

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALIĞINDA OTONOM FONKSİYONUN KALP
HIZI TÜRBÜLANSI VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf YEŞİL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2013

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI**

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA OTONOM FONKSİYONUN KALP
HIZI TÜRBÜLANSI VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yusuf YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem Gülhan HALİL

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve eğitimimin her basamağında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Servet Arıoğul'a içtenlikle teşekkürü bir borç bilirim. Yan dal Asistanlığımız süresince bizlere her türlü konuda destek veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serhat Ünal'a ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan, engin tecrübesi ile bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Meltem Halil'e ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Mustafa Cankurtaran'a, Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz'a, Doç. Dr. Zekeriya Ülger'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bana zevkli bir çalışma ortamı sunan, çalışmalarımın her evresinde fikirlerini ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Mehmet Emin Kuyumcu'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının temel konusu olan otonom disfonksiyon göstergelerinin ölçümlerinin gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kudret Aytemir, Doç. Dr. Bünyamin Yavuz ve Dr. Ali Deniz'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yesil Y, Alzheimer Hastalığında Otonom Fonksiyonun Kalp Hızı Türbülansı ve Kalp Hızı Değişkenliği İle Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Geriatri Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.

Alzheimer hastalığı (AH) santral sinir sisteminin en sık görülen nörodejeneratif hastalığı olup, ilerleyici bellek bozukluğu, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, edinilmiş entelektüel becerilerde progresif kayıp ile kendini gösteren bir hastalıktır. Asetilkolin hem parasempatik hem de pregangliyonik sempatik ileti için gerekli olduğundan, AH'daki kolinerjik sistem defisitiyle ilişkili olarak bu hastalarda otonom sinir sistemi bozukluğu olabileceği düşünülmektedir. AH olgularında kardiyovasküler otonom disfonksiyonun göstergesi olabilecek şekilde artmış disritmi ve düşme sıklığı gözlenmektedir.

Kalp Hızı Türbülansı (KHT), Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), QT dinamisitesi parametreleri otonom fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılacak non-invaziv ve kooperasyon gerektirmeyen tetkiklerdir ve AH olguları için kullanımı uygundur. Baroreseptör duyarlılığının bir göstergesi olan KHT AH olgularında daha önce hiç çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı KHT, KHD ve QT dinamisitesi parametrelerini kullanarak AH olgularında kardiyovasküler otonom disfonksiyonu göstermektir.

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 33 AH ve 31 normal kognitif fonksiyonlu hasta alınmıştır. AH hastaları NINCDS-ADRDA kriterlerini sağlamıştır. Otonom fonksiyonlar KHT, KHD ve QT dinamisitesi parametreleri ile değerlendirilmiştir. Ünivariate analizde KHT parametreleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur; AH olanlarda Türbülans Başlangıcı (TB) (-0,69 (-3,63-3), -1,97 (-3,62-2,63), p=0,001) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek, Türbülans Eğimi (TE) (5,20 (0,50-15,20), 10,10 (1,50-16,70) p=0,023) daha düşük olarak bulunmuştur. Çok değişkenli lineer regresyon modeli analizinde AH, TB ve TE için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur; TB için (β :0,979, %95CI: 0,120-1,838, p=0,026), ve TE için (β :-3,931, %95CI: -6,333- -1,529, p=0,002). Alzheimer hastaları ile kontrol grubu arasında KHD ve QT dinamisitesi parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışma KHT parametrelerini kullanarak Alzheimer hastalarında otonom disfonksiyonun gösterildiği ilk çalışmadır. Otonom disfonksiyon AH'na eşlik edebilir ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir. Aynı zamanda, otonom disfonksiyon AH gelişmesinde rol oynayabilir. Bu nedenle AH ve otonom disfonksiyon arasındaki kompleks ilişkinin aydınlatılması için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Otonom Disfonksiyon, Kalp Hızı Türbülansı, Kalp Hızı Değişkenliği, QT Dinamisitesi.

ABSTRACT

Yesil Y, Autonomic function assessed by Heart Rate Turbulence and Heart Rate Variability In Alzheimer's Disease, Hacettepe University Faculty Of Medicine, Department Of Internal Medicine, Thesis In Geriatric Medicine, Ankara 2013.

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder of the central nervous system characterized by progressive short-term memory loss, intellectual and emotional dysfunction, and alternations in autonomic and neuroendocrine functions. It has been suggested that the autonomic nervous system may be impaired in AD associated with cholinergic deficits, as acetylcholine is essential for parasympathetic and pre-ganglionic sympathetic neurotransmission. Therefore, increased risk of dysrhythmia and falls is observed in AD patients indicating cardiovascular autonomic dysfunction. Heart rate variability (HRV), heart rate turbulence (HRT) and QT dynamics are non-invasive methods for the assessment of autonomic function which requires less cooperation and is suitable to use in patients with dementia. HRT is a parameter that demonstrates baroreflex sensitivity and it has not been studied in AD patients before.

The aim of this study was to demonstrate cardiovascular autonomic dysfunction in AD patients by using HRV, HRT and QT dynamics.

Thirty-three AD patients and 31 subjects with normal cognitive function aged 65 years and over admitted to the outpatient clinic of the Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, at Hacettepe University Hospital were enrolled in this study. AD patients met NINCDS-ADRDA criteria. Autonomic function was assessed by HRV, HRT and QT dynamics. In univariate analysis, HRT parameters were significantly different between the groups; turbulence onset (TO) was significantly higher (-0.69, (-3.63-3) vs -1.97, (-3.62-2.63), $p=0.001$) and turbulence slope (TS) was significantly lower (5.20, (0.50-15.20) vs 10.10, (1.50-16.70), $p=0.023$) in AD patients than subjects with normal normal cognitive function.

In multiple linear regression model presence of AD was found to be an independent predictor for TO and TS; (β :0.979, %95CI: 0.120 - 1.838, $p=0.026$) and (β :-3.931, %95 CI: -6.333--1.529, $p=0.002$), respectively. There was no significant difference between AD patients and normal cognitive function subjects regarding HRV and QT dynamics.

This is the first study showing autonomic dysfunction in AD patients via HRT parameters. Autonomic dysfunction may accompany AD and may cause a decrease in quality of life. Also, autonomic dysfunction may play role in the development of AD. Therefore, further prospective studies is required for the elucidation of the complex relationship between autonomic dysfunction and AD.

Key Words: Alzheimer's Disease, Autonomic Dysfunction, Heart Rate Variability, Heart Rate Turbulence, QT Dynamics

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Alzheimer Hastalığının Prevelans ve Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Alzheimer Hastalığının Etyolojisi, Risk ve Koruyucu Faktörler	5
2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi	9
2.1.5. Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri	11
2.1.6. Alzheimer Hastalığında Klinik	16
2.1.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi	20
2.2. Alzheimer Hastalığında Otonom Disfonksiyon ve Önemi	23
2.3. Otonom fonksiyonların Değerlendirilmesi	28
2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi	29
2.3.2. Kalp Hızı Türbülansı	36
2.3.3. QT dinamisitesi	38
3. BİREYLER ve YÖNTEM	40
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi	40
3.2. Kognitif Değerlendirme	41
3.3. Laboratuvar incelemeleri	41
3.4. Elektrokardiyografik İncelemeler	41
3.5. İstatistiksel Yöntemler	42
3.6. Etik Kurul Onayı	42

4. BULGULAR	43
5 TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	64
EKLER	
EK-1: MMSE	
EK-2: Klinik Demans Derecelendirme Skalası	
EK-3: Global Detoriasyon Skalası	
EK-4: Hachinski İskemik Skorlaması	
EK-5: Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri Skalası	
EK-6: Lawton-Brody Enstrumental Günlük Aktivite Skalası	
EK-7: Mini Nutrisyonel Değerlendirme- Kısa Form	
EK-8: Geriatrik Depresyon Skalası	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH:	Alzheimer hastalığı
A β :	Amiloid β -peptid
ApoE:	Apolipoprotein E
APP:	Amiloid Prekürsör Protein
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDR:	Klinik Demans Derecelendirme Skalası
DSM-IV:	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition” tanı kriterleri
EGYA:	Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası
GDS:	Global Detoriasyon Skalası
GYA:	Günlük yaşam aktiviteleri skalası
HKB:	Hafif kognitif bozukluk
KHD:	Kalp Hızı Değişkenliği
KHT:	Kalp Hızı Türbülansı
MMSE:	Mini mental durum değerlendirme testi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NINCDS-ARDRA:	“National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” tanı kriterleri
NINDS-ARIEN:	“National Institute of Neurologic Disorders and Stroke— Association Internationale pou Recherche et l’Enseignement en Neuroscience” kriterleri
PET:	Pozitron emisyon kompüterize tomografi
SPECT:	Tek pozitron emisyon kompüterize tomografi
TAPS:	Turkish Alzheimer’s Prevalence Study
TB:	Türbülans Başlangıcı
TE:	Türbülans Eğimi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VaD:	Vasküler demans

ŞEKİLLER

Şekil

4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Cinsiyet)	43
4.2. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Eğitim Durumu)	44
4.3. Alzheimer hastalığı ile kontrol grupları arasında türbülans başlangıç parametresinin farkı	49
4.4. Alzheimer hastalığı ile kontrol grupları arasında türbülans eğimi parametresinin farkı	50
4.5. MMSE ile türbülans başlangıcı arasında korelasyon grafiği	51

TABLOLAR

Tablo

2.1. Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler	9
2.2. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri	14
2.3.DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	15
2.4.Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	28
2.5. Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman alanı ilişkili parametreleri ve anlamları	32
2.6. Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans alanı ilişkili parametreleri ve anlamları	34
2.7. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri	35
2.8. QT dinamisite ilişkili parametreler ve anlamları	39
4.1. AH ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve komorbiditeleri.	44
4.2. AH ve kontrol grubunun kapsamlı geriatrik değerlendirme test sonuçları	45
4.3. AH ve kontrol grubunun laboratuvar verileri	45
4.4. AH ve kontrol grupları arasında zaman alanı ilişkili parametrelerin karşılaştırılması	46
4.5. AH ve kontrol grupları arasında frekans alanı ilişkili parametrelerin karşılaştırılması	47
4.6. AH ve kontrol grupları arasında QT dinamisitesi parametrelerinin karşılaştırılması	48
4.7. AH ve kontrol grupları arasında Kalp Hızı Türbülansı parametrelerinin karşılaştırılması	49
4.8. Kalp hızı türbülans başlangıcına etki eden faktörlerin Lineer regresyon analiz tablosu.	52
4.8. Kalp hızı türbülans eğimine etki eden faktörlerin Lineer regresyon analiz tablosu.	52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) nedeni tam olarak bilinmeyen demans sendromları içinde en sık görülen (tüm demansların %50-70'i), ağır bellek bozukluğu ile beraber dil, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, entelektüel becerilerde progresif bir kayıp ile kendini gösteren ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (1-3).

Etiyolojisi net olarak ortaya konamamış olmakla birlikte AH'ında beyinde mikroskopik ve makroskopik değişiklikler gözlemlenmiştir. Geri dönüşümsüz sinir hücresi kaybı ve kolinerjik sinir iletiminde azalma ile karakterize olan AH patolojisinde, beyinde amiloid β -peptid ($A\beta$) agregasyonunun, hiperfosforile tau proteinleri kaynaklı nörofibriller ağ oluşumunun, oksidatif stresin ve düşük asetilkolin seviyelerinin etkisi olduğu bilinmektedir (1, 2).

Birçok epidemiyolojik ve klinik veri kardiyovasküler faktörlerin sadece vasküler demansın (VaD) patogeneğinde değil, aynı zamanda AH patogeneğinde de rol oynadığını desteklemektedir (4). Kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde otonomik disfonksiyon ve artmış sempatik aktivite, bozulmuş otonomik sirkadyen ritmin varlığı koroner arter hastalığı'na ait morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttıran faktörler olduğu daha önce yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerinin demans riskini arttırdığı bilinen bir gerçek olup bu risk faktörlerinden korunmanın bu riski azalttığı da belirtilmektedir. Son yıllarda otonomik disfonksiyonun neden olduğu geçici ve kronik hipotansiyonun veya diğer bir deyişle serebral hipoperfüzyonun demans riskini belirgin olarak arttırdığı, hastalık mevcudiyetinde ise $A\beta$ oluşumunu artırarak progresyonuna katkıda bulunduğu hem hayvan hemde insan çalışmalarında saptanan bir gerçektir (5-7).

Asetilkolin parasempatik nörotransmisyonunda ve pre-gangliyonik sempatik nörotransmisyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle Alzheimer hastalarındaki kolinerjik defisite bağlı olarak otonom fonksiyon bozukluğu gelişebileceği hipotez edilmiştir (8, 9). Otonom disfonksiyon ise morbidite ve mortaliteyi artıran sonuçları ve birçok kronik hastalık ile ilişkisi nedeniyle,

özellikle yaşlı popülasyonda değerlendirilmesi önem taşımaktadır (10, 11). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığı ve otonom fonksiyon ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Otonom disfonksiyonu tespit etmek için yapılacak birçok test olmasına rağmen bunların bir kısmının invaziv ve bir kısmında Alzheimer hastasına uygulanması klinik pratikte zor olmaktadır. Ancak son yıllarda özellikle kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda otonom disfonksiyonu ve prognozu gösterebildiği kanıtlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızı türbülansı (KHT) ve QT dinamisitesi uygulanabilen non-invaziv tetkiklerdir (12-15). Daha önce Alzheimer hastalarında otonom disfonksiyonu göstermek için yapılan, ancak hasta popülasyonu ve çalışma gücü açısından zayıf olan bu çalışmalarda bu parametrelerden sadece bir kısmına bakılmıştır. Bu nedenle Alzheimer hastalığı ve otonom fonksiyon ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Bu çalışmayı daha öncekilerden farklı kılan otonom fonksiyonu etkileyebilecek hastalığı olanlar ve otonom fonksiyonu etkileyebilecek ilaç kullananların çalışmaya dâhil edilmeyecek olmasıdır. Diğer önemli bir nokta da KHD'nin daha çok parametre ile değerlendirilmesi ve bunun yanı sıra KHT ve QT dinamisitesine de bakılarak değerlendirilmesidir.

Özet olarak bu çalışmanın amacı Alzheimer hastalığı teşhisi konulan olgularda KHD, KHT ve QT dinamisitesine bakarak otonom fonksiyonları değerlendirmek ve bunları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Alzheimer hastalığı nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görülen hastalık olup demans hastalarının %60-70'ni oluşturmaktadır. Hastalık ilk kez 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Auguste D. adlı 51 yaşındaki hastayı klinik olarak takip eden Alzheimer hastanın mevcut klinik özelliklerini tanımlamış ardından da beyinde oluşan mikroskopik ve makroskopik değişiklikleri detaylı olarak tarif etmiştir. Daha sonra Emil Kraepelin tarafından kliniko-patolojik özellikleri ile ayrıntılı olarak tanımlanan bu tabloya Alzheimer'ın adı verilmiştir (2, 16, 17).

Alzheimer hastalığı, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi ve yavaş seyirli bir tempoyla zaman içinde diğer kognitif işlevlerin de bozulduğu beyin hippokampus ve korteks bölgelerinde geri dönüşümsüz nöron kaybı ile ortaya çıkan, geri dönüşümsüz, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Ayrıca AH bireyin günlük yaşam aktivitelerini yapma yeteneğini önemli derecede etkileyen, kognitif alanda global azalma ile karakterize klinik bir sendromdur (2, 18).

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı, vakaların büyük bir kısmında yakın bellek bozukluğu ile başlar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, görsel-uzaysal fonksiyonlar, yürütücü işlevler, dikkat ve praksi gibi kognitif fonksiyon bozuklukları sonucunda çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış bozuklukları ortaya çıkmakta ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar kliniğe eklenmektedir (2, 19). Ajitasyon, depresyon, hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi davranışsal değişiklikleri genellikle hastalığın orta evresinden itibaren ortaya çıkmakla birlikte hastalığın seyri sırasında herhangi bir dönemde de ortaya çıkabilir. Bellek bozukluğu başlangıçta öğrenememe ve yeni hafıza oluşturmama şeklinde olup uzak hafıza göreceli olarak korunmuştur. Devamlı aynı soru tekrar tekrar sorulabilir. İleri dönemlerde uzak hafıza da bozulur. Lisan bozukluğu kelime bulmakta zorlanma, yanlış kelime veya yerine kelime söyleme şeklindedir. Özellikle

orta evreden itibaren yol ve yön bulma, alış-veriş, TV-radyo izleme, yemek yapma, para hesabı, ev ve işle ilgili sorunları çözme, elbise seçme, kitap okuma, randevuları hatırlama gibi günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar vardır (2).

Alzheimer hastalığının klinik tanısı ayrıntılı hasta öyküsü, fizik ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri, ve laboratuvar incelemeleri ile yüksek oranda (%85-90) doğrulukla konulan olası tanıdır. Bununla birlikte kesin tanısı ise ancak postmortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür (2, 20).

2.1.2. Alzheimer Hastalığının Prevelans ve Epidemiyolojisi

Yaşlı popülasyonda en sık görülen demans nedeni olan AH'nın sıklığı dünyada giderek artmaktadır. En önemli risk faktörü yaştır. AH prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır. Hastalık tanısı konulduktan sonra beklenen yaşam süresi ortalama 9-10 yıldır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yaklaşık olarak 4,5 milyon Alzheimer hastası varken, 2050'de bu rakamın 13 milyondan fazla olacağı öngörülmektedir (21). Yapılan prevalans çalışmalarının metaanalizinde AH prevalansı 65-70 yaş arasında %4-5 olarak bildirilmiştir. İnsidans yaş ile artmakla birlikte prevalans piki 8. dekatta görülür. AH'li hastaların yaklaşık %43'ü 75-85 yaş arasındadır. Türkiye'de yapılan Turkish Alzheimer's Prevalence Study (TAPS) çalışmasında ise 70 yaş üzerinde demans prevalansı %20, AH prevalansı ise %16 bulunmuştur. Bu yüzde ülkemizin demografik yapısına uygulandığında Türkiye'de 300.000-350.000 civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenlerinin üst sıralarında olan Alzheimer hastalığı artan sayısı ile birlikte çok ciddi sağlık harcamalarına sebep olmaktadır. Bu yüzden Alzheimer hastalığı büyüyen medikal, sosyal ve ekonomik bir problemdir (23, 24).

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi polikliniğine başvuran 65 yaş üstü 1255 hastanın taranması neticesinde hastaların %8,2'sinde AH

ve %4,8'inde Alzheimer dışı demans saptanmıştır. Demans tanısı alan tüm hastaların %67,3'ü AH tanısı almıştır (25).

2.1.3. Alzheimer Hastalığının Etyolojisi, Risk ve Koruyucu Faktörleri

Alzheimer hastalığındaki etyopatolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Alzheimer hastalığı için en önemli risk faktörü yaş olup 65 yaşın üzerinde prevalans her beş yılda bir iki katına çıkar. Ancak AH'nın ileri yaşın kaçınılmaz bir sonucu olmadığını da bilmek önemlidir. Sağlıklı yaşlanan bireyler ileri yaşlara gelmelerine karşın AH'na yakalanmayabilirler.

Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermekle birlikte bu konu tartışmalıdır. Alzheimer hastalığı, yapılan çalışmalarda özellikle ileri yaşlarda kadınlarda erkeklere nazaran 1,2-1,5 kata kadar daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanabileceği gibi, beyinde bir nörotrofik faktör olarak işlev gören östrojenden yaşamın ikinci yarısında yoksun kalınmasıyla da ilişkili olabilir. Çünkü yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal dönemde östrojen replasmanı kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre demans prevalansının daha düşük olması bu varsayımı destekler niteliktedir. European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of dementia (EURODEM) araştırmasında da kadın cinsiyetin 85 yaş ile birlikte bir risk faktörü olarak belirdiğini, 90 yaş üzerinde bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan TAPS çalışmasında da AH prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmasına rağmen cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (2, 22, 26-28).

Bugün için düşük eğitim düzeyinin bir diğer risk faktörü olduğu fikri kabul görmekle birlikte eğitim düzeyi ile AH arasında bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalarda mevcuttur. Yüksek eğitim düzeyinin hastalığın ortaya çıkış eşiğini arttırdığı fikri, daha fazla nöral etkinlik ve kapasite ile kompensasyon yeteneğinin artmasına neden olan kognitif rezerv hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu yapılan klinik, nörogörüntüleme ve post-

mortem çalışmalarla desteklenmiştir. Kognitif rezerv stabil olmadığından hayat boyunca gelişebilir. Buna dayanarak, herhangi bir düzeyde kognitif kaybı olan yüksek eğitim düzeyli olgularda nöropatolojik değişikliklerin daha ağır olması öngörülebilir (29).

Ailede demans öyküsü AH için önemli bir risk faktörüdür. EURODEM çalışmasında ailede birinci derecede yakınlarında demans olanlarda, AH rölatif riski 3,5 kat bulunurken, 2 ya da daha fazla akrabasında demans olanlarda bu oranın 7,5'a kata kadar çıktığı görülmüştür. Bu oranın daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. AH'li hastaların kardeşlerinde yaşam süresince hastalık riski beklentisi yaklaşık olarak ikiye katlanmaktadır. Monozigotik ikizlerde, dizigot ikizlere oranla AH birlikteliği anlamlı oranda fazladır. 19. kromozomda yer alan APOE-ε4 alleli geç başlangıçlı familial ve sporadik AH için artmış risk teşkil eder. Aynı zamanda kolesterol taşınmasında görevli bir protein olan ApoE ε4 aleli AH'ında %35-50, normal beyaz popülasyonda ise %16 sıklıkta bulunması nedeniyle hastalığın major risk faktörlerindedir (2, 28-30). Nadir görülen kalıtsal AH olguların %5'den azından sorumludur. Tipik olarak 40-50'li yaşlar arasında demansa neden olur. Bugüne kadar 3 kromozamda defekt saptanmış olan otozomal dominant geçişli ailesel ve erken başlangıçlı hastalarda kromozom 14'deki Presenilin-1, kromozom 1'deki Presenilin-2 ve Kromozom 21'de bulunan Amiloid Prekürsör Protein (APP) genlerinde mutasyonları bildirilmiştir (2, 31, 32).

Kafa travmasının bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra bunun aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Bu durum, travmanın APP ekspresyonunda artışa ve buna bağlı olarak da Aβ birikimine neden olduğu hipotezi ile açıklanmıştır. Yapılan çalışmalardan, dört ayrı prospektif Avrupa çalışmasının havuzlanmış verilerini analiz eden EURODEM İnsidens Araştırma Grubu bu hipotezi savunurken Rotterdam ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması bunu reddetmektedir. Çalışma sonuçları ışığında, mevcut bulgular APOE-ε4 aleli yokluğunda kafa travması öyküsünün AH için risk faktörü olmadığı, ancak APOE-ε4 aleli varlığında bunun hem AH riskini 10 kata kadar arttırdığı hem de AH'nın başlangıç yaşı üzerine etkisi olduğu söylenebilir (2, 28, 33).

Birçok hastalık için risk faktörü olarak görülen sigara ve alkol kullanımının AH gelişimi için risk faktörü olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Yapılan toplum tabanlı prospektif bir çalışmada orta yaş döneminde iki veya daha fazla paket/gün sigara içenlerde AH riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (2, 33-35). Yine başka nörogörüntüleme çalışmalarında da sigara kullanımının gri cevher doku kaybına neden olduğu gösterilmiştir (2). Benzer şekilde orta yaş döneminde ağır alkol kullanımının özellikle ApoE ϵ 4 aleli taşıyanlarda AH riskini 3 kat arttırdığı ya da ağır alkol ve sigara kullanımının AH başlangıç yaşını erkene çektiği belirtilmiştir (2).

Diğer bir risk faktörü olabilen mesleki ajanlardan organik çözücüler, pestisitler, alüminyum, elektromanyetik alan ve kurşun sık araştırılanlardır. Bunlardan pestisitlerin ve elektromanyetik alan maruziyetinin AH riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar vardır (2, 22).

AH ve depresyon arasındaki ilişki, her ikisinin de patogeneplerinde ortak paylaştıkları azalmış nörotropik faktörler ve nöroinflamatuvar süreçler nedeniyle ilişkilendirilmektedir. Geçmişte 10 yıla kadar tedavi gerektirmiş depresyon öyküsünün AH riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır. Ayrıca amiloid ilişkili depresyonun (depresyon+yüksek plazma A β 40/A β 42 oranı) ApoE ϵ 4 alelinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Ancak bunun yanı sıra, depresyonun kesitsel olarak kognitif kayba neden olduğu ancak zaman içerisinde gelişen kognitif kaybın depresyonla açıklanamayacağı bildirilmiştir (36).

Bugüne kadar yapılmış birçok epidemiyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, vasküler risk faktörlerinin (obezite, sigara kullanımı, yüksek total kolesterol düzeyi) ve vasküler morbiditenin (HT, DM, inme, sessiz beyin enfarktleri ve beyaz cevher lezyonları) VaD dışında AH için de risk faktörü olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda yüksek homosistein düzeyinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (37, 38).

Ailede down sendromu öyküsü diğer risk faktörlerindedir. Ailede down sendromlu bir birey olması AH riskini 2 ila 3 misli arttırmaktadır. Otuz beş yaşından önce down sendromlu çocuk doğuran annelerin AH riski, farklı

tiplerde mental retarde çocuklar doğuran annelere göre 5 misli artmıştır. Down sendromlu çocuk babası olma durumunda ise risk söz konusu değildir. Bu bulgu, 35 yaşının altında down sendromlu çocuk doğurmak ve Alzheimer hastası olma durumu arasında paylaşılan bir genetik yatkınlık olasılığı yönünde bir bulgu olarak tartışılmalıdır (39).

Koruyucu faktörlere gelince, bazı eksojen ve endojen faktörler AH'nın oluşmasını ya da başlangıcını geciktirebilmektedir (Tablo 2.1). Çok kuvvetli kanıtlar olmamasına rağmen Apo ε2 genotipi varlığı durumunda hastalığın başlangıç yaşı daha geç olmaktadır. Bu durum Apo ε2'nin β-amiloidin temizlenmesinde daha etkin rol alması ile açıklanmaktadır.

Uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının, Alzheimer riskini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçlar hastalardaki kognitif yıkımın hızını da azaltmaktadır.

Yüksek eğitim düzeyinin koruyuculuğu "kognitif rezerv" kavramı ile açıklanmaktadır. Bu yüzden çalışmalarda yüksek eğitimin daha çok hastalığın başlangıcını geciktirdiği yönünde bulgular saptanmıştır.

Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda postmenapozal dönemde östrojen alan kadınlarda almayanlara göre AH riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bu östrojenin nerve growth faktör regülasyonu ve asetilkolin üzerindeki biyolojik etkileri ile ilişkilendirilmiştir.

Orta yaşlarda HT, DM, HL gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin AH riskini arttırdığı düşünüldüğünden bunlara karşı alınacak önlemler ve verilecek tedavilerin (statin, ACE inhibitörleri gibi) AH'na yakalanma riskini azalttığı öne sürülmüştür.

Yine Akdeniz usulü beslenme, düzenli zihinsel ve fiziksel aktivite, evli olma ya da düzenli bir partnerle yaşama gibi faktörlerin hastalığın riskini azalttığı saptanmıştır (2, 3, 25, 40).

Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler (2)

Risk faktörleri	Koruyucu faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Ailede demans öyküsü • Down sendromu • Kadın cinsiyet • Düşük eğitim • Bilinç kaybı kafa travması • Majör depresyon öyküsü • Vasküler olaylar • Genetik etkenler (APOE-ε4) • Plazma homosistein düzeyi • Hipotiroidi • Bazı toksik ve zararlı durumlara maruz kalma 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek eğitim • APOE-ε2 • Anti-oksidan kullanımı • Nonsteroid anti-inflamatuar kullanımı • Östrojen kullanımı • Statin kullanımı • Kırmızı şarap • Akdeniz diyeti • Fiziksel ve zihinsel aktivite

2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi

Etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen AH'nın birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı faktörlerin sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Nörodejenerasyon tipik olarak limbik sistemde başlayıp yavaş yavaş paralimbik ve diğer bölgelere ve en son olarak da primer duysal ve motor kortekse yayılır. Bu patolojik yayılım hastalığın bellek bozukluğu ile olan tipik başlangıcı ve sonraki klinik gidişatını da açıklamaktadır.

Hastalığın tipik patolojik bulguları hücre ve sinaps kaybı yanında hücreler arası alanda amyloid proteininden oluşan plakların ve hücreler içinde hiperfosforilize olmuş tau proteininden oluşan içciklerin bulunmasıdır. Otopsi veya biyopsiyle bu tipik bulgulardan olan nöritik plakların etkilenen bölgelerde belli sayılarda gösterilmesi hastalığın kesin tanısının koyulmasını sağlar (41).

Hastalığın patofizyolojinde bugüne dek farklı hipotezler öne sürülmesine rağmen bugün için en popüler olanı "Amiloid Kaskadı" hipotezidir.

Bu hipoteze göre çevresel faktörlerle birlikte, hücre yaşlanmasının ya da genetik mutasyonların sonucunda bir hücre transmembran proteini olan APP'nin normal yıkım süreci değişime uğramaktadır. APP iki ayrı mekanizma ile amiloid β -peptid yapımını etkilemektedir. Birincisi α -sekretaz ile kırılmaya uğrayan APP sonucunda non-amiloidojenik yani çözünür formun olduğu sAPP α kırılmadır. Bunun sonucunda oluşan ve normal yaşlanma sürecinde de bulunabilen A β non-amiloid agregatlar senil plaklarında öncüsü olabilen diffüz plakların oluşmasına neden olur. İkincisi yani amiloidojenik kırılma ise β -sekretaz etkisi ile olmaktadır. AH'ına aday bireylerde normalde hücre membranı dışına uzanan uç parçası kesilip sekrete edilen APP, bu durumda daha distalden kesilmektedir. Bunun sonucunda ortaya çıkan amyloid-beta 1-42 peptidi diğerinden farklı olarak parçalanamayıp fiziko-kimyasal natürü nedeniyle oligomerize olmakta ve bu parçalar birbirleriyle "beta-tabakası" tipinde bağlantılar kurarak çözünemez hale gelip plaklar şeklinde çökmektedirler.

Aynı zamanda lokal olarak aktiflenmiş mikroglial hücre aktivasyonun neden olduğu kronik inflamatuvar süreçle birlikte beta-amiloid fibrilleri, distrofik nöritler, fagositik hücreler, reaktif astrositler, dejenere hücrelerden veya nöronlardan salınan diğer proteinler veya protein fragmanları ile birlikte kümelenmiş beta-amiloid peptidler neticesinde hastalığın tipik bulgusu olan nöritik plaklar oluşur (2, 3, 25, 42-44). Ayrıca etkilenmekte olan alanlarda aktive mikroglial hücreler potansiyel olarak nörotoksik olan proteolitik enzimleri, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 gibi), salınmasına neden olur. Buda reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin oluşmasına katkıda bulunarak bu bölgedeki nöronal hasarı artırır. Beta-amiloid fibrilleri de aynı zamanda direkt nörotoksik etki gösterir (45-48).

Amiloid kaskadı hipotezine göre hücre içi tau proteininin hiperfosforilize olup çökmesi primer bir olay olmayıp amiloid plakların oluşmasına sekonderdir. Normalde tau proteini aksonal iskeleti oluşturan mikrotübüllerin temel yapı taşı olup tübül stabilitesini sağlayarak intraselüler transport sistemine ve sinyal iletimine önemli katkıları olmaktadır. Tau proteinin hiperfosforolize olması durumunda yapısı bozulduğundan

mikrotübüller işlev göremez hale gelir. Dolayısı ile oluşan bu durum hücrenin işlevinin bozmasına ve sonrasında da hücre ölümüne neden olur (2, 43).

Noradrenalin, seratonin gibi diğer nörotransmitter sistemlerinde de kısmı kayıplar olmasına rağmen AH'nın biyokimyasında en belirgin kayıp kolinerjik sistemdedir. Bu durum şu anda güncel olan kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi stratejisinin temelini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda limbik sistemin ve serebral korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlayan nukleus bazalis, meynert ve diğer bazı önbeyin kolinerjik çekirdeklerinde hücre kaybı, korteksin kolinerjik innervasyonunu gösteren asetilkolin transferaz ve asetilkolin esteraz enzimlerinde düşme, in vivo olarak da kolinerjik terminalleri işaretleyen radyonükleotid işaretleyicilerde azalma saptanmıştır (49).

AH'nin iki alt tipinden biri olan ve Ailesel Alzheimer Hastalığı (AAH) olarak tanımlanan tip genellikle daha az görülmekte ve erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bugüne değin AAH patogenezinde 3 genin etken olduğu bildirilmiştir. Bunlar 21. kromozom üzerindeki APP geni, 1. kromozom üzerindeki Presenilin 2 geni ve 14. kromozom üzerindeki Presenilin 1 geni üzerindeki mutasyonlardır. Bu genlerdeki mutasyonların penetrans ve ekspresyonları farklılıklar göstermekle birlikte hepsi otozomal dominant geçiş göstermektedir. Presenilinler (PS1 ve PS2) γ -sekretaz proteaz kompleksinde yer alan katalitik fonksiyonlara sahip olmasının yanı sıra endoplazmik retikulumdaki kalsiyum ilişkili sinyal iletiminde de görev aldığı bildirilmektedir. Tüm bu mutasyonların ortak özelliği senil plakların ana komponenti A β peptid sentezinin artması ve hastalıktaki bozuk kalsiyum metabolizması ile ilişkisinin olmasıdır (31, 50, 51).

2.1.5 Alzheimer Hastalığında Tanı Yöntemleri

Kesin tanı ancak biyopsi ya da otopsi ile AH'na özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilmesine rağmen, klinik kriterler ve laboratuvar teknikleri ile olası AH tanısına varılabilmektedir. Günümüzde de AH'nın tanısı temel olarak klinikle konulur. Tanı için bellek bozukluğuna ek olarak afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma

komponentlerinden en az birinin olması gerekmektedir. En önemlisi bu kognitif yıkımın hastanın mesleki veya sosyal yaşantısını etkilemeye yetecek kadar şiddetli ve yavaş olarak sinsi bir şekilde ilerleyici olmalıdır. Bu nedenle tanı konulma aşamasında en önemli unsurlardan biri hasta yakınlarından alınan ayrıntılı bir anamnez ve hastanın eğitim ve sosyal durumuna uygun bir mental muayenedir. Anamnezde özellikle belirtilerin ortaya çıkış biçimi, hızı, bulgu ve belirtilerin kronolojisi önemlidir. Alzheimer hastalığı tipik olarak yavaş, sinsi başlayan, başlangıçta sıklıkla normal yaşlanma şeklinde yorumlanan unutkanlıktır. En sık görülen belirtiler soru tekrarları, eşya kayıpları ve yakın olayların hiç yaşanmamış gibi unutulmasıdır (2, 52, 53).

Alzheimer hastalığının tanı ve takibinde en sık kullanılan testlerden biri mini mental durum muayenesidir (MMSE) (54, 55). Tam puanı 30 olan MMSE’de 27 üstünün normal 24 puanın altının ise patolojik olduğu kabul edilir. Ancak MMSE yaş, eğitime ve hastalık öncesi zihinsel kapasiteye bağlıdır. Unutkanlık nöropsikolojik değerlendirmede en göze çarpan, temel bulgudur. Bunun yanında hastalığın evresine bağlı olarak zaman ve yer oryantasyonunda bozukluk, dikkat testlerinde aksamalar, isimlendirme zorluğu, cümle kurma ve kompleks cümleleri anlama bozukluğu, erken-orta evreden itibaren görsel-uzaysal işlevlerde bozukluk ve farklı derecelerde yürütücü işlev bozuklukları (iç görü ve ön görü bozuklukları, soyut düşünme testlerinde somutlaştırma, mental problemleri çözmede zorluklar) görülür (2, 3).

MMSE yanı sıra tarama amaçlı sık kullanılan kullanılan hassas testlerden biri Saat Çizme Test’ dir. Bu testte, hastadan bir saat çizmesi ve rakamları içerisine yerleştirmesi ve söylenen saati akrep ve yelkovanla göstermesi istenir. Saat testi daha ilk dönemlerden itibaren yürütücü işlevlerden olan planlama bozukluğunu gösterir (55).

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde kullanılan DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-Tablo 2.3) tanı kriterlerinin ve NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-

Alzheimer's Disease and Related Disorders Association-Tablo 2.2) tanı kriterleri vardır. Her iki tanı kriterleri aralarında bir takım ufak farklara karşın özetle yukardaki koşulların doldurulmasını AH'ye özgü tipik sendromun tanısı için zorunlu tutmaktadır. American Academy of Neurology, AH tanısında yayımlanan NINCDS-ADRDA'den daha ziyade klinik olarak uygulanabilen DSM-IV'ün kullanılması tavsiye etmektedir. Böyle bir klinik tabloya yol açabilecek diğer sekonder nedenlerin (sistemik, nörolojik, psikiyatrik) ekarte edilebiliyor olması da her ikisi için zorunlu dışlama kriteridir (3, 41).

Alzheimer hastalığının tanısında nörogörüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutar. Görüntüleme hedef, olası AH'da potansiyel olarak geri dönüşümlü demans nedenlerini dışlamak, hastalığın evresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenebilmesi, AH için risk faktörlerinin tanımlanması, tedaviye yanıt verebilen durumların belirlenmesidir. Yapılacak görüntüleme ile intrakraniyal tümör, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali gibi geri döndürülebilir demans nedenlerinin ve enfarkt alanlarının saptanmasının yanında saptanması muhtemel temporal bölgede ve hipokampusta atrofi, serebral atrofi, sulkuslarda genişleme gibi AH'a özgü sayılabilecek bulguların varlığı tanıya yardımcı olmaktadır. Sonuç olarak demans tanısı alan her hastada en az bir kez nörogörüntüleme yöntemlerinden, hastaya uygun olanının bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)) yapılması önerilmektedir (3, 56).

Ancak bununla beraber Alzheimer hastalığının değerlendirilmesinde MRG ve BT tetkiklerinin rutin olarak kullanılması tartışmalıdır. Özellikle kısa süreli başlangıçlı, hızlı seyirli, erken yaşta başlayan ve fokal nörolojik bulgular gösteren demans tablolarında AH dışındaki demans nedenlerinin ekartasyonu için bu yöntemlere başvurulmalıdır (56, 57).

Tablo 2.2. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (2, 41)

<p>I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu, • İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma, • Bilinç bozukluğu yok, • Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra, • Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.
<p>II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hastalığın seyrinde platolar, • Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlik eden 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.
<p>IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir, • Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir, • Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.
<p>VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik kriterleri; • Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Tablo 2.3. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (2)

<p>A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir :</p> <p>(1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)</p> <p>(2) Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:</p> <p>(a) Afazi (dil bozukluğu)</p> <p>(b) Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)</p> <p>(c) Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)</p> <p>(d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)</p>
<p>B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.</p>
<p>C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.</p>
<p>D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:</p> <p>(1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)</p> <p>(2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)</p> <p>(3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar</p>
<p>E. Bozukluklar deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.</p>
<p>F. Bozukluk başka bir eksen hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.</p>

AH'ında, kranial BT ve MRG'de gözlenen en tipik bulgular yaşa göre belirgin diffuz kortikal atrofi ventriküllerde genişleme, hipokampus ve temporal lob hacminde atrofidir.

Henüz rutin kullanıma girmemekle beraber umut vaat edici olan beyinde amyloid birikmesinin miktarını gösteren, amyloidi işaretleyen ¹¹C-labeled Pittsburgh Compound-B (PIB) maddesiyle yapılan PIB-PET (Pozitron emisyon kompüterize tomografi) henüz deneysel olup rutin uygulamaya girmemiştir. Yapılan bazı çalışmalarda AH tanısında tetkikin sensitivitesi % 63 ve spesifitesi % 93 olarak bulunmuştur (56, 58).

Yine klinik pratikte henüz kullanılmamasına rağmen tanıya katkıda bulunabilen gelişmelerden bir tanesi beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleridir. Bunlardan en hassas olanı BOS'taki beta-amyloid 1-42 ve toplam tau/hiperfosforilize tau miktarıdır. AH'da amyloid konsantrasyonu düşük, tau konsantrasyonu yüksek bulunur. Bu yöntemin yapıldığı merkeze göre duyarlılık ve özgünlüğü değişmekle birlikte %80 oranlarına kadar çıkmaktadır. Ancak bunlar henüz standard testler arasına girmemiştir.

Sonuç olarak son yıllarda mevcut kullanılan tedavilerin erken dönemden itibaren uygulanabilme şansının olabileceği şeklinde, yani AH'nın tanısının demans kliniği gelişmeden de konulabileceği yönünde gelişmeler olmuştur. Bu amaçlarda PET ve BOS bulgularınında dahil olduğu yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Önerilen bu kriterler çekirdek belirti olarak sinsi başlayıp yavaş seyreden bir epizodik bellek bozukluğu ve bunun yanında yapısal görüntüleme de hippokampal/entorinal kortekste atrofi, PET ile yapılan moleküler görüntüleme de amyloid birikimi, ya da BOS'ta tau proteininin yükselmesi / amyloid beta miktarının azalması bulgularından en az birinin mevcudiyetini öngörür (59, 60).

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Klinik

AH'ın ilk evresi olarak nitelendirilen ***hafif (erken) evredeki*** demanslı hastada semptomlar sinsi biçimde başlar ve sıklıkla hastalığın başlangıç zamanı kesin olarak söylenemez. Bu evrede unutkanlık ve işlevselliğin yitirilmesi ilk bulgulardandır. Unutkanlık ilk olarak soruların ve konuşulanların tekrarlanması, eşyaların yerinin bulunamaması şeklinde gösterir. Yakın tarihe ait öğrenilen bilginin geri çağrılmasındaki bozukluk yakın dönem olaylarının veya yeni tanışılan insanların isimlerinin hatırlanamaması ve aynı soruların

tekrarlanması ile sonuçlanır. Yine unutkanlıkla birlikte bazı hastalarda kelime bulma güçlükleri hasta yakınlarının dikkatini çeken başlıca özelliklerdendir. Hafif mekan ve zaman oryantasyon kusuru genellikle mevcuttur ve hasta iyi bildiği yerleri bulmak için bile yönlendirmelere veya tarihi söyleyebilmek için bazı hatırlatmalara ihtiyaç duyabilir. Hasta bu dönemde bilmediği yabancı mekanlarda kaybolabilir. Araç kullanırken tepkilerde yavaşlama, sinyalizasyona dikkatsizlik, yönleri karıştırma gibi güçlükler başlar. enstrumental yaşam aktivitelerinde (EGYA) bozulma giderek daha belirgin hale gelir. Muhakeme etme ve problem çözme de bozulmalar olduğundan banka işleri, banka kartı, cep telefonu kullanımı, fatura ödemeleri gibi mali işlerde hatalar yaşanır. Muhakemenin bozulması uygunsuz mali kararlar alınması veya daha fazla talepkar olma ile anlaşılabilir. Hobilerin (dikiş-nakiş, bahçecilik, sanatsal uğraşlar, yetenek oyunları vb.) sürdürülmesinde zorluklar yaşanmaya başladığından giderek bunlar terk edilmeye başlanır. Yemek yemek, giyinmek, yıkanmak ve temel hijyende sıklıkla bir sorun yoktur. Genellikle iritabilite, duygulanımda küntleşme ve inkar eğilimi ile farkındalığın azalması dışında davranışsal belirtiler yoktur ve sosyal uygunluk göreceli olarak iyi korunmuştur. Ev işlerindeki becerikliliğinin kısmen yitirmeye başlanması sıklıkla gözlemlenir. Görsel ve yazılı medyaya ilgi azalmıştır. Her hastada olmasa bile uyku kalitesi bozulmaya başlar. Cinsel ilgide azalma görülür. Eksikliklerin farkedilmesinin de katkısıyla bazı olgularda isteksizlik gibi motivasyonel belirtilerin ön planda olduğu depresyon kuşkusuz sık görülmektedir. Sonuç olarak erken evre Alzheimer hastalarında nörolojik fonksiyonlar genellikle normal olup nadiren psikiyatrik bozukluklar bulunur ve sıradan bir bakışla normal olarak görülürler. Muayenede yakın bellek ön planda olmak üzere, görsel-mekansal bozukluk, adlandırma güçlükleri, dikkat, uzak bellekte bozulmalar, soyutlama ve planlamada bozulmalar saptanır. Mini mental test skorları genellikle 20–25 arası değişir (2, 3).

Orta evre demans belirtileri tipik olarak hastalığın başlangıcından 4 ile 7 yıl sonra ortaya çıkar ve hastalar giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı bir hale gelir. Yeni öğrenme artık hemen hemen hiç mümkün

olamamaktadır. Hasta ev dışındaki bağımsızlığını belirgin ölçüde yitirmiştir. Gözetimle sokağa çıkabilir ama yalnız kaldığı takdirde yolunu bulamaz ve kaybolur. Başkalarının evinde odaları karıştırabilir. Muhakeme etme ve problem çözme belirgin olarak bozulmuştur. Anlama, okuma ve yazma progressif bir biçimde bozulur. Birinci derece akrabaları hakkındaki bilgiyi genellikle korusa da, torunlarının sayısı, isimleri, okulları gibi bilgileri karıştırmaktadır. Evdeki işlevselliği belirgin olarak yüzeyselleşmiştir. Eşlik edip yönlendirmeksizin bulaşık yıkamak veya kıyafet değiştirmek gibi basit işler bile başarılmaz. Giyinme sırasında giysilerin sırasını karıştırma, mevsime ya da günün saatine uygun giysiyi seçmede zorlanma gibi güçlükler başlar. Yemek yeme esnasında problemler yaşanmaya başlar. Çatal bıçak ve kaşığı karıştırabilir ve giderek döküp saçarak yemek belirginleşir. Yıkanmakta yardım gereksinimi ortaya çıkar. Dil işlevlerin de bozulmalar görülebilir. Tamamlanamayan ve boşluklar içeren cümlelerle konuşur, yazılı ve sözel dilin anlaşılması zorlaşır. Bazen dilsel işlevlere ait bu problemler, dile dayanan testlerin yapılmasına engel olacak düzeyde olabilir. Sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırımları dışında sorunsuzdur. Tuvalet mekaniği, elini yüzünü yıkamak gibi işlevleri kendi başına yapabilmekle birlikte, bu konuda hijyen ve temizlenmede kısmi problemler yaşanabilir. Davranışsal belirtiler bu evrede ön planda olmaya başlar. Ajitasyon, huzursuzluk, gece gündüz disoryantasyonu, sözle ve fiziki saldırganlıklar, görsel halüsinasyonların yanı sıra hırsızlık, terkedilme ve sadakatsizlik gibi hezeyanlar olabilir. Uyku ritiminde bozulma belirginleşmiştir. Gece sık uyanmalar ve gündüz sık uyuklamalarla geçer. Bu dönemde MMSE skoru 10-19 arasında değişir (2, 3).

Ağır (ileri) evre demansta hasta en temel işlevlerde bile bakıcısına tamamen bağımlı hale gelir. Eş ve çocuklarını anne babası ve kardeşleri ile karıştırır. Beraber kaldığı insanlarla 1. derece akrabalarını ayırtetmekte zorlanır ve birbirine karıştırabilir. Giyinmek, yıkanmak, yemek yeme gibi temel günlük yaşam aktivitelerinde tamamen bağımlı hale geldiğinden tam bir gözetim gerekmektedir. Bu evrenin sonlarında yutma güçlüğü de ortaya

çıkar. Kelime hazinesi son derece fakirleşir ve daha sonra tüm verbal yetenekler yitilir. Mobilizasyon tamamen kayboluncaya kadar amaçsız dolaşma, amaçsız tekrarlayıcı hareketler izlenebilir. Terminal döneme yaklaştıkça mobilizasyon zorlaşır ve giderek oturmak dahi mümkün olmaz hale gelir. Televizyondaki kişileri ev içindeymiş gibi sanıp konuşmak, aynadaki kendi hayaliyle yabancıymış gibi konuşmak şeklinde davranışlar gözlenebilir. Tuvalet ve temizlenmede bozulmalar (idrar ya da gaita sonrası uygun biçimde temizlenme, sifonu çekme sorunları), idrar kaçırmaya giderek belirginleşir. Terminal evreye gelindiğinde hasta tamamen yatağa bağımlı ve hiç birşeyi anlamaz durumdadır. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Bu evredeki hastaların muayenesi son derece güçtür ve yapılabildiğinde ise global bir yıkım saptanır. Bu evrede MMSE 0-9 arasındadır (2, 3).

Özet olarak Alzheimer hastalığının doğal seyri kronik progresif bir seyirdir. Hastalık tedavi ile ya da spontan duraksamalar gösterse dahi yıllar içinde sürekli ilerler ve terminal evreye ulaşan tüm hastalar tüm zihinsel işlevlerini yitirerek tamamen bakım hastası haline gelirler. Hastalığı evreleyen birçok ölçüt olmakla beraber klinik pratikte en çok işe yarayan hastalığı işlevsellik açısından kabaca üçe ayırmaktır: İlk evrede hastalar ya kendi kendilerine ya da hatırlatma ve yönlendirme ile günlük işlevlerini yapıp yürütebilirler. Ancak orta evreye gelindiğinde hastaları yönlendirmek yeterli olmayacağından, temizlik, giyinme-soyunma, yemek yeme gibi işlevler için yardım etmek gerekir. Ayrıca bu dönemde ortaya çıkan davranış problemleri ile akılcı bir şekilde mücadele etmek gerekir. İleri evre hastalar ise tüm günlük yaşam aktiviteleri açısından tamamen bağımlı hale gelirler. Bu evrede sıklıkla idrar ve dışkı inkontinansı ortaya çıkar. Terminal safhaya gelindiğinde ise hastalar yürüme işlevlerini de yitirirler ve yatağa bağımlı hale gelirler. Bu aşamadan sonra bile hastalar iyi bir bakımla yani oluşabilecek problemlere yönelik (aspirasyon pnömoni, enfeksiyon, bası yarası vs) önlemlerle yıllarca yaşayabilirler. Ölüm genellikle malnütrisyon, dehidratasyon, enfeksiyonlar gibi sistemik sebeplerden olur. Hastaların tanıdan itibaren beklenen ortalama yaşam süreleri ortalama 7-10 yıldır (2, 3, 61, 62).

2.1.7. Alzheimer Hastalığında Tedavi

AH'nın bugün için kür sağlayan ya da progresyonunu engelleyen kesin bir tedavisi yoktur. Kullanılan tedaviler hastalık seyrini kısmen yavaşlatmaya yönelik semptomatik tedavilerdir. Hastalığın nöropatolojisinde birden fazla faktörün yer alması nedeniyle, AH oluşumunun engellenmesi, hastalığın seyrinin yavaşlatılması tedavisinde değişik stratejilerin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. AH'nın patogeneğinde öne çıkan iki nörotransmitter asetilkolin ve glutamat aynı zamanda tedavi stratejisinde de oluşturmaktadır. Kullanılmakta olan tedaviler kolinerjik eksikliği gidermeye veya glutamat ekzotoksitesini önlemeye yöneliktir (63, 64).

AH'nın farmakolojik tedavisinde iki ana grup ilaç kullanılmaktadır. Hastalık patogeneğinde en önemli komponentlerden biri ve bilişsel bozukluğun temel sorumlusu kolinerjik nöronlardaki kayıp ve dolayısı ile beyinde azalan asetilkolin miktarıdır. Birinci grup ilaçlar asetilkolini sinaptik aralıkta yıkarak etkisini sonlandıran kolinesteraz (ağırlıklı olarak asetilkolin-esteraz, daha az işlevsel olan butirilkolin-esteraz) enzimlerini inhibe ederler (64, 65). Bu gruptaki çıkış sırasına donepezil, rivastigmin ve galantamin olmak üzere üç ilaç bulunmaktadır ve bunlar AH'nin erken ve orta evresi için kullanılmaktadır. Bu inhibisyon sayesinde asetilkolinin sinaptik aralıkta kalış süresi, miktarı ve dolayısıyla da post-sinaptik etkisi uzar. (17, 66, 67). Yapılan farklı birçok geniş ölçekli, randomize, kontrollü çalışmalar ile her üç ajanın etkinliği gösterilmiştir. Bu ajanların etkinliği yapılan metaanalizlerde ufak farklılıklar dışında benzerdir. İlaçların efektif dozları, rivastigmin için 6-12 mg, donepezil için 5-10 mg, galantamin için 16-24 mg'dır (68-70).

Bu ilaç grubunun, en yüksek etkinliğin gözlendiği inhibisyon düzeyi yan etkilerin yararlı etkiler karşısında ağır basmaya başladığı noktaya yakındır. Bu nedenle ilaçların idame dozu tolere edilebilen maksimum doz olmalıdır. Kolinesteraz inhibitörlerinin ciddi yan etkileri olabilmesine karşın yeni ikinci kuşak asetilkolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin genellikle daha yüksek düzeyde kolinesteraz inhibisyonu sağlayıp, daha az sayıda kolinerjik yan etkiye yol açar. Bunun muhtemel nedenleri arasında yarı ömürlerinin uzun olması, asetilkolin esteraz spesifitesilerinin yüksekliği

ve santral sinir sistemindeki belli etki bölgeleri bulunmasından kaynaklanmaktadır (64, 70).

Kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili bildirilen en sık yan etkiler bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, uykusuzluk, kas krampları, bradikardi, senkop ve yorgunluktur. Yan etkiler genellikle hafif ve tolere edilebilirdir. Nadiren ilacın kesilmesi gerekmekte olup kesilmesiyle birlikte yan etkiler geri dönüşlüdür. Mevcut kullanılmakta olan üç ilaca ayrı ayrı bakıldığında benzer yan etki profiline sahip oldukları görülmekle birlikte aralarında ufak farklılıklar bulunmaktadır. Rivastigminin gastrointestinal yan etkilerinin biraz daha sık olup, donepezilin ise daha fazla uykusuzluk, kas krampları ve gece kabusları yapabilme ihtimali mevcuttur. Ancak her üç ilaçta da ilacın düşük dozda başlanılarak, dozun yavaş yavaş artırılması ve ilacın yemekler ile birlikte alınması yan etkileri azaltmaktadır. Nadiren gözlenebilen bradikardi ve kalp bloğu açısından tedbirli olunmalı ve hastaya bu konuda bilgi verilmelidir. Bu nedenle negatif kronotropik ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Kolinesteraz inhibitörlerinin ilaç-ilaç etkileşimleri oldukça azdır. Rivastigminin p450 ile ilişkisinin olmaması bir avantaj gibi gözükse de donepezilin de bu sistem üzerinden bir ilaç etkileşimi henüz tarif edilmemiştir. Bazı ilaçlar galantaminin biyoyararlanımını etkileyebilmekle birlikte klinik pratikte bunun önemi belirsizdir. Rivastigminin kolinesterazla birlikte butirilkolinesterazı da inhibe etmesinin yanısıra özellikle halüsinasyon, sanrı gibi psikotik semptomlarda daha üstün olması, donepezilin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle günde tek doz alınması ve galantaminin uyku düzeni üzerine olan pozitif etkileri bu ilaçlar arasındaki farklılıklardandır (2, 64, 71-73).

Alzheimer hastalığı tedavisinde ikinci bir hedef nörotransmitter glutamattır. Glutamat post-sinaptik NMDA reseptörlerinde sürekli bir uyarıyla sinaptik ekzotoksisiteye sebep olmaktadır. Memantin tedavide kullanılan ikinci grup bir ilaç olup voltaj bağımlı, nonkompetitif, selektif, orta seviyede afinite gösteren bir NMDA reseptör antagonistidir. Bu özelliği sayesinde presinaptik glutamaterjik terminallerden, membran instabilitesi sonucu oluşan, postsinaptik NMDA reseptörlerinde glutamat hiperkativitesini inihibe etmektedir. Memantin tek başına kullanıldığı gibi kolinesteraz inhibitörleri ile

kombine edilerek kullanılabilir ve AH'ında orta ve ileri evrede kullanım endikasyonu bulunmaktadır (74). Memantinin genel durum, kognisyon ve davranış semptomları (ajitasyon, iritabilite, anormal motor davranış, yeme değişiklikleri vs) üzerine yararlı etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca memantinin güvenilirliği konusundaki çalışmaların çoğunda memantinin hiçbir yan etkisi plasebodan daha fazla bulunmamıştır (75, 76). Günlük 5 mg dozunda başlanır ve doz yavaş bir şekilde artırılarak 1 ayın sonunda günde 20 mg dozuna çıkılır. Nadir olmakla birlikte en sık saptanan yan etkiler ajitasyon, üriner inkontinans, üriner infeksiyon ve insomniadır. Ancak çalışmaların pek çoğunda tüm bu yan etkiler plasebo ile benzer oranlardadır (77).

Memantin ve kolinesteraz inhibitörlerinin faydalı etkilerine rağmen günümüzde AH'nın patolojik seyrini değiştirdiği bilinen bir ilaç henüz mevcut değildir. Memantin ve kolinesteraz inhibitörleri hastalığın klinik seyrini yavaşlatsa da patolojik değişikliklerin ilerlemesini durdurduklarına dair kanıtlanmış bir bulgu yoktur. Aynı zamanda bu ilaçlar hafif kognitif bozukluğu (HKB) hastalarının AH'na ilerlemesine de engel olamamaktadır. Bu nedenle koruyucu olarak kullanıma endikasyonları yoktur (2).

Etkinlikleri kanıtlanmış kolinesteraz inhibitörleri ve memantinin yanı sıra başka ilaçların da AH tedavisinde kullanımına ilişkin tartışmalıda olsa bilgiler günümüzde mevcuttur. Bunlar arasında ginkgo biloba deriveleri, pirasetam ve benzeri nootropikler, östrojenler, NSAID'ler ve steroidler, statinler, antioksidanlar, çeşitli vitaminler sayılabilir. Bu ilaçlardan bazılarının yapılmış olan retrospektif veya prospektif çalışmalarda etkinlik işaretleri bulunmuş olsa da bugün için hiçbiri AH'nın tedavisi ya da korunmasında önerilmemektedir (78, 79).

AH'ında özellikle orta evreden itibaren ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde antidepresan ve antipsikotik ilaç ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Psikotik semptomların tedavisinde psikolojik yardım, hastanın güvenliğini sağlamak üzere çevrenin düzenlenmesinin yapılması, davranış tedavisi standart yaklaşım olmalıdır. Verilen antipsikotik ilaçların bunları kolaylaştırmak adına geçici bir süreliğine verilmesi gerektiği unutulmamalıdır

(80). Bu amaçla yan etki profilleri nedeniyle atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklere göre öncelikli olarak önerilmektedir. Atipik antipsikotikler arasında klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin ve ziprasidon yer almaktadır. Yaşlılardaki özellikle demansiyel psikozda tavsiye edilen 3 ilaç olan ketiapin (25-100 mg), olanzapin (2.5-5 mg), risperidon (0.5-1 mg) sıklıkla düşük dozlarda kullanılmaktadır (2). Geleneksel antipsikotiklerin değişik derecelerde dopaminerjik, alfa-adrenerjik, antikolinergik ve antihistaminik etkileri olduğundan tremor, bradikinezi, akatizi, rijidite ve distonik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Atipik antipsikotiklerin ise tipik olanlardan ayıran özellik ise bahsedilen ekstrapiramidal sistem belirtileri ve tardiv diskinezi riskinin daha düşük olmasıdır (81). Ancak buna rağmen Alzheimer olgularında ister atipik isterse tipik olsun antipsikotik kullanımının ciddi sonuçlara neden olabileceği bilinmelidir. Yapılan bazı randomize plasebo kontrollü çalışmalarda atipik antipsikotik kullanan demans hastalarında serebrovasküler olayları ve ani ölümlere neden olabileceği saptanmıştır. Bu nedenle Food and Drug Administration (FDA) yaşlılarda bu ilaçların mortaliteyi artırabileceği yönünde bilgilendirme amaçlı prospektüslere bu ibare eklenmesini önermiştir (82-84).

2.2. Alzheimer Hastalığında Otonom Disfonksiyon ve Önemi

Morbidite ve mortaliteyi artıran sonuçları ve birçok kronik hastalık ile ilişkisi nedeniyle, özellikle yaşlı popülasyonda otonom disfonksiyonun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Düşmeler ve kardiyak disritmiler yaşlılarda otonom disfonksiyonunun da katkısıyla sık karşılaşılan önemli sonuçları olan durumlardır. Bu sıklık, beraberinde bulunan ve sinir sistemi tutulumu olan komorbidite sayısı arttıkça daha da artmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde AH olanlarda otonomik disfonksiyona bağlı olarak düşmeler ve disritmilere bağlı problemler normal popülasyona göre çok daha sık oluşabilmektedir. Ortostatik hipotansiyon ve aynı zamanda yaşlılarda da sık görülen karotis sinus duyarlılığı sendromu gibi aralıklı hipotansiyon atakları demans sürecinde de sıklıkla görülmekte olup çalışmalarda demanslılarda ortostatik hipotansiyon %40-60 oranında görülürken kontrol

grubunda %4-33 oranında görülmektedir (85-89). Dolayısıyla bu hasta grubunda otonom disfonksiyonunun saptanması önemlidir.

AH patofizyolojisinin otonom disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gerek daha önce yapılan ufak ölçekli çalışmalarda gerekse epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların ve risk faktörlerinin AH gelişiminde ve progresyonunda önemli bir faktör olarak ortaya çıkması bu görüşü desteklemektedir.

Birçok epidemiyolojik ve klinik veri kardiyovasküler faktörlerin sadece VaD'in patogenezinde değil, aynı zamanda AH patogenezinde de rol oynadığını göstermektedir (4). Yaşlanmayla sıklığı artan HT, DM serebrovasküler hastalık, atriyal fibrilasyon, hiperlipidemi gibi hastalıklarla birlikte vasküler risk faktörlerinin varlığı AH oluşumunda ve oluştuğunda da kognitif azalmada olumsuz bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (90, 91). Bu veriler, eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olmayan erken evre Alzheimer hastalarındaki endotelial disfonksiyonu gösteren ve vasküler tutulumun AH gelişimi için sadece bir risk faktörü olmadığını, aynı zamanda AH'daki esas patolojilerden biri olduğunu belirten literatürle de paralellik göstermektedir (92). AH'da nörovasküler instabiliteyi gösteren ortostatik hipotansiyon, karotid duyarlılığı ve yaşla ilişkili düşmelerin sıklığı beklenenden daha fazla artmış olarak bulunmuştur (93). Bu bulgular AH'da iyi bilinen irreversible kognitif bozukluğun yanısıra otonomik kardiyovasküler değişikliklerin varlığına işaret etmektedir.

Sonuçta bugün için net olarak kanıtlanamasa da mevcut bulgular hastalık patogenezinde önemli bir rol alan beta amiloid proteinin, farklı yollarla, nöronları ve damar yatağını zedeleyebileceğine ve endotel fonksiyonlarını bozabileceğine işaret etmektedir.

AH'nın etiopatogenezindeki varsayılan önemli hipotezlerden bir tanesi vasküler hipotezdir. Vasküler hipotezde hastalık gelişimi, β amiloidden ziyade kardiyovasküler problemlerle ilişkili olarak kronik ve epizodik hipotansiyona bağlı serebral hipoperfüzyon, serebrovasküler yetmezlik gibi problemlerin tetiklediği yaşa bağlı ilerleyen nöron hasarına bağlanmaktadır. Bu teoriye ilişkin son veriler AH'nın erken döneminde serebral hipoperfüzyon

olduğunu ve nörodejeneratif sürecin tetiklenmesinde rolü olduğunu desteklemektedir. Hayvan çalışmalarında bilateral karotid arter oklüzyonu sonucu oluşturulan geçici serebral hipoperfüzyon sonucu sinaptik plastisitede azalma ve kognitif disfonksiyonda ilerleme olduğu görülmüştür (94). Kalıcı karotid arter oklüzyonu sonrası beyinde β -amiloid miktarının arttığı görülmüştür. Üç yıllık izlemde HKB olanlarda posterior singulat korteksteki hipoperfüzyonun demansa ilerlemesi için prediktif olabileceği belirtilmiştir (95).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bunu destekleyen bulgular mevcuttur. 1990 yılında yapılan toplum tabanlı Rotterdam çalışmasında 7000 'in üzerinde demanslı ve demansı olmayan geriatric hasta değerlendirildiğinde hastalık ile ilgili ilginç gerçekler açığa çıkmıştır. Bu çalışma vasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olan veya vasküler hastalık varlığına işaret eden DM, HT, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, atrial fibrilasyon, alkolizm, sigara, trombotik episodlar ve ateroskleroz varlığının aynı zamanda AH için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (96-98). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda AH gelişme riski ile yüksek kan fibrinojen seviyesi, iskemik atak, hipotansiyon, ve aritmi varlığı gibi faktörler de ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu faktörler VaD için de risk faktörleridir (97, 99-102).

Aslında ayrı bir sınıf demans nedeni olarak değerlendirilse de AH'ında da VaD'da görülene benzer patofizyolojik damar harabiyetinin varlığı bu iki tablonun birliktelik gösterdiğini ve iç içe geçtiğinin kanıtıdır (103-105). Ayrıca AH'nda normal populasyona göre serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık sıklığının artmış olması ve korunmada kullanılan statin, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri gibi vasküloprotektif ajanların AH sıklığını azalttığına dair bulguların varlığı AH gelişiminde vasküler nedenlerin bir etken olduğu teorisini desteklemektedir (100, 106-109).

Asetilkolin parasempatik nörotransmisyonunda ve pre-gangliyonik sempatik nörotransmisyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle Alzheimer hastalarındaki kolinerjik defisite bağlı olarak otonom fonksiyon bozukluğu gelişebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Aslında AH'ında otonomik sistemin

tutulunun üstelik erken dönemde olması şaşırtıcı değildir. Braak ve ark. yaptığı bir çalışmadaki evreleme sisteminde AH'ında fosforilize olmuş tau proteinlerinden oluşan nörofibriler hücre iskeletinde oluşan değişiklikler santral otonomik ağı etkilemekte ve hastalık sürecinde hücre ölümü olmaktadır. Bu evrelemede otonomik sistem elemanlarından hipotalamus ve amigdala AH'ın erken evrelerinde etkilenmekte iken insular korteks ise AH'nın prelinik evrelerinde etkilenmektedir. İnsular korteks santral otonomik ağın hem sempatik hem parasempatik iletilerin hipotalamusa geçtiği anahtar noktadır (110, 111). Yine benzer şekilde 2001' de Braak ve ark. yaptıkları postmortem çalışmada da beyin otonomik çekirdeklerinin AH'ın prelinik dönemde etkilenebileceğini söylemişlerdir (112).

Özet olarak yapılmış olan çalışmaların birçoğu, Alzheimer hastalığının daha prelinik döneminde başlayan hastalığa eşlik edebilecek otonom disfonksiyon varlığını desteklemektedir. Kardiyak aritmi, düşme ve bunların sonucunda oluşacak problemler gibi önemli sonuçları olması nedeniyle otonom disfonksiyonun saptanması önemlidir. Çünkü Alzheimer hastalığına eşlik eden otonom disfonksiyonun varlığı morbidite ve mortalitenin artmasına neden olacaktır. Otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan invaziv ve noninvaziv birçok test vardır. Son yıllarda bunlardan özellikle daha önce kardiyovasküler problemleri olan hastalarda otonom disfonksiyonunu gösteren ve 24 saat holter elektrokardiografi bilgilerine dayanan KHT, KHD ve QT dinamisitesi yer almaktadır. Bu parametlerin birçok alt birimi de mevcuttur. Daha önce yapılan kısıtlı sayıda çalışmada bu testlerden bazıları ile AH'ında otonom disfonksiyona bakılmıştır.

Algotsson ve ark. yaptığı çalışmada 29 Alzheimer hastasında otonom fonksiyonlar RR varyasyon testi, valsalva manevrasına kalp hızı reaksiyonu ve tilt testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarında hem parasempatik, hem de vazomotor sempatik fonksiyonlarda bozukluk saptanmıştır (113).

Giubilei ve ark. tarafından 12 Alzheimer hastası ile yapılan bir çalışmada kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptanmıştır (114). Wang ve ark. yaptığı çalışmada ise 23 Alzheimer hastası

ve 23 kontrol grubunun kardiyovasküler otonom fonksiyonları RR varyasyonu, sempatik cilt cevabı ve ortostatik kardiyovasküler refleksler ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Alzheimer hastalarında, esas olarak parasempatik fonksiyonlarda olmak üzere, hafif derecede otonom fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (115).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kalp hızı değişkenliği ile otonom fonksiyonları değerlendirmek için Alzheimer hastalığı olan olgular, VaD'ı olan olgular ve kognitif fonksiyonları normal olan olgular Allan ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. Çalışma 14 Alzheimer hastası, 20 VaD hastası ve 80 kontrol ile yapılmıştır. Otonom fonksiyonlar frequency-domain kalp hızı değişkenliği ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda kalp hızı değişkenliği açısından her 3 grup arasında fark bulunamamıştır (116).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda AH ve otonom fonksiyon ilişkisi kısmen ortaya konulmuştur. Bununla birlikte çalışma sonuçları arasında fikir birliği yoktur. Bu nedenle AH ve otonom fonksiyon ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Bu çalışmayı daha öncekilerden ayıran önemli noktalardan birisi otonom fonksiyonu etkileyebilecek hastalığı olanlar ve otonom fonksiyonu etkileyebilecek ilaç kullananların çalışmaya dâhil edilmemiş olmasıdır. Diğer önemli bir nokta da KHD'nin daha çok parametre ile değerlendirilmesi ve KHT'nin de değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak bu çalışmanın amacı AH teşhisi konulan olgularda otonomik disfonksiyonun göstergesi olan KHD, KHT ve QT dinamisite parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

2.3. Otonom fonksiyonun değerlendirilmesi

Otonomik fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan her hasta anamnez ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Anamnez alınırken ortostatik semptomların varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk, soğukluk, terleme bozuklukları, ağız ve göz kuruluğu, gastroparezi, diyare, konstipasyon, sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk, cinsel işlev bozukluğu semptomları) yönünden birey detaylı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede tansiyon, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapı, pupilin akomodasyona ve ışığa yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir.

Otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan invaziv ve noninvaziv birçok test vardır. Bu testler aşağıda Tablo 2.4'de özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler

• Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı	• Valsalva Manevrası
• Valsalva Oranı	• Barorefleks Duyarlılığı
• Ayakta Durmaya Kalp Hızı Yanıtı	• Pressör İlaçların İnfüzyonu
• Kalp hızı değişkenliği, Kalp hızı türbülansı, QT dinamisitesi	• Pupil testleri %4 Kokain, %0,1 Adrenalin
• İzometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı	• Soğuk Uygulama
• Terleme Testleri	• Radyant Isıtma
• Sempatik Deri Yanıtı (SSR)	• Emosyonel Stres
• Termoregulator Terleme Testi	• Ayakta Durmaya veya Vertikal TİLTE Kan Basıncı Yanıtı
• Akson Refleksi (Qsart)	

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu varlığının tespiti malign kardiyak aritmi, kardiovasküler senkop ve düşmeye bağlı morbidite ve mortalite riski ile karşı karşıya olan yaşlıların saptanmasını sağlar. Yaşlı bireylerde otonom disfonksiyonu tespit etmeye yönelik yapılacak testlerin seçimi iyi yapılmalıdır. Valsalva manevrası, barorefleks duyarlılığı, pressör ilaçların

infüzyonu, karotis sinüs masajı gibi invaziv testlerin yapıldığı hastalarda ventriküler fibrilasyon ve asistol gelişme riski mevcut olduğundan riskli olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Hastaların bu açıdan invaziv olmayan yöntemler ile değerlendirilmesini sağlayan testler günümüzde mevcuttur. Bunlar arasında özellikle daha önce kardiyovasküler problemleri olan hastalarda otonom disfonksiyonu gösteren ve 24 saat holter elektrokardiografi bilgilerine dayanan KHT, KHD ve QT dinamisitesi yer almaktadır (14, 117, 118). KHD, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Diğer bir deyişle KHD parametreleri, kalbi kontrol eden otonom sinir sisteminin iki temel bileşeni olan sempatik ve parasempatik sistem arasındaki ilişkiyi gösterir. KHT baroreseptör sensitivitesinin iyi bir göstergesi olup, kalp üzerindeki merkezi kontrolün baroreflaks sensitivite bileşeni hakkında fikir verir (13). Anormal QT dinamisitesi ise ventriküler repolarizasyona anormal hız adaptasyonunu gösterir ve myokardiyal hassasiyetinin önemli bir göstergesidir. Ventriküler repolarizasyon anormallikleri otonom sinir sisteminin myosit aksiyon potansiyeline etkilerini gösterir (14).

2.3.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

KHD analizi kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler birçok hastalıkta otonomik disfonksiyonu değerlendirmede kullanılan yaygın, güvenilir ve noninvaziv bir metottur (119). KHD analizi iki yöntemle yapılır: Zaman alanı (*time domain*) ölçümleri (Tablo 2.5) ve Frekans alanı (*frequency domain*) ölçümleri (Tablo 2.6) analizidir. Zaman alanı ilişkili parametrelerin analizi ile sinüs düğümünden çıkan normal atımlar arasındaki mesafeler ve kalp hızı, kayıdın tümünde her an için hesaplanır (12). Zaman alanı ölçüm analizi ritimdeki değişimin miktarını verirken frekans alanı ölçümleri analizi, kalp hızının farklı frekanslardaki periyodik dalgalanmalarını ölçer (120). Zaman ve frekans alanı ölçümleri arasında güçlü korelasyon vardır (12, 121).

KHD'nin zaman alanı ilişkili parametreleri kullanım kolaylığı ve yaygınlığı nedeni ile çalışmalarda sıkça tercih edilen parametrelerdir. Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu metod ile anlık kalp hızı ölçülebildiği gibi herhangi bir zaman dilimindeki normal QRS kompleksleri arasındaki kalp hızı da ölçülebilmektedir. Sürekli bir elektrokardiografi kaydında tüm QRS kompleksleri saptanır ve normal-normal aralıkları (NN) diye adlandırılır. Sonuç olarak KHD kalp hızı ve NN aralığındaki anlık değişimleri yansıtır. Zaman alanı ilişkili KHD ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. Bu yolla hesaplanabilen basit zaman ilişkili KHD parametreleri ortalama kalp hızı, ortalama NN aralıkları, en uzun ve en kısa NN aralıkları farkı ve gece-gündüz kalp hızı farkıdır. Seri kalp hızı kayıtları ve özellikle de 24 saat süresince kayıt yapılmış ise daha karmaşık istatistiksel zaman ilişkili KHD değeri elde edilebilir. Bunlar iki grup halinde incelenebilir. Birinci grup ölçümler direk NN aralıklarının veya anlık kalp hızının kullanılması ile elde edilenlerdir. İkinci grup ise NN aralıklarının farkından elde edilenlerdir. İkinci grup KHD'nin kayıt esnasındaki durumlar ile değişimini de göstermesi açısından değerlidir (uyku, dinlenme, egzersiz vb.) (12, 119-121). Zaman ilişkili parametrelerden başlıcalarını kısaca özetleyecek olursak;

SDNN: Hesaplanabilen en basit değişken olup inceleme boyunca olan NN aralıklarının standart sapmasıdır. SDNN kayıt periyodundaki değişkenlikten sorumlu sıklık bileşenleri gösterir. Bu nedenle SDNN otonomik sinir sistemi dengesinin genel bir ölçümüdür. SDNN birçok çalışmada 24 saatlik periyotlarda hesaplanmıştır. Dolayısı ile kısa dönem yüksek frekans değişiklerini ve 24 saatlik düşük frekans bileşenlerini gösterir. Bundan dolayı ölçüm süresi kısaltıkça KHD'nin toplam varyansı azalmaktadır (122). SDNN indeksi ise her 5 dakikalık segmente ait NN intervallerinin standart deviasyonunun ortalamasıdır.

SDANN: 5 dakikalık kısa periyotlardaki ortalama NN aralıklarının standart deviasyonudur (12).

RMSSD: NN aralıklarının değişkenliğinden hesaplanan RMSSD ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının kareköküdür (12, 121).

NN50: Tüm kayıt boyunca ardışık olup 50 milisaniyeden büyük fark olan NN aralıklarının sayısıdır. Bununla bağıntılı olarak pNN50 ise NN50'nin tüm NN aralıklarına oranıdır. pNN30' da 24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasında 30 msn'den büyük fark olanların yüzdesi olarak tanımlanır. Tüm bu kısa dönem ölçüm parametreleri yüksek frekanslı değişkenliğin birer göstergesidirler (12, 121).

Sonuç olarak zaman alanı ilişkili KHD ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerden olan SDNN, SDANN ve SDNN indeksinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızına, solunuma bağlı oluşan kısa süreli etkilerin katkısı azdır (12, 123). NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterirler. RMSSD daha üstün istatistiksel özellikleri olması açısından pNN50 ve NN50 parametrelerine tercih edilmelidir. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve diğer etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtırlar (12, 123).

İstatistiki metodlar kullanılarak elde edilen bu ölçümlerin yanı sıra geometrik yöntemler kullanılarak elde edilen parametreler de mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı **triangular indeks**'tir. Bu parametre genelde KHD'ni yansıtır fakat düşük frekanslı ve uzun süreli bileşenlerden daha fazla etkilenmektedir (12, 123).

Unutulmaması gerekli diğer bir önemli nokta ise KHD'deki kısa ve uzun dönem bileşenlerini gösteren parametrelerin birbirlerinin yerine kullanılamayacağı gibi, kayıt süreleri farklı ise bu parametrelerin karşılaştırılmayacağıdır.

Tablo 2.5. Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman alanı (*time domain*) ilişkili parametreleri ve anlamları (12).

Parametre	Anlamı
HR	Kalp hızı ortalaması
HR.DAY	Gün içi kalp hızı ortalaması
HR.NIGHT	Gece kalp hızı ortalaması
SD	5 dakikalık kalp hızı değişkenliği epizotlarının aritmetik ortalaması
SDNN (ms)	İnceleme boyunca NN aralıklarının standart sapmasıdır
SDNN indeksi (ms)	Her 5 dakikalık segmente ait NN intervallerinin standart deviasyonunun ortalaması
SDANN (ms)	24 saatlik kayıt süresince 5'er dakikalık dilimler halinde alınan segmentlere ait ortalama NN intervallerinin standart sapması
PNN50 (%)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasında 50 msn'den büyük fark olanların yüzdesi
PNN30(%)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasında 30 msn'den büyük fark olanların yüzdesi
RMSSD (ms)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü
Triangular index:	Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü
VARINDEX	Değişkenlik indeksi

Frekans alanı ilişkili parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik uzun dönem kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Frekans ilişkili parametrelerinin analizi, KHD parametrelerinin değişik frekans aralıklarındaki 3 major bileşenden oluşması esasına dayanır. Birincisi yüksek frekans (HF, 0,16 ile 0,40 Hz arasındaki spektral komponent), ikincisi düşük frekans (LF, 0,04 ile 0,15 Hz arasındaki spektral komponent) ve son olarak üçüncüsü olup ayrı bir spektral pikten ziyade frekans aralığı LF bileşenine yaklaşırken gücündeki progresif düşüş ile karakterize olan çok düşük frekans (VLF) bileşeni (<0,04 Hz spektral komponent)'dir.

Kısa dönem kayıt parametreleri olan HF, LF ve VLF 2-5 dakikalık kayıtlardan hesaplanır. LF ve HF'nin merkezi frekans ve güç dağılımı sabit olmamakla birlikte kalbin otonomik ayarlamaları ile bağıntılı olarak değişim gösterir (12, 124-126). VLF parametresinin fizyolojik açıklaması ve ilişkili olduğu fizyolojik olaylar net ortaya konamadığından KHD parametreleri arasında, kısa dönem bileşenlerinden kullanımı önerilmeyen bir parametredir. VLF, HF ve LF güç bileşenleri ölçümleri genelde milisaniye kare (ms^2) olarak hesaplanır. Düşük ve yüksek frekanslar mutlak değerleri ile ifade edilmesi durumunda toplam güçteki değişim nedeniyle otonomik dengedeki oynamaların yanlış yorumlanmasına neden olur. Bu nedenle normalize ünite cinsinden hesaplanarak mutlak değerleri ile birlikte verilmelidir. Yani frekans alanındaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için LF ve HF ayrıca normalize edilmiş üniteler (X_{nu}) olarakta; normalize HF gücü ($HF_{nu} = 100 \times HF \text{ gücü} / \text{total güç}$), normalize LF gücü ($LF_{nu} = 100 \times LF \text{ gücü} / \text{total güç}$) ve düşük/yüksek frekans güç oranı ($LF/HF \text{ oranı} = LF \text{ gücü} / HF \text{ gücü}$) belirtilmelidir. Ayrıca 24 saatlik kayıtlarda NN intervallerinin analizi ile uzun dönem kayıt ölçümlerinden ULF (ultra düşük frekans) elde edilen diğer bir parametredir. (12, 124-129).

Bu frekans ilişkili parametrelerden en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF dominant olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilir, LF ise hem sempatik hem de parasempatik sistemin kontrolü altındadır. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin bir göstergesidir (12, 120). Dikkat edilmesi gereken nokta, KHD ölçümlerinin otonom inputların mutlak miktarını değil inputlardaki dalgalanmayı gösterdiğidir. Dolayısıyla otonomik çekilme de, doyumluk seviyesindeki sempatik uyarı da KHD'de azalmaya sebep olacaktır (128). Özetle basit bir şekilde ifade etmek gerekirse LF ve LF/HF sempatik aktivitenin bir göstergesi iken HF parasempatik aktivitenin bir göstergesidir.

Tablo 2.6. Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans alanı (*frequency domain*) ilişkili parametreleri ve anlamları (12)

Değişken ve Özellikleri	Kısaltma	Anlamları
Total power (ms²) (≤0,4 Hz) Tüm NN intervallerinin varyansı (HF, LF, VLF, ULF'nin toplamı)	TPMS	Total güç milisaniye
	TPLN	Total gücün doğal logaritması
LF (ms²) (0,04-0,15 Hz) Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	LFMS	Düşük frekans, milisaniye
	LFLN	Düşük frekans, doğal logaritması
	LFYUZDE	Düşük frekans yüzdesi
	LFYZDENU	Düşük frekans yüzdesi, normalize edilmiş ünitesi
HF (ms²) (0,15-0,4 Hz) Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	HFMS	Yüksek frekans milisaniye
	HFLN	Yüksek frekans, doğal logaritması
	HFYUZDE	Yüksek frekans yüzdesi
	HFYZDENU	Normalize edilmiş yüksek frekans gücü yüzdesi
LF / HF Sempatik aktivitenin göstergesidir.	LF/HF	Düşük frekans / yüksek frekans
VLF (ms²) (≤0,003-0,04 Hz) Önemi net olarak bilinmiyor	VLFMS	Çok düşük frekans, milisaniye
ULF (ms²) (≤0,003 Hz) Önemi net olarak bilinmiyor	ULFMS	Ultra düşük frekans

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF:Ultra düşük frekans.

Farklı çalışmalarda çok sayıda değişik zaman birimleri geliştirilip kullanılması karmaşaya sebep olduğundan 1996 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda sunulan standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutinde kullanımı önerilmiştir. Bunlar, uzun dönem komponentleri belirten SDANN, kısa dönem bileşenleri belirten RMSSD ve genel KHD'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks 'dir. Ancak bunların dışında kalan diğer zaman ilişkili parametrelerden SDNN indexi ve pNN50 de pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelerin normal değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.7) (12).

Tablo 2.7. Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri (12)

Zamansal Ölçümler	Normal Değerler
SDANN[ms]	127±35
SDNN[ms]	141±39
RMSSD [ms]	27±12
Triangular indeks[ms]	37±15
Toplam güç	3466±1018
HF(ms ²)	975±203
LF(ms ²)	1170±416
LF/HF	1,5-2

KHD otonomik aktivitenin önemli göstergelerinden biridir. KHD yaşlanma, solunum, diyabetik nöropati, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi birçok fizyolojik ve patolojik durumdan etkilenebilir (12, 130-137). Miyokard infarktüsü sonrası azalmış KHD'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (138-143). Orta yaşlı ve geriatric popülasyonda yapılan birçok çalışmada azalmış KHD ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (144-147).

Anormal otonomik fonksiyonun birçok klinik ve deneysel durumda aritmilere zemin hazırladığı bilinmektedir. Sempatovagal dengesizliğin (sempatik aktivitenin artması veya vagal aktivitenin azalması) mortaliteyi gösteren güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tersine vagal aktivitenin artması koruyucu ve antifibrillatuar etkilidir (148-151). Sonuç olarak KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir (12, 124).

Ayrıca yaşlılarda sık görülen düşmeler ile otonom sinir sistemi disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Düşme yaşlı popülasyonunun her yıl yaklaşık %28-35'inin etkilendiği önemli bir geriatric sendromdur. 2007 yılında Işık ve ark. 33 düşme öyküsü olan ve 31 kontrol hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda düşme öyküsü olan grupta otonom disfonksiyonun genel bir göstergesi olan SDNN.N ve SD.N

parametrelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (86, 152-155).

2.3.2. Kalp Hızı Türbülansı

KHT bir ventriküler erken atım (VEA) sonrası oluşan sinus siklus uzunluğundaki dalgalanmalar olarak tanımlanmakta olup barorefleks duyarlılığının bir göstergesidir (156, 157). Normal kişilerde VEA'ı takiben sinüs ritmi VEA öncesi döneme göre önce hızlanır daha sonra yavaşlar. KHT'nin bu iki fazı olan erken sinüs akselerasyonu ve geç deselerasyonu 2 parametre ile ölçülür; bunlar *Türbülans Başlangıcı (TB)* ve *Türbülans Eğimidir (TE)*'dir. Mekanizması tam bilinmemekle beraber, KHT olarak adlandırılan sinüs ritminin siklus uzunluğundaki bu dalgalanmaların bir çeşit otonom barorefleks reaksiyon olduğu düşünülmektedir. VEA'ın sebep olduğu kan basıncındaki düşme aferent barorefleks uyarının yokluğuna neden olur. Aferent barorefleks uyarının olmayışının karotid ve aortik arklardaki baroreseptörler tarafından algılanması sonrası önce vagal aktivitede azalma, ardından da sempatik aktivitede artış olmaktadır. Kompanzatuvar aralık sonrası gelen atımla artan nabız basıncı da tersi etki göstererek vagal aktivitede artma-sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak erken atım arteriyel kan basıncında anlık dalgalanma meydana getirir. Kan basıncındaki önce düşme ve sonrasındaki artış şeklinde olan bu dalgalanma kalp hızındaki türbülansı tetikler ve kalp hızı önce artar sonra azalır (156, 157). Normal kişilerde VEA'ı izleyen sinüs hızındaki akselerasyon negatif TB ile bunu izleyen sinüs hız deselerasyonu ise pozitif TE ile karakterizedir (158).

Bu parametreler, 24 saatlik EKG Holter kayıtları kullanılarak bir program aracılığıyla hesaplanabileceği gibi, elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir. KHT ölçümü için en az beş uygun VEA olması gerekmektedir. TB hesaplanması; VEA izleyen ilk iki sinüs RR aralığı (RR-1 ve RR-2) ile VEA öncesi son iki sinüs RR aralığı (RR-2+RR-1) farkının, VEA öncesi son iki sinüs RR aralığına (RR-2+RR-1) oranının yüzde olarak

ifadesi" şeklinde yapılır. Özetle TB, VEA sonrası kalbin hızlanma yüzdesini belirtmekte olup, negatif değerler kalpte hızlanmayı (**normal cevap**), pozitif değerler yavaşlamayı (**anormal cevap**) yansıtmaktadır.

TE ise VEA'yı izleyen ilk 20 sinüs RR aralığı içinde, ardışık 5'er RR aralığı dilimlerinin regresyon eğimlerinden en fazla pozitif olan değer olarak tanımlanmıştır. Bu da 5 atım içinde en fazla yavaşlama derecesinin bir belirteçidir.

Bu parametrelerle ilk ilgilenenler olan Schmidt ve ark. TB ve TE'nin normal değerlerini sırasıyla <0 ve $>2,5$ ms/RR olarak saptamışlardır. Yani TB değerinin <0 olması ventriküler ektopik atım sonrası normal bir cevap olan sinus hızının artmasını gösterirken, TE için belirlenmiş olan 2,5 ms/RR optimal cut-off noktası değerinin üstü normal olarak kabul edilmiştir. Yani TB ≥ 0 ve TE $\leq 2,5$ ms/RR olmasını anormal olarak değerlendirmişlerdir (117).

KHT parametreleri hesaplanırken cihazın algıladığı tüm ventriküler erken vurular kullanılamamaktadır. VEA'ların KHT analizinde kullanılabilmesi için belli kriterleri sağlaması gerekmektedir. Bunlar; VEA öncesindeki 5 ve kompanzatuvar duraklama izleyen 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış olmaması, ardışık iki RR aralığı arasında 200 ms'den fazla fark olmaması, sinüs vurularının RR aralıkları 300 ms'den kısa veya 2000 ms'den uzun olmaması, VEA öncesi pre-ekstrasistolik aralık, normal RR aralığından en az %20 daha kısa olmalı ve post-ekstrasistolik aralık, referans aralığından en az %20 daha uzun olması ve son olarak ta RR aralıkları ile referans aralığı (VEA öncesindeki son 5 sinüs aralığı ortalaması) arasında %20 'den fazla fark olmaması olarak özetlenebilir (159-161).

Yapılan çalışmalarda KHT'nin miyokard infarktüsü sonrası hem mortalitenin hem de ani kardiyak ölümün önemli bir göstergesi olduğu da belirtilmektedir (162) "European Myocardial Infarction and Amiodarone Trial" ve "Multicentre Post-Infarction Program" çalışmalarında mortalitenin öngörülmesinde tek başına en kuvvetli risk faktörünün anormal TB ve TE olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda TB ile TE'nin birlikte risk oranı sırasıyla 3,2 (1,7-6,0) ($p<0,0001$), 3,2 (1,8-5,6) ($p<0,0001$), olarak saptanmıştır (163, 164). Yapılan farklı çalışmalarda da kalp hızı türbülans parametreleri ile

baroreseptör duyarlılığı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında yüksek korelasyon olduğu saptanmıştır (162). Benzer başka bir çalışma olan ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) çalışmasında bozulmuş KHT'nin, miyokard infarktüsü sonrası ani kardiyak ölümün bilinen en güçlü EKG bağımlı risk belirleyicisi olduğu saptanmış olup miyokard infarktüsü sonrası düşük riskli hastalarda KHT'nin mortaliteyi öngörmede rölatif risk oranı 6,87 (3,1-15,5) ($p < 0,0001$) bulunmuştur. (165-167). MADIT-2 (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) çalışmasında ani kardiyak ölüm nedenlerinin otonom sinir sistemi disfonksiyonu bileşeninin göstergelerinden birinin kalp hızı türbülans parametreleri olduğu belirtilmiştir (13, 14).

2.3.3. QT dinamisitesi

Ventrikül aktivasyonunun başlangıcından ventrikül istirahatinin sonuna kadar olan süreci gösteren aralığa QT aralığı denir. QT aralığı temel olarak depolarizasyon ve repolarizasyonun birleşiminden oluşmaktadır. Depolarizasyon hem daha kısa hem de repolarizasyon zamanından farklı olarak sabit bir süre olduğundan dolayı QT aralığı daha çok repolarizasyondaki değişimleri gösterir (168). QT aralığı kalp hızı ile orantılı olarak değişim göstermektedir. QT dinamisitesi repolarizasyon fazının dinamik özelliklerini gösterir. QT dinamisitesi QT mesafesinin RR mesafesine göre (QT/RR) zaman içindeki değişiminin uzun süreli ambulatuvar elektrokardiografi kayıtlarından bilgisayarlı yöntemle hesaplanmasıyla değerlendirilir (168). Bunun bir yolu QT aralığını Bazett formulüne göre değerlendirmektir (14, 118). Diğer taraftan eş RR'ların QT aralıkları da gece ve gündüz arasında diüurnal varyasyon gösterir. Bu da kalp hızından bağımsız sirkadyan ritmi olduğunun ifadesidir (14, 118, 168-170) Yine QT dinamisitesi kalp hızı yanında otonom sinir sistemi tonusu, yaş, cinsiyet, miyokardın intrinsik özellikleri, hormon ve elektrolit dengesinden etkilenir. Bu nedenle RR aralığındaki kısalma karşısında QT mesafesindenin adaptasyonu gecikme gösterir (168). Gündüz QT/RR eğimleri daha dik olup QT aralığının kalp

hızına daha fazla bağımlı olduğunu yansıtır. QT/RR eğimi yaş ilerledikçe gündüz saatlerinde daha belirgin olmak üzere azalır (170-172).

Anormal QT dinamisitesi yani ventriküler hıza anormal adaptasyon myokardiyal vulnerabilitenin yani miyozitlerin elektrofizyolojik özelliklerinin önemli bir göstergesidir. Ventriküler repolarizasyon anormallikleri otonom sinir sisteminin miyozit aksiyon potansiyeli üzerindeki etkisini gösterir (14, 118, 168).

QT dinamisitesi miyokard kökenli kardiyak aritmilerin ve kardiyak ani ölümün bir göstergesi ve prognostik takip kriteridir (15, 117). QT dinamisitesine ilişkin parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.8)

Tablo 2.8. QT dinamisite ilişkili parametreler ve anlamları

MEANQTA	Ortalama QT apeks
MNQTASD	Ortalama QT apeksinin standart sapması
MEANQTE	Ortalama QT sonu
MNQTESD	Ortalama QT sonunun standart sapması
MEANQTAC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT apeksi ortalaması
MNQTACSD	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT apeksi ortalamasının st. sapması
MEANQTEC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT sonu ortalaması
MNQTECSD	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT sonu ortalaması st. sapması
QTACMIN	Kalp hızına göre düzeltilmiş minimum ortalama QT apeksi
QTACMAX	Kalp hızına göre düzeltilmiş maksimum ortalama QT apeksi
QTECMIN	Kalp hızına göre düzeltilmiş minimum ortalama QT sonu
QTECMAX	Kalp hızına göre düzeltilmiş maksimum ortalama QT sonu
MEANRR	5 dakikalık kayıt peryotlarında tüm RR aralıklarının ortalaması
MEANRRSD	5 dakikalık kayıt peryotlarında tüm RR aralıklarının ortalamasının standart sapması
CORQTAC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT apeksinin korelasyonu
CORQTEC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT sonunun korelasyonu
RRMIN	5 dakikalık kayıt peryotlarında tüm RR aralıklarının minimumu
RRMAX	5 dakikalık kayıt peryotlarında tüm RR aralıklarının maksimumu
QTAC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT apeksi
QTEC	Kalp hızına göre düzeltilmiş ortalama QT sonu

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer, Hastaların Seçimi

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı'nda planlanmış ve yürütülmüştür. 65 yaş ve üzeri 64 kişi (41 kadın ve 23 erkek) yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubuna DSM-IV, NINCDS-ADRDA kriterlerine ve nörogörüntüleme yöntemlerine göre AH tanısı alan, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 33 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise normal kognitif fonksiyona sahip ve dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan 31 birey alınmıştır. Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Koroner arter hastalığı
 - Anjinası olanlar,
 - Koroner arter hastalığı nedeniyle açık operasyon dahil olmak üzere herhangi bir girişim geçirmiş olanlar,
 - Geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar,
 - Efor testi ve talyum sintigrafisi pozitif olanlar, koroner anjiyografisinde anormal darlık saptananlar,
- Kalp yetmezliği, akut veya kronik enfeksiyon,
- Malignite,
- Periferik arter hastalığı,
- Diabetes mellitus,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Romatolojik hastalık varlığı,
- Kronik alkol kullanımı,
- Sigara kullanımı (10 yıl veya daha fazla bir süredir sigara içmeyen hastalar çalışmaya alındı),
- Otonom fonksiyon parametrelerine etki edebilecek ilaç kullanımı (kalsiyum kanal blokerleri, β blokerler, asetilkolinesteraz inhibitörü, memantin) olanlar,
- Daha önceden Alzheimer hastalığı veya Alzheimer dışı demans tanısı almış ve bu tanıyla tedavi almakta olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların yaşam kalitesi ve günlük aktivitelerinin objektif olarak değerlendirilmesi için Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalaları (EGYA) uygulanmıştır. Bu skalalar EK-5 ve EK-6'de gösterilmiştir. Tüm hastaların unutkanlık şikayeti sorulmuştur ve kognitif kapasite objektif skalalar yardımıyla değerlendirilmiştir.

3.2. Kognitif Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastalar unutkanlık şikayeti açısından sorgulanarak, kognitif durumun değerlendirilmesi için objektif tanı kriterleri, kognitif durum değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır. Tüm hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) (EK-1) (173) ve Saat Çizme Testi uygulanmıştır (174). MMSE puanı 24 ve altı anormal olarak kabul edilmiştir. Hastaların Alzheimer hastalığı tanısı için NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer Disease and Related Disorders Association) kriterlerine, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) demans kriterlerine uyması gerekmiştir (2, 41). Alzheimer hastalığı tanısı alan tüm hastaların Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR) puanı 1 ve üzerindedir (2). Bu skala EK-2'da gösterilmiştir. DSM-IV, NINCDS-ARDRA ve Petersen kriterlerine uymayan, MMSE skorları 24'ün üzerinde olan ve saat çizme testi skorları 4'ün üzerinde olan hastalar normal kognitif fonksiyonlu kontrol hasta grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunun CDR skorları 0 idi. AH grubuna alınan hastaların tanıları kraniyal MR görüntüleme ile desteklendi.

3.3. Laboratuvar incelemeleri

Hastalardan çalışma amacıyla ek laboratuvar tetkik istenmedi. Çalışmaya katılan kişilerde kognitif disfonksiyona neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması amacıyla istenen laboratuvar parametreleri kaydedildi.

3.4. Elektrokardiyografik incelemeler

Hastaların 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtları alındı. Veriler 3 kanallı analog holter cihazlarınca elde edilerek ELATEC Holter sistemine yüklendi. Veriler ELATEC Holter yazılım programı ile analiz edildiğinde zaman ve frekans ilişkili kalp hızı değişkenliği parametreleri, QT dinamisitesi ve uygun formata çevrildikten sonra kalp hızı türbülansı parametreleri otomatik olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan her hastaya kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi tetkiki yapıldı.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Hasta ve kontrol grupları arasındaki sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nominal veriler (%) oran olarak ifade edildi. Sayısal verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde T-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ve Sperman korelasyon testi ile yapıldı. Multivariate analizde lineer regresyon analiz kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi. Veriler 'SPSS 15.0 for Windows' ile analiz edildi.

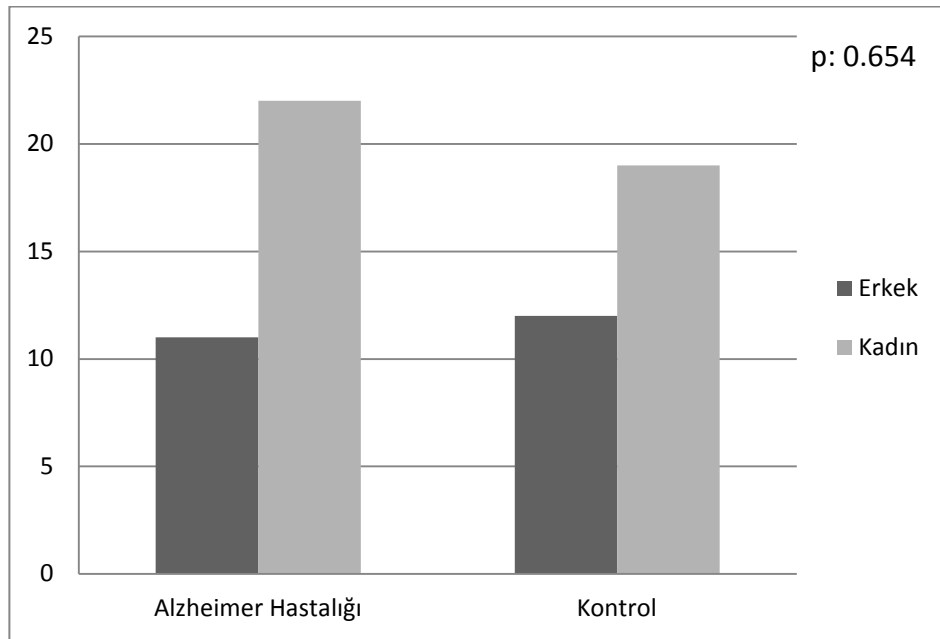
3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan LUT12/159 proje no'su ile 03/01/2013 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

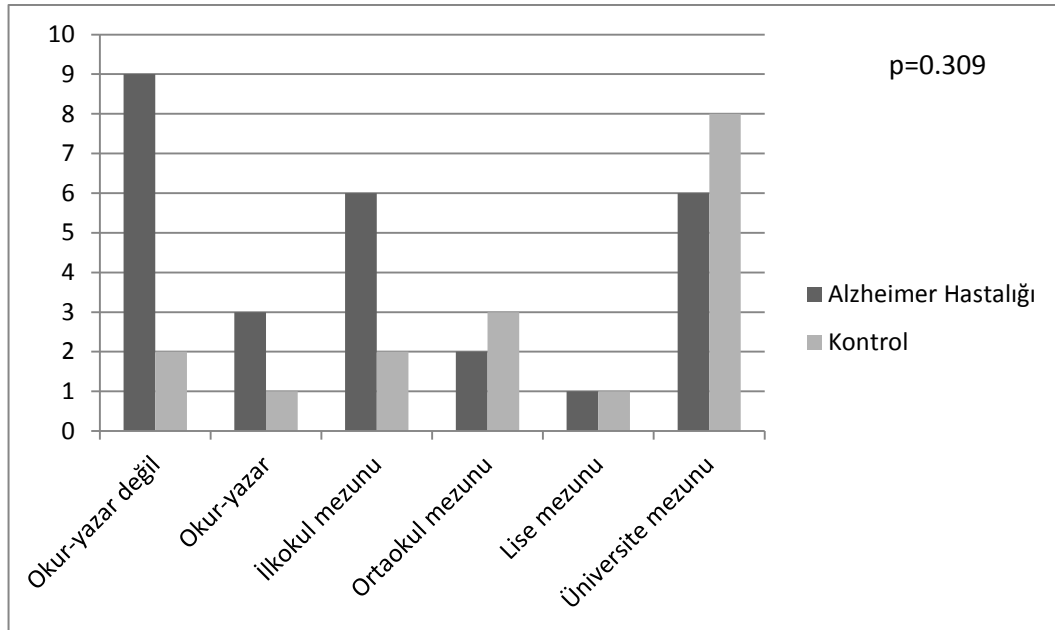
Çalışmaya katılan 64 hastanın 23'ü (%35,9) erkek, 41'i (%64,1) kadındı (Şekil 4.1). Hastaların yaş ortalaması $74,87 \pm 7,71$ idi. Erkeklerin yaş ortalaması $73,32 \pm 7,31$, kadınların yaş ortalaması $75,71 \pm 7,87$ idi ($p=0,244$). Her iki grup cinsiyet dağılımı açısından benzerdi (Şekil 4.1). Katılımcıların 33'ü (%51,6) AH, 31'i (%48,4) kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubuydu. Hastaların 7'si yalnız, 23'ü eşile, 8'i çocuklarıyla, 7'si diğer akrabalarıyla ve 1 tanesi ise huzurevinde yaşamaktaydı. Hastaların 11'i hiç okula gitmemiş, 4'ü okuryazar, 8'i ilkokul mezunu, 5'i ortaokul mezunu, 2'si lise mezunu ve 14'ü üniversite mezunu idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Cinsiyet).

AH ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Grupların kapsamlı geriatrik değerlendirme test sonuçları Tablo 4.2' de, laboratuvar verileri ise Tablo 4.3' de belirtilmiştir. AH olanların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yaşlı ($77,56 \pm 6,48$ vs $72,10 \pm 8,00$, $p=0,004$), MMSE puanları daha düşük ($18,92 \pm 5,82$ vs

27,29±4,93, $p<0,001$), GTY (0,00, (0,00-11,00) vs 0,00 (0,00-4,00), $p<0,001$) ve EGTY (10,70±5,97 vs 16,08±2,12, $p<0,001$) skorlarına göre daha bağımlı, MNA-kısa formu puanları (10,96±2,65 vs 13,23±1,68, $p<0,001$) daha düşüktü.



Şekil 4.2. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri (Eğitim Durumu).

Tablo. 4.1. AH ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve komorbiditeleri.

	AH (n=33)	Kontrol (n=31)	P
Yaş	77,56±6,48	72,10±8,00	0,004
VKI	25,60±2,07	22,45±4,35	0,169
Cinsiyet, erkek	11 (%33,3)	12 (%38,7)	0,654
Eğitim durumu			0,309
Okur-yazar değil	9 (%33,3)	2 (%11,8)	
Okur-yazar	3 (%11,1)	1 (%5,9)	
İlkokul mezunu	6 (%22,2)	2 (%11,8)	
Ortaokul mezunu	2 (%7,4)	3 (%17,6)	
Lise mezunu	1 (%3,7)	1 (%5,9)	
Üniversite mezunu	6 (%22,2)	8 (%47,1)	
Osteoporoz	16 (%48,4)	12 (%38,7)	0,893
Hipertansiyon	21 (%65,6)	24 (%92,3)	0,015
Depresyon	5 (%15,1)	3 (%9,6)	0,555
Dislipidemi	19 (%57,5)	11 (%35,4)	0,524

VKI: Vücut Kitle indeksi

Tablo. 4.2. AH ve kontrol grubunun kapsamlı geriatrik değerlendirme test sonuçları

	AH (n=33)	Kontrol (n=31)	P
MMSE	18,92±5,82	27,29±4,93	<0,001
GTY	0,00, (0,00-11,00)	0,00 (0,00-4,00)	<0,001
EGTY	10,70±5,97	16,08±2,12	<0,001
GDS	1,76±0,42	2,00±0,34	0,055
MNA-kısa formu	10,96±2,65	13,23±1,68	0,001

MMSE: Mini mental test, GTYA:Günlük temel yaşam aktiviteleri, EGTYA: Enstrumantal günlük yaşam aktiviteleri, GDS: Geriatrik Depresyon Skalası, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi.

Tablo. 4.3. AH ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	AH (n=33)	Kontrol (n=31)	P
HGB	13,56±1,42	14,12±1,41	0,165
AKŞ	93,50±10,32	91,38±9,32	0,469
Sodyum	142,12±2,63	142,02±2,77	0,902
Potasyum	4,50±0,41	4,42±0,37	0,473
Kalsiyum	9,28±1,08	9,48±0,51	0,412
Kreatinin	0,96±0,27	0,89±0,22	0,303
T.protein	7,17±0,42	7,16±1,45	0,972
Albumin	4,10±0,41	4,04±0,92	0,760
AST	21,96±6,67	21,75±7,18	0,916
ALT	16,76±7,52	17,01±8,55	0,914
ALP	72,24±22,70	71,26±19,23	0,873
GGT	19,45±14,24	16,86±7,69	0,437
ESR	19,50 (4,00-42,00)	13,00 (6,00-89,00)	0,583
CRP	1,69 (0,30-8,05)	0,32 (0,00-1,92)	0,056
T.Kolesterol	208,60±35,37	226,21±57,73	0,205
Trigliserid	120,48±52,54	151,04±71,70	0,097
LDL	132,20±34,88	133,27±39,72	0,923
HDL	59,81±15,51	60,51±21,04	0,901
D vitamin	12,02±8,04	22,38±15,06	0,202
TSH	1,94±1,80	1,69±1,58	0,606
B12 vitamin	408,86±371,75	432,80±389,32	0,834
Folik asit	9,69±3,72	10,11±2,98	0,693
Homosistein	18,70±11,51	13,90±2,33	0,317

HGB:Hemoglobin(mg/dL), AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN:Kan üre azotu ALT:Alanin Amino Transferaz, AST:Aspartat Amino Transferaz, GGT:Gama Glutamil Transferaz, ALP:alkalen fosfataz, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, VLDL:Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, CRP: C reaktif protein.

AH ve kontrol gruplarının zaman bağımlı ve frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.4 ve 4.5)

Tablo 4.4. Alzheimer hastaları ve kontrol grupları arasında zaman alanı ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

	Alzheimer	Kontrol	P değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	
24 saat			
HR	74,55 (53,40-92,50)	72,20(61,60-85,90)	0,515
SD	102,97(50,30-178,38)	106,92(64,93-192,07)	0,228
SDANN5MN	89,44(45,78-168,74)	102,88(54,28-185,30)	0,216
PNN50	3,21(0,06-29,32)	3,60(0,24-65,60)	0,955
PNN30	9,69(0,32-39,34)	9,36(1,47-74,49)	1,00
RMSSD	29,62(9,80-98,88)	24,83(13,67-171,0)	0,403
VARINDEX	1,80(0,88-6,45)	1,83(1,04-13,09)	0,962
Gündüz			
HR.DAY	76,40(54,60-104,70)	75,80(67,80-91,60)	0,898
SD.D	83,12(50,86-201,51)	91,97(56,87-219,54)	0,267
PNN50.D	2,52(0,06-34,60)	2,02(0,27-63,67)	0,676
PNN30.D	8,51(0,21-46,45)	7,38(0,81-72,73)	0,987
RMSSD.D	28,70(8,67-100,78)	21,68(13,1-155,87)	0,274
SDANN.D	64,01(9,81-196,57)	79,02(48,84-214,70)	0,167
VARIND.D	1,73(0,80-6,85)	1,92(0,91-13,19)	0,872
ASDNN.D	40,11(18,17-81,57)	40,88(23,55-107,13)	0,254
Gece			
HR.NIGHT	67,25(52,10-82,80)	68,60(51,20-82,70)	0,778
SD.N	88,10(46,07-154,87)	86,12(51,04-164,20)	0,974
PNN50.N	3,47(0,07-41,53)	2,71(0,20-59,73)	0,955
PNN30.N	10,54(0,55-50,88)	12,7(1,04-70,12)	0,772
ASDNN5MN	43,79(19,39-79,08)	43,29(25,11-105,32)	0,546
RMSSD.N	32,45(11,16-116,14)	22,66(14,29-132,77)	0,641
VARIND.N	1,90(0,92-7,76)	1,92(1,01-9,14)	0,847
ASDNN.N	46,51(17,64-81,86)	45,16(26,93-91,89)	0,987
SDANN.N	68,80(30,60-135,07)	73,52(23,35-135,61)	0,711

Tablo 4.5. Alzheimer hastaları ve kontrol grupları arasında frekans alanı ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

	Alzheimer	Kontrol	P değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	
24 saat			
TPMS	1659,00(317,0-4293,0)	1673,0(516,0-12039,0)	0,376
TPLN	7,40(5,8-8,4)	7,4(6,2-9,4)	0,375
HFMS	99,50(11,00-1003,00)	104,00(29,00-1543,00)	0,936
HFLN	4,600(2,40-6,90)	4,70(3,40-7,30)	0,917
HFYUZDE	6,42(2,04-42,93)	5,11(2,77-29,45)	0,254
HFYZDENU	18,55(5,20-51,70)	18,20(7,80-41,50)	0,347
LFYZDENU	49,14(20,17-81,96)	59,67(15,70-90,19)	0,037
LFMS	294,0(45,0-1100,0)	337,0(85,0-7134,0)	0,359
LFLN	5,65(3,80-7,00)	5,80(4,40-8,90)	0,350
LFYUZDE	17,00(9,41-40,22)	17,73(8,21-59,26)	0,484
VLFLN	6,65(4,80-7,70)	6,90(5,00-8,30)	0,126
VLFMS	765,50(125,0-2274,0)	995,0(155,0-4129,0)	0,148
LF/HF	2,71(0,54-10,85)	3,20(0,47-11,59)	0,164
Gündüz			
TPMS.D	1186,0(331,0-4571,0)	1491,0(420,0-4404,0)	0,208
TPLN.D	7,1(5,8-8,4)	7,3(6,0-8,4)	0,236
HFMS.D	72,00(8,00-970,00)	62,50(20,00-1120,00)	0,722
HFLN.D	4,25(2,10-6,90)	4,15(3,00-7,00)	0,709
HFYUZD.D	7,50(2,07-42,29)	4,85(1,57-28,28)	0,260
HFDENU.D	15,85(8,40-50,10)	17,15(6,20-38,70)	0,350
LFMS.D	206,0(36,0-764,0)	221,0(70,0-988,0)	0,456
LFLN.D	5,30(3,60-6,60)	5,40(4,20-6,90)	0,446
LFYUZD.D	14,15(8,50-40,51)	16,24(7,10-50,66)	0,643
LFDENU.D	46,87(15,43-82,92)	54,00(10,19-84,26)	0,114
VLFLN.D	6,65(4,20-7,70)	6,90(4,60-8,10)	0,185
VLFMS.D	743,0(67,0-2228,0)	981,5(101,0-3210,0)	0,175
LF/HF.D	2,93(0,54-9,86)	3,14(0,39-11,29)	0,380
Gece			
TPMS.N	1849,5(306,0-5329,0)	1859,0(475,0-4747,0)	0,974
TPLN.N	7,55(5,7-8,6)	7,5(6,2-8,5)	0,954
HFMS.N	86,00(4,10-2018,00)	143,50(29,00-1524,00)	0,747
HFLN.N	4,70(2,70-7,60)	5,00(3,40-7,30)	0,974
HFYUZD.N	6,48(2,03-45,00)	5,47(2,73-35,23)	0,836
HFDENU.N	16,35(4,70-57,80)	21,30(7,90-44,80)	0,791
LFMS.N	321,0(64,0-1831,0)	363,5(88,0-1588,0)	0,797
LFLN.N	5,80(4,20-7,50)	5,90(4,50-7,40)	0,862
LFYUZD.N	20,04(4,94-36,06)	18,11(10,21-56,43)	0,791
LFDENU.N	57,34(16,56-81,04)	59,10(21,16-87,14)	0,233
VLFLN.N	6,80(4,90-8,20)	6,95(4,90-8,00)	0,436
VLFMS.N	854,50(139,0-3590,0)	1022,5(141,0-3086,0)	0,446
LF/HF.N	3,09(0,36-9,90)	2,96(0,52-10,55)	0,766

AH ve kontrol gruplarında QT dinamisite parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6)

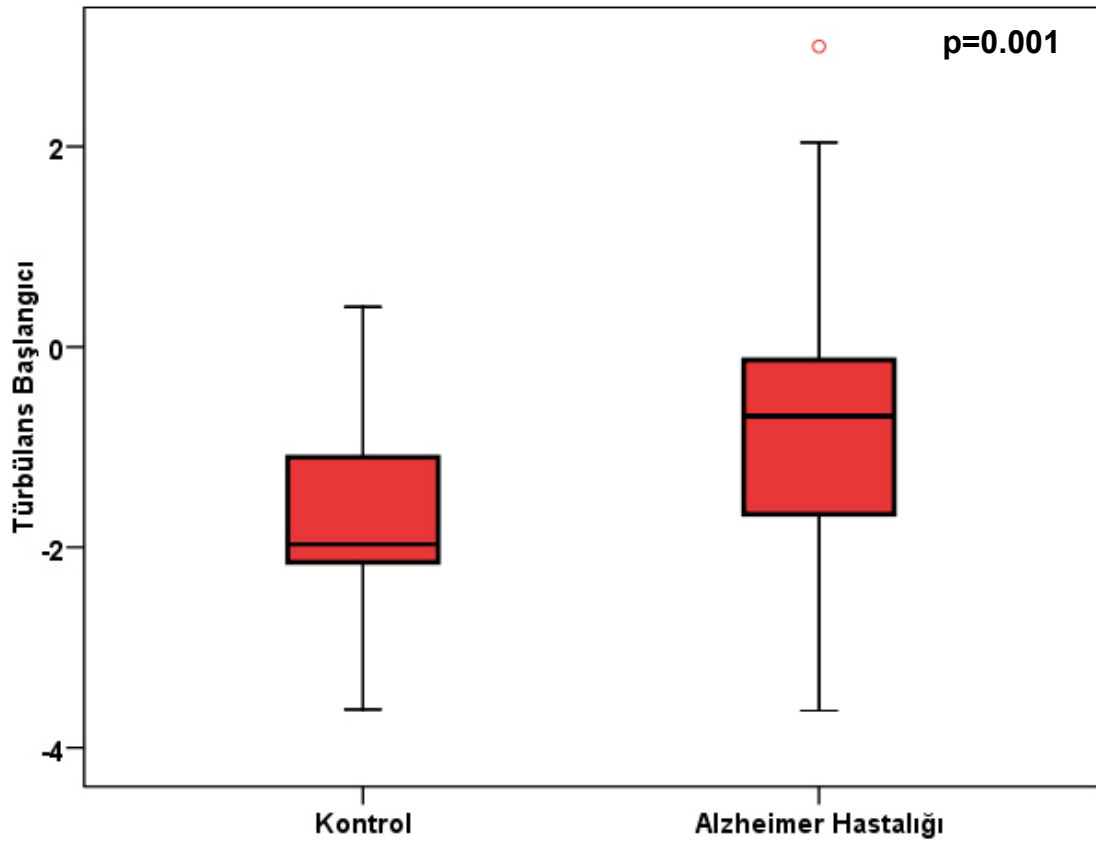
Tablo 4.6. Alzheimer hastaları ve kontrol grupları arasında QT dinamisitesi parametrelerinin karşılaştırılması

	Alzheimer	Kontrol	P değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	
MEANQTA	316,00(274,00-369,00)	304,00(265,00-366,00)	0,546
MNQTASD	24,50(7,00-91,00)	26,00(11,00-81,00)	0,230
MEANQTE	394,00(349,00-455,00)	386,00(347,00-436,00)	0,748
MNQTESD	26,00(10,00-86,00)	28,00(11,00-65,00)	0,330
MEANQTAC	344,00(303,00-395,00)	338,00(297,00-380,00)	0,407
MNQTACSD	16,00(6,00-92,00)	14,00(7,00-70,00)	0,318
MEANQTEC	432,50(392,00-502,00)	426,00(382,00-464,00)	0,579
MNQTECSD	19,50(7,00-85,00)	26,00(9,00-73,00)	0,318
QTACMIN	206,00(116,00-302,00)	154,00(78,00-272,00)	0,054
QTACMAX	397,00(305,00-568,00)	402,00(303,00-572,00)	0,917
QTECMIN	289,00(185,00-352,00)	250,00(188,00-350,00)	0,108
QTECMAX	529,00(414,00-649,00)	518,00(396,00-647,00)	0,693
MEANRR	813,50(667,00-1156,00)	837,00(677,00-1030,00)	0,376
MEANRRSD	91,50(46,00-175,00)	104,00(50,00-181,00)	0,520
CORQTAC	0,80(0,09-0,97)	0,77(0,12-0,96)	0,797
CORQTEC	0,68(-0,01-0,98)	0,64(-0,01-0,97)	0,723
RRMIN	574,50(471,00-806,00)	532,00(452,00-675,00)	0,504
RRMAX	1038,00(838,00-1479,00)	1066,00(813,00-1391,00)	0,421
QTAC	0,185(0,02-0,34)	0,180(0,09-0,48)	0,968
QTEC	0,20(-0,01-0,38)	0,18(-0,01-0,34)	0,658

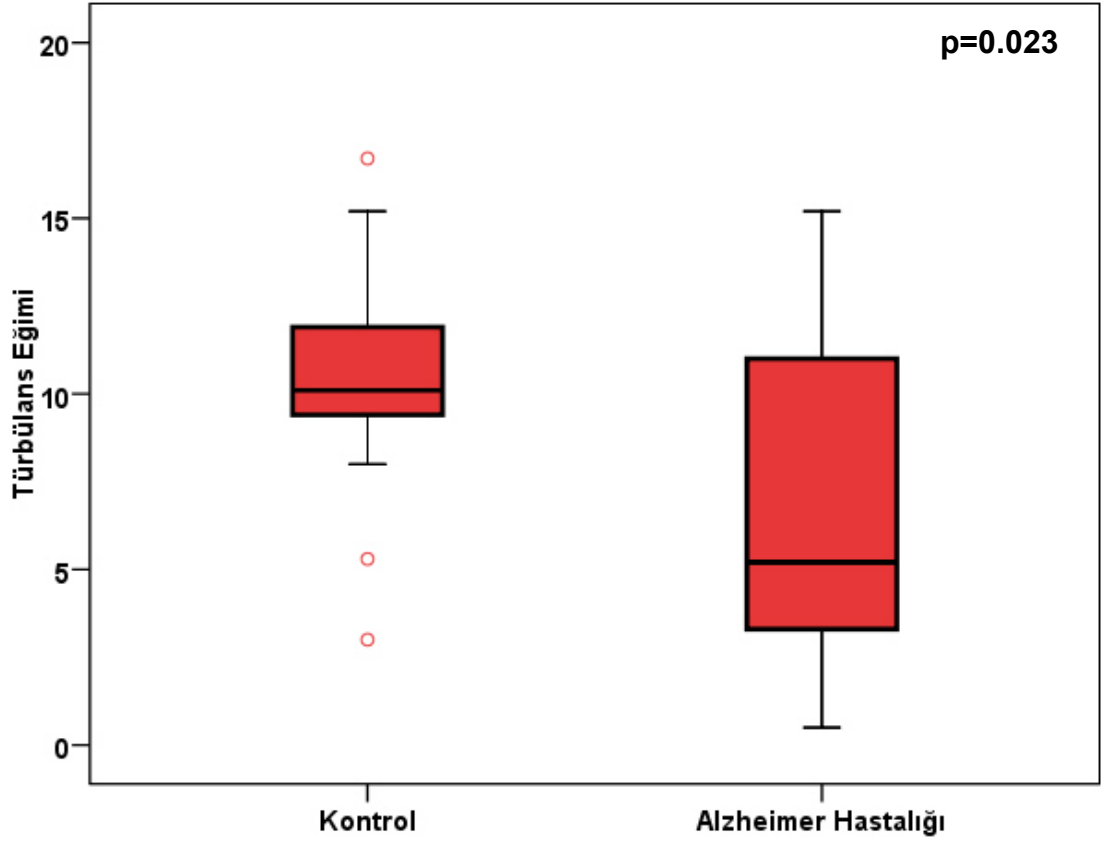
AH ve kontrol gruplarında kalp hızı türbülans parametreleri karşılaştırıldı ve AH olanlarda TB (-0,69, (-3,63-3) vs -1,97, (-3,62-2,63), p=0,001) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek, TE (5,20, (0,50-15,20) vs 10,10, (1,50-16,70), p=0,023) daha düşük olarak bulundu (Tablo 4.7). Bu verilere ilişkin figürler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.3 ve 4.4)

Tablo 4.7. Alzheimer hastaları ve kontrol grupları arasında kalp hızı türbülansı parametrelerinin karşılaştırılması

	Alzheimer	Kontrol	P değeri
	Median (min-max)	Median (min-max)	
Türbülans başlangıcı	-0,69(-3,63-3)	-1,97(-3,62-2,63)	0,001
Türbülans eğimi	5,20(0,50-15,20)	10,10(1,50-16,70)	0,023

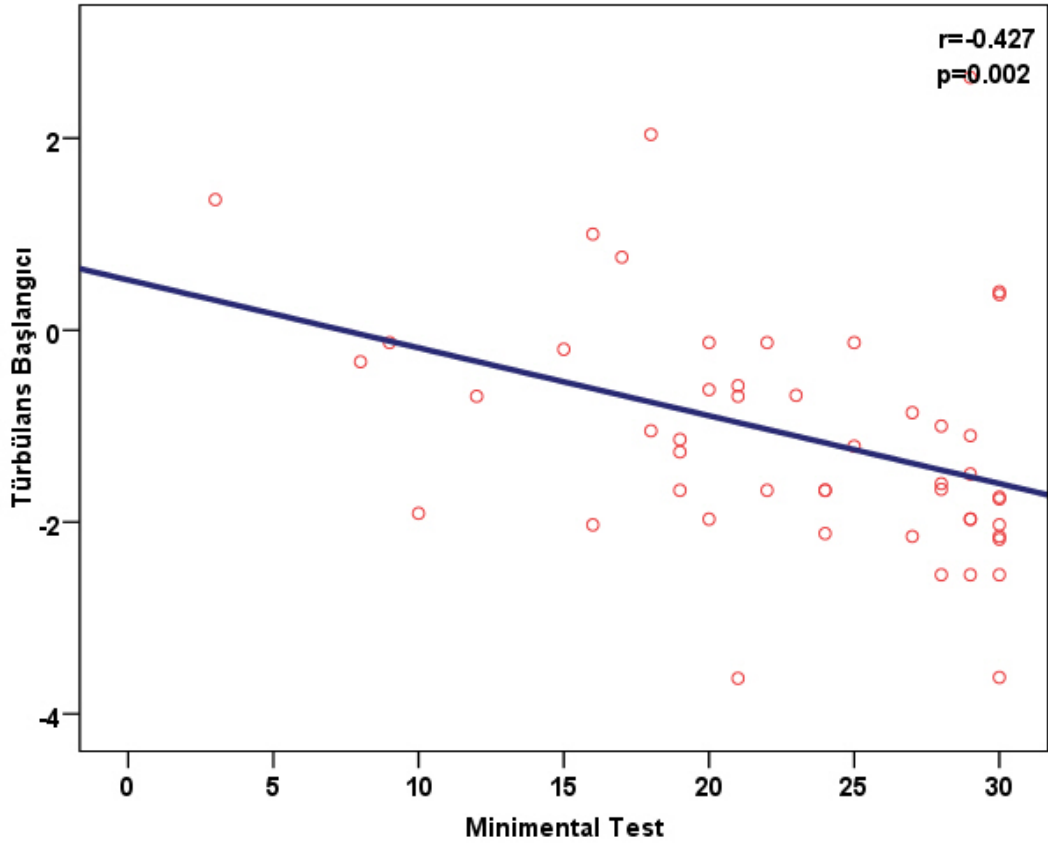


Şekil 4-3. Alzheimer hastalığı ile kontrol grupları arasında türbülans başlangıç parametresinin farkı (p= 0,001)



Şekil 4-4. Alzheimer hastalığı ile kontrol grupları arasında türbülans eğimi parametresinin farkı ($p= 0,023$)

MMSE ile türbülans başlangıcı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=-0,427$ $p=0,002$) (Şekil 4.5). MMSE ile türbülans eğimi arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.5. MMSE ile TB arasında korelasyon grafiği ($r=-0,427$ $p=0,002$).

Ünivariate analizde anlamlı olan parametrelerin kalp hızı türbülans başlangıcına ve türbülans eğimine etkileri lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; kalp hızı TB için AH'nın ($\beta:0,979$, %95CI: 0,120 - 1,838, $p=0,026$), TE için ise HT ($\beta: 3,247$, %95CI: 0,612-5,882, $p=0,017$) ve AH'nın ($\beta:-3,931$, %95 CI: -6,333--1,529, $p=0,002$) bağımsız etki eden parametreler olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Kalp hızı türbülans başlangıcına etki eden faktörlerin Lineer regresyon analiz tablosu.

Parametre	β	95% Güven Aralığı		P
		Minimum	Maximum	
Yaş	-0,009	-0,064	0,047	0,758
Cinsiyet	-0,673	-1,509	0,164	0,112
Hipertansiyon	-0,083	-1,026	0,860	0,860
Alzheimer	0,979	0,120	1,838	0,026*

Tablo 4.9. Kalp hızı türbülans eğimine etki eden faktörlerin Lineer regresyon analiz tablosu.

Parametre	β	95% Güven Aralığı		P
		Minimum	Maximum	
Yaş	-0,038	-0,193	0,117	0,623
Cinsiyet	0,721	-1,617	3,059	0,538
Hipertansiyon	3,247	0,612	5,882	0,017*
Alzheimer	-3,931	-6,333	-1,529	0,002*

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D. Geriatri polikliniğine başvuran 33 AH olan ve kognitif fonksiyonları normal olan 31 yaşlı birey ile yapıldı. Bu bireylerde 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtlarından hesaplanabilen ve otonom disfonksiyonun göstergesi olabilen KHT, KHD ve QT dinamisitesine bakıldı ve sonuçlar iki grupta karşılaştırıldı. Baroreseptör duyarlılığını dolaylı olarak gösterebilen KHT parametreleri iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklı saptandı. Bununla uyumlu olarak bu parametrelerden TB AH olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek iken, TE daha düşük olarak bulundu.

Hem AH'ında hem de HKB'ta KHD ve otonom disfonksiyonu gösteren diğer testler, sınırlı sayıda olsa da bazı çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak yaşlı popülasyonda sıklıkla bozulmuş olan barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olabildiği gösterilen KHT çalışılmamıştır. Yine aynı şekilde miyokard kökenli kardiyak aritmilerin ve kardiyak ani ölümün bir göstergesi ve prognostik takip kriteri olan QT dinamisiteside AH'ında çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan ayrı kılan bahsi geçen her üç parametrenin birlikte ilk defa çalışılmış olmasıdır.

Dünya nüfusunun yaşlanması ile AH sıklığı giderek artmakta ve ülkemizde de olduğu gibi ciddi problemler oluşturmaktadır. En önemli risk faktörü yaş olan AH prevalansı 65 yaşından sonra sıklığı her beş yılda bir katlanarak artmakta olup 80'li yaşlarda pik yapmaktadır. Hastalık tanısı konulduktan sonra beklenen yaşam süresi ortalama 9-10 yıldır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yaklaşık olarak 4,5 milyon Alzheimer hastası varken, 2050'de bu rakamın 13 milyondan fazla olacağı öngörülmektedir (21). Türkiye'de yapılan TAPS çalışmasında ise 70 yaş üzerinde demans prevalansı %20, AH prevalansı ise %16 bulunmuştur. Bu yüzde ülkemizin demografik yapısına uygulandığında Türkiye'de 300.000-350.000 civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir (22). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi polikliniğine başvuran 65 yaş üstü 1255 hastanın taranması neticesinde hastaların %8,2'sinde AH ve %4,8'inde

Alzheimer dışı demans saptanmıştır. Demans tanısı alan tüm hastaların %67,3'ü AH tanısı almıştır (25).

Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere birçok ülkede ölüm nedenlerinin üst sıralarında olan Alzheimer hastalığı artan sayısı ile birlikte çok ciddi sağlık harcamalarına sebep olmaktadır. Bu yüzden Alzheimer hastalığı büyüyen medikal, sosyal ve ekonomik bir problemdir (23, 24).

Düşmeler ve kardiyak disritmiler yaşlılarda sık karşılaşılan önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan durumlardır. AH olanlarda otonomik disfonksiyona bağlı olarak düşmeler ve disritmiler daha sık oluşabilmektedir (10, 11). Bu durum AH'ının artan medikal, sosyal ve ekonomik, problem oluşunu daha da dramatik hale getirmektedir.

Otonomik disfonksiyon Lewy cisimcikli demans ve Parkinson tipi demansta daha sık görülmesine karşın Alzheimer tipi demansta da görülmekte olup çok araştırılmamış bir konudur. Otonomik disfonksiyona bağlı olarak bu hastalarda senkop, ortostatik hipotansiyon, düşmeler, üriner ve fekal inkontinans, üriner retansiyon, disfaji, çigneme problemleri, gastroparezi, kabızlık, yüzde, boyunda ve vücutta aşırı terleme veya terleme azlığı ortaya çıkabilmektedir (175). AH olanlarda en sık ölüm sebebi enfeksiyonlar olmasına rağmen, kardiyovasküler nedenler ve düşmelere bağlı oluşan komplikasyonlarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu yüzden AH'ında mevcut olan kardiyak otonomik fonksiyonun tespiti ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi bu mortalite ve morbidite nedenlerini önlemek açısından son derece önemlidir (10).

Kognitif bozukluk, otonom disfonksiyon, yürüyüş, denge ve mobilite problemleri, düşme öyküsü, görme bozuklukları, düşme korkusu, çevresel etkenler, kas güçsüzlüğü ve inkontinans düşmeler için risk faktörleridir. Demanslı hastalarda multifaktöriyel nedenlere bağlı tekrarlayan düşmelerin görülmesi Lewy cisimcikli ve Parkinson demansında daha fazla olmasına rağmen AH'da da bu risk artmıştır. Allan ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı bir çalışma, AH'lının düşme riskini 1,95 (1,01-3,78) kat arttırdığını göstermiştir. Semptomatik ortostatik hipotansiyon, otonomik semptomlar ve depresyon tedavisinin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin cesaretlendirilmesinin

demanslı hastalarda düşme sıklığını azaltmada etkili bir strateji olacağını savunmuşlardır (10).

Demanslı hastalarda ayrıca aritmi sıklığı da artmış olarak bulunmaktadır. De Pedis ve ark. 36 demanslı, 27 kognitif fonksiyonları normal olan yaşlıda yaptığı bir çalışmada demansı olan grupta atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi sıklığı ve sinüs duraklamalarının daha fazla olduğu görülmüş. Ventriküler ve supraventriküler erken atım sıklığı aynı olarak saptanmıştır (176).

AH'da primer olarak santral ve periferik sinir sistemi (serebral neokorteks, prefrontal alanlar, anterior singular korteks, hipokampus, hipotalamus, lokus sereleus, limbik sistem, insular korteks vb.) olmak üzere birçok sinirsel yapı etkilenmekte ve kolinerjik aktivite azalmaktadır. Bu yapıların birçoğu otonom sinir sistemi fonksiyonları ile iç içedir. Fakat hala bu ilişkide açığa kavuşturulamayan birçok yön vardır (175). Bu yapıların AH ile oluşan anormallikler sonucu genel ve organa spesifik otonomik fonksiyon bozuklukları nedeniyle (kardiyovaskuler, üriner, gastrointestinal, sudomotor otonomik semptomlar) oluşabilmektedir.

AH'ında otonomik sistemin tutulumunun erken dönemde olması şaşırtıcı değildir. The Braak ve Braak sınıflamasında AH'ında fosforilize tau nörofibrilleri sonucunda hücre iskeletinde oluşan değişiklikler santral otonomik ağı etkilemekte ve bununla ilişkili olarak hastalık sürecinde hücre ölümü olmaktadır. Bu evrelemede otonomik sistem elemanlarından hipotalamus ve amigdala erken evre AH'ında etkilenirken, santral otonomik ağda kritik rol üstlenen ve hem sempatik hemde parasempatik iletilerinin hipotalamusa geçtiği yer olan insular korteks AH'ının prelinik evrelerinde etkilenmektedir (110, 111). Braak ve ark. 2001 yılında yaptığı postmortem bir çalışmada beyin otonomik çekirdeklerinin prelinik AH'ında etkilenebileceğini söylemişlerdir (112). Bu görüş son yapılan bazı çalışmalarla desteklenmiş ve beyin otonomik çekirdeklerinde nörofibriller değişikliklerin transtentorial korteksten daha önce oluştuğu saptanmıştır (177). Böylece HKB olan hastalarda otonomik disfonksiyon, beyinde ve insular kortekste olan nörodejeneratif değişiklikleri yansıtabilmektedir. Bu bulgu gelecekte AH

tanısında ve takipte oluşabilecek problemler için önemli ve yeni bir biyomarkır olabilir.

HKB olan hastalardaki otonomik disfonksiyon AH'ındaki erken nörokimyasal değişiklikleri yansıtabilir. Özellikle kolinerjik aktivitedeki azalma parasempatik disfonksiyonun erken bir belirtisi olabilir. Çünkü asetil kolin parasempatik sistemin temel nörotransmitteridir. Her ne kadar bazı çalışmalar erken evre AH'ında kolinerjik fonksiyonların değişmediğini söylese de son çalışmalar daha prelinik evrede kolinerjik fonksiyonların azaldığını desteklemektedir (178-181).

Parasempatik aktivitenin azalması ile AH riski artışı arasındaki ilişkide "kolinerjik anti-inflamatuar yolak" hipotezi, bunun patogeneze ve progresyonda önemli rol oynayabileceğini belirtmektedir. Yapılan çalışmalar kolinerjik otonomik nöronların anti-inflamatuar rollerinin olduğunu desteklemektedir. Bazal durumlarda vagal sinir immun yanıtın başlamasına inhibitör etki göstermektedir (182). AH patogenezinde ve progresyonunda inflamasyonun rol aldığı anlaşılmasına rağmen bunun kesin olarak nasıl olduğu bilinmemektedir. Postmortem ve hayvan çalışmaları nörodejeneratif patoloji ile doku hasarına neden olan sitokin üretiminin artması ya da mikroglyal hücrelerin aktive olması arasında ilişki olduğunu desteklemektedir (183). AH'nın prelinik aşaması olabilen HKB'nun oluşmasında da inflamasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Toplum bazlı bir çalışma HKB olanlarda CRP düzeyinin normallere kıyasla 2 kat arttığını göstermiştir. Yine amnestik ve non-amnestik HKB olanlarda plazma CRP seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek oldukları görülmüştür (184, 185). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada HKB olanlarda T lenfositlerde inflamasyon ve immun tolerans arasındaki dengeyi düzenlemede fonksiyon kayıplarının olduğunu göstermiştir (186). Sonuç olarak AH'nın öncüsü olabilen HKB olanlarda parasempatik aktivitenin azalması nöroinflamasyonu arttırmakta ve dolayısı ile bu durum demansa ilerleme riskini arttırmaktadır. Bu çalışmalar ışığında kolinerjik sistemin anti-inflamatuar etkinliği düşünüldüğünde demans sürecinde otonomik disfonksiyon oluşmasıyla inflamasyon baskılanamamakta ve bu süreç progrese olmaktadır. Tabi bu

mekanizmada sebep-sonuç ilişkisi tam net değildir, bu mekanizmanın aydınlatılması ilerde tedavi seçeneklerine yol gösterecektir.

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde otonom disfonksiyonunun kliniğe yansımalarından biri olan sistolik ve diyastolik hipotansiyonun AH riskinin ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu, yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (6, 187). Özellikle diyastolik hipotansiyon olması 2 kat demans riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (7). Demansın ortaya çıkması ile hipotansiyon görülmesi ve kognitif düşüş birliktelik göstermektedir. Ortostatik hipotansiyon ve karotis sinus duyarlılığı sendromu gibi aralıklı hipotansiyon atakları demans sürecinde sıklıkla görülmektedir (188). Demanslılarda ortostatik hipotansiyon %40-60 oranında görülürken kontrol grunda %4-33 görülmektedir. HKB olanlarda ise bu değerler kontrol grubu ile demansı olanların arasındaki değerlerde saptanmıştır. Özet olarak kronik ve epizodik hipotansiyon serebral kanlanmayı azalttığı için kognitif azalmayı arttırabilmektedir (85-88).

Son veriler, AH'nın erken döneminde serebral hipoperfüzyon olduğunu ve nörodejeneratif sürecin tetiklenmesinde rolü olduğunu desteklemektedir. Hayvan çalışmalarında bilateral karotid arter oklüzyonu sonucu oluşturulan geçici serebral hipoperfüzyon sonucu sinaptik plastisitede azalma ve kognitif disfonksiyonda ilerleme olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kalıcı karotid arter oklüzyonu sonrası beyinde β -amiloid miktarının arttığı görülmüştür (94). Başka bir çalışmada da 3 yıllık izlemde HKB olanlarda posterior singulat korteksteki hipoperfüzyonun demansa ilerlemesi için prediktif olabileceği belirtilmiştir (95). Demans sürecinde oluşan ortostatik hipotansiyon sonucu serebral perfüzyon azalmakta ve kognitif fonksiyonlardaki azalma progressif olarak devam etmektedir. İleride bu ilişki net olarak ortaya konulabilirse nörodejeneratif süreçte buna yönelik verilebilecek ilaçlar hastalığın progresyonunu engelleyebilir.

Sonuç olarak gerek patofizyolojisinde gerekse oluşumu sonrasında ciddi problemlere yol açması nedeniyle otonom disfonksiyonun AH olanlarda olabildiğince erken dönemde gösterilmesi önem arz etmektedir.

Otonomik disfonksiyonunu göstermede kullanılan invaziv ve noninvaziv birçok test olmasına rağmen, olası komplikasyonlar ve uyum

nedeniyle yaşlı bireylerde uygulanacak testlerin seçimi iyi yapılmalıdır. Valsalva manevrası, baroreflaks duyarlılığı, pressör ilaçların infüzyonu, karotis sinüs masajı gibi invaziv testlerin yapıldığı hastalarda ventriküler fibrilasyon ve asistol gelişme riski mevcut olduğundan riskli olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Bunlardan özellikle daha önce kardiyovasküler problemleri olan hastalarda otonom disfonksiyonunu gösteren ve 24 saatlik holter elektrokardiografi bilgilerine dayanan KHT, KHD ve QT dinamisitesi önemli tanı yöntemleridir (13, 14, 117, 118).

Bizde otonom disfonksiyonu değerlendirmek için daha az hasta uyumu gerektiren ve komplikasyonu olmayan bu üç parametreyi AH'ı olanlarda değerlendirdik. Çalışmada otonom disfonksiyona neden olabilecek ilaç kullanan ve komorbiditeleri olanlar dışlanmıştır. Aynı zamanda AH ve kontrol grubu arasında KHD, KHT ve QT dinamisitesi parametlerinin hepsi karşılaştırılmıştır. Bu yüzden çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Baroreflaks duyarlılığı (karotid sinüs duyarlılığı) arteria karotis komminis bifurkasyonunun üzerinde yer alan karotid baroreseptörlerine basınç uygulanması sonrasında hipotansiyonla beraber bradikardi cevabının olması ya da bayılma olayının meydana gelmesidir. Baroreflaks duyarlılığı olan bireylerde bu uyarı sinüs arrestine/AV bloğa veya vazodilatasyona neden olmaktadır. Düşmeler ile baroreseptör duyarlılığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Acile sebebi bilinmeyen düşme nedeniyle başvuran hastalarda yapılmış bir çalışmaya göre baroreseptör duyarlılığı sıklığı %18 oranlarında saptanmış olup, 80 yaşında bu oran %31-40,4 düzeylerine ulaşmaktadır. Daha önce Hacettepe Tıp Fakültesi Geriatri polikliniğinde yapılan bir çalışmaya göre düşme öyküsü olanlarda baroreflaks duyarlılığı oranı %9,09 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada düşme öyküsü olanlarda TB kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuşken, TE daha düşük olarak bulunmuştur. (sırasıyla $p=0,031$, $p<0,001$) (189). Kerr ve ark. yaptığı başka bir çalışmada 80 asemptomatik geriatric hastanın %35'inde karotid sinüs duyarlılığı olduğu saptanmış. Tekrarlayan düşmeleri olup baroreflaks

duyarlılığının olduğu hastalara pacemaker takılması durumunda düşmelerin belirgin olarak azaldığı farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır (190-192).

Sonuç olarak asemptomatik geriatric hastalarda ve farklı hasta grupları ile yapılan çalışmalarda barorefleks duyarlılığını göstermede etkin olduğu saptanmış olan KHT'na, AH olanlarda ilk defa olarak bizim çalışmamızda bakılmıştır. Yapılan farklı çalışmalarda da kalp hızı türbülans parametreleri ile barorefleks duyarlılığı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında yüksek korelasyon olduğu saptanmıştır (162) Dahası çok sayıda çalışma akut koroner sendrom sonrası uzun vadede ani kardiyak ölüm ve mortaliteyi öngörmeye etkinliğini kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda AH ve kontrol gruplarında kalp hızı türbülans parametreleri karşılaştırılmış ve AH olanlarda türbülans başlangıcı (-0,69, (-3,63-3) vs -1,97, (-3,62-2,63), $p=0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek, türbülans eğimi (5,20, (0,50-15,20) vs 10,10, (1,50-16,70), $p=0,023$) daha düşük olarak bulunmuştur. Aynı zamanda MMSE ile türbülans başlangıcı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=-0,427$ $p=0,002$). Ayrıca çalışmamızda AH'nin hem türbülans başlangıcına hemde türbülans eğimine bağımsız etki eden bir parametre olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar KHT'nin barorefleks duyarlılığının bir göstergesi olduğu ve bununda normal yaşlılardakine nazaran AH olanlarda düşme oranının neden daha yüksek olduğunu açıklayabilir.

Çalışmamızda Alzheimer hastaları ve kontrol grupları arasında zaman alanı ilişkili (time domain) ve frekans alanı ilişkili (frequency domain) kalp hızı değişkenleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada da fark saptanamamış olan çalışmalar mevcuttur.

Bunlardan Toledo ve arkadaşlarının 2008 yılında 22 AH ve 24 kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada zaman ilişkili ve frekans ilişkili kalp hızı değişkenleri arasında da fark saptanmamıştır. AH'da hafif bir kardiyak otonomik disfonksiyon olduğunu belirtmişlerdir. Supin pozisyonunda, sempatik ve parasempatik etkiler değerlendirildiğinde genel kardiyak modulasyonda değişim olmadığını ve daha yaşlı olanlarda KHD de azalma

beklenmesine rağmen fark saptanmadığını belirtmişlerdir. Çalışmaya alınanlar ayağa kalktığına AH'da parasempatik aktivite azalmakta ve sempatik aktivite ise relatif olarak artmaktadır bunu da testlerde RMMSD ve yüksek frekans kuvvetinde azalma ile görülebileceği böylece sempatovagal dengenin korunduğu belirtilmiştir (193).

Yine Toledo ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ayağa kalkmış hastalarda kardiyak parasempatik indekslerden pNN50(%) ($r=0,43$, $p=0,04$) ve RMSSD ($r=0,47$, $p=0,03$) ile kognitif fonksiyonları değerlendiren CAMCOG ölçeği (Yaşlılarda mental hastalıklar için Cambridge değerlendirme ölçeği) ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptanmış. Frekans ilişkili KHD parametreleri ile kognitif testler değerlendirildiğinde ise CAMCOG hem supin pozisyonda hemde ayakta iken HF ile anlamlı ve pozitif yönde ($r=0,47$, $p=0,03$), supin pozisyonda MMSE ile LF, HF her biri ile anlamlı ve negatif yönde korele saptanmıştır ($r=-0,39$, $p=0,07$). Bu parametreler ışığında kognitif fonksiyonlarda azalmanın daha az parasempatik modülasyon ve daha fazla sempatik aktivite artması ile ilişkili olduğu ve AH seyrinde kardiyak sempatovagal modülasyonun ve kognitif defisitinin beraber etkilenebileceği yorumunu yapmışlardır (194). Bizim çalışmamızda da türbülans başlangıcı ile MMSE arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=-0,427$, $p=0,002$).

2005 yılında Allan ve arkadaşlarının yaptığı 14 AH, 20 VaD hasta ve 80 kontrolün alındığı kısa interval KHD parametrelerinden bazılarında (ortalama R-R, 5 dakikalık total güç, VLF, LF, HF bantları ve LF/HF oranı) bakılan bir çalışmada gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. Çalışma sonunda ise KHD kullanıldığında AH veya VaD hastalarda otonomik disfonksiyon açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Ancak kısa interval KHD nin tek başına otonomik modülasyonu saptamada yetersiz olduğu çalışmanın limitasyonu olarak belirtilmiştir (116).

Fotiou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise azalmış kolinerjik aktivite ve parasempatik aktivitenin göstergesi olan pupil refleksinin AH'ında anormal olduğu gösterilmiştir (195).

Collins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HKB olan hastalarla kognitif fonksiyonları normal olan hastalara göre otonomik disfonksiyon sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada otonomik disfonksiyon yatakbaşı kardiyovaskuler refleks değerlendirilmesi ve KHD ile bakılmıştır. HKB olan hastaların %40'dan fazlasında otonomik disfonksiyon saptanmıştır ve bu disfonksiyonlar Ewing sınıflamasına göre ciddi düzeyde bozukluk olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastalarda saptanan asıl problem özellikle kardiyovaskuler reflekslere kalp hızı yanıtında defisit ve yüksek frekanslı KHD'de azalma ile karakterize olan parasempatik bozukluktur. Sistolik kan basıncının azalması ve buna bağlı düşme ile karakterize olabilen sempatik disfonksiyon HKB olan hastalarda daha az görülmüştür. Yatak başı yapılan üç kardiyovaskuler refleks testinin ikisinde HKB olan hastalarda anlamlı olarak kalp hızı yanıtında azalma saptanmıştır. KHD'liği yüksek frekanslı parametreler ile değerlendirildiğinde parasempatik modülasyonun azaldığı saptanmıştır. Dahası ileri derecede parasempatik ve otonomik nöropatisi olanların daha ciddi nörofizyolojik defisitlerinin olduğu görülmüştür. Genel olarak HKB olan hastaların kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla otonomik disfonksiyonlarının olduğu saptanmıştır (196, 197). HKB olanlarda da otonomik bozukluğun olması nörodejenerasyonun otonomik tutulumunun özellikle kardiyovagal olduğunu desteklemektedir (197). Bizim çalışmamızda HKB olan hastalar alınmamıştır ama HKB olan hastalarda bile bu gibi otonomik disfonksiyonların görülmesi AH olanlarda bu sürecin daha aşikar olabileceği fikrini desteklemektedir.

Sonuç olarak literatürde AH'ında otonomik disfonksiyonu göstermesi bakımından baroreseptör duyarlılığının göstergesi olan KHT ilk defa bizim çalışmamızda ele alınmıştır. KHT'nin iki komponenti olan türbülans başlangıcı ve türbülans eğimine bakılmış ve AH olanlarda türbülans başlangıcının daha yüksek ($p=0,001$), türbülans eğiminin daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Bu bulgular literatürde AH'ının oluşumunda ve progresyonunda önemli bir yeri olduğu gösterilen otonom disfonksiyon ve buna ilişkin sağlık problemlerinin varlığını kuvvetli bir şekilde desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AH ağır bellek bozukluğu ile beraber dil, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, edinilmiş entelektüel becerilerde progresif bir kayıp ile kendini gösteren ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nın nörodejeneratif sürecinde görülen en temel problem aynı zamanda tedavi stratejisinde oluşturan kolinerjik defisittir. Bu nedenle kolinerjik defisite bağlı olarak otonom disfonksiyonu gelişebilmektedir. Nitekim AH'ında düşmelere ve disritmilere daha sık rastlanması bu fikri desteklemektedir. Düşme ve kardiyak ritm problemleri yaşlı popülasyonda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle AH'ında otonom disfonksiyonun saptanması son derece önem arz etmektedir. Bu amaçla planlanmış olan bu çalışmada otonom disfonksiyonun bir göstergesi olduğu başka hasta gruplarında gösterilen KHD, KHT, QT dinamisitesi parametrelerine bakıldı.

Çalışmaya otonom disfonksiyona sebep olabilecek komorbiditelerden ve ilaç kullanımı olmayan 33 AH olan ve 31 kontrol hastası alındı.

Daha önce birçok çalışmada gösterildiği gibi AH olanların yaşı daha ileri, günlük ve enstrümental günlük aktivitelerinde daha bağımlı ve beslenme puanları daha düşüktü.

Yaşlılarda sık görülen ve düşmelere neden olabilen barorefleks duyarlılığını gösteren KHT parametreleri AH olanlarda anlamlı derecede farklı düzeyde idi. AH olanlarda türbülans başlangıcı (-0,69, (-3,63-3) vs -1,97, (-3,62-2,63), $p=0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek, türbülans eğimi (5,20, (0,50-15,20) vs 10,10, (1,50-16,70), $p=0,023$) daha düşük olarak bulundu.

Ünivariate analizde anlamlı olan parametrelerin kalp hızı türbülans başlangıcına ve türbülans eğimine etkileri lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; kalp hızı türbülans için AH'nın ($\beta:0,979$, %95CI:0,120-1,838, $p=0,026$), türbülans eğimi için ise HT ($\beta:3,247$, %95CI:0,612-5,882, $p=0,017$) ve AH'nın ($\beta:-3,931$, %95 CI:-6,333- -1,529, $p=0,002$) bağımsız etki eden parametreler olduğu saptanmıştır.

AH olanlar ile kontrol grubu arasında KHD ve QT dinamisitesi parametreleri arasında fark saptanamadı.

Aynı zamanda MMSE skorları ile türbülans başlangıcı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r=-0,427$ $p=0,002$).

Özet olarak bu çalışmayı daha önceki çalışmalardan üstün kılan iyi dizayn edilmiş olması ve bu hasta grubunda bakılmamış olan parametrelerin değerlendirilmiş olmasıdır. Nitekim kolinerjik defisit ile ilişkili olabileceği düşünülen ve yaşlılarda senkop ve düşmelere neden olabilen barorefleks duyarlılığının göstergesi olan KHT parametreleri Alzheimer hastalarında anlamlı olarak farklı saptandı. Bu sonuç AH'ında otonom disfonksiyonun varlığını desteklemektedir.

Bu sonuçlar AH'ında olası mevcut otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinin mortalite ve morbidite nedenlerini önlemek açısından son derece önemli olduğunu göstermektedir.

Aynı şekilde otonomik disfonksiyonun tespiti sonrası semptomatik ortostatik hipotansiyon, otonomik semptomlar ve depresyon tedavisinin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin cesaretlendirilmesinin demanslı hastalarda düşme ve aritmi sıklığını azaltmada etkili bir strateji olacağını göstermektedir.

AH'nın prelinik safhasında başlayan kolinerjik defisitinin nörodejenerasyonun oluşumunda ve progresyonunda rol aldığı göz önünde bulundurulduğunda bu konunun gelecekte erken tanı ve tedavide önemli bir stratejik hedef olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olmasının istatistiksel olarak anlamlı saptanamayan sonuçlarda etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha kapsamlı ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu ama çalışmamızın da ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR;

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
2. Gürvit İ.H. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı Ve Alzheimer Dışı Demanslar <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm> Son güncelleştirme Tarihi: 12.5.2010.
3. Arıoğul S. Geriatri ve Gerontoloji. Arıoğul S. Alzheimer Hastalığı. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel. 2006: 969-982.
4. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2135-9.
5. Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging.* 2005;26(3):335-40.
6. 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(12):1667-72.
7. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2003;60(2):223-8.
8. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):671-7.
9. Perry EK, Smith CJ, Court JA, Perry RH. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1990;2(3):149-58.
10. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One.* 2009;4(5):e5521.
11. Shaw FE. Prevention of falls in older people with dementia. *J Neural Transm.* 2007;114(10):1259-64.
12. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
13. Zareba W, Moss AJ. Noninvasive risk stratification in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction and methodology of the MADIT II noninvasive electrocardiology substudy. *J Electrocardiol.* 2003;36 Suppl:101-8.
14. Zareba W, Bayes de Luna A. QT dynamics and variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(2):256-62.
15. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Tong M, Yasui K, Takeuchi H, et al. Prognostic significance of circadian variability of RR and QT intervals and QT dynamicity in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm.* 2007;4(8):999-1005.

16. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9064):1546-9.
17. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;318(7184):633-8.
18. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(7):561-72.
19. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(1):56-67.
20. Jellinger KA. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol*. 1996;91(2):219-20.
21. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003;60(8):1119-22.
22. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(1):67-76.
23. Mitchell SL, Black BS, Ersek M, Hanson LC, Miller SC, Sachs GA, et al. Advanced Dementia: State of the Art and Priorities for the Next Decade. *Ann Intern Med*. 2012;156(1_Part_1):45-51.
24. van Duijn CM. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(5):478-88.
25. Ariogul S, Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, ES. C. 'Dementia in the geriatric population,'. 20 th International Conference of Alzheimer Disease International, Kyoto; 2004:PP-3-5-1, 320.
26. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):515-9.
27. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809-15.
28. Van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Genet Epidemiol*. 1994;11(6):539-51.
29. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1930-4.
30. Hofman A, Schulte W, Tanja TA, van Duijn CM, Haaxma R, Lameris AJ, et al. History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(12):1589-92.
31. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1997;20(4):154-9.
32. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2000;47(3):183-99.

33. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MM. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2007;69(10):998-1005.
34. Rusanen M, Rovio S, Ngandu T, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, et al. Midlife smoking, apolipoprotein E and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based cardiovascular risk factors, aging and dementia study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):277-84.
35. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):333-9.
36. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CC. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):153-60.
37. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-51.
38. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.
39. Schupf N, Kapell D, Lee JH, Ottman R, Mayeux R. Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome. *Lancet*. 1994;344(8919):353-6.
40. Arioğul S. Geriatri ve Gerontoloji. Cankurtaran M, Arioğul S. Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel. 2006: 953-968.
41. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
42. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*. 1998;51(1 Suppl 1):S2-17; discussion S65-7.
43. Alonso AC, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med*. 1996;2(7):783-7.
44. Eikelenboom P, Veerhuis R. The importance of inflammatory mechanisms for the development of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 1999;34(3):453-61.
45. Pike CJ, Cummings BJ, Cotman CW. beta-Amyloid induces neuritic dystrophy in vitro: similarities with Alzheimer pathology. *Neuroreport*. 1992;3(9):769-72.
46. Kalaria RN. Microglia and Alzheimer's disease. *Curr Opin Hematol*. 1999;6(1):15-24.
47. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med*. 2001;7(12):548-54.

48. Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol.* 2000;130(2-3):184-208.
49. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(9):677-85.
50. Maltsev AV, Bystriyakov S, Galzitskaya OV. The role of β -amyloid peptide in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):440-52.
51. Supnet C, Bezprozvanny I. Presenilins function in ER calcium leak and Alzheimer's disease pathogenesis. *Cell Calcium.* 2011;50(3):303-9.
52. Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. *Mt Sinai J Med.* 2003;70(1):45-53.
53. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;41(1):31-9.
54. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am.* 2004;39(3):545-59.
55. Marquis S, Moore MM, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye JA, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol.* 2002;59(4):601-6.
56. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2855-62.
57. Pinsky LE, Burke W, Bird TD. Why should primary care physicians know about the genetics of dementia? *West J Med.* 2001;175(6):412-6.
58. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet.* 2000;356(9230):628-34.
59. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
60. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
61. Lussier D, Bruneau MA, Villalpando JM. Management of end-stage dementia. *Prim Care.* 2011;38(2):247-64, viii.
62. Ouldred E, Bryant C. Dementia care. Part 3: end-of-life care for people with advanced dementia. *Br J Nurs.* 2008;17(5):308-14.
63. Farlow MR, Evans RM. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology.* 1998;51(1 Suppl 1):S36-44; discussion S65-7.
64. Ariogul S. Geriatri ve Gerontoloji. Ülger Z, Ariogul S. Kolinesteraz İnhibitörleri ve Memantin. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel. 2006: 991-996.
65. Sirviö J. Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology.* 1999;45 Suppl 1:3-14.

66. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia*. 1996;7(6):293-303.
67. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000;54(12):2269-76.
68. Hake AM, Farlow MR. New concepts in the drug therapy of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(12):1975-83.
69. Hake AM. Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer disease. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(7):608-9, 13-4, 16.
70. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
71. Carrasco MM, Agüera L, Gil P, Moríñigo A, Leon T. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(4):333-40.
72. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(5):813-24.
73. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):889-98.
74. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res*. 2000;2(2-3):85-97.
75. Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(1):60-4.
76. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(5):459-64.
77. Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M, Group ftMM-M-AS. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2007;254(3):351-8.
78. Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Subcell Biochem*. 2005;38:65-78.
79. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD003120.
80. Conn D, Thorpe L. Assessment of behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Can J Neurol Sci*. 2007;34 Suppl 1:S67-71.

81. Masand PS, Narasimhan M. Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2006;1(1):47-56.
82. Mazziucco S, Cipriani A, Barbui C, Monaco S. Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: a systematic review. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(8):776-83.
83. Kales HC. New use of antipsychotic drugs in elderly people with dementia may increase the mortality risk. *Evid Based Ment Health*. 2008;11(2):54.
84. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(1):71-9.
85. Passant U, Warkentin S, Gustafson L. Orthostatic hypotension and low blood pressure in organic dementia: a study of prevalence and related clinical characteristics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(3):395-403.
86. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1491-6.
87. Kenny RA, Kalaria R, Ballard C. Neurocardiovascular instability in cognitive impairment and dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;977:183-95.
88. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, Nore S, Ballard C, Tysnes OB, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):307-13.
89. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Halil M, Ulger Z, Yavuz BB, et al. Alzheimer's disease is associated with a low prevalence of hypertension. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):6-10.
90. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist*. 1997;37(2):150-6.
91. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. 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(3):149-55.
92. Borroni B, Volpi R, Martini G, Del Bono R, Archetti S, Colciaghi F, et al. Peripheral blood abnormalities in Alzheimer disease: evidence for early endothelial dysfunction. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(3):150-5.
93. Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology*. 1998;51(6):1760-2.
94. Liu H, Xing A, Wang X, Liu G, Li L. Regulation of β -amyloid level in the brain of rats with cerebrovascular hypoperfusion. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):826.e31-42.
95. Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V, et al. Combined ^{99m}Tc -ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):24-31.
96. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989;25(4):317-24.
97. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(9):973-6.

98. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, et al. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing*. 1996;25(3):201-5.
99. Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Andersen J, Olsen C, Kragh-Sørensen P. Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(2):82-7.
100. Nielsen H, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Age-associated memory impairment--pathological memory decline or normal aging? *Scand J Psychol*. 1998;39(1):33-7.
101. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75 to 95. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(6):M322-8.
102. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(7):775-82.
103. Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, Mackinnon AJ, Scott R, Korten AE. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med*. 1995;25(1):105-20.
104. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(6):712-28.
105. Rocchi A, Orsucci D, Tognoni G, Ceravolo R, Siciliano G. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(3):224-37.
106. Kim HA, Miller AA, Drummond GR, Thrift AG, Arumugam TV, Phan TG, et al. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012;385(10):953-9.
107. Kehoe PG, Passmore PA. The renin-angiotensin system and antihypertensive drugs in Alzheimer's disease: current standing of the angiotensin hypothesis? *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2:S251-68.
108. Hommet C, Mondon K, Constans T, Beaufile E, Desmidt T, Camus V, et al. Review of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease: relation between white matter hyperintensities and microbleeds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):367-78.
109. Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the prevention of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2(2):119-32.
110. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;16(3):271-8; discussion 8-84.
111. Westerhaus MJ, Loewy AD. Central representation of the sympathetic nervous system in the cerebral cortex. *Brain Res*. 2001;903(1-2):117-27.
112. Rüb U, Del Tredici K, Schultz C, Thal DR, Braak E, Braak H. The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Acta Neuropathol*. 2001;101(6):555-64.
113. Algotsson A, Viitanen M, Winblad B, Solders G. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(1):14-8.

114. Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP, Tisei P, Calcagnini G, Lino S, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12(4):356-61.
115. Wang SJ, Liao KK, Fuh JL, Lin KN, Wu ZA, Liu CY, et al. Cardiovascular autonomic functions in Alzheimer's disease. *Age Ageing.* 1994;23(5):400-4.
116. Allan LM, Kerr SR, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT, et al. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19(2-3):140-4.
117. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999;353(9162):1390-6.
118. Zareba W. QT-RR slope: dynamics of repolarization in the risk stratification. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(3):234-5.
119. Stein PK. Inferring vagal tone from heart rate variability. *Psychosom Med.* 1994;56(6):577-8.
120. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J.* 1994;127(5):1376-81.
121. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1991;68(6):626-30.
122. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol.* 1988;14:419-22.
123. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin.* 1992;10(3):487-98.
124. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59(2):178-93.
125. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-92.
126. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81(2):537-47.
127. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1986;33(9):900-4.
128. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):821-2.
129. 1. Irisawa H, Giles WR. Sinus and atrioventricular node cells: cellular electrophysiology. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1990:95-102.

130. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J*. 1984;52(4):396-402.
131. Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991;68(17):1668-76.
132. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):906-12.
133. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1539-46.
134. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978;2(2):52-3.
135. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantala A, Ikäheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation*. 1994;90(1):121-6.
136. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;60(16):1239-45.
137. Angelone A, Coulter NA. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Frequency Dependent Phenomenon. *J Appl Physiol*. 1964;19:479-82.
138. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation*. 1996;93(7):1388-95.
139. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(3):687-97.
140. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):729-36.
141. Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993;125(1):204-15.
142. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J*. 1991;65(1):14-9.
143. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-62.
144. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83.

145. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(10):899-908.
146. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996;94(11):2850-5.
147. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol.* 1997;145(8):696-706.
148. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002;84(1):1-14.
149. Kao T, Hsiao HC, Chiu HW, Kong CW. The relationship of late potentials to assessment of heart rate variability in post-infarction patients. *Int J Cardiol.* 2000;74(2-3):207-14.
150. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation.* 1998;98(15):1510-6.
151. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med.* 1991;79(290):495-502.
152. Richardson DA, Bexton RS, Shaw FE, Kenny RA. Prevalence of cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in patients 50 years or over presenting to the accident and emergency department with "unexplained" or "recurrent" falls. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(3 Pt 2):820-3.
153. Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med.* 1989;320(16):1055-9.
154. Cummings SR, Nevitt MC, Kidd S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(7):613-6.
155. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med.* 1993;95(2):203-8.
156. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(5):427-31.
157. Guzik P, Schmidt G. A phenomenon of heart-rate turbulence, its evaluation, and prognostic value. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):256-61.
158. Bauer D, Mundy G, Jamal S, Black D, Cauley J, Ensrud K, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *JAMA.* 2002;287(2):146-52.
159. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and

- Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1353-65.
160. Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review. *Heart Rhythm*. 2004;1(6):732-8.
 161. Bauer A, Zürn CS, Schmidt G. Heart rate turbulence to guide treatment for prevention of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(6):531-8.
 162. Wessel N, Malberg H. Heart rate turbulence: an independant risk factor? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(12):1388.
 163. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1374-450.
 164. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24(1):13-5.
 165. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol*. 2002;89(2):184-90.
 166. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
 167. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001;103(16):2072-7.
 168. Işık M. Son 1 Yıl İçinde Düşme Öyküsü Olan Geriatrik Olguların Barorefleks Sensitivitesinin Holter Elektrokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi; Ankara 2007.
 169. Lande G, Funck-Brentano C, Ghadanfar M, Escande D. Steady-state versus non-steady-state QT-RR relationships in 24-hour Holter recordings. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(3):293-302.
 170. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, Pinoteau J, Deseo T, Coumel P. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. *J Electrocardiol*. 1999;32(1):33-43.
 171. Aytemir K, Özer N, Sade E, Aksöyek S, Kes S, Oto A. QT interval dynamicity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999; 20: 339.
 172. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J*. 1997;18(6):1000-6.
 173. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
 174. Stähelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:123-30.

175. Idiaquez J, Roman GC. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. *J Neurol Sci.* 2011;305(1-2):22-7.
176. De Pedis G, Hedner K, Johansson BW, Steen B. Cardiac arrhythmia in geriatric patients with organic dementia. *Compr Gerontol A.* 1987;1(3):115-7.
177. Grinberg LT, Rüb U, Ferretti RE, Nitrini R, Farfel JM, Polichiso L, et al. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(4):406-16.
178. Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl DP, Lantz M, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA.* 1999;281(15):1401-6.
179. Grothe M, Zaborszky L, Atienza M, Gil-Neciga E, Rodriguez-Romero R, Teipel SJ, et al. Reduction of basal forebrain cholinergic system parallels cognitive impairment in patients at high risk of developing Alzheimer's disease. *Cereb Cortex.* 2010;20(7):1685-95.
180. Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Grothe M, Cantero JL, Reiser MF, et al. The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an in vivo MRI and DTI study. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(9):1349-62.
181. Gilmor ML, Erickson JD, Varoqui H, Hersh LB, Bennett DA, Cochran EJ, et al. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 1999;411(4):693-704.
182. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2005;19(6):493-9.
183. Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(4):193-201.
184. Dlugaj M, Gerwig M, Wege N, Siegrist J, Mann K, Bröcker-Preuss M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein are associated with mild cognitive impairment and its subtypes: results of a population-based case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):503-14.
185. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2009;5(5):398-405.
186. Saresella M, Calabrese E, Marventano I, Piancone F, Gatti A, Calvo MG, et al. PD1 negative and PD1 positive CD4+ T regulatory cells in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(3):927-38.
187. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, et al. The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(3):M130-6.
188. Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS, et al. 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(2):106-11.

189. Isik M , Cankurtaran M. Yavuz BB , Deniz A, Halil M, Ulger Z, Aytemir K, Arioğul S. Blunted baroreflex sensitivity: An underestimated cause of falls in the elderly? *European Geriatric Medicine*, 2012;3(1): 9-13. .
190. Morley CA, Perrins EJ, Grant P, Chan SL, McBrien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J*. 1982;47(5):411-8.
191. Bexton RS, Davies A, Kenny RA. The rate-drop response in carotid sinus syndrome: the Newcastle experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(3 Pt 2):840.
192. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;69(12):1039-43.
193. de Vilhena Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2008;8(2):109-18.
194. Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res*. 2010;20(1):11-7.
195. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol*. 2009;73(2):143-9.
196. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
197. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012;33(10):2324-33.

EK-1: MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ

ORYANTASYON

İçinde bulunduğumuz yıl	_____	(1)
mevsim	_____	(1)
ay	_____	(1)
gün	_____	(1)
tarikh	_____	(1)
Şu anda bulunduğunuz yerin adı	_____	(1)
Kaçıncı kattayız	_____	(1)
Bulduğumuz şehrin adı	_____	(1)
ülkenin adı	_____	(1)
Cumhurbaşkanımızın adı	_____	(1)

HAFIZA (KAYIT ETME)

Şu kelimeleri tekrarlayın: Elma, masa, bayrak
Hatılamasını isteyin.

Hemen hatırlama _____ (111)

Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın:

Kaç tekrarda öğrendi?(Skor yok) _____

DİKKAT ve HESAPLAMA

100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 65
Doğru cevaplar _____ (11111)

VEYA

'DÜNYA' kelimesini hecele _____

Şimdi geriden başlayarak hecele _____ (11111)

Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır

HATIRLAMA

Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla _____ (111)

LİSAN

Gösterilen cisimlerin adları KALEM _____ (1)

SAAT _____ (1)

Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste:

"Sen gidersen, ben de giderim" _____ (1)

MOTOR FONKSİYON ve ALGILAMA

Verilen direktifleri izleme

Kağıdı sağ elinle al _____ (1)

İkiye katla _____ (1)

Masaya koy _____ (1)

Alttağı cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste, **eğitimsiz ise testi yapan okur hasta söyleneni yapar**

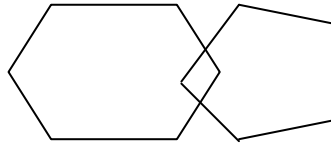
GÖZLERİNİ KAPA _____ (1)

söyler

Alttağı bölüme bir cümle yazmasını iste, **eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle**

_____ (1)

Alttağı şekli kopye etmesini iste, **eğitimsiz ise içiçe iki kare şekli çizdirilir**



_____ (1)

Toplam Puan ____ / 30

EK-2: KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME SKALASI (CDR)

	(0) Kognitif Yeterlilik	(0.5) Hafif Kognitif Bozukluk	(1) Hafif Demans	(2) Orta Demans	(3) Şiddetli Demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Günlük problemleri çözer, işle ilgili ce mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyec ek kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terkedilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmey e gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans.

EK-3: GLOBAL DETORİASYON SKALASI

Evre	Klinik bulgular	Tanı
1	Bellek azalmasına ilişkin bir subjektif yakınma yok Klinik görüşmede fark edilen bir bellek azalması yok	Sağlıklı birey
2	Bellek azalmasına ilişkin subjektif yakınmalar, en sık olarak aşağıdaki alanlarda: -bilinen nesnelere nereye konduğunun unutulması -daha önce iyi bildiği isimleri unutması Klinik görüşmede bellek azalmasına ilişkin objektif kanıt yok. İş hayatı, sosyal ortamlarda objektif azalma yok. Semptomlarla ilgili endişe var.	Normal yaşlanma
3	Erken hafif kognitif bozulmalar Aşağıdaki alanların birden fazlasındaki belirtiler: -iş arkadaşlarının göreceli olarak zayıf performansından haberdar olmaları -sözcük ve ad bulma azalmasının hasta yakınları için belirgin hale gelmesi -bir bölüm ya da kitap okuyup, göreceli olarak daha az kısmını anımsaması -yeni tanıştırıldığı kişilerin adlarını hatırlama yeteneğinin azalması -değerli bir eşyasını kaybetmesi ya da yanlış yere koyması -klinik test sırasında konsantrasyon azalmasının belirgin olması Yoğun bir görüşme ile elde edilen bellek azalmasına ilişkin objektif kanıtlar İş ve sosyal ortam taleplerinde performansın azalması Yalanlamanın belirgin hale gelmesi Semptomlara hafif-orta şiddette anksiyetenin eşlik etmesi	Hafif kognitif bozukluk
4	Dikkatli klinik görüşmede tesbit edilen bozukluklar Bozukluk aşağıdaki alanlarda kendini gösterir: -güncel ve -seri olarak yapılan çıkarma işlemlerinde konsantrasyon azalması -seyahat etme, hesap tutma gibi konularda becerilerin azalması Aşağıdaki alanlarda sıklıkla azalma yoktur: -zaman ve yer oryantasyonu -bilinen kişilerin ve yüzlerin tanınması -bilinen yerlere seyahat etme becerisi Karmaşık görevlerin yerine getirilememesi -yalanlama, baskın savunma mekanizmasıdır -duygulanım küntleşmesi ve güç durumlardan uzak durma ortaya çıkar	Hafif Alzheimer Hastalığı

Evre	Klinik bulgular	Tanı
5	<p>Hasta yardım olmaksızın yaşamını sürdürmez</p> <p>Görüşme sırasında yaşantısı ile ilgili önemli bir yönü anımsayamamaktadır:</p> <ul style="list-style-type: none"> -yıllardır aynı olan adresleri, telefon numaralarını -yakın aile bireylerinin (torunlar gibi) adlarını -mezun oldukları lise ya da kolejini adını <p>Sıklıkla zaman ve yer oryantasyonunda bozukluk</p> <p>Eğitimli bir kişi 40'dan geriye dörder dörder, 20'den geriye ikişer ikişer saymakta güçlük çekebilir.</p> <p>Bu evredeki bireyler kendileri ve diğer insanlar ile ilgili çok sayıda önemli gerçeği anımsarlar.</p> <p>Kendi isimlerini, eşlerinin ve çocuklarının adını bilirler.</p> <p>Tuvalete gitmek, yemek yemek için yardıma gereksinim duymazlar, ancak uygun giysileri seçmekte güçlük çekebilirler.</p>	Orta şiddette Alzheimer Hastalığı
6	<p>Bazen yaşamlarını sürdürmek için tamamen bağımlı oldukları eşlerinin adını unutabilirler.</p> <p>Yaşamlarındaki son döneme ait olaylardan ve deneyimlerden büyük oranda habersizdirler.</p> <p>Çevreleriyle ilgili bazı bilgileri anımsarlar (yıl, mevsim gibi).</p> <p>Geriye ve bazen ileriye doğru saymakta güçlük çekebilirler.</p> <p>Günlük yaşam aktivitelerinde bazı yardımlara gereksinim duyarlar.</p> <ul style="list-style-type: none"> -idrarnı tutamaz hale gelebilirler. -seyahat ederken yardıma gereksinim duyarlar, bazen tanıdık yerlere seyahat edebilirler. İdrara çıkma ritmi genellikle bozulmuştur. Kendi isimlerini hemen hemen her zaman anımsarlar. Çevrelerindeki tanıdık insanları sıklıkla tanıdık olmayanlardan ayırt edebilirler. Aşağıdaki kişilik ve emosyon değişiklikleri meydana gelir: <ul style="list-style-type: none"> -delüzyon (eşlerini yabancı biri sanma, hayali figürlerle ve aynadaki görüntülerle konuşma gibi.) -obsesif semptomlar -anksiyete, ajitasyon, daha önceden var olmayan şiddet içeren davranışlar. -kognitif irade kaybı. (bir amaca karşı duyulan isteğin eyleme dönüştüremeden kaybı) 	Orta şiddetli Alzheimer Hastalığı
7	<p>Tüm sözel yetenekler yitirilir</p> <p>Bu evrenin başlangıcında sözcükler ve deyimler söylenir ancak konuşma çok kısıtlıdır.</p> <p>Daha sonra konuşma tamamen kaybolur, yalnızca anlamsız sesler kalır.</p> <p>İdrar inkontinansı gelişir. Tuvalet ve beslenme konusunda yardıma ihtiyaç duyar.</p> <p>Bu evrenin ilerlemesi ile temel psikomotor beceriler, yürütme yeteneği kaybedilir.</p> <p>Beynin beden üzerindeki etkisi kaybolmuş gibidir.</p> <p>Sıklıkla jeneralize ve kortikal nörolojik belirti ve semptomlar mevcuttur.</p>	Şiddetli Alzheimer Hastalığı

EK-4: HACHINSKI İSKEMİK SKORLAMASI

1. Ani Başlangıç	2
2. Adım adım kötüleşme	1
3. Fluktuasyon gösteren gidiş	2
4. Noktürnal konfüzyon	1
5. Kişiliğın rölatif olarak korunması	1
6. Depresyon	1
7. Somatik yakınmalar	1
8. Emosyonel inkontinans	1
9. Hipertansiyon öyküsü*	1
10. İnme öyküsü	2
11. Aterosklerozun varlığı	1
12. Fokal nörolojik semptomlar	2
13. Fokal nörolojik bulgular	2
Toplam	18

* Hipertansiyon nedeniyle önceden antihipertansif tedavi alıyor olması ya da o sırada kan basıncı 170/110 veya daha yüksek olması anlamındadır.

EK-5: GÜNLÜK TEMEL YAŞAM AKTİVİTELERİ SKALASI

	<u>0=bağımsız</u>	<u>1=kontrollü</u>	<u>2=yardımlı</u>	<u>3=bağımlı</u>
Banyo				
Giyinme				
Yemek yeme				
Tuvalet				
Transfer				
Kişisel hijyen				
Yatakta hareket				
Lokomasyon				
Kontinans				

Toplam Puan :

EK-6 : LAWTON-BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK AKTİVİTE SKALASI

TELEFONU KULLANABİLME	puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	3
Bir kaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	2
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	3
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	2
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	1
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	3
Kullanılacak malzeme sağlarsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	2
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	1
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	3
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	2
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	0
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	3
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	3
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	2
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	3
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlarsa düzenli kullanabilir	1
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	3
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0

EK-7: MİNİ NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME – KISA FORM

MİNİNUTRİSYONEL TEST					
	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>Puan</i>
<i>BMI</i>	<i><19</i>	<i>19-21</i>	<i>21-23</i>	<i>>23</i>	
<i>Kilo Kaybı (Son 3 ayda)</i>	<i>>3 kg</i>	<i>Bilmiyor</i>	<i>1-2 kg</i>	<i>yok</i>	
<i>Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?</i>	<i>Evet</i>		<i>Hayır</i>		
<i>Mobilite</i>	<i>Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı</i>	<i>Ev dışına çıkmıyor</i>	<i>Düzenli olarak dışarı çıkıyor</i>		
<i>Nöropsikolojik problemler</i>	<i>Ciddi demans veya depresyon var</i>	<i>Hafif demans veya depresyon</i>	<i>Problem yok</i>		
<i>Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim prob, çiğneme veya yutma prob)</i>	<i>Ciddi iştah kaybı var</i>	<i>Orta derecede iştah kaybı var</i>	<i>İştah iyi</i>		
<i>Toplam skor</i>					

EK-8: GERİATRİK DEPRESYON SKALASI

YESAVAGE GERİATRİK DEPRESYON SKALASI(KISA FORM)		
Aşağıdaki sorulara,geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.		
1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	Hayır	1puan
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	Evet	1puan
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1puan
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	Evet	1puan
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	Hayır	1puan
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	Evet	1puan
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	Hayır	1puan
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	Evet	1puan
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1puan
10.Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
11.Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	Hayır	1puan
12.Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	Evet	1puan
13.Enerji dolu musunuz?	Hayır	1puan
14.Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
15.Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
TOPLAM		