in oxidative stress and astrocyte DNA damage in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010, 36:25-40. Epub 2009 May 5.
128. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, Schoepp DD, Paul SM, Mennerick S, Holtzman DM. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron.* 2005, 48:913-22.
129. Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, Xu F, Parisi M, LaRue B, Hu HW, Spijkers P, Guo H, Song X, Lenting PJ, Van Nostrand WE, Zlokovic BV. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Abeta isoforms. *Neuron.* 2004, 43:333-344.
130. Koike MA, Green KN, Blurton-Jones M, Laferla FM. Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β . *Am J Pathol.* 2010, 177:300-310. Epub 2010 May 14.
131. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxia increases Abeta generation by altering beta- and gamma-cleavage of APP. *Neurobiol Aging.* 2009, 30:1091-1098. Epub 2007 Dec 11.
132. Sun X, He G, Qing H, Zhou W, Dobie F, Cai F, Staufenbiel M, Huang LE, Song W. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103:18727-18732. Epub 2006 Nov 22.
133. Tesco G, Koh YH, Kang EL, Cameron AN, Das S, Sena-Esteves M, Hiltunen M, Yang SH, Zhong Z, Shen Y, Simpkins JW, Tanzi RE. Depletion of GGA3 stabilizes BACE and enhances beta-secretase activity. *Neuron.* 2007, 54:721-737.
134. Zhang F, Eckman C, Younkin S, Hsiao KK, Iadecola C. Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein. *J Neurosci.* 1997, 17:7655-7661.
135. Koistinaho M, Kettunen MI, Goldsteins G, Keinänen R, Salminen A, Ort M, Bures J, Liu D, Kauppinen RA, Higgins LS, Koistinaho J. Beta-amyloid precursor protein

- transgenic mice that harbor diffuse A beta deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: role of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002, 99:1610-1615. Epub 2002 Jan 29.
136. Wen Y, Yang SH, Liu R, Perez EJ, Brun-Zinkernagel AM, Koulen P, Simpkins JW. Cdk5 is involved in NFT-like tauopathy induced by transient cerebral ischemia in female rats. *Biochim Biophys Acta*. 2007, 1772:473-483. Epub 2006 Oct 18.
 137. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, Landers TM, Coyne CM, Hunsaker JC 3rd. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. *J Neurol Sci*. 1995, 131:162-169.
 138. Zekry D, Duyckaerts C, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Hauw JJ. Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol*. 2002, 103:481-487. Epub 2002 Feb 6.
 139. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988, 240:622-30.
 140. Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein (apo) E4 and Alzheimer's disease: unique conformational and biophysical properties of apoE4 can modulate neuropathology. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006, 185:8-14.
 141. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Pichichero G, Capurso SA, Capurso A, Solfrizzi V. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev*. 2006, 51:275-292. Epub 2006 Jan 10.
 142. Donahue JE, Johanson CE. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and blood-brain barrier permeability in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008, 67:261-270.
 143. Saunders AM, Schmeider K, Breitner JC, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber D, Manwaring MG, Szymanski MH, McCown N, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*. 1993, 342:710-711.
 144. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, Fagan AM, Parsadonian M, Sartorius LJ, Mackey B, Olney J, McKeel D, Wozniak D, Paul SM. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000, 97:2892-2897.
 145. Holtzman DM, Fagan AM, Mackey B, Tenkova T, Sartorius L, Paul SM, Bales K, Ashe KH, Irizarry MC, Hyman BT. Apolipoprotein E facilitates neuritic and

- cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol*. 2000, 47:739-747.
146. Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, Mann K, Lamb B, Willson TM, Collins JL, Richardson JC, Smith JD, Comery TA, Riddell D, Holtzman DM, Tontonoz P, Landreth GE. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron*. 2008, 58:681-693.
 147. Mahley RW, Huang Y. Apolipoprotein (apo) E4 and Alzheimer's disease: unique conformational and biophysical properties of apoE4 can modulate neuropathology. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006, 185:8-14.
 148. Poirier J. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2003, 9:94-101.
 149. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1988, 8:1-21.
 150. Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmüller J, Walther R, Rettig R. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17:2880-2884.
 151. McCarron MO, DeLong D, Alberts MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology*. 1999, 53:1308-1311.
 152. Kobori S, Nakamura N, Uzawa H, Shichiri M. Influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma lipid and apolipoprotein levels, and clinical characteristics of type III hyperlipoproteinemia due to apolipoprotein E phenotype E2/2 in Japan. *Atherosclerosis*. 1988, 69:81-88.
 153. Tanskanen M, Lindsberg PJ, Tienari PJ, Polvikoski T, Sulkava R, Verkkoniemi A, Rastas S, Paetau A, Kiuru-Enari S. Cerebral amyloid angiopathy in a 95+ cohort: complement activation and apolipoprotein E (ApoE) genotype. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005, 31:589-599.
 154. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ; Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002, 51:1256-1262.
 155. Slooter AJ, Tang MX, van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, Breteler MM, Van Broeckhoven C, Tatemichi TK, Tycko B, Hofman A, Mayeux R. Apolipoprotein E

- epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA*. 1997, 277:818-821.
156. Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, Glymour MM, Brandt J, Albert M, Blacker D, Stern Y. APOE epsilon 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. *Neurology*. 2008, 70:1842-1849. Epub 2008 Apr 9.
 157. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006, 28:605-611.
 158. Cherubini A, Lowenthal DT, Paran E, Mecocci P, Williams LS, Senin U. Hypertension and cognitive function in the elderly. *Dis Mon*. 2010, 56:106-147.
 159. Paglieri C, Bisbocci D, Caserta M, Rabbia F, Bertello C, Canadè A, Veglio F. Hypertension and cognitive function. *Clin Exp Hypertens*. 2008, 30:701-710.
 160. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996, 347:1141-1145.
 161. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000, 21:49-55.
 162. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002, 58:1175-1181.
 163. Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sasaki H. Incidence and risks of dementia in Japanese women: Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci*. 2009, 283:57-61. Epub 2009 Mar 5.
 164. Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008, 101:181-189.
 165. Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS; REAL.FR Group. Evolution of blood pressure in patients with Alzheimer's disease: a one year survey of a French Cohort (REAL.FR). *J Nutr Health Aging*. 2005, 9:106-111.
 166. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003, 61:1667-1672.
 167. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996, 312:805-808.

168. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993, 138:353-364.
169. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995, 274:1846-1851.
170. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology.* 1995, 45:1161-1168.
171. Starr JM, Deary IJ, Inch S, Cross S, MacLennan WJ. Blood pressure and cognitive decline in healthy old people. *J Hum Hypertens.* 1997, 11:777-781.
172. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension.* 1998, 31:780-786.
173. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke.* 1998, 29:2334-2340.
174. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999, 53:1948-1952.
175. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001, 56:42-48.
176. Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke.* 2003, 34:594-599. Epub 2003 Feb 27.
177. Reinprecht F, Elmståhl S, Janzon L, André-Petersson L. Hypertension and changes of cognitive function in 81-year-old men: a 13-year follow-up of the population study "Men born in 1914", Sweden. *J Hypertens.* 2003, 21:57-66.

178. Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Bennett HP, Brooks WS, Waite LM, Broe GA. Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Older Persons Study. *Neuroepidemiology*. 2003, 22:165-171.
179. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005, 330:1360. Epub 2005 Apr 29.
180. Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Osaki Y, Doi Y, Ozawa T. J-curve relation between blood pressure and decline in cognitive function in older people living in community, Japan. *J Am Geriatr Soc*. 1997, 45:1032-1033.
181. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999, 281:438-445.
182. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc*. 2002, 50:424-429.
183. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*. 1997, 145:1106-1113.
184. Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L. Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998, 51:385-391.
185. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol*. 2001, 58:1640-1646.
186. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006, 37:33-37. Epub 2005 Dec 8.
187. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998, 352:1347-1351.

188. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhäger WH; Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med.* 2002, 162:2046-2052.
189. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003, 163:1069-1075.
190. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002, 324:699-702.
191. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ.* 1996, 312:801-805.
192. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, Greenlick MR, Hadley E, Moye L, Perry HM Jr, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med.* 1994, 154:2154-2160.
193. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens.* 2004, 22:1605-1612.
194. Peters R, Beckett N, Nunes M, Fletcher A, Forette F, Bulpitt C. A substudy protocol of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG) : An ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging.* 2006, 3:83-92.

195. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci.* 2005, 229-230:151-5. Epub 2005 Jan 7.
196. Birkenhäger WH, Staessen JA. Progress in cardiovascular diseases: cognitive function in essential hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006, 49:1-10.
197. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens.* 2006, 24:1907-1914.
198. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2010, 20:903-914.
199. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, (4):CD004034.
200. Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study. *Exp Aging Res.* 1995, 21:369-391.
201. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging.* 2000, 21:57-62.
202. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen T, Kervinen K, Kesäniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ.* 1997, 315:1045-1049.
203. Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology.* 1999, 53:517-521.
204. Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, Hendrie H. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology.* 2000, 54:240-242.

205. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009, 28:75-80. Epub 2009 Aug 4.
206. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Wolozin B, Macdonald SW, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging*. 2009, 30:1006-1009. Epub 2007 Nov 19.
207. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, Skoog I. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005, 64:1689-1695.
208. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2004, 61:705-714.
209. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, D'Agostino RB, Wolf PA. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003, 163:1053-1057.
210. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998, 17:14-20.
211. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002, 137:149-155.
212. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Stern Y, Mayeux R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA*. 1999, 282:254-260.
213. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000, 20:2255-2260.
214. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Grigoletto F, Maggi S, Del Parigi A, Reiman EM, Caselli RJ, Scafato E, Farchi G, Capurso A;

- Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004, 63:1882-1891.
215. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001, 322:1447-1451.
216. Postiglione A, Cortese C, Fischetti A, Cicerano U, Gnasso A, Gallotta G, Grossi D, Mancini M. Plasma lipids and geriatric assessment in a very aged population of south Italy. *Atherosclerosis*. 1989, 80:63-68.
217. Wolozin B. Cholesterol, statins and dementia. *Curr Opin Lipidol*. 2004, 15:667-672.
218. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008, 4:363-381.
219. Reid PC, Urano Y, Kodama T, Hamakubo T. Alzheimer's disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. *J Cell Mol Med*. 2007, 11:383-392.
220. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998, 95:6460-6464.
221. Wahrle S, Das P, Nyborg AC, McLendon C, Shoji M, Kawarabayashi T, Younkin LH, Younkin SG, Golde TE. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis*. 2002, 9:11-23.
222. Eehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol*. 2003, 160:113-123. Epub 2003 Jan 6.
223. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem*. 1996, 271:4436-4440.
224. Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marz W, Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98:5815-5820. Epub 2001 Apr 17.
225. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides

- Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 98:5856-5861. Epub 2001 Apr 10.
226. Guardia-Laguarta C, Coma M, Pera M, Clarimón J, Sereno L, Agulló JM, Molina-Porcel L, Gallardo E, Deng A, Berezovska O, Hyman BT, Blesa R, Gómez-Isla T, Lleó A. Mild cholesterol depletion reduces amyloid-beta production by impairing APP trafficking to the cell surface. *J Neurochem*. 2009, 110:220-230. Epub 2009 Apr 27.
227. Wada S, Morishima-Kawashima M, Qi Y, Misono H, Shimada Y, Ohno-Iwashita Y, Ihara Y. Gamma-secretase activity is present in rafts but is not cholesterol-dependent. *Biochemistry*. 2003, 42:13977-13986.
228. Ostrowski SM, Wilkinson BL, Golde TE, Landreth G. Statins reduce amyloid-beta production through inhibition of protein isoprenylation. *J Biol Chem*. 2007, 282:26832-26844. Epub 2007 Jul 23.
229. Xiong H, Callaghan D, Jones A, Walker DG, Lue LF, Beach TG, Sue LI, Woulfe J, Xu H, Stanimirovic DB, Zhang W. Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and Abeta production. *Neurobiol Dis*. 2008, 29:422-437. Epub 2007 Nov 4.
230. Racchi M, Baetta R, Salvietti N, Ianna P, Franceschini G, Paoletti R, Fumagalli R, Govoni S, Trabucchi M, Soma M. Secretory processing of amyloid precursor protein is inhibited by increase in cellular cholesterol content. *Biochem J*. 1997, 322:893-898.
231. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC 3rd, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol*. 1994, 126:88-94.
232. Sparks DL, Frank PG, Braschi S, Neville TA, Marcel YL. Effect of apolipoprotein A-I lipidation on the formation and function of pre-beta and alpha-migrating LpA-I particles. *Biochemistry*. 1999, 38:1727-1735.
233. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, Sambamurti K, Duff K, Pappolla MA. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*. 2000, 7:321-331.

234. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol.* 2000, 57:1439-1443.
235. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000, 356:1627-1631.
236. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V, et al. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc.* 2002, 57:414–418
237. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 2004, 23:94-98.
238. Dufouil C, Richard F, Fievet N, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: The Three-City Study. *Neurology.* 2005, 64:1531–1538.
239. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC; Cache County Study investigators. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005, 62:217-224.
240. Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, Kuller L; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2005, 65:1388-1394.
241. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002, 360:1623-1630.
242. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002, 360:7-22.

243. Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, Pasquier F. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005, 76:1624-1629.
244. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, Hazzard WR, Zandi PP, Burke GL, Lyketsos CG, Bernick C, Kuller LH. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2005, 62:1047-1051.
245. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998, 21:C11-4.
246. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006, 5:64-74.
247. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005, 28:726-735.
248. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004, 490:169-175.
249. Young SE, Mainous AG 3rd, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes Care*. 2006, 29:2688-2693.
250. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007, 64:570-575.
251. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2004, 53:474-481.
252. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*. 1999, 52:971-975.
253. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003, 51:410-414.

254. Schnaider Beeri M, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, Sverdllick A, Davidson M. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*. 2004, 63:1902-1907.
255. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005, 64:277-281.
256. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001, 154:635-641.
257. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, McClearn G. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*. 2002, 14:239-248.
258. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002, 14:77-83.
259. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004, 61:661-666.
260. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004, 63:1181-1186.
261. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005, 65:545-551.
262. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, Au R, Green RC, Farrer LA, Wolf PA, Seshadri S. Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch Neurol*. 2006, 63:1551-1555.
263. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006, 27:190-198. Epub 2005 Feb 17.
264. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tyllavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004, 292:2237-2242.

265. Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000, 55:228-232.
266. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004, 63:1187-1192.
267. Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 2003, 26:404-406.
268. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991, 20:48-57.
269. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989, 298:789-794.
270. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999, 52:1408-1412.
271. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging.* 2003, 24:589-596.
272. Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A, Launer LJ; EURODEM Incidence Research Group. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology.* 2004, 62:920-924.
273. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007, 166:367-378. Epub 2007 Jun 14.
274. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Dorrance DE, Hayes Y, Patel S. Acute effects of smoking on blood pressure and cerebral blood flow. *J Hum Hypertens.* 1989, 3:443-449.
275. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 1997, 23:134-147.

276. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1999, 150:580-589.
277. Stott DJ, Falconer A, Kerr GD, Murray HM, Trompet S, Westendorp RG, Buckley B, de Craen AJ, Sattar N, Ford I. Does low to moderate alcohol intake protect against cognitive decline in older people? *J Am Geriatr Soc.* 2008, 56:2217-2224.
278. Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology.* 2005, 65:1210-1207.
279. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Capurso A, Panza F. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother.* 2008, 8:133-158.
280. Flicker L. Life style interventions to reduce the risk of dementia. *Maturitas.* 2009, 63:319-322. Epub 2009 Jul 23.
281. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging.* 2010, 31:1927-1936. Epub 2008 Dec 5.
282. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol.* 2005, 161:639-651.
283. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009, 302:627-637.
284. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008, 300:1027-1037.
285. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006, 61:1166-1170.

286. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, Brooks WM, Swerdlow RH. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2008, 71:210-216.
287. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995, 273:402-407.
288. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007, 30:464-472. Epub 2007 Aug 31.
289. Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev*. 2005, 6:11-12.
290. White H, Pieper C, Schmader K, Fillenbaum G. Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1996, 44:265-272.
291. Wang SY. Weight loss and metabolic changes in dementia. *J Nutr Health Aging*. 2002, 6:201-205.
292. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing*. 2007, 36:23-29. Epub 2006 Nov 23.
293. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol*. 2006, 5:713-720.
294. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003, 163:1524-1528.
295. Whitmer RA. The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2007, 4:117-122.
296. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008, 9:204-218. Epub 2008 Mar 6.
297. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*. 2004, 59:267-285.
298. Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. Framingham Heart

- Study: 30 Year Follow-Up. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services; 1987.
299. Kannel W, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976, 38:46-51.
 300. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998, 97:1837-1847.
 301. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB: Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1991, 22:312-318.
 302. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB: Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1994, 25:40-43.
 303. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005, 91:1-52.
 304. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, Seshadri S, DeCarli C, Wolf PA: Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2004, 35:404-409.
 305. Llewellyn DJ, Lang IA, Wie J, Huppert FA, Melzer D, Langa KM. Framingham Stroke Risk Profile and poor cognitive function: a population-based study. *BMC Neurology.* 2008, 8:12.
 306. Ofstedal MB, Fisher GG, Herzog AR: Documentation of Cognitive Functioning Measures in the Health and Retirement Study. (<http://hrsonline.isr.umich.edu/docs/userg/dr-006.pdf>)
 307. Huppert FA, Johnson T, Nickson J: High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: Findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology.* 2000, 14:63-81.
 308. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R: CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the

- elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. 1986, 149:698-709.
309. Richards M, Kuh D, Hardy R, Wadsworth M: Lifetime cognitive function and timing of the natural menopause. *Neurology*. 1999, 53:308-314.
 310. Kaffashian S, Dugravot A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study. *Eur Heart J*. 2011, 32:2326-2332. Epub 2011 May 23.
 311. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008, 117:743-753. Epub 2008 Jan 22.
 312. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. 1999, 53:1992-1997.
 313. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001, 22:575-580.
 314. Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004, 159:175-183.
 315. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995, 310:970-973.
 316. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1997, 20:154-159.
 317. Levy-Lahad E, Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Ann Neurol*. 1996, 40:829-840.
 318. Storey E, Beyreuther K, Masters CL. Alzheimer's disease amyloid precursor protein on the surface of cortical neurons in primary culture co-localizes with adhesion patch components. *Brain Res*. 1996, 735:217-231.

319. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002, 155:487-495.
320. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust NZ J Psychiatry.* 2001, 35:776-781.
321. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001, 58:498-504.
322. Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003, 21:1011–1053.
323. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000, 13:3–10.
324. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension.* 2001, 37:1256–1261.
325. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and Hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1996, 144:1058–1065.
326. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 1988, 116:1713–1724.
327. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens.* 2006, 24: 837–843.
328. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension.* 2005, 45:1072–1077.

329. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation*. 2005, 112:3384–3390.
330. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med*. 1986, 15:254–273.
331. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007, 28:1462-1536.
332. Scott M. Grundy; James I. Cleeman; C. Noel Bairey Merz; H. Bryan Brewer, Jr; Luther T. Clark; Donald B. Hunninghake; Richard C. Pasternak; Sidney C. Smith, Jr; Neil J. Stone. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004, 110:227-239.
333. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004, 27:5-10.
334. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1997, 34:62-71.
335. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward Regression. *Journal of the American Statistical Association*. 1977, 72:46-53.
336. Mickey J, Greenland S. A Study of the Impact of Confounder-Selection Criteria on Effect Estimation. *American Journal of Epidemiology*. 1989, 129:125-137.
337. World Health Organization Chronic Diseases and Health Promotion. STEPwise approach to surveillance (STEPS). Available at <http://www.who.int/chp/steps/en/>.
338. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş, and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension*. 2005, 23:1817-1823.
339. Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. TEMH Kongresi. 2010, Antalya.

340. Sundquist J, Winkleby MA, Pudarcic S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988-1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2001, 49:109-116.
341. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003, 289:2363-2369.
342. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004, 22:11-19.
343. Arnett DK, Jacobs DR Jr, Luepker RV, Blackburn H, Armstrong C, Claas SA. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation.* 2005, 112:3884-3891. Epub 2005 Dec 12.
344. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012, 125:2-220. Epub 2011 Dec 15.
345. 2005–2008 National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES), National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.
346. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ.* 2004, 328:548. Epub 2004 Feb 23.
347. Plastino M, Fava A, Pirritano D, Cotronei P, Sacco N, Sperli T, Spanò A, Gallo D, Mungari P, Consoli D, Bosco D. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment

in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. *J Neurol Sci.* 2010, 288:112-116.

11. EKLER

EK-1 FRAMINGHAM RİSK SKORU

Tablo 2. Framingham risk modeli

Erkekler için						Kadınlar için					
Yaş	Puan					Yaş	Puan				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				
Total kolesterol (mg/dL)	Puan					Total kolesterol (mg/dL)	Puan				
	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79		Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	11	8	5	3	1	≥ 280	13	10	7	4	2
Sigara durumu	Puan					Sigara durumu	Puan				
	Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79		Yaş 20-39	Yaş 40-49	Yaş 50-59	Yaş 60-69	Yaş 70-79
Sigara içmiyorsa	0	0	0	0	0	Sigara içmiyorsa	0	0	0	0	0
Sigara içiyorsa	8	5	3	1	1	Sigara içiyorsa	9	7	4	2	1
HDL kolesterol (mg/dL)	Puan					HDL kolesterol (mg/dL)	Puan				
≥ 60	-1					≥ 60	-1				
50-59	0					50-59	0				
40-49	1					40-49	1				
< 40	2					< 40	2				
Sistolik kan basıncı (mmHg)	Puan		Puan		Sistolik kan basıncı (mmHg)	Puan		Puan			
	Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa		Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa	Tedavi alınyorsa		
< 120		0	0	0	< 120		0	0	0		
120-129		0	1	1	120-129		1	3	3		
130-139		1	2	2	130-139		2	4	4		
140-159		1	2	2	140-159		3	5	5		
≥ 160		2	3	3	≥ 160		4	6	6		
Toplam puan	10 yıllık risk (%)					Toplam puan	10 yıllık risk (%)				
< 0	< 1					< 9	< 1				
0	1					9	1				
1	1					10	1				
2	1					11	1				
3	1					12	1				
4	1					13	2				
5	2					14	2				
6	2					15	3				
7	3					16	4				
8	4					17	5				
9	5					18	6				
10	6					19	8				
11	8					20	11				
12	10					21	14				

EK-2 MODİFİYE FRAMINGHAM İNME RİSK PROFİLİ

Erkek

Risk puanı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş	54-56	57-59	60-62	63-65	66-68	69-72	73-75	76-78	79-81	82-84	85+
Sistolik kan basıncı :											
Tedavi yok	97-105	106-115	116-125	126-135	136-145	146-155	156-165	166-175	176-185	186-195	196+
Tedavi var	97-105	106-112	113-117	118-123	124-129	130-135	136-142	143-150	151-161	162-176	177+
Diyabet	Yok		Var								
Sigara	Yok			Var							
Kardiyovasküler hastalık	Yok				Var						
Atrial fibrilasyon	Yok				Var						
Sol ventrikül hipertrofisi	Yok					Var					

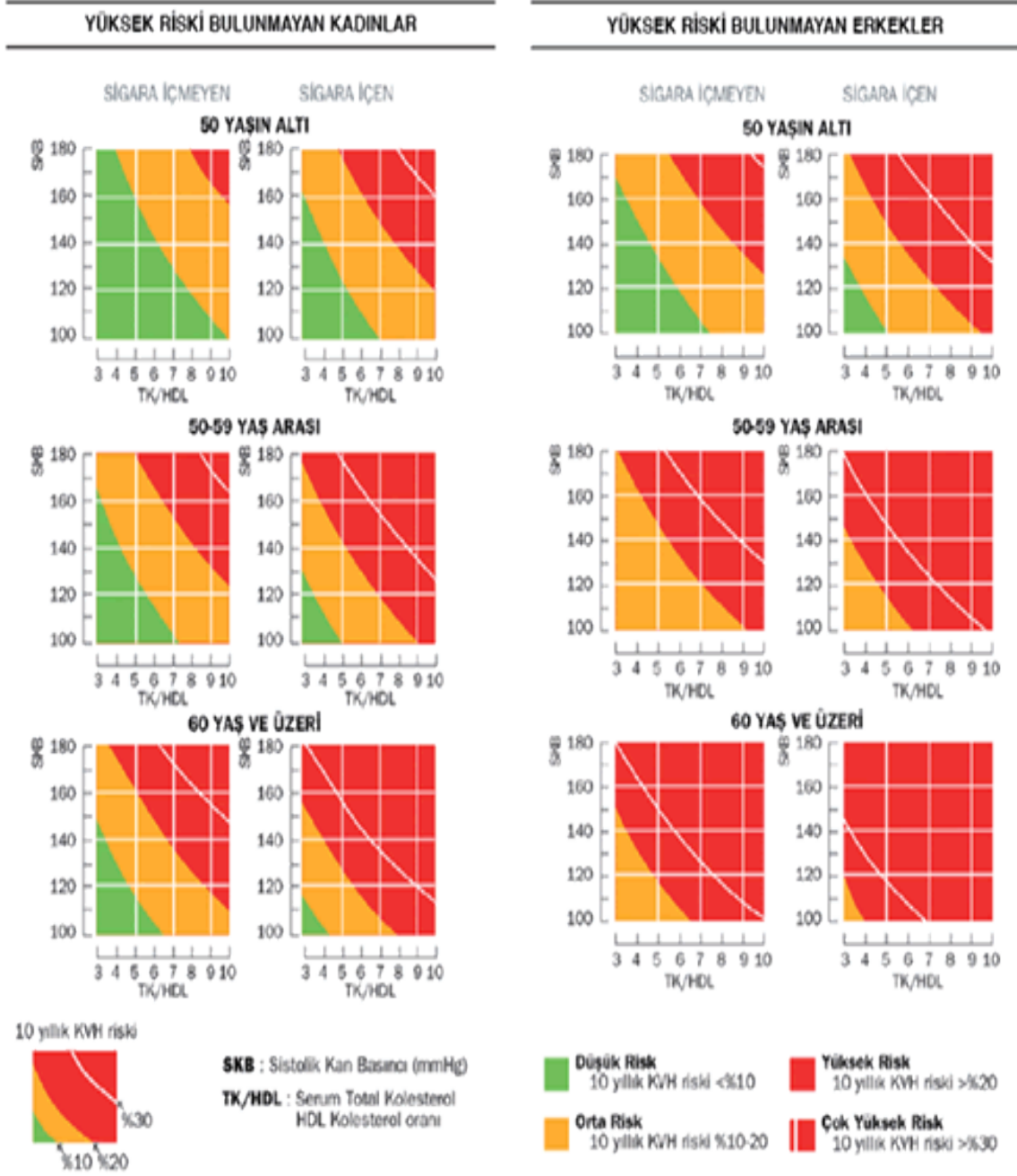
Kadın

Risk puanı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş	54-56	57-59	60-62	63-64	65-67	68-70	71-73	74-76	77-78	79-81	82+
Sistolik kan basıncı :											
Tedavi yok		95-106	107-118	119-130	131-143	144-155	156-167	168-180	181-192	193-204	205+
Tedavi var		95-106	107-113	114-119	120-125	126-131	132-139	140-148	149-160	161-204	205+
Diyabet	Yok			Var							
Sigara	Yok			Var							
Kardiyovasküler hastalık	Yok		Var								
Atrial fibrilasyon	Yok						Var				
Sol ventrikül hipertrofisi (EKG ile)	Yok				Var						

Framingham Risk Cetveli
10 yıl içinde inme (stroke) geçirme olasılığı

Risk puanı	Erkek % olasılık	Kadın % olasılık
1	3	1
2	3	1
3	4	2
4	4	2
5	5	2
6	5	3
7	6	4
8	7	4
9	8	5
10	10	6
11	11	8
12	13	9
13	15	11
14	17	13
15	20	16
16	22	19
17	26	23
18	29	27
19	33	32
20	37	37
21	42	43
22	47	50
23	52	57
24	57	64
25	63	71
26	68	78
27	74	84
28	79	
29	84	
30	88	

EK-3 JOINT BRITISH SOCIETIES RİSK SKALASI



EK-4 MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN
				<p>Çevresi Rakamlar Kollar</p> <p>[] [] []</p>		___/5
ADLANDIRMA						___/3
BELLEK		<p>Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun</p>		<p>BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR</p> <p>1.deneme [] [] [] [] [] []</p> <p>2.deneme [] [] [] [] [] []</p>		Puan yok
DİKKAT		<p>Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı</p> <p>Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı</p>		<p>[] 2 1 8 5 4</p> <p>[] 7 4 2</p>		___/2
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFABA		___/1		
100 den başlayarak yedişer çıkarma		<p>[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65</p> <p>4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.</p>		___/3		
LİSAN		<p>Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.</p> <p>Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.</p>		[] []		___/2
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[] _____ N ≥ 11 kelime		___/1		
SOYUT DÜŞÜNME		<p>Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel</p>		___/2		
GECİKMELİ HATIRLAMA		<p>Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama</p> <p>BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR</p> <p>[] [] [] [] []</p>		<p>Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin</p>		___/5
SEÇMELİ		<p>Kategori ipucu</p> <p>Çoklu seçmeli ipucu</p>		[] [] [] [] []		___/5
YÖNELİM		<p>[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir</p>		___/6		
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30		TOPLAM		___/30		

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004

www.mocatest.org

Normal 21 / 30

TOPLAM

___/30

Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz