

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER HASTALIĞINDA
VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ASİYE DUMLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YAHYA KARAMAN

ANKARA

HAZİRAN 2010

İÇİNDEKİLER

SayfaNo:

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez ve Nöropatoloji.....	4
2.1.4. Klinik.....	7
2.1.5. Risk Faktörleri.....	11
2.1.6. Vasküler Risk Faktörleri.....	16
2.1.7. Tanı.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	60

7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZET.....	81
9. SUMMARY.....	82

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alzheimer Hastalığı (AH) dünya nüfusunun yaşlanmasıyla giderek artan sıklıkta tanı konulan ve toplumsal sağlık sorunu haline gelen bir hastalıktır. Kognitif fonksiyonlarda ilerleyici azalma ile karakterize AH, yaşlılarda demans türleri arasında en sık görülenidir (1). Yaşa bağımlı ve geri dönüşümsüz bir hastalık olması nedeniyle özellikle tedavi ve bakım maliyeti ve güçlükleri, yaşam kalitesine ileri dönemlerde hastalığın olumsuz etkileri sebebiyle risk faktörlerinin ortaya konması üzerine çalışmalar son yıllarda artmıştır. Hangi insanların yaşlanmakla AH için daha fazla risk taşıdığının saptanması ve risk taşıyan insanların daha sık değerlendirilmesi, kontrol altına alınabilecek risk faktörlerinin düzeltilmesi ve erken tanıda ısrar edilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır (2). Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, Down sendromu gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra; düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, nörotoksinlere maruziyet, östrojen eksikliği, menapoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri, homosistein yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, Parkinson hastalığı, inme, infeksiyonlar gibi çok sayıda minör risk faktörü tanımlanmaya başlamıştır.

AH tanısı olan hastaların postmortem incelemelerinde vasküler değişikliklerin yüksek oranlarda görülmesi, vasküler demansla (VD) AH birlikteliği, VD’lerde AH patolojik bulgularının sık görülmesi dejeneratif serebral

değişikliklerin etyopatogenezinde vasküler teorileri ve vasküler risk faktörlerini ön plana çıkarmaktadır. AH'da histopatolojik olarak arteriosklerotik değişikliklerin, mikroyenfarktların, mikrovasküler değişikliklerin, amiloid anjiopatinin, diffuz beyaz cevher hasarının sık görülmesinin yanı sıra hipertansiyon (HT), diabet (DM), yüksek kolesterol seviyeleri, Apolipoprotein E ε4 etkileşimi, sigara içimi, alkol kullanımı, kardiyak sorunlar gibi risk faktörlerinin de sık bulunması AH'da vasküler patolojinin direk rol oynadığını ve önemli olduğunu göstermektedir (3,4,5).

Bu çalışma HT, DM, Hiperlipidemi, İskemik kalp hastalığı, Atrial fibrilasyon(AF), obezite, alkol ve sigara kullanımı, ateroskleroz bulgularının varlığı, homosistein ve CRP yüksekliği gibi vasküler risk faktörleri varlığının AH riskini artırabileceği hipotezini incelemek üzere tasarlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

65 yaş üstü hastalarda demansın en sık nedenlerini AH (yaklaşık %60), VD (%15) ve VD-AH birlikteliği (%10) oluşturur. Lewy cisimcikli demans, Pick Hastalığı, Frontotemporal demanslar, normal basınçlı hidrocefali, alkolik demans, enfeksiyon hastalıkları (HIV, sfiliz) gibi diğer hastalıklar demans sebeplerinin %10 kadarını oluşturur. Demans kliniği gözlenen hastaların yaklaşık %5'inde demans tablosu metabolik anormallikler (ör: hipotiroidizm), beslenme bozuklukları (ör:B12 eksikliği) veya depresyon gibi geri dönebilen sebeplere bağlıdır (6).

2.1.1. Tanım

AH merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsi başlangıçlı ve yavaş bir tempoyla neokortikal tutulumunda katılmasıyla diğer kognitif işlevlerin bozulduğu bir demans sendromudur (7).

İlk kez 1906 yılında Alois Alzheimer ilerleyici şuur kaybı, kişilik değişikliği, aldatma hezeyanları, konuşma bozukluğu ve apraksisi bulunan bir vaka tanımlamış ve birkaç yıl sonrasında hastasının otopsisini yaparak, günümüzde hala geçerli olan hastalığın temel patolojik işaretleyicileri olarak nörofibriler yumaklar (NFY) ve nöritik plakları (NP) tarif etmiştir (8) .

AH, hem ailesel hem de sporadik olarak grlmektedir. Ailesel formda kromozom 1, 14 ve 24 üzerinde Aβ metabolizması ile bağıntılı mutasyonlar gösterilmiştir. Ailesel formun tersine sporadik görülen AH çok yaygındır ve vakaların %90-95'ini oluşturmaktadır. Sporadik formun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin kompleks etkileşimi ile birlikte yaşlanma süreciyle ortaya çıkabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Genel populusyonda sporadik AH'da en önemli genetik risk faktörü ApoE ε4 alleli olarak rapor edilmektedir. ApoE ε4 alelinin Aβ birikiminde, fibril ve plak oluşumunda katkısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (9).

Tanımlanmasından günümüze kadar 100 yıl geçmiş olmasına rağmen demansla birlikte NFY ve NP bugün hala AH'ın ana diagnostik triadını

oluşturmaktadır (8). Günümüzde, özellikle ortalama yaşam beklentisinin giderek arttığı gelişmiş ülkelerde, henüz etyolojisinin aydınlatılamamış ve kesin tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle, önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

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

2001 yılında demansın 24 milyondan fazla bireyi etkilediği ve bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanacağı, ortalama yaşam süresinde beklenen artışla beraber 2040 yılında 81 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1).

2.1.3. Patogenez ve Nöropatoloji

Progresif kortikal atrofi AH'nın temel gros anatomik bulgusudur ve frontal, parietal ve temporal loblarda daha belirgin iken, oksipital, primer motor ve sensoriyal bölgeler ise göreceli olarak korunmuştur. Hipokampus atrofisi belirgindir. Ventriküller özellikle temporal hornlar sıklıkla genişlemiştir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri AH'na spesifik değildir (10).

Histolojik olarak ise hücre içerisinde biriken NFY ve extrasellüler yerleşimli NP, granulovakuoler dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal

nukleusu, hipokampus, assosiasyon kortexinde kolinerjik hücre kaybı patoloji bulgularını oluşturur (11).

Hastalığın patofizyolojisini açıklamaya çalışan çok sayıda hipotez olmasına rağmen plak sayıları ile demans şiddeti arasında korelasyon bulunması hastalığın patogenezinde plakların rolüne dikkat çekmiştir. En kabul gören amiloid kaskat hipotezinin temeli artmış ve uzun amiloid β (A β) peptidlerinin oluşumuna dayanmaktadır. A β peptid APP (Amiloid Prekürsör Protein)'in sekretazlarla parçalanması sonucu oluşur. APP birçok hücrede expresse edilen transmembran bölgesi olan bir proteindir. APP'den, α sekretaz veya β sekretaz aracılığıyla birer extrasellüler soluble fragman (α -sAPP ve β -sAPP) ayrıştırılır. Membrana bağlı kalan kısım ise her iki yolaktada γ sekretaz yoluyla transmembran bölgesinden ayrıştırılır ve α sekretaz yolunda zararsız p3 fragmanı oluşurken, β sekretaz yolunda A β polipeptidi oluşur (12,13).

APP'nin β sekretaz ve sonrasında γ sekretaz ile parçalanmasıyla birkaç A β izoformu oluşur, 40 ve 42 aminoasitlik formları en sık oluşanlarıdır (12,13). A β 40 oligomerizasyona daha az eğilimlidir ve A β 42'ye göre daha az nörotoksik olduğu kabul edilir (14). A β 'nin katabolizmasından ise 'insulin degrading enzim(İDE), neprilysin ve endotelin konverting enzim gibi birçok enzim sorumludur (15,16).

A β 'nin toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. A β polipeptidi serbestleştikten sonra kompleks konformasyonel değişikliklere uğrar, küçük soluble fragmanlardan ve oligomerlerden plak oluşturan fibrillere dönüşür. Fibril oluşumunun lokal mikroglia ve astrositleri aktive ettiği, bunlardan salınan

moleküllerin nöronlara toksik etki göstererek nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmektedir (13).

AH'nın diğer nöropatolojik bulgusu olan NFY temel olarak anormal fosforile tau proteinlerinden oluşmaktadır. Tau proteinleri mikrotübüllere bağlanan normal aksonal bir proteindir ve mikrotubullerin bir araya gelmesi ve stabilize olmasında önemli rolü vardır.

A β ve tau proteinleri arasındaki ilişki tam bilinmemektedir. A β birikimini takiben değişen iyonik hemostaz ve oksidatif stresin tau proteininin fosforilasyon düzeyini ayarlayan fosfatazlar ve kinazlar arasındaki dengeyi değiştirdiğine ve böylece hiperfosforilasyona, mikrotübüllerden ayrımına, anormal birikime, polimerizasyonla yumak oluşumuna ve sonuçta sinaptik disfonksiyon ve aksonal kayba yol açtığı düşünülmektedir (17,18).

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

Bazı kanıtlar serebrovasküler ve A β plak patolojisi arasında yakın patojenik mekanizmalar olabileceğini desteklemektedir. Nörovasküler hipotez disfonksiyonel kan damarlarının, besin maddelerinin nöronlara ulaştırılması ve A β 'nın beyinden uzaklaştırılmasında azalma yoluyla kognitif disfonksiyona neden olduğunu öne sürmektedir (19). Bu serebrovasküler değişimler vasküler diferansiasyon geni ME0X2'nin down regülasyonu ile başlatılabilir ve serebral mikrodamarların kaybı, beyinden A β plaklarının uzaklaştırılması ve serebral kan

akımında azalma ile sonuçlanabilir (20,21). Hem insan hemde deneysel çalışmalar iskemi ile beraber serebrovasküler patolojinin, APP ekspresyonunda artışı takiben A β depolanması ile sonuçlandığını göstermiştir (22,23).

Hücre siklusunu düzenleyen proteinlerdeki anormallikler, inflamatuvar mekanizmalar, oksidatif stres ve nöronal enerji metabolizmasında bozulma ile beraber mitokondrial disfonksiyon gibi mekanizmaların her biri hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir ancak nörodejeneratif süreci hangi ölçüde ilerlettikleri belirsizdir.

AH'da altta yatan patolojik sürece sekonder gelişen nöron ve sinaps kaybı çeşitli nörokimyasal değişikliklere neden olur. Korteksin kolinerjik innervasyonunu sağlayan Meynert çekirdeğinde dejenerasyon karakteristiktir. Kolinerjik sinaps kaybı diğer patolojik özellikler gibi bölgesel yatkınlık gösterir, en fazla limbik ve assosiasyon alanları etkilenirken, primer sensoriyal ve motor korteks göreceli olarak korunur. Kolinerjik yetmezlik AH'da kognisyonla en yakın ilişkisi olan nörotransmitter yetmezliğidir. Serotonerjik dorsal raphe çekirdeğinin etkilenmesiyle 5HT'nin salınımı ve geri alınımında ileri düzeyde bozukluk görülür. 5HT'erjik kayıpla depresyon ve saldırgan davranışların korelasyonu bildirilmektedir. Ayrıca dopamin, GABA ve locus cereleusunda etkilenmesiyle noradrenalin düzeylerinde de değişiklikler gelişir (24,25,26).

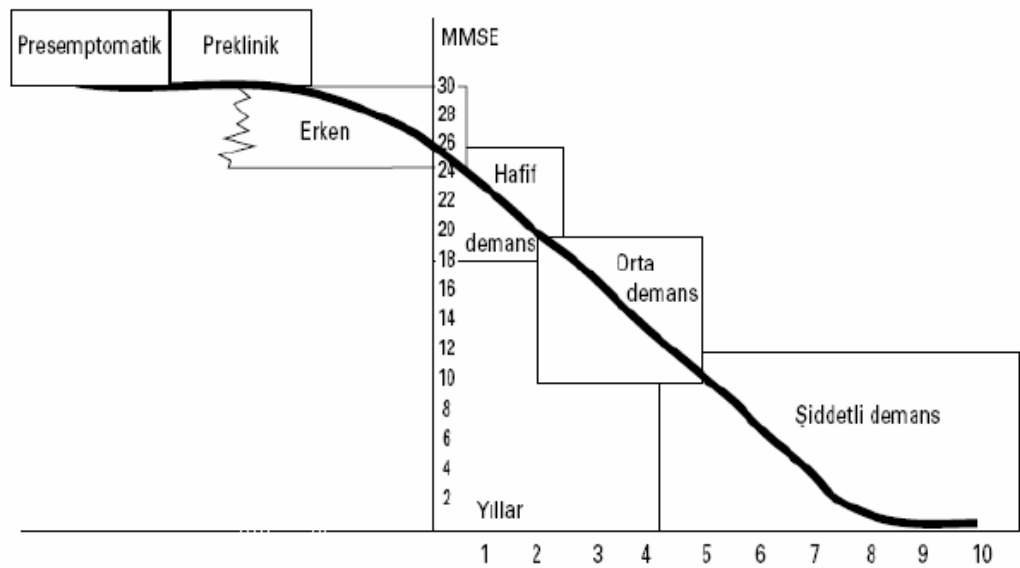
2.1.4. Klinik

AH'de dejeneratif süreç ilk olarak hipokampuslar ve entorinal korteksi tutar. Beynin bu bölgeleri bellek işlevinin alt yapısını oluşturdukları için ilk

bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka multinodal assosiasyon korteklerine doğru yayılır. Arka assosiasyon korteksi, yani temporoparietal kortex, karmaşık görsel-mekansal becerilere, ön prefrontal assosiasyon kortexide karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalar gözlenir. Bugünkü kanıtlar AH'na bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığına işaret etmektedir.

AH klinik olarak:

- 1- Preemptomatik Dönem
- 2- Preklinik Dönem
- 3- Erken 'şüpheli' Alzheimer Hastalığı
- 4- Hafif Alzheimer Hastalığı
- 5- Orta Dönem Alzheimer Hastalığı
- 6- Ağır Dönem Alzheimer Hastalığı , olarak 6 gruba ayrılabilir.



Alzheimer Hastalığı Klinik Evreleri

Preseptomatik evrede, beyinde yavaş ilerleyen bir patolojik süreç vardır. Ancak mental veya davranışsal semptomlar, günlük aktivitelerde bozulma, performanstaki azalma yönünden, duyarlı testler kullanıldığında bile, bir bozukluk yoktur. Böyle bir evrenin varlığı, antemortem değerlendirmede gözlenebilen yada ölçülebilen, herhangi bir klinik kayıp yokken karakteristik AH lezyonlarının gösterildiği bir dizi patoloji serisi ile desteklenmektedir (27).

Preklinik evrede, özellikle hafızada kolaylıkla fark edilemeyen kayıplar kognitif performanstaki testler ile saptanabilir. Unutkanlıkla birlikte karar verme güçlüğü görülebilir. Ancak bu kayıplar günlük aktivitelerde herhangi bir aksama ile ilişkili değildir (28).

Erken Alzheimer evresinde hastalarda Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) skorları normal sınırlarda olmasına rağmen hafif derecede unutkanlık, yeni şeyleri öğrenme ve yeni hafıza oluşturmakta zorluk, konsantrasyon zorluğu, karar verme yeteneğinde bozulma, günlük, sosyal ve mesleki işlerde performans düşüklüğü, ilişkilerde bozulma, anksiyete mevcuttur. Hastalar hafif bellek problemlerinden yakınır ama kognitif fonksiyonlar normal sınırlardadır. Kişilikte hafif değişimler görülebilir. Nöropatolojik hasarın klinikte aşikar demansa neden olabilmesi için bir eşik değeri mevcuttur. Bu kuramsal olarak patolojik olayın beyinde başlamasıyla ilerleyerek fonksiyonel durumu bozması arasındaki zaman çizgisidir. Tanım olarak bu eşik değer hastanın günlük yaşamsal aktivitesini etkileyecek düzeydeki fonksiyonel kapasite düşüşüdür.

Hafif derecede AH tablosunda, belirgin hafıza kaybı, diğer kognitif fonksiyonlarda hafif azalmalar (okuma, yazma, anlama, hesaplama, karar

verme,vs), basit günlük yaşam aktivitelerinde normal veya hafif etkilenme, enstrumental günlük yaşam aktivitelerinde azalma söz konusudur. Tam olarak bağımsız hareket edememe, iş ve gücünü ihmal etme, sosyal ve intellektüel performansta belirgin kısıtlılık vardır. Bu dönemdeki hastalara gözlemci gerekir. Hafif derece Alzheimer hastalarında nörolojik fonksiyonlar genellikle normaldir, nadiren psikiyatrik bozukluklar bulunur ve sıradan bir bakışla normal olarak görülürler. MMDD skorları genellikle 20–25 arası değişir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri genellikle normaldir (29).

Önemli derecede hafıza bozukluğu ile birlikte, oryantasyon, öğrenme, bazen lisan fonksiyonlarında, karar verme ve nadiren eksekütif fonksiyonlarda bozukluk ve belirgin günlük yaşam aktivitelerinde azalmanın eşlik ettiği, davranış ve kişilik değişiklikleri şeklinde klinik tablonun görüldüğü dönem orta derecede AH tablosudur. Uzak geçmiş hafıza da etkilenmeye başlar, öğrenme ve dikkat azalmıştır. Bu dönemdeki hastalara refakat etmek gerekir. MMDD skorları 12–20 arasında değişir. Beyin BT ve MR görüntülemeleri normal veya hafif atrofiktir (30).

Hastalığın ağır ve ileri dönemlerinde yaygın ve ileri derecede kognitif fonksiyon bozuklukları ve davranış bozuklukları vardır. Hem yakın hem uzak geçmiş hafıza etkilenir, yaygın kognitif bozukluk, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları vardır. Konfüzyonlar, ajitasyonlar ve halusinasyonlar sıktır. Kooperasyon pek kurulamaz. Oryantasyon bozukluğu vardır, kişileri, yeri, zamanı, çevreyi tanımazlar. Önemli derecede günlük yaşam aktivitelerinde bozukluk olur. Üriner, fekal inkontinans gelişir. İhtiyaçlarını karşılayamazlar.

Hastaya refakat etmek yetmeyebilir, bakım dönemine girmişlerdir. Kişisel bakım ve fizyolojik ihtiyaçları açısından bir başkasına bağımlıdırlar. İleri dönemlerde iletişim bozulur, bakıcılarını tanımazlar, yardımsız yürüyemez ve beslenemezler. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan dolayı ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur (30,31,32).

2.1.5. Risk Faktörleri

AH'na yol açan etyolojik faktörlerin ve predispozisyon yaratan risk faktörlerinin saptanması hastalığın önlenmesinde, tanınmasında ve tedavisinde yarar sağlamaktadır. Koruyucu faktörler ortaya çıkartılırsa ve koruyucu faktörlerden biri AH başlangıç yaşını 5 yıl geciktirebilirse hastalığın insidans ve prevelansında yarı yarıya azalma olabileceği bildirilmiştir(30,33).

Yaş

AH'da yaş önemli bir risk faktörüdür. AH için yaş kesin bir belirleyici olmamakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar yaşın artması ile hastalık insidansının belirgin arttığı yönündedir. Buradaki temel sorun ileri yaş mı yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH neden olmaktadır sorusudur. Bütün yaşlılarda görülmemesi yaşın tek faktör olmadığını göstermektedir.

Batı ülkelerinde AH'ı, 60-64 yaş arası bireylerin %3-12'sini etkilemektedir, bu oran 85 yaş üstü bireylerde %25-35'e yükselir (34). Komorbiditeler ve yaşam beklentisinde tüm nedenlere bağlı olarak azalma nedeni

ile AH prevelansında artış oranları, 85 yaşın üzerinde hafifçe yavaşlayabilir. Yinede, 90-94 yaşları arasındaki kişilerde %40'lık ve 95 yaşın üzerindeki kişilerde %58'lik prevelans oranları bildirilmiştir (35).

Genetik

AH'ı genetik açıdan familyal ve sporadik formlarıyla ortaya çıkmaktadır. Uluslararası literatürde vakaların %5 kadarını oluşturan familyal formda basit mendelien otozomal dominant (OD) geçiş söz konusudur. OD geçişten sorumlu olan şimdiye kadar 3 ayrı gen bulunmuştur: 21. kromozomdaki APP geni, 14. kromozomdaki presenilin 1 geni ve 1. kromozomdaki presenilin 2 geni. Her 3 proteinde normal işlevleri çok iyi bilinmeyen, nöronal plastisitede rol aldıkları yönünde varsayımlar ileri sürülen transmembran proteinlerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar her durumda APP'den metabolize edilen A β proteininin atılamayıp amiloid plaklar içinde biriken daha uzun bir şeklinin üretimine artışına yol açarlar. OD AH tipik olarak erken başlangıçlıdır, başlangıç 20'li yaşlara kadar inebilir (36,37).

Sporadik AH'de risk faktörü olarak 19. kromozomda ApoE geni belirlenmiştir. Kolesterolün transportunda rol oynayan bir enzim olan ApoE üç ayrı allelik forma sahiptir: ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4. Normal popülasyonda en sık ϵ 3(%70) görölürken, ϵ 4'ün sıklığı %20'dir. AH'de ϵ 4 sıklığı ikiye katlanarak %40'a ulaşır. ϵ 4 AH riskini doza bağlı bir şekilde artırır ve hastalık başlangıç yaşını dūřürür. ϵ 4 heterizigotlarında (ϵ 2- ϵ 4 ve ϵ 3- ϵ 4) AH riski, ϵ 4 taşımayanlara göre 2 ila 3 misli artmıştır (37,38).

ApoE ile AH arasındaki ilişkinin biyokimyasal temelleri tam olarak bilinmemektedir. ApoE beyinde major kolesterol transport proteinlerinden birisidir. Nöronların ana kolesterol kaynağı olan HDL benzeri partiküller nöron içerisine ApoE tarafından LDL reseptörleri aracılığıyla alınır. ApoE özellikle de $\epsilon 4$ isoformu aynı zamanda $A\beta$ fibrilasyonunu artırır. Ayrıca ApoE, $A\beta$ 'nin nöron içerisindeki lizozomlara alınmasında ve extraselleüler $A\beta$ 'nin temizlenmesinde rol alır. ApoE'nin bozulmuş kolesterol metabolizması, $A\beta$ fibrilasyonunun artması ve değişmiş nöronal $A\beta$ uptake'i yollarıyla AH sürecine katkısı olduğu düşünülmektedir (39).

Yapılan çalışmalarda AH gelişiminden sorumlu 100'ün üzerinde gen bildirilmiş olsa da sadece bu 4 genin ilişkisi kesinleşmiştir (40).

Bilinen genetik risk faktörleri olmaksızın pozitif aile öyküsü de AH için bir risk faktörüdür. 1. derece akrabalarında demans bulunan kişilerde yaşamları süresince AH gelişme riski, aile öyküsü olmayanlara göre, 2-4 kat artmıştır (41). Aile öyküsü bulunanlarda en yüksek risk AH tanısı olan ikiz kardeşi bulunan bireylerdedir. İsveç ikiz çalışması, AH'nın genetik olarak aktarılma oranını %58 olarak bildirmiştir (42). Tek yumurta ikizlerinde AH konkordansının %100'den az olması hastalıkta genetik faktörlerin tek başına rol oynamadığı, çevresel faktörlerin ve başka risk faktörlerinin de önemli olduğunu göstermektedir. AH'de genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedir.

Down Sendromu

Down sendromu veya trizomi 21 belirlenmiş bir diğer risk faktörüdür. APP proteininin ve Down sendromundaki defektin 21. kromozomda bulunması ilginç bir beraberliktir. Down sendromlu hastaların çoğunluğu 40 yaşlarına geldiklerinde AH'nın tüm klinik ve nöropatolojik bulgularına sahip olmaktadır (30,33). Down sendromunda AH açısından çok yüksek risk muhtemelen APP'nin aşırı üretimi ile ilişkilidir.

Cinsiyet

Bir risk faktörü olarak cinsiyet tartışmalıdır. Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu prevalans farklılığı kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır. Cinsiyetin gerçek anlamda bir risk faktörü olup olmadığına daha iyi bir cevap verecek insidans çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir. Cinsiyet ile AH arasındaki ilişkiyi sex steroid hormonları, yaşam tarzı, etnik köken ve genetik polimorfizm gibi bir çok faktör etkileyebilir (43).

Eğitim

Tartışmalı olsa da düşük eğitiminde bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Eğitim durumu yada yaşam boyu kazanç düzeyleri düşük olan kişilerde AH gelişme oranı, daha yüksek eğitim veya kazanç düzeyine sahip kişilere göre 2 kattan daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir. Eğitim ve benzer faktörlerin, AH riskini nasıl azalttığı belli değildir, ama testlerle ilişkili olarak

daha fazla deneyim gibi pratik hususlar, artmış sinaptik yoğunluk veya artmış kognitif rezerv gibi teorik açıklamalar üzerinde durulmaktadır (44).

Kafa travması

Birçok epidemiyolojik çalışma kafa travmasının bir risk faktörü olabileceğini bildirmiştir (45). Bazı çalışmalarda tersi gösterilse, çalışmaların çoğunluğunda geçmişte kafa travması öyküsü olanlarda (boksörler ve 2. dünya savaşı gazilerinin çalışmalarında olduğu gibi) AH riskinin arttığı gözlenmektedir (46,47). Ancak bu ilişkinin niteliği aydınlatılabilmiş değildir. Beyin travmasının plak ve yumak oluşumuna yol açan patojenik kaskatımı başlattığı yada basitçe beynin rezerv kapasitesini azalttığı açık değildir (9).

Depresyon

Farklı çalışmalar, depresif bozuklukların kognitif disfonksiyon, demans ve özellikle AH gelişme riskinde artışla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (48). Depresyonun kognitif defisitlerin ortaya çıkmasından önce görülen AH'nın basit bir prodromal semptomu ya da depresyon hikayesinin AH gelişiminde bağımsız bir risk faktörünü olduğunun anlaşılabilmesi için depresyon ve AH arasındaki temporal ilişki birçok grup tarafından araştırılmıştır. Depresyonun AH için bir risk faktörü olduğunu bildiren Mirage çalışması gibi çok sayıda çalışmaların yanı sıra daha az sayıdaki olguyu toplayan ve öyküde depresyonun bir risk faktörü olmadığını ileri süren çalışmalarda mevcuttur (49,50). Ancak bugün kabul gören görüş, depresyon öyküsünün bir risk faktörü oluşturduğu hatta

yaşlı bireylerde depresyon ortaya çıktığında, ileride AH için daha dikkatli olunması gerekliliğidir. Hafif kognitif bozukluğu ve depresyonu olan bireylerin, depresyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında AH gelişme riskinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (51). Major depresyonun eşlik ettiği Alzheimer hastaları daha hızlı bir kognitif yıkım gösterirler ve ilginç olarak bu hastaların hipokampuslerinde depresyonun bulunmadığı kişilere oranla daha aşikar NP ve NFY bulunmaktadır (52,53). Son zamanlarda bu iki hastalık arasında kronik inflamasyon ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın hiperaktivasyonu gibi ortak patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmaya başlamıştır ki bu da depresyonun AH'na progresyonuna açıklık getirebilir (54).

2.1.6. Vasküler risk faktörleri

Hem vasküler hastalıklar hemde AH, özellikle yaşlı bireyler arasında yaygın görülen hastalıklardır. Son yıllarda bu iki hastalığın tesadüften daha fazla birbiriyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, vasküler hastalıklar ve inme için mevcut olan risk faktörlerinin, kognitif bozulma ve AH ile ilişkili olduğunu ve serebrovasküler hastalıkların varlığının AH oluşumunu ve klinik semptomların şiddetini artırdığını göstermektedir (55). Postmortem ve radyolojik incelemelerde Alzheimer hastalarında çok sayıda vasküler değişikliklerin bulunması, Alzheimer hastaları detaylı incelendiğinde vasküler faktörlerin ön planda olması, ApoE $\epsilon 4$ 'ün hem AH hemde serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olması gibi çok sayıda

faktör vasküler etyoloji ve vasküler risk faktörlerinin AH'da da önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Hipertansiyon ve Hipotansiyon

HT ve demans erişkin yaşta sık görülen hastalıklardır. 65 yaş ve üzerinde demans prevalansı %8-10, HT ise %60 civarındadır (56). HT'un koroner arter hastalığı, inme ve vasküler demans için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak AH ile olan ilişkisi çelişkilidir.

Kan basıncı (KB), kognitif fonksiyonlar ve demans arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışmada hem yüksek, hemde düşük kan basıncı değerlerinin riski artırabileceği bildirilmiştir (57).

Orta yaşlarda (40-60y) yüksek KB'nın, geç yaşlarda kognitif bozukluk, demans ve AH için risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (58-61). Orta yaşlarda KB yüksek olan bireylerde, yaşlanmada NP, NFY ve hipokampal atrofi gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (62,63).

İleri yaşlarda da (>60y) yüksek KB ile kognitif fonksiyonlarda azalma arasında ilişkiler bildirilmiştir (64-67). Geç yaşlarda komorbidite gösteren HT'un AH riskinde artış ile ilişkili olduğunu (68) bildiren yayınlar yanında, KB ile AH arasında ilişki olmadığını (69-71) hatta düşük kan basıncının demans riskinde artışa neden olduğunu bildiren yayınlar da (72,73) mevcuttur.

Yaşlı popülasyonda düşük DKB(<70 mmHg) ve yüksek SKB (>180 mmHg) yani nabız basıncı artması önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (70,75).

HT ve demans gelişimi arasındaki ilişkinin altında birçok patofizyolojik mekanizma olabilir. Histopatolojik veriler, vasküler lezyonlar ve AH arasında büyük bir örtüşme olduğunu göstermektedir (76). HT, küçük damarlarda arterioskleroz ve lipohyalinizasyona yol açarak, stroke ve/veya beyaz cevherde kronik hipoperfüzyona neden olur ve böylelikle subklinik AH hastalığının erken ortaya çıkışına yol açabilir. Orta yaşlarda yüksek SKB olan kişilerde ileri yaşlarda kognitif disfonksiyon görülmesinin yanı sıra beyaz cevher hiperintensite hacimlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca beyaz cevher lezyonlarında progresyonun büyük oranda kognitif azalma ile ilişkili olduğuna işaret edilmiştir. Hipertansif bireylerde kognitif bozulmayı açıklamak üzere mikrosirkülasyon bozuklukları ve endotelial disfonksiyon üzerinde de durulmuştur. HT intraserebral kapillerler ve arteriollerde dejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. Bu damar değişiklikleri kan beyin bariyeri (KBB)'i fonksiyonunda bozulmalara yol açarak β amiloid birikimi ile sonuçlanan artmış vasküler permeabilite ve beyin parankimine protein extravazasyonuna neden olur. Ayrıca, HT ve β amiloid endotelial hücreler üzerine etkiyerek aşırı serbest radikal oluşumuna neden olabilir ki buda oksidatif stresinde bu mekanizmalara katılabileceğini düşündürmektedir (78,79).

Hipotansiyonunda AH riski ile ilişkisi net anlaşılamamıştır. Hipotansiyonun serebral perfüzyonu zayıflattığı ve nörodejeneratif bir süreci başlattığı belirtilmektedir. Hipotansiyonun kapiller endotelial hasar yaptığı, KBB bozukluğuna yol açtığı, serebral damarlarda amiloid birikimine neden olduğu, süperoksit radikallerin salınımını arttırdığı, endotelial yapı ve fonksiyonlarını

değiştirerek nöroplastisiteyi azalttığı ve endotelial kapiller bazal membranda kalınlaşmaya ve kan akımında azalmaya neden olup kollagen birikimi ve fibrozis yaparak bölgesel serebral kan akımını azalttığı, nöronal dokunun nutrisyonel transportunu azaltarak ve engelleyerek beyinde aynı zamanda toksik madde birikimine de neden olarak dejenerasyona zemin hazırladığı belirtilmiştir (80,81).

Düşük KB'nın beyin patolojisinin bir sonucu olması da olasıdır. Aβ plaklarının gelişimi gibi patolojik değişiklikler zamanla, hipoksik-iskemik değişikliklere neden olan arteriyel basınçta azalmaya neden olabilir. Gelişen iskemik lezyonlarda mevcut olan patoloji ile sinerjik etki göstererek demansın şiddetini artırabilir. Alzheimer hastalarında aynı yaşlardaki normal populasyon ve VD olanlarla karşılaştırıldığında düşük KB seviyeleri daha sık görülmüştür (82).

Gözlemsel ve klinik çalışmalar antihipertansif tedavinin demans ve inmeye bağlı kognitif bozulmayı önleyebileceği yönündedir. Antihipertansif tedavi özellikle orta yaşlarda efektif olarak başlanırsa kan basıncını düşürerek aterosklerotik süreci ve serebrovasküler lezyonların oluşumunu azaltarak, fokal serebral perfüzyonu iyileştirerek ve endotelial hücrelerde anjiogenezi inhibe ederek demans riskini azaltabilir (83,84).

Diabet

Tip 2 DM yaşlı populasyonun %10'dan fazlasını etkileyen yaygın bir hastalıktır ve prevelansı yaşlanmayla artış gösterir. Tip 2 DM inme için tanımlanmış bir risk faktörü olmasına karşın, demansla özellikle AH ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Birçok longitudinal çalışma Tip 2 DM ve kognitif fonksiyonların azalma hızı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (85). Diabetin, orta ve ileri yaşlarda AH için bir risk faktörü olduğu, 65 yaş ve üstünde diabetik bireylerde demans insidansının diabeti olmayan bireylere göre %50-100 artış gösterdiği bildirilmiştir (86). Sınırdan kan şekeri yüksekliği de gelecekte diabet gelişiminden bağımsız olarak demans riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (87). Ancak diabet ile AH gelişimi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (86,88). Diabetin sıklıkla HT ve hiperlipidemi gibi kognitif fonksiyonlarda azalmada rol oynayan durumlarla komorbidite göstermesi, diabeti olan bireylerde demans riskinde artışın önemli bir belirleyicisi olabilir. HT ve DM birlikteliğinin AH ve demans relatif riskini değiştirdiği, ApoE ε4 genotipinin DM ile birlikte olmasının sadece diabetin varlığına kıyasla relatif demans riskini 2'ye katladığını gösterilmiştir (89,90).

Sonuç olarak, çalışmalar DM 'in kognitif fonksiyonlarda azalma ve demans için bir risk faktörü olduğu yönündedir, ancak altta yatan patofizyolojik mekanizmalar halen netlik kazanmamıştır.

Diabeti olan bireylerde, iskemik serebrovasküler hastalıklar aracılığıyla demans gelişme riski artmaktadır. Yaşlı bireylerde yaygın görülen tip 2 DM; insulin rezistansı, obezite ve HT gibi metabolik sendrom oluşturabilecek bir dizi risk faktörlerini geliştirebilir ki bu faktörlerin kombinasyonunun serebrovasküler hastalıklar için risk oldukları kanıtlanmıştır (91).

Ayrıca hipergliseminin nöronlar üzerine toksik etkileri olduğu, oksidatif stres ve glikolizasyon son ürünlerinde birikme yoluyla zamanla fonksiyonel yada

hücrel beyin defisitlerine yol açtığı öne sürülmüştür. Glukozun poliyol ve heksozamin yollarına girişinde artış, intrasellüler ikinci mesajcı yollarında bozukluklar, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu ve temizlenmesi arasında dengesizlik, ve önemli fonksiyonel ve yapısal proteinlerin ileri glikozillenmesi yolu ile yüksek doz glukozun toksik etkileri gelişir (92). Bu süreçler beyin dokusunu direk olarak etkileyebileceği gibi mikrovasküler değişikliklere de yol açabilir (93). Bu süreç sınırlı vasküler lezyonların aksine daha yaygın ve muhtemelen atrofi ve beyaz cevher değişikliklerine yol açan mikroyenfarklara neden olur.

Hiperinsülinemi ile ilişkili insülin rezistansı da demans için bir risk faktörüdür. İnsülinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. İnsülinin vasoaktif etkisinden dolayı, bu ilişki kısmen vasküler hastalıklar aracılığıyla oluşmaktadır (94,95). Ancak gözlemsel çalışmalar insülinin direk beyin üzerine etkisi olabileceği yönündedir (96,98). İnsülin KBB'nden aktif transportla taşındığı gibi beyinde lokal olarak da üretilebilir. İnsülin reseptörleri hipokampus, medial temporal bölge ve kortekste daha yoğun olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak bulunmaktadır (97). İnsülin nörotransmitterlerin salınımını ve re-uptakeini etkilemek suretiyle hafıza ve öğrenme ile ilişkili olabilir (98). Yaşlanma, insülin ve reseptörlerindeki değişiklikler ile ilişkilidir ve bu değişikliklerin AH daha belirgin olabileceği düşünülmektedir. Hastaların beyin otopsi örneklerinde insülin reseptörlerinin aktivasyonunda bozukluğun gösterilmesi AH'nin bir insülin rezistan beyin durumu olduğunu düşündürmektedir (99).

A β 'nin metabolizması ve ortadan kaldırılması direk olarak insülin tarafından etkilenmektedir. Aşırı extrasellüler A β , LDL-reseptör ilişkili protein aracılı endositoz yoluyla ya da direk extrasellüler proteolitik degradasyon yoluyla ortadan kaldırılabilir (96). Bu son yolla insülin degrading enzim (İDE) rol alır. İnsülin A β sekresyonunu artırırken İDE için yarışarak A β 'nin extrasellüler yıkımını inhibe ediyor görünmektedir (100). Hipokampüste İDE ekspresyonu kontrollere göre AH'da özellikle de ApoE ϵ 4 alleli olan bireylerde daha düşüktür (101). Bu demans riskinde diabet ve Apo ϵ 4 genotipi arasındaki potansiyel etkileşimi açıklayabilir.

Hiperlipidemi

Kolesterol tüm hücre membranlarının temel bileşeni olup, hücre akışkanlığının önemli bir modulatörüdür. ApoE ϵ 4 alleli varlığının AH için bir risk faktörü olduğunun gösterilmesinden sonra AH patogeneğinde kolesterolün üzerinde durulmuş ve bugüne kadar yapılan birçok çalışma kolesterol ve AH arasında bağlantı olduğunu doğrulamıştır (102).

Çalışmaların çoğunluğu orta yaşlardaki yüksek kolesterol seviyesi ve sporadik AH riski arasında ilişki olduğunu vurgulamakla birlikte, ilişki olmadığını hatta düşük kolesterol seviyelerinin AH riskini artırdığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. Ancak ileri yaşta analiz edilen kolesterol seviyeleriyle belirgin korelasyon bulunamamıştır (59,91,103-106).

SSS'inde kolesterolün kaynağını, kan dolaşımındaki kolesterol, beyinde denovo yapılan kolesterol sentezi ve nöronal harabiyet sonucu oluşan kolesterolün

tekrar kullanımı oluşturur. KBB etkili bir filtre görevi yaparak, beyin ve dolaşımdaki kolesterolü birbirinden ayırır. Bu nedenle beyindeki kolesterol seviyesi dolaşımdaki kolesterol seviyesinden bağımsızdır. Ancak 27 hidroksi kolesterol dolaşımdaki kolesterolün bir alt ürünü olup, KBB'ni rahatlıkla geçebilir (107).

AH'da APP'nin parçalanması hidrofibik çift katmanlı lipid tabakasında, α , β ve γ sekretaz aracılığıyla gerçekteşir. Yüksek kolesterol seviyelerinin plazma membranı bileşimini değiştirdiğine ve membran akışkanlığını engellediğine ve böylelikle α sekretazın APP ile etkileşiminin engellendiği ve soluble APP oluşumunun azaldığı, diğer yandan ise β sekretaz aktivitesini artırarak A β oluşumunu artırdığı dūřünölmektedir (108).

Kolesterol aynı zamanda aterosklerotik plakların major bir komponentidir. Dolaşımdaki yüksek kolesterol intrakranial damarlarda kolesterol plakları oluşumuna neden olur, böylelikle serebral hipoperfüzyon ve iskemik inmelere yol açar. Serebral iskemi APP ekspresyonunu artırabildiği gibi aynı zamanda A β peptidlerinin beyinden uzaklaştırılmasında azalmaya neden olan KBB hasarına yol açar (109).

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalize den HMG CoA enzimini inhibe ederek, dolaşımdaki kolesterol seviyelerini azaltır, beyinde denovo kolesterol sentezini inhibe eder. Dolaşımdaki kolesterol seviyesinin dūřmesiyle, KBB'de kolesterol gradienti oluşur ve beyinden 24S-Hidroksi kolesterol formundaki kolesterol KBB'ini geçerek dolaşıma katılır. Bu azalmayla

membranlardaki kolesterol seviyesi düşer, APP'nin patolojik A β izoformunun oluşumu azalır (109).

Obezite

Dünya genelinde bir sağlık sorunu haline gelen obezite aşırı adipoz doku birikimi olarak tanımlanmaktadır. Birçok çalışma obezitenin bağımsız bir kardivasküler risk faktörü olmasının yanı sıra Tip 2 DM, insulin rezistansı, HT ve hiperlipidemi için de predispozan olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda obezite ve metabolik anormallikleri kognitif bozulma ile ilişkilendiren kanıtlar giderek artmaktadır.

Çeşitli klinik çalışmalar obezite ve kognitif fonksiyonlar arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Orta yaşlarda, obez olan bireylerde (VKİ>30), AH riskinin obezitenin sekonder komplikasyonlarından bağımsız olarak 3 kat arttığı bildirilmiştir (110). Orta yaşlarda obezitenin artmış demans ile beraber olduğunu bildiren başka bir çalışmada ise ileri yaşlarda (>65y) VKİ değerlendirildiğinde, normal kilo altındaki bireylerde (VKİ<20) demans riskinin arttığı ve obez olanlarda riskin azaldığı bildirilmiştir (111).

Obezitenin kognitif fonksiyonlara etkisi vasküler patolojiler üzerinden olabileceği gibi, adipoz dokunun sekrete ettiği çeşitli maddeler aracılığıyla da olabileceği öne sürülmektedir.

Obezitede vasküler fonksiyonları inceleyen hayvan ve klinik çalışmalarının çoğu, endotelial ve düz kas seviyesinde oluşan vasküler anormallikler göstermiştir. Beyinde oluşan bu vasküler anormalliklerin zaman

içerisinde hafıza fonksiyonlarını etkilemesi olasıdır (112). Bir diğer etki mekanizması obezitenin temel sonuçlarından biri olan insulin rezistansı ve hiperinsulinemi aracılığıyla gelişebilir (113) .

Adipoz doku, adiponectin, leptin, ve resistin gibi metabolizmada önemli adipokinler ve TNF α , İL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılar (114). Bunların hepsi hiperinsulinemi ve insulin rezistansı ile ilişkilidir ve bunların insulin üzerindenmi yoksa direk etkileri aracılığıyla AH ile ilişkili olduğu açık değildir. Bununla birlikte adipokinlerin kognisyon ile direk ilişkisi olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Kan leptin düzeyleri direk olarak obezite ile koreledir ve AH’ında etkilenebilecek hipokampusün CA1 nukleusu, leptin gibi adipoz-derive hormonlar tarafından direk olarak etkilenir. Leptinin beyin gelişiminde, hipotalamus fonksiyonları üzerinde ve hipokampus tarafından kontrol edilen öğrenme ve hafıza süreçleri üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Direk olarak leptin uygulanmasının farelerde hafıza işlenmesini geliştirdiği, NMDA reseptörlerini artırdığı gösterilmiştir. Ancak AH’da leptin ve diğer adipoz-derive faktörlerin rolü henüz açıklık kazanamamıştır. Obez kişilerde zayıf kişilerle karşılaştırıldığında plasma leptin düzeylerinin artmasının beyin gri cevher volumleri ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (113).

MRI ve MRS ile yapılan noninvaziv çalışmalar yüksek VKİ oranlarının frontal, parietal ve temporal beyaz cevherde, frontal gri cevherde nöronal canlılığın spektroskopik belirteci olan N-asetil Aspartat düzeylerinin daha düşük konsantrasyonlarıyla korele olduğunu göstermiştir. Ayrıca frontal beyaz cevherde kolin içeren metabolitlerin daha düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir.

Bu farklılıklar artmış VKİ değerlerinin SSS’de nöronal canlılık üzerine negatif etkileri vurgulamakta ve orta yaşlarda yüksek VKİ değerlerinin nöronal ve/veya myelin anormallikleriyle ilişkili olduğunu öne sürmektedir (115). Morbid obez bireylerin otopsi çalışmalarında histolojik incelemeler hipokampal yapılarda Alzheimer tipi nöropatolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir (112).

Sonuç olarak obezite ve metabolik anormalliklerin, kognitif bozulmanın ortaya çıkışı ve progresyon göstermesiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Obezite prevelansının artış göstermesi ve başlangıç yaşının giderek düşmesi, AH gibi ileri yaş hastalığı olarak kabul edilen hastalıkların prevelans ve insidansında artışlara yol açabilir.

Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin (Hs) yüksek seviyelerinin kardiovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. AH’nın etyolojisinde vasküler hastalıkların rolünü destekleyen kanıtların artmasıyla, artmış Hs düzeylerinin AH patogeneğinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Hs, metiyoninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Vücuttaki Hs transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Vit B12, folik asit ve piridoksin (B6) Hs’nin metabolik yollarında kofaktördürler.

Hs metabolizmasının folat, B12 ve B6 ile sıkı ilişkisi nedeniyle, bu vitaminlerin düşük seviyeleri artmış Hs düzeylerine neden olmaktadır. Gastrik

histoloji ve fonksiyonlarda atrofik gastrit gibi değişikliklerin yaşıla beraber artış göstermesi nedeniyle, bu vitaminlerin emilimleri azalmakta, yaşıla bireyler arasında eksiklerine sık rastlanmaktadır, dolayısıyla Hs plazma seviyelerinde artış görölmektedir. Ancak birçok çalışmada Hs seviyelerinin vitamin durumundan bağımsız olarak yaşıla beraber artış gösterdiği bildirilmiştir (116).

AH tanısı olan bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek Hs seviyeleri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (117,118). Hs yüksekliğinin sadece demansı olan kişilerde değil, hafif kognitif yıkımı olan yada sağlıklı yaşıla bireylerde de kognitif kapasite ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (119,120). Birçok çalışmada Alzheimer hastalarında yüksek Hs düzeyleri yanısıra B12 ve folat düşüklüğünde saptanmıştır (117,121). Hs düzeyleri ile zaman içerisinde kognitif kapasite azalmanın progresyonu arasında belirgin bir ilişki olmadığını bildiren prospektif yayınlarda mevcuttur (122).

Yüksek plazma Hs düzeylerinin AH ile hangi mekanizmalar aracılığıyla ilişkili olduğu açık değildir. Yüksek Hs düzeylerinin vasküler lezyonların gelişmesine öncülük etmesiyle AH'nın klinik bulgularının ortaya çıkması için sınır değeri düşürmesi bu ilişkiyi açıklamaya çalışan olası bir mekanizmadır (123). Hiperhomosisteinemi (HHS) damar duvarında kompleks değişikliklere neden olur. Oksidatif stres yoluyla serbest radikallerin oluşumunda ve LDL oksidasyonunda artışa neden olmakta ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyon ve intimaya migrasyonu ile aterogenez oluşumunu hızlandırmaktadır. HHS, ayrıca endotelin antitrombotik özelliğinde değişikliğe neden olarak ve trombosit adhezyonunu ve prokoagulan aktiviteyi artırarak trombus oluşumunu indükler.

Aynı zamanda NO sentaz inhibisyonu yaparak endotelial NO düzeylerini azaltarak endoteli Hs kökenli oksidatif hasara maruz bırakır Endotel hasarına bağlı vazodilatasyonda azalma, vazomotor regülasyonun bozulması enfarkt gelişmesi ile sonuçlanabilir (124-126).

Folat eksikliği ve Hs yüksekliğinin hücre kültürlerinde nöronlara direk olarak hasar verip nöron ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Bu birkaç olası mekanizma yoluyla gerçekleşir. Hs, NMDA reseptörleri üzerinden eksitotoksik etkiyle ve bozulmuş DNA transmetilasyonu yoluyla nöronal DNA hasarına neden olur, apoptozu indükler. Hs'in indüklediği DNA hasarını önlemek için ATP rezervleri tüketilir ve sellüler ATP'nin azalmasında AH'da nörodejenerasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (127).

Demansı olmayan yaşlılarda plazma Hs seviyeleri ile beyin atrofi arasındaki ilişkiler incelendiğinde, MRG'de hipokampal, amigdala da daha belirgin yaygın beyin atrofi görülmüştür. Bu Hs'nin vasküler değişikliklere ve ateroskleroza neden olmasının yanı sıra hipokampal ve kortikal nöronlara direk toksik etkisiyle de açıklanmaya çalışılmıştır (128).

Sigara

Sigara kullanımı ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki çelişkilidir. Çoğunluğunu vaka kontrollü çalışmaların oluşturduğu önceki çalışmalar sigara kullanımının AH ve kognitif fonksiyonlarda azalma ile ters korele olduğunu öne sürmüşlerdir (129,130). Buna ters olarak sigara içiminin ateroskleroz ve

trombozisle sonuçlanan vasküler mekanizmalar aracılığıyla bir çok zararlı etkileri olduğu ve AH riskini artırdığı da gösterilmiştir (131).

Sigaranın nöroprotektif etkileri birçok grup tarafından çalışılmış ve sigara içen bireylerde %50 oranında daha az AH geliştiği bildirilmiştir (132). Prospektif kohort çalışmaları ise sigara içenlerde artmış yada değişmeyen risk olduğunu öne sürmüştür (133,134). Bir çalışmada halen sigara içimi olan bireylerde hiç sigara içmemiş kişilere oranla 3 kat daha fazla AH gelişme riski olduğu ve eskiden kullanım öyküsü olan kişilerde ise riskte herhangi bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir(135). ApoE ε4 alleli ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise sigara içen ve ApoE ε 4 alleli bulunmayan kişilerde, AH gelişme relatif riski daha yüksekken, ApoE ε4 alleli olan bireylerde zayıf bir relatif risk olduğu bulunmuştur (136).

Tütüne maruziyetin ateroskleroz gelişimine yol açtığı kanıtlanmıştır ve bu zaman içerisinde iskemik inme riskinde artışa ve böylelikle demansa yol açmaktadır (131). Ayrıca sigaranın Aβ'nın nörotoksik etkilerini module ettiği gösterilmiştir, sigara potent nöroprotektif etkiler sergileyebilir ve AH'na rezistans sağlayabilir. Nikotin, nikotinik asetilkolin reseptörlerinde up-regulasyona ve aktivasyona neden olarak bilgi işlenmesi ve dikkati iyileştirir (137). Sigaranın bu etkilerine ters olarak sigara içicileri daha fazla oksidatif strese maruz kalır. Sigara dumanı serbest radikaller içerir ve inflamatuvar immun sistemi etkileyerek daha ileri oksidatif hasar oluşturan fagositleri aktive eder (131). Sonuç olarak sigara içiminin protektif yada zararlı bir risk faktörü olduğu netlik kazanamamıştır.

Alkol

Epidemiyolojik ve vaka kontrollü çalışmalar aşırı alkol tüketiminin (haftada 300mg'dan fazla etanol alımı) inme için bir risk faktörü olduğu ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği yönündedir (138).

Alkol tüketiminin AH ile ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Paula-Barbosa ve Taveres ratlarda kronik alkol kullanımını takiben NP geliştiğini bildirmiş ancak alkol kullanımı olan ve olmayanların karşılaştırıldığı insan otopsi çalışmalarında nöritik plak sayısında artış tespit edilmemiştir (139).

Birçok çalışma alkol aşırı kullanımının demans yada AH riskini artırabileceğini savunurken, ılımlı alkol tüketiminin AH'na karşı protektif etkileri olabileceği bildirilmektedir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş ve üzeri bireylerde hafif-ılımlı alkol tüketiminin (günde 1-3 kadeh) alkol cinsinden bağımsız olarak daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Başka bir çalışmada ise 65 yaş ve üzeri bireylerde ılımlı şarap tüketiminin (günde 3-4 kadeh) daha düşük demans ve AH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141). İlimli alkol tüketimi, daha düşük platelet adhezyonuna yol açması, endotel fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri ve HDL seviyelerinde artışla iskemi riskinde azalmaya neden olmaktadır (142). AH'da serebrovasküler patolojilerin rolü üzerindeki kanıtların giderek artmasıyla, ılımlı alkol tüketiminin AH riskini azaltacağı beklenebilir. Ayrıca alkolün özellikle şarabın antioksidan etkileri bulunmaktadır. Şarap, alkolün kendisi dışında polifenoller gibi extra antioksidan moleküller içermektedir ve bu antioksidan moleküller kırmızı şarapta, rose ve

beyaz şaraba göre daha yüksek bulunmaktadır. AH patolojisinde rol alan oksidatif mekanizmalar üzerine, diğer alkol türlerinde olmayan ve şarapta bulunan polifenollerin potent antioksidan etkileri şarabın bu protektif etkisini açıklayabilir (143).

Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyonun (AF) kognitif disfonksiyon üzerine olumsuz etkilerine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Longitudinal çalışmalar, kalp hastalıklarından ve diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak AF'nin VD ve AH'a zemin hazırladığına dair kanıtlar sağlamaktadır (144). AF'nin varlığının hafif kognitif bozukluğu olan kişilerde kliniğin demansa ilerlemesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (145).

Tromboembolik hasar ve kardiyak outputta fluktuasyonlara sekonder serebral hipoperfüzyon AF'nin AH ile ilişkisinden sorumlu olabilir (146). AF'ye sekonder gelişen beyin hasarı, nöronal fonksiyonları klinik semptomların başlangıç gösterebildiği belli bir sınırın altına indirebilir. Deneysel çalışmalar iskemik olayların yada serebrovasküler yetersizliğin klasik AH nörodejeneratif lezyonlarının oluşumuna yol açan APP'nin artmış ekspresyonuna neden olduğunu göstermiştir (147). AF, AH ile ilişkisine dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte yeterli uzun dönem çalışmaları yoktur.

Ateroskleroz ve Koroner Kalp Hastalığı

Ateroskleroz, demans ve AH arasında kuvvetli ilişkiler olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur. Bu ilişki serebrovasküler hastalıklar yada beynin hipoperfüzyonunu aracılığıyla olabilir. Çalışmalarda aterosklerozun (ana karotis arter intima media kalınlığı, karotid plakları, periferik arter hastalığı) özellikle karotid aterosklerozunun artmış demans riski ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (148). Gerçekte bu iki hastalık ortak risk faktörleri ve patofiziolojiyi paylaşır. Hiperkolesterolemi, oksidatif stres ve inflamasyon hem ateroskleroz hemde AH gelişiminde rol alan dominant mekanizmalardır. Benzer şekilde ApoE ε4 alleli hem sporadik AH için hemde ateroskleroz için genetik bir risk faktörüdür.

Aterosklerozun major komplikasyonlarından koroner kalp hastalığının da kognitif yıkımla ilişkisi gösterilmiş, koroner arter hastalığı olan bireylerde demans ve AH insidansı daha yüksek bulunmuştur (149).

2.1.7. Tanı

AH kesin tanısı nöropatolojik incelemeler ile konulmaktadır. Ancak bunun zorluğu nedeniyle, hikaye ile beraber klinik, nörolojik ve psikiyatrik değerlendirme tanının temelini oluşturmaktadır. Tanıda en sık National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) – Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar ve İnme/AH ve İlişkili Hastalık Bağlantıları Enstitüsü kriterleri- ve Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)–Zihinsel

Hastalıkların tanısı ve İstatiksel El Kitabı 4.Baskı- kriterleri kullanılmaktadır. Biopsi yada otopsi ile karşılaştırıldığında klinik tanının kesin tanıya %85-90 yaklaştığı görülür.

NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri

1.Alzheimer Hastalığı tanısı Muhtemel kriterleri

- Klinik muayene ve demans skalalarından oluşan nöropsikiatrik muayene sonucu demans tanısından şüphelenilmesi
- Kognitif fonksiyonların iki veya daha fazlasında defisit
- Bellek ve diğer kognitif fonksiyonların ilerleyici kötüleşmesi
- Objektif şuur bozukluğu olmaması
- Başlangıcın genellikle 40-90 yaşlar arası,sıklıkla 65 yaşın üzerinde olması
- Hafıza ve diğer kognitif fonksiyon bozukluklarının nedeni olabilecek diğer beyin ve sistem hastalıklarının olmaması

2.Alzheimer Hastalığının muhtemel tanı kriterlerini destekleyen durumlar

- Lisan, motor beceri ve tanıma gibi spesifik kognitif fonksiyonlarda görülen ilerleyici bozulma
- Gündelik yaşam işlevleri ve davranışlarda görülen bozukluklar
- Benzeri bir durumun aile hikayesi bulunması, özellikle bunun nöropatolojik olarak gösterilmesi
- Laboratuar olarak LP'nin normal, EEG'nin normal veya nonspesifik yavaş dalgalar içermesi ve seri tomografilerde ilerleyici kortikal atrofi ve hidrocefalinin varlığı

3.Alzheimer hastalığının klinik tanısını mümkün kılan kriterler

-Herhangi bir sistemik ve diğer nörolojik hastalığın yokluğunda multiple kognitif fonksiyon bozuklukları içeren açık bir klinik tablonun varlığı

-BBT’de yaşla uyumlu sayılamayacak derecede belirgin kortikal atrofisinin varlığı

4.Alzheimer hastalığının tanısını Kesin kılan kriterler

-Klinik tanıyı muhtemel yada mümkün kılan kriterler

-Biopsi yada otopsiyle konmuş histopatolojik tanı (150)

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

BOS incelemesi rutin gerekmemektedir. BOS incelemelerinde, nöronal ve aksonal dejenerasyona bağlı total-tau düzeyleri, kontrollere göre %300 artmıştır. BOS A β 42 konsantrasyonu ise kontrollere göre %50 azalma gösterir, bu da peptidin plaklarda birikmesi ve daha az oranda BOS’a karışması nedeniyledir. Bu belirteçler, AH’nın ayrıcı tanısında faydalı olmakla birlikte, frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demanstan ayırmada ideal değildir (9).

BT yada MR görüntülemeleri sıklıkla tümör yada subdural hematoma gibi demansın sekonder nedenlerini dışlamak için yapılır. Serebral kortikal atrofi, sulkuslarda ve ventriküllerde genişleme, parankim hacminin azalması genellikle

en önemli özelliklerdir. Çoğu kez ventriküler genişleme ile birlikte hipokampus ve entorhinal korteks atrofisi görülür. MR volumetrik incelemelerinin normal yaşlı bireylerden AH'ı ayırmada spesifitesi ve sensitivitesi yaklaşık %80 oranındadır. Çalışmalarda erken AH evresinde hipokampus hacminin %10, orta evrede %20-%30 , ileri evrede ise %30'dan fazla azaldığı bildirilmiştir (13).

SPECT ile yapılan perfüzyon incelemeleri temporal, parietal ve posterior singulat alanlarda azalmış serebral kan akımını gösterir ancak AH'a spesifik değildir.

18FDG-PET incelemesi parietotemporal assosiasyon alanlarında ve posterior singulat alanda hipometabolizmayı gösterir. Hastalığın erken aşamalarında %90 spesifitesi ve sensitivitesi bulunmaktadır. Ayrıca AH'ın diğer demanslardan ayırımında ve HKE'nin AH'a dönüşümünü tahmin etmede değerlidir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 2009-2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran; 60 yaşın üstünde klinik olarak AH tanısı konulan 46 hastada yapılmıştır ve çalışma için 30 kişilik kontrol grubu alınmıştır. Klinik olarak Muhtemel AH tanısı National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) – Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar ve İnme/AH ve İlişkili

Hastalık Bağlantıları Enstitüsü kriterleri (150), demans tanısı Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)–Zihinsel Hastalıkların tanıs ve İstatiksel El Kitabı 4.Baskı-kriterlerine göre (151) konulmuştur.

Hastaların nörolojik muayeneleri, nöropsikolojik testleri, laboratuvar incelemeleri sonucu belirtilen kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların hepsine araştırmaya kabul edildiklerinin son bir ayı içinde bilgisayarlı beyin tomografi veya beyin-manyetik rezonans görüntüleme çekilmiş, AH dışındaki diğer demanslardan ayırımı yapılarak demansın diğer nedenleri dışlanmıştır.

Diğer demanslar (vasküler, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans) ile Hafif Kognitif Etkilenme(HKE)’den ayırıcı tanıları yapılmıştır. HKE olanlar Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (Hafif kognitif etkilenme, demansın erken tanım parametreleri) ile ayrılmıştır (152).

AH ile ciddi vasküler hastalık ayırımında Hachinski İskemi Skoru (153) kullanılmıştır (0 vasküler risk yok, 1-4 vasküler risk var, >4 ciddi vasküler hastalık var). AH’nı vasküler demanslardan ayırmak için VD tanısında NINDS-AIREN kriterleri kullanılmıştır (154).

Hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD) Testi(155), Klinik Demans Ölçümü(156) ve Global Bozulma Ölçeği(157) uygulanmıştır. Nöropsikolojik testlere uyum açısından ileri derecede AH olanlar ve kooperasyon güçlüğü bulunan hastalar alınmamıştır.

Günlük yaşam aktiviteleri Lawton Instrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği(158) kullanılarak değerlendirilmiştir. Günlük yaşam aktivitesinin değerlendirilmesinde: Bellek, dikkat, oryantasyon, verbal akıcılık, kelime bulma, yazma, okuma, yürütücü fonksiyonlar, praksi, soyut düşünme, sayı sayma, hesaplama gibi kognitif fonksiyonların becerisi yanında; fizyolojik ihtiyaçların karşılanması ve sosyal aktiviteler açısından fonksiyonel bağımsızlık ölçeği kullanılarak 30 ayrı puanlama ile hastaların kendi bakımı, sfinkter kontrolü, mobilite, lokomasyon, kommunikasyon, sosyal kognisyon gibi basit ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmiştir (158). Buna göre: 0'dan 4'e kadar, hiç şikayet yok, hafif zorluk, orta-sık olmayan zorluk, ileri-sık zorlanma, ağır-tamamen beceriksiz şeklinde derecelendirilmiştir.

Hamilton depresyon ölçeği (159) uygulanmış, ileri depresyonu olan hastalar dışlanmıştır

Hastalara AH değerlendirme ölçeği-Kognitif fonksiyonlar (ADAS-Kog), Türk toplumuna örnekleme uygulaması(160) ile yapılmıştır.

Ayrıca miks tipte demansı olanlar (AH ve VD) araştırmaya dahil edilmemiştir. AH tesbit edilenlerde daha önce ve sonra strok hikayesi olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Epilepsi, ağır derecede depresyon veya psikiyatrik hastalığı bulunanlar, ağır kafa travması hikayesi bulunanlar, mental fonksiyonları etkileyebilecek kadar metabolik ve endokrin hastalığı olan, daha önceden beyin hastalığı geçiren (travma veya enfeksiyon) hastalar ve kontroller çalışmaya alınmamıştır. Vasküler risk faktörleri Hachinski ölçeği ile belirlenmiş ve buna göre 4'den fazla puan alanlar (ileri vasküler risk faktörleri belirgin-strok

düşündüröenler) dışlanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının sistemik hastalık, beyin hastalığı, kalp hastalığı, psikiyatrik hastalık veya psikiyatrik bulgular, başka hastalıkları (travma, operasyon, alışkanlık-ilaç, zehirlenme), sigara içimi, alkol kullanımı ve diğör kullandığı ilaçlar sorgulanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının boy, kilo, nabız, TA(oturarak-yatarak) ölçümü yapılmıştır. KB manuel sphygmanometer ile standardize yöntemle, hasta oturur pozisyonda ve 5 dakikalık bir dinlenme süresinden sonra sol koldan ölçölmüştür. Değörler tek bir ölçüm ile alınmıştır. İlk ve son Korotkoff sesler sırasıyla sistolik ve diyastolik KB olarak değörlendirilmiştir (161). KB değörlerine göre : Sistolik KB'nın kategorize edilmesinde <110 mmHg düşük, 110-139 mmHg normal, 140-159 mmHg sınırda yüksek (borderline), ≥160 mmHg yüksek değörler olarak alınmıştır. Diyastolik KB değörleri için <80 mmHg düşük, ≤90 mmHg (80-89) normal, 90-94 sınırda yüksek ve ≥95 mmHg yüksek olarak değörlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarına tam kan sayımı, sedimantasyon, elektrolitler (Ca, Na, K, Cl), böbrek fonksiyonları (BUN, Kreatinin), karaciğör fonksiyonları (total protein, albumin, AST, ALT) ile ilgili biyokimyasal incelemeler, tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, TSH, tiroglobulin), folik asit ve B12 serum değörleri, total lipit, kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, homosistein değörleri, AKŞ, alkalen fosfataz, APO A, APO B, ferritin ve CRP bakıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna Karotis doppler USG, EKG, EEG incelemeleri yapıldı

Kontrol grubu hasta grubuyla aynı yaşlarda demansı ve diğör nörodejeneratif bir hastalığı olmayan, kognitif fonksiyonları etkileyecek sistemik

ve bir beyin hastalığı geçirmeyen ve mental durumunu etkileyecek bir psikiyatrik hastalığı olmayan gönüllü normal kişilerden seçilmiştir.

Çalışma gruplarında tıbbi tedavi ile kontrol altına alınabilen hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Yine çalışma gruplarında B vitamini kullanan veya Hs ile vitamin B12, folat seviyelerini etkileyebilecek ilaç alanlar araştırma kapsamına alınmamış yada ilaçları kesildikten en az 3 ay sonra biyokimya incelemeleri yapılmıştır .

Serum Hs seviyeleri Chromosystems(Germany) kitleriyle HPLC(high performance liquid chromatography) yöntemiyle fluorescence detector metodu kullanılarak bakılmıştır. Vitamin B12 ve folat düzeyleri Roche E 170 Cihazı ve Roche kitleriyle değerlendirilmiştir.

İstatistiki olarak incelenen gruplar arasındaki farkın önemliliğinde student t testi kullanılmıştır. 0.05’den daha az değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin sınıflandırılmasında ve değerlerin belirlenmesinde ki kare testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmaların kovaryans analizi ANCOVA ile yapılmıştır.

Araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca 16.03.2009 tarih ve 114 karar no ile etik yönden uygun bulunmuştur

4. BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde Nöroloji polikliniğine başvuran ve belirtilen tanı kriterleriyle AH tanısı konulan 46 hasta ve aynı yaş grubundan oluşan 30 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Kayıtları veri programına aktarılan 76 kişinin ortalama yaşı 76 olup, 64 ve 88 arasında değişiyordu. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kognitif değerlendirme açısından özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1- Hasta ve kontrol grubunun demografik ve kognitif testler açısından özellikleri

	Vaka (n=46) ort±SS	Kontrol (n=30) ort±SS	p
Cinsiyet (K/E)	25/21	15/15	0,815
Yaş	76,1 ± 6,14	75,1 ± 4,64	0,403
*Eğitim(yıl)	6,9 ± 4,75	10 ± 4,22	*0,005
MMDD	17,4 ± 5,81	29,3 ± 0,84	0,001
ADAS	28,8 ± 10,7	-	-
Hastalık süresi(yıl)	3,7 ± 1,9	-	-
VKi	24,1 ± 4,52	24,7 ± 1,96	0,448

*(p<0.05 değerler istatistiki olarak anlamlı)

Hasta grubunda yaş ortalaması 76.1 (SS= 6.14), kontrol grubunda ise 75,1 (SD=4,64) olarak bulundu Hasta ve kontrol grubunda yaş açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,403).

Alzheimer grubunun %62.5'ini kadın cinsiyet oluştururken, kontrol grubunda kadın cinsiyet oranı %50 olarak saptandı. Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p=0,815).

Hasta grubunda MMDD skorları ortalaması 17,4 (SS=5,81), kontrol grubunda 29.3 (SS=0,84) olarak bulundu (p=0,001). Hastaların %56.5'sında (26kişi) Günlük Yaşam Aktiviteleri hafif düzeyde azalmışken, %39.1'inde (18kişi) orta, %4.3'ünde (2kişi) ileri düzeyde etkilenme vardı. Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 3.7 yıldır (SS=1.9).

Alzheimer hastalarında ortalama eğitim yılı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı.(p=0,005).

Bir risk faktörü olarak VKİ değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,448).

HT, DM, Hiperlipidemi gibi risk faktörü olabilecek hastalıklar açısından karşılaştırma yapılabilmesi için hastaların anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alındı. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörü olabilecek hastalıklar ve madde kullanımı açısından karşılaştırmaları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun risk faktörü olabilecek hastalıklar ve madde kullanımı açısından karşılaştırmaları.

Risk faktörleri		Vaka		Kontrol		p
		n	%	n	%	
*Hipertansiyon	Var	35	76,1	11	23,9	*0,001
	Yok	11	36,7	19	63,3	
Diabetes Mellitus	Var	11	84,6	2	15,4	0,65
	Yok	35	55,6	28	44,4	
Hiperlipidemi	Var	20	60,6	13	39,4	1
	Yok	26	60,5	17	39,5	
*İskemik kalp hastalığı	Var	17	89,5	2	10,5	0,003
	Yok	29	50,9	28	49,1	
Konjestif kalp Yetmezliği	Var	1	50	1	50	1
	Yok	45	60,8	29	39,2	
*Atrial Fibrilasyon	Var	1	14,3	6	85,7	0,037
	Yok	39	61,9	24	38,1	
Tiroid hastalığı	Var	9	60	6	60	1
	Yok	36	60	24	40	
Depresyon	Var	3	50	3	50	0,675
	Yok	43	61,4	27	38,6	
Sigara kullanımı	Var	2	100	-	-	0,516
	Yok	44	59,5	30	40,5	
Alkol kullanımı	Var	2	100	-	-	0,516
	Yok	44	59,5	30	40,5	

* (p<0.05 değerler istatistiki olarak anlamlı)

Alzheimer hastalarında HT oranı %76.1 (35 kişi) iken, kontrol grubunda %36.7 (11 kişi) olarak saptandı. HT olan kişilerin %76.1'i hasta grubunda, %23.9'u kontrol grubunda bulunmaktaydı. Alzheimer grubunda HT görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

saptandı ($p=0.001$). Hasta grubunda HT bulunan kişilerin %80'i (28 kişi), kontrol grubunda ise %36'sı (4 kişi) antihipertansif tedavi almaktaydı.

Hasta grubunun %23.9'unda (11 kişi), kontrol grubunun ise %6.7 'sinde (2 kişi) DM tanısı mevcuttu. Diabeti bulunan kişilerin %84.6'sı vaka, %15.4'ü kontrol grubunda bulunmaktaydı. Her iki grup arasında diabet varlığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,65$). Hasta grubunda diabeti bulunan bireylerin %81 'i (9 kişi) antidiabetik tedavi alırken kontrol grubunda tanısı olan her 2 kişi de tedavi almaktaydı.

Hikaye ve lipid profili sonuçlarına göre belirlenen hiperlipidemi tanısı hasta grubunun %43.5'ünde (20kişi), kontrol grubunun %43.3'ünde (13kişi) bulunmaktaydı . Hiperlipidemisi bulunan kişilerin %60.6'sı hasta grubunda iken %39.4'ü kontrol grubundaydı. İki grup arasında hiperlipidemi tanısı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=1.00$). Hasta grubunda hiperlipidemisi bulunan hastaların %50'si antihiperlipidemik ilaç kullanırken, kontrol grubunda antihiperlipidemik kullanımı yoktu.

Hikaye ve EKG bulgularıyla saptanan iskemik kalp hastalığı oranı hasta grubunun %37'sinde (17kişi), kontrol grubunun %6.7'sinde (2kişi) bulunmaktaydı. İskemik kalp hastalığı bulunanların %89.5'i Alzheimer grubunda iken %10.5'i kontrol grubunda bulunmaktaydı. Bir risk faktörü olarak iskemik kalp hastalığı hasta grubunda daha yüksek oranda görülmekteydi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Atrial fibrilasyon görölme sıklığı hasta grubunda %2.5 (1kişi) iken, kontrol grubunda %20 (6kişi) olarak bulundu. İki grup arasında AF sıklığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,037$).

Konjestif kalp yetmezliği hasta grubunun %2.2'sinde (1 kişi), kontrol grubunun ise %3.3'ünde (1kişi) bulunmaktaydı ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=1.00$).

Bir risk faktörü olarak tiroid hastalığı açısından iki grup karşılaştırıldığında hasta grubunun %17.8'inde (8 kişi), kontrol grubunun ise %20'sinde (6 kişi) bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1$). Hipotiroidi vaka grubunun %11.1(5kişi), kontrol grubunun %10'unda (3kişi) bulunurken, ötiroidi oranı vaka grubunda %6.7 (3kişi), kontrol grubunda %10 (3kişi) idi. Hastaların hiçbirisinde hipertiroidi saptanmadı.

Depresyon Alzheimer grubunun %6,5'inde (3kişi) , kontrol grubunun %10'unda (3kişi) bulunmaktaydı. Anlamlı istatistiksel fark saptanmadı($p=0,675$).

Bir risk faktörü olarak halen sigara ve alkol kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,516, p=0,516$) .

Hasta ve kontrol grubunda risk faktörü olabilecek laboratuar bulgularından HDL, LDL, Triglicerit, Total kolesterol Apo A, Apo B, Hb, ferritin, homosistein, B12, folik asit ve CRP düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörü olabilecek laboratuar değerlerinin karşılaştırılması tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3- Hasta ve kontrol grubunda risk faktörü olabilecek laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre		Vaka		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Total kolesterol mg/dl	>200	20	69	9	31	0,316
	110-200	24	55,8	19	44,2	
	<110	1	33,3	2	66,7	
*HDL mg/dl	>80	1	11,1	8	88,9	*0,004
	30-80	41	67,2	20	32,8	
	<30	3	60	2	40	
LDL mg/dl	>130	18	72	7	28	0,334
	60-130	26	54,2	22	45,8	
	<60	1	50	1	50	
Trigliserit mg/dl	>200	5	55,6	4	44,4	1
	50-200	39	60	26	40	
	<50	1	100	-	-	
APO A mg/dL	>215	-	-	2	100	0,219
	125-215	36	59	25	41	
	<125	7	70	3	30	
APO B mg/dL	>125	2	50	2	50	0,588
	55-125	41	60,3	27	39,7	
	<55	-	-	1	100	
*Homosistein umol/L	>14	27	100	-	-	*0,001
	<14	15	33,3	30	66,7	
*B12 pg/mL	>214	38	55,9	30	44,1	*0,037
	<214	7	100	-	-	
*Folik asit ng/mL	>5	32	51,6	30	48,4	*0,001
	<5	12	100	-	-	
Hemoglobin g/dL	>12/13	38	57,6	28	42,4	0,299
	<12/13	8	80	2	20	
Ferritin ng/mL	>276	1	100	-	-	1
	7-276	42	58,3	30	41,7	
	<7	1	100	-	-	
CRP mg/L	>6	7	77,8	2	22,2	0,28
	<6	32	53,3	28	46,7	

*(p<0.05 değerler istatistiki olarak anlamlı)

Alzheimer grubunun %44.4'ünde (20kişi), kontrol grubunun %30'unda (9kişi) total kolesterol yüksekliği bulunmaktaydı. Total kolesterol yüksekliği bulunanların %69'u hasta, %31'i kontrol grubunda idi. Bir risk faktörü olarak karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,316$)

HDL değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun %26.7'sinde(8kişi) hasta grubunun ise %2.2'sinde (1kişi) HDL yüksekliği saptandı. HDL değerlerinde yükseklik kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$).

LDL değerleri karşılaştırıldığında Alzheimer grubunun %40'ında (18kişi), kontrol grubunun %23.3'ünde (7kişi) LDL yüksekliği saptandı. Her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,334$).

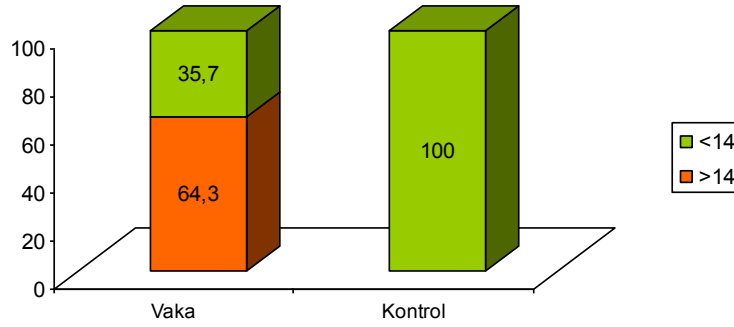
Trigliserit değerlerinde yükseklik Alzheimer grubunun %11.1'inde (5kişi), kontrol grubunun %13.3'ünde (4kişi) saptandı. Anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=1.00$).

Apo A ve B düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,219$, $p=0,588$).

Anemi açısından Hb değerleri incelendiğinde, Alzheimer grubunun %17.4'ünde (8kişi), kontrol grubunun %6.7'sinde (2kişi) Hb düşüklüğü saptandı. İki grup arasında Hb değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,299$). Ferritin değerleri açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=1.00$).

Homosistein yüksekliđi , folik asit ve B12 dūşūklūđū ađısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı.(Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3)

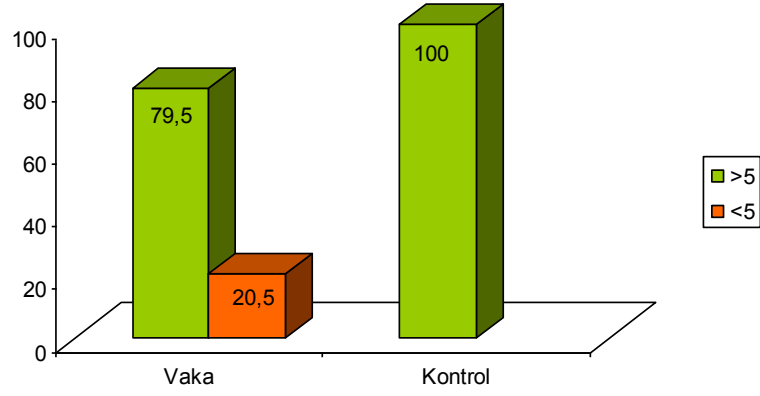
Şekil 1- Vaka ve kontrol grubunda homosistein düzeylerinin karşılaştırılması



Homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun %64.3'ünde (27kişi) yükseklik saptanırken, kontrol grubunun değeri normal sınırlar içerisindeydi. Hs yüksekliği saptanan kişilerin %100'ü hasta grubunda bulunmaktaydı. Bir risk faktörü olarak Hs yüksekliği Alzheimer grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$).

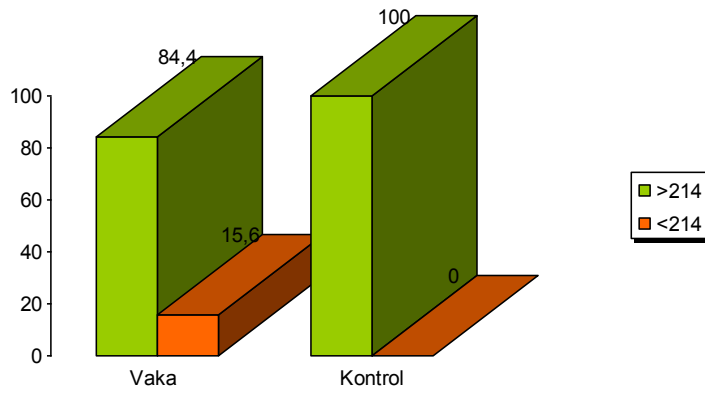
MMDE ile Hs arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). MMDD ile Hs arasında negatif yönde orta güçte bir ilişki vardır ($B=-0,38$).

Şekil 2- Vaka ve kontrol grubunda folik asit düzeylerinin karşılaştırılması



Folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında Alzheimer grubunun %20.5'inde(12kişi) düşük değer gözlenirken, kontrol grubunun değerleri ise normal sınırlardaydı. Folik asit değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0,001$).

Şekil 3- Vaka ve kontrol grubunda B12 düzeylerinin karşılaştırması

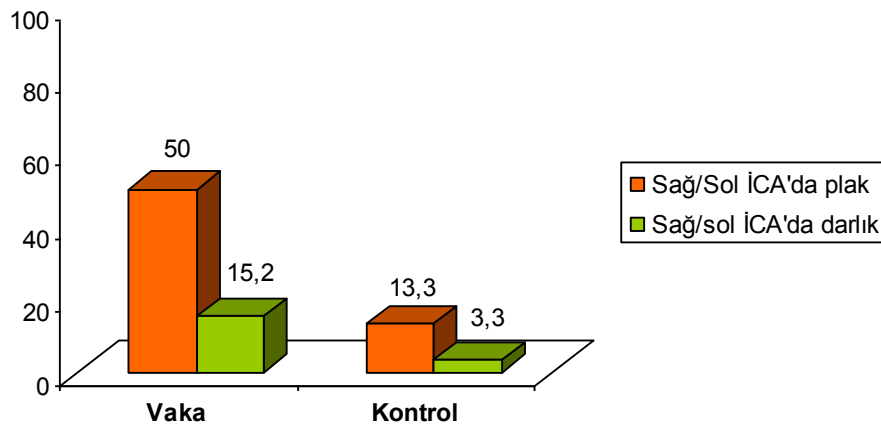


B12 deęerleri karřılařtırıldıęında Alzheimer grubunun %15.6'sında (7kiři) dūřuklūk saptanırken kontrol grubunun deęerleri normal sınırlar içerisindeydi. Hasta grubunda B12 dūřuklūęu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$).

Hs ve B12 arasında, Hs ve folik asit arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,076$, $p=0,261$)

Karotis Arter Doppler Ultrasonografi incelemesinde sağ veya sol internal karotis arterde plak saptanması ateroskleroz bulgusu olarak değerlendirildi. Vaka ve kontrol grubunun karotis arterde plak ve darlık varlığı açısından karşılaştırılması şekil 4'te gōsterilmiřtir.

şekil 4. Vaka ve Kontrol grubunda İnternal Karotis Arterde aterosklerotik plak ve darlık sıklığının karşılaştırılması



Alzheimer grubunun %50'sinde (23 kişi), kontrol grubunun ise %13.3'ünde (4kişi), sağ veya sol İCA'da plak saptandı. Plak saptananların %85'si hasta grubunda iken, %14.8'i kontrol grubunda bulunmaktaydı. İCA'da aterosklerotik plak saptanma oranı Alzheimer grubunda kontrol gurubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Hasta grubunun %15.2'sinde (6kişi), kontrol grubunun ise %3.3'ünde (1kişi) darlık tespit edildi. Hasta grubunda darlığı olan 3 kişide stenoz oranı %50 ve altında saptanırken, kontrol grubunda darlık saptanan 1 kişide darlık oranı %50 üzerinde gözlemlendi.

TARTIŞMA

İnsan ömrünün uzamasıyla beraber yaşlı sağlığını tehdit eden ve yaşam kalitesini bozan hastalıklar arasında AH önemli yer tutmaya başlamıştır. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi hatta önlenbilmesi için risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar vasküler hastalıklar ve inme için mevcut olan risk faktörlerinin kognitif bozukluk ve AH ile ilişkili olduğunu ve serebrovasküler hastalıkların AH gelişimini ve semptomların şiddetini artırdığını göstermektedir (55). Bu nedenle son yıllarda AH'da vasküler risk faktörleri üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada da AH'da vasküler risk faktörleri kesitsel planda araştırılmış ancak uzun dönem bir kohort çalışması olmaması nedeniyle risk faktörlerinin etkilerinde ve ilişkilerinde iddialı ifadelerden kaçınılmıştır.

Bu çalışmada literatürde risk faktörü olabileceği belirtilen eğitim, depresyon, anemi, tiroid hastalığı yanı sıra özellikle HT, DM, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, konjestif kalp yetmezliği, obezite, sigara, alkol kullanımı, AF, homosistein, B12, folik asit, CRP düzeyleri ve aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilen karotid arterlerde darlık ve plak görünümü gibi temel vasküler risk faktörleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun hasta grubuyla uyumlu yaş ve cinsiyete göre seçilmesi nedeniyle literatürde risk faktörü olduğu kesinleşen yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Eğitim seviyesinin düşük olması ile AH arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar olmasına rağmen genel görüş bir risk faktörü olduğu yönündedir (44). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AH'larında eğitim yılı ($6,9 \pm 4,75$ yıl) kontrol grubuna (10 ± 4.22 yıl) göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Tablo.1).

Çalışmamızda HT varlığı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Birçok çalışma orta yaşlarda tespit edilen HT'un ileri yaşlarda AH riskini artırdığına dikkat çekmektedir (58,59,60). Buna ters olarak ileri yaşlarda kan basıncı ve AH arasındaki ilişki J şeklinde ortaya çıkmakta, HT yanı sıra hipotansiyonunda bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (73). Bizim çalışmamız gibi kesitsel bir çalışma olan Morris ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri 709 kişi ile yaptıkları çalışmada düşük KB(<130/70) değerleri yüksek AH prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (162). Hisayama çalışmasında ise 65 yaş ve üzeri 887 birey çalışmaya dahil edilmiş, HT ($\geq 160/95$) varlığının AH ile belirgin ilişkisi tespit edilememiştir (163). Kungsholmen Projesinde düşük kan basıncının AH ve

demans gelişimi ile ilişkisini araştırmak üzere 1270 kişi 6 yıl süreyle takip edilmiştir. Takip döneminde 256 kişiye AH tanısı konulmuş ve yaş, cinsiyet, eğitim, vasküler hastalığın varlığı, antihipertansif tedavi kullanımına göre düzeltmeler yapıldıktan sonra hem SKB yüksekliği hemde DKB düşüklüğü artmış AH riski ile ilişkili bulunmuştur(164). HT, ateroskleroza, beyaz cevher lezyonlarına, KBB'i bozukluklarına, beyin atrofisine ve NP ve NFY yoğunluğunda artışa yol açarak, artmış AH riskine neden olabilir. Ayrıca HT'a sekonder gelişen serebrovasküler hastalıklar AH'nın klinik olarak aşikar hale gelmesini hızlandırabilir. Hipotansiyon, AH için bir risk faktörü olarak görünmekle beraber demans sürecinde gelişen patolojik değişikliklere sekonder kan basıncında düşüklük gelişebilir ya da AH ve kan basıncı düşmesi ortak risk faktörlerini paylaşıyor olabilirler. Çalışma öncesi tansiyon regulasyon dönemi, antihipertansif tedavilerde farklılıklar, yüksek ve düşük KB tanımında farklı kriterlerin kullanımı çalışma sonuçlarında farklılıklara neden olmuştur. Bizim çalışmamızda olduğu gibi tanı ve sonuçların eş zamanlı olarak kaydedildiği kesitsel çalışmalar kan basıncının kognisyon ve demans üzerine etkilerini araştırmada yetersiz kalmaktadır. Biz klinik muayenede HT tesbit ettiğimiz hastalar yanında, daha önceden HT tesbit edilen ve ilaç kullananlar hastaları bu gruba dahil ettik. Alzheimer hastalarında HT oranı %76.1 kontrol grubunda %36.7 olarak bulundu. Hasta grubunda hipertansiyon tesbit edilenlerin %80'i (28 kişi) antihipertansif ilaç kullanmakta idi (Tablo.2). Tedavi edilebilir bir faktör olması nedeniyle çalışmamızda bir risk faktörü olarak tespit edilen HT ile AH

arasındaki temporal ilişkiyi açıklamada prospektif uzun dönem geniş kohort çalışmaları daha bilgi verici olacaktır.

DM yaşlılarda sık görülen bir hastalık olup, bizim çalışmamızda da %20'lere yaklaşan bir oranda tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan kesitsel ve longitudinal çalışmalar diyabet ile AH riski arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirmekle beraber (86), herhangi bir ilişki bulunmadığını bildiren yayınlarda (88) mevcuttur. Ayrıca diyabetin sıklıkla HT, hiperlipidemi, kardiyasküler hastalıklarla komorbidite göstermesinin, mevcut olan riski etkilebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda DM bir risk faktörü olarak gösterilememiştir, ancak bu kısmen çalışma grubunun sayı azlığına bağlıdır. Ayrıca diyabet ve demans arasındaki ilişkiyi araştırmada prevelans çalışmaları yerine uzun dönem takiplerin yapıldığı insidans çalışmaları daha sağlıklı bilgi vereceklerdir.

Literatürde AH'larında daha yüksek total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyleri bildirilmekle birlikte (165) buna zıt olarak daha düşük değerlerin gözleendiği de bildirilmektedir (166). Bizim çalışmamızda kontrol ve AH grubu arasında hiperlipidemi tanısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca serum düzeyleri incelendiğinde total kolesterol, LDL, trigliserit yüksekliği yada düşüklüğü açısından anlamlı fark bulunmamıştır. HDL yüksekliği ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek görülmüş ancak bu grupta az sayıda birey olması nedeniyle istatistiki güvenliliğinin düşük olmasından dolayı genele yansıtılamıyacağı düşünülmüştür. Diğer yandan bir kez ölçümle elde edilen sonuçların analiz edilmesi ve hiperlipidemisi olan Alzheimer grubundaki

hastaların %50'sinin ilaç kullanıyor olması, semptomların başlamasından önce ölçülen serum trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinin değişik sonuçlar gösterebileceğini akla getirebilir. Literatür bulguları da bu doğrultudadır.

İskemik kalp hastalığı aterosklerozun major komplikasyonlarından birisidir. Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı oranı Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek gözlenmiştir. Literatürde de koroner arter hastalığının kognitif bozukluk ve demansla ilişkisi gösterilmiştir. Newman ve arkadaşlarının 3602 bireyi 5.4 yıl süreyle takip ettikleri çalışmada koroner arter hastalığı olan bireylerde demans insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur (167). Koroner arter hastalığı olan bireylerde AH gelişme oranı yılda 34.4/1000 kişi iken koroner arter hastalığı olmayanlarda yılda 22.2/1000 olarak bildirilmiştir (HR=1.3;95% CI=1.0-1.7). Berry ve arkadaşları tarafından yapılan bir anatomopatoloji çalışmasında hipokampus, entorhinal korteks ve serebral kortekste NP ve NFY yoğunluğu postmortem ölçülmüş ve kardiovasküler hastalıklarla; koroner arter hastalığı, aort aterosklerozu, sol ventrikül duvar kalınlığı ve kalp ağırlığı ölçümleriyle ilişkilendirilmiştir Koroner arter hastalığı şiddetinin Apo E ε4 taşıyıcısı olan bireylerde AH'nin nöropatolojik özellikleri ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir (168). Benzer şekilde karotid arter ve periferik arterlerin aterosklerozu ile demans arasında ilişkiler bildirilmiştir. Rotterdam çalışmasında 207'sini Alzheimer hastalarının oluşturduğu 284 demans hastası ve demansı bulunmayan 1698 kişide, ateroskleroz ile demans ilişkisi araştırılmak üzere, karotis arter duvar kalınlığı ve plak varlığı ayrıca bacak büyük damarlarında ateroskleroz bulgusu araştırılmıştır. AH prevalansının ateroskleroz derecesiyle

artış gösterdiği saptanmıştır. Şiddetli ateroskerozu olan bireylerde olmayanlara göre AH olasılık oranı 3 (95% CI 1.5-6.0) olarak bulunmuştur. En az bir ApoE ε4 alleli olan ve şiddetli ateroskerozu bulunanlarda AH için riskin yaklaşık 20 kat arttığı gösterilmiştir (169). Sessiz beyin enfarktları, periventriküler beyaz cevher lezyonları gibi subklinik serebrovasküler hastalıklar, AH ve ateroskleroz arasındaki ilişkiye neden olabilir. Ayrıca ateroskleroz serebral hipoksiye yol açan hipoperfüzyonu indükleyebilir. Bu durum nöron ve sinapslarda stabilizasyonu bozarak NP, NFY ve amiloid anjiopati ile karakterize nörodejeneratif bir süreç dönüşebilir. AH ve aterosklerozun, yatkınlık oluşturan metabolik yolda ortak unsurları paylaşan birbirinden bağımsız süreçler olduğu da öne sürülmektedir. Örneğin Apo E ε4 varlığı hem koroner, hem AH riskini artırmaktadır ve her iki hastalığın patolojisine yol açan ortak aracı bir faktör olarak görev alabilir. Çalışmamızda AH grubunda karotis arterlerin doppler USG incelemesinde daha yüksek oranda plak varlığı gözlenmiştir. Bir ultrasonografi çalışması olmamasından dolayı plakların sayıları, duvar kalınlıkları, akım hızları ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Ancak hem iskemik kalp hastalığı hemde karotis arterlerde plak görülme sıklığının AH grubunda daha yüksek olması aterosklerozun AH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Aynı yaşlardaki kontrol grubuna göre karotid arterlerdeki plakların varlığı (hastaların %50'si) ve EKG ile tesbit edilen iskemik kalp hastalığı (%37) ile ilgili bulgular bizim çalışmamızın en önemli vasküler risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Konjestif kalp yetmezliği de aterosklerozun bir komplikasyonu olarak gelişebilir ve multiple emboli yada serebral perfüzyonda azalma yoluyla AH

gelişimine zemin hazırlayabilir. Çalışmamızda konjestif kalp hastalığı varlığı risk faktörü olarak ortaya çıkmamakla birlikte hem hasta grubunda hem kontrol grubunda az sayıda bireyde mevcut olduğundan sonuçların genele yansıtılamayacağı düşünülmüştür.

Literatürde AF varlığının kognitif disfonksiyon gelişimine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bizim çalışmamızda ilginç olarak AF sıklığı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş ancak bu anlamlı bir neden-sonuç ilişkisine bağlanmamıştır.

Sigara kullanımının AH üzerine etkisini araştıran çalışmalarda net bir sonuca varılamamıştır, bu kısmen nikotinik reseptör modülasyonunun olası yararlarından kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde alkolün AH ile ilişkisini araştıran çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmiş, aşırı alkol tüketiminin riski artırırken, ılımlı tüketimin özellikle kırmızı şarap tüketiminin koruyucu etki gösterebileceği öne sürülmüştür(138,141). Çalışmamızda halen hem alkol kullanımı, hem de sigara kullanımı bir risk faktörü olarak görünmemektedir. Her ikisini de kullanmış ancak 10 yıl veya daha uzun bir zaman önce bırakmış kişiler kullanmamış olarak değerlendirilmiştir. Risk faktörü olarak görünmemekle birlikte vaka sayısının düşüklüğü nedeniyle daha geniş popülasyonlu çalışmaların daha anlamlı sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Dünya genelinde bir sağlık sorunu haline gelen obezitenin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olmasının yanı sıra Tip 2 DM, insulin rezistansı, HT ve hiperlipidemi için de predispozan olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda obezite ve metabolik anormallikleri kognitif bozulma ile ilişkilendiren kanıtlar giderek

artmaktadır. Birçok çalışma orta yaşlarda görülen obezitenin AH riskini artırdığı yönündedir, ancak ileri yaşlarda değerlendirildiğinde hem düşük hemde yüksek VKİ değerlerinin riski artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur(111). Bizim çalışmamızda VKİ değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buchen ve arkadaşları tarafından VKİ değerlerindeki değişim ile AH riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 5.5 yıllık takip sürecinde 151 bireyde AH geliştiği gözlenmiş. Bazal VKİ ortalaması 27.4 iken katılımcıların yaklaşık yarısında bu değerin zamanla düştüğü gözlenmiş. VKİ değerlerinde yılda 1 ünite azalmanın AH riskinde %35 artışla ilişkili olduğu gösterilmiş (HR=0,730; 95% CI=0.625-0.852) ve VKİ değerlerinde düşüşün AH gelişimine neden olan patolojik süreci yansıtabileceği öne sürülmüştür (170). Ayrıca birçok çalışmada AH hastalarında yeme alışkanlığında değişiklik ve yeterli beslenmenin sağlanamamasından dolayı kilo kaybı ve düşük VKİ değerleri bildirilmektedir (171).

Çalışmamızda VKİ değerleri ile AH arasında ilişki bulunmamakla birlikte kesitsel bir çalışma olması nedeniyle hastalığın patolojik yada klinik sürecinde VKİ değerlerinde değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle obezite ile AH arasındaki ilişkinin araştırılmasında uzun dönem prospektif çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

Literatürde risk faktörü olduğu belirtilen depresyon ve tiroid hastalığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(50,172)

Anemi varlığı da iskemik serebrovasküler lezyonlar, hipoksi ve artmış oksidatif stres gibi patolojik süreçlerle AH gelişimine katkısı olabilir ancak AH ile

ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda anemi varlığı bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda hem Hs yüksekliği hemde folik asit ve B12 düşüklüğü AH hastalarında daha sık görülmüştür. AH'da vasküler hastalıkların rolünü destekleyen kanıtların artmasıyla, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen yüksek plazma Hs düzeyleri ile AH ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Literatürde çok sayıda Hs yüksekliğini AH ile ilişkilendiren çalışma olması yanı sıra (117,118), herhangi bir ilişki olmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur (122). Hs metabolizmasının folik asit, B12 ve B6 vitaminleri ile ilişkisi nedeniyle bu vitaminlerin düşük seviyeleri artmış Hs düzeylerine neden olmaktadır. Clarke ve arkadaşları, klinik olarak AH tanısı olan 55 yaş ve üzeri 164 hasta ile yaş ve cinsiyete göre eşleşmiş 108 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, Hs yüksekliği ve B12 ve folik asit düzeyi düşük olanlarda da olasılık oranları daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda Hs yüksekliği saptanan 76 kişinin AH tanısı postmortem incelemelerle doğrulanmış, klinikte VD gibi durumların gözden kaçması olasılığı dışlanmıştır (117). Bizim çalışmamızda da Hs yüksekliği, B12 ve folik asit düşüklüğü AH grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiş, önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür, ancak bağımsız etkileri karşılaştırılmamıştır. Alzheimer grubunda 27 hastada (%64.3) hiperhomosisteinemi, 7 hastada (%15.6) serum B12 vitamin seviyesinde düşüklük, 12 hastada (%20.5) serum folik asit seviyelerinde düşüklük bulunurken, kontrol grubunda bunların hepsi normal değerler içinde tesbit edilmiştir. Hiperhomosisteinemi ile birlikte, folik asit ve B12 vitamin

seviyelerindeki düşüklük araştırmamızın diğer en önemli bulgusunu oluşturmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda hiperhomosisteineminin, ve buna zemin hazırlayan vitamin yetmezliklerinin, polivitamin özellikle B kompleks vitaminlerle tedavi edilmesi, aynı zamanda AH'nın önemli bir risk faktörünü de ortadan kaldırabilir. Ancak tedavi etkinliğinin belirlenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

CRP nonspesifik bir sistemik inflamasyon belirtecidir. Literatürde yüksek plazma CRP düzeylerinin kardiovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(173). AH'larında yapılan çalışmalarda da hem beyinde hem de serumda yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır(174). Kronik inflamasyon ve bunun göstergesi olan CRP düzeyleri aterosklerotik süreci indükleyerek vasküler mekanizmalar aracılığıyla kognitif bozukluk, demans ve AH patolojisine katkıda bulunabilir. Ancak çalışmamızda Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda vasküler risk faktörü olarak HT, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz bulgusu olarak karotis arterde plak varlığı, Hs yüksekliği, B12 ve folik asit düşüklüğü Alzheimer grubunda daha sık olarak tespit edilmiş ve AH'ı için birer risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında DM, hiperlipidemi, AF, sigara ve alkol kullanımı, obezite, CRP yüksekliği bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Ancak AH ile ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun dönem takiplerin yapıldığı daha geniş popülasyonlu ve risk faktörlerinin bağımsız, kombine etkilerini ve birbirleriyle etkileşimini araştıran çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇ

-Kesin tedavisi olmayan ve yaşlılarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan AH'nın önlenmesi yada semptomların başlangıcının geciktirilebilmesi için risk faktörlerinin saptanması önemlidir.

-Bu çalışmada risk faktörü olarak hipertansiyon, ateroskleroz bulguları olan iskemik kalp hastalığı ve karotis arterde plak varlığı, homosistein yüksekliği, B12 ve folik asit düşüklüğü AH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

-Homosistein düzeyi ile MMDD skorları arasında negatif yönde orta güçte bir ilişki saptanmıştır.

-Diabet, hiperlipidemi, AF, obezite, sigara ve alkol kullanımı, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, Hb ve CRP değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

-Ayrıca eğitim yılı Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır.

-Vasküler risk faktörlerinin AH ile ilişkisinin saptanmasında geniş popülasyonlu uzun dönem takiplerin yapıldığı prospektif, risk faktörlerinin bağımsız, kombine etkilerini ve birbirleriyle etkileşimini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Feri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117
- 2-Boustania M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care. *Ann Int Med.* 2003;138(11):927-937
- 3-Stewart R, Mann A. Vascular risk factors and Alzheimer disease. *Austr New Zealand J Psychiatry* 1999;33:809-814.
- 4-Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 425-428
- 5-Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes(leukoaraiosis) in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002 ; 59:787-793.
- 6-Günaydın FM. Demans hastalarında homosistein, B12 ve folat ilişkisi. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi.Uzmanlık tezi,2008.
- 7-Galasko O, Edland S, Morris J, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, Part 11, Clinical milestones in patients with Alzheimer's disease followed over 3 years. *Neurology* 1995; 45: 1451-1455
- 8-Tanrıdağ O. Alzheimer hastalığı: yüzyıllık öykü. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1999; 36(2): 61-69
- 9-Blennow K, Leon M.J, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403

- 10-Mott RT, Hulette CM. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15:755-765.
- 11-Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease, Canla DB(Ed): *Nörodejeneratif Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1994:585-613.
- 12-Nathelie P, Jean-Noel O. Processing of amiloid precursor protein and amiloid neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res.*2007;1161:116-123.
- 13-Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current Concepts in Alzheimer's disease: A Multidiciplinary Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009;24(32)
- 14-El-Agnaf OM, Mahil DS, Patel BP, Austen BM. Oligomerization and toxicity of beta-amiloid 42 implicated in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 273:1003-1007
- 15-Blomqvist ME, Chalmers K, Andreasen N, et al. Sequence variants of IDE are associated with the extent of beta-amiloid deposition in the Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 795-802
- 16-Carson JA, Turner AJ. Beta amiloid catabolism:roles for neprilysin(NEP) and other metallopeptidases? *J Neurochem.*2002; 81:1-8
- 17-Brion JP. The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Acta neurol Belg.*1998; 98:165-174
- 18-Sorrentino G, Bonavita V. Neurodegeneration and Alzheimer's disease:the lesson from taupathies. *Neurol Sci.* 2007; 28:63-71
- 19-Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:347-360

- 20-Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, et al. Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. *Ann Neurol* 2005; 57:373-380
- 21-Wu Z, Guo H, Chow N, et al. Role of the MEOX2 homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:959-965
- 22-Jendroska K, Poewe W, Daniel SE, et al. Ischemic stress induces deposition of amyloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90: 461-66
- 23- Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004; 29:1257-1266
- 24-Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol*, 1981; 10: 122-126
- 25-Gomez T, Spires T, De Calignon A. Neuropathology of Alzheimer's disease. In: Duyckaerts C, Litvan I(eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.89. Dementia. Elsevier. BV. All rights reserved. 2008, pp:234-243.
- 26-Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:677– 85.
- 27-Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1133-1142.

- 28-McKeel DW Jr, Morris JC, Storandt M, et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1984; 41(4):469–478.
- 29-Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005; 1(29):3-16
- 30-Terry R.D, Katzman R, Bick K.L, Sisodia S.S. Alzheimer Disease. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2nd edition). Çev edi:Doç.Dr İ. Hakan Gürvit Yelkovan yayıncılık 1999: 11–25
- 31-Lopez OL, DeKosky ST. Clinical symptoms in Alzheimer's disease. In: Duyckaerts C, Litvan I(eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.89. Elsevier. BV.All rights reserved. Dementia. 2008, pp:208-216.
- 32-Davis J, Bountra C, Richardson J. Perspectives of Alzheimer's disease. In: Duyckaerts C, Litvan I(eds). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.89.Dementia. Elsevier. BV.All rights reserved . 2008, pp:273-290.
- 33-Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar.1. baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
- 34-Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's Disease. *Neuron* 2004; 44: 181-193.
- 35-Bass DM, Mc Clendon MJ, Deimling GT, et al. The influence of a diagnosed mental impairment on family caregiver strain. *J Gerontol* 1994; 49: S146-S155
- 36-Chen JH, Lin KP, Chen YC. Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108: 10

- 37-Lewy-Lahad E, Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's Disease: a review of recent advances. *Ann Neurol* 1996; 40: 829-840
- 38-Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetic. *Neuron*, 2001 25; 32(2): 181-4
- 39-Wolozin B, Manger J, Bryant R, Cordy J, Gren RC, McKee A. Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;114(Suppl.185):63-70
- 40-Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 2007; 39: 17- 23.
- 41-Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's Disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology* 1996; 46: 641-650.
- 42-L. Jarvik et al. Children of persons with Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 6-20.
- 43-Cankurtaran M. Alzheimer tip demans ve vasküler tip demansta vasküler risk faktörleri araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Geriatri yan dal tezi, Ankara 2004.
- 44-Roe CM, Xiong C, Miller JP, et al. Education and Alzheimer disease without dementia Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007; 68: 223-228
- 45-Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 719-23

- 46-Kurt GS. Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003; 1(1): 38-44.
- 47-Guo Z. Head injury and the risk of AD in Mirage Study. Neurology 2000; 54: 16-23.
- 48-Ownby R.L, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63, 530–538.
- 49-Wettherel JE. History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer's Disease in a twin sample. Alzheimer Dis Assoc Disorder 1999; 13: 47-52.
- 50-Green RC. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease. The Mirage Study. Arch Neurol 2003; 60: 753-60.
- 51-Modrego P.J, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. Arch. Neurol. 2004; 61, 1290–1293.
- 52-Shim Y.S, Yang D.W. Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. Arch. Gerontol. Geriatr 2006; 43: 277–283.
- 53-Rapp, M.A, Schnaider-Beerl M, Purohit D.P, Perl D.P, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2008;16: 168–174.
- 54-Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological link and common pharmacological targets. European J Pharmacology 2010; 62: 664-71

- 55-Breteler MMB. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective *Neurobiol Aging* 2000; 21:153-160.
- 56-Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-499.
- 57-Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia—A double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 61-70
- 58-Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Mid-life blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21:49–55.
- 59-Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001; 322:1447–1451
- 60-Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277-81.
- 61-Wu C, Zhou D, Wen C, Zhang L, Como P, Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian county, China. *Life Sci* 2003; 72: 1125-33.
- 62-Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 57-62.
- 63-Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu-Asia Aging Study. *Hypertension* 2004; 44: 29–34.

- 64-Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005; 45: 374–379.
- 65-Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *Neurology* 1999; 53: 1948-1952.
- 66-Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D’Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham Heart Study. *Int J Obes* 2003; 27: 260–268
- 67-Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001; 56: 42–48.
- 68-Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson L, Nilsson L, Persson G, Oden A, Swanborg A. A 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-1145
- 69-Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer’s disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
- 70-Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, et al. Risk factors for Alzheimer’s disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 590–597.
- 71-Posner HB, Tang MX, Luchsinger R, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175–1181.

- 72-Ruitenbergh A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12:33–39.
- 73-Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz M. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61:1667–1672.
- 74-Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 590–597.
- 75-Brayne C, Gill C, Huppert FA, et al. Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 175–80.
- 76-Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997; 277: 813-7.
- 77-Swan GE, DeCarli C, Miller BL, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998; 51:986-993
- 78-Bomboi G, Castello L, Cosentino F et al. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci* 2010; 31:1–8.
- 79-den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, van Dijk EJ, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64: 263-267.
- 80-Kokmen E, Beard CM, Chandra V, et al. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology* 1991; 41: 1393–97.

- 81-Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L, Decline in Blood Pressure Over Time and Risk of Dementia . A Longitudinal Study From the Kungsholmen Project Stroke. 2004; 35: 1810-1815.
- 82-Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. BMJ. 1996;312: 805–812.
- 83-Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. Arch Neurol 1999; 56: 991-996.
- 84-Vagnucci AH, Li WW. Alzheimer's disease and angiogenesis. Lancet 2003; 361: 605-608.
- 85-Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction : longitudinal studies and their methodological limitations. Eur J Pharmacol. 2004; 490:169-175.
- 86-Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006; 5: 64-74.
- 87-Xu WL, Qiu C, Winblad B, et al. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and alzheimer's disease. Diabetes 2007; 56: 21121-6
- 88-Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. Neurology 1999; 52: 971-5
- 89-Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Honolulu-Asia-Aging Study. Type 2 diabetes, APO E gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes, 2002; 51:1256-1262

- 90-Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the kungsholmen Project:a 6 years follow up study. *Neurology* 2004; 63:1181-1186.
- 91-Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: the Honolulu-Asia Aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2255-2260.
- 92-Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
- 93-Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 2000; 23: 542-549.
- 94-Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Stijnen T, Kromhout D. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* 1995; 38:1096-1102.
- 95-Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997; 315: 1045-49.
- 96-Ling X, Martins RN, Racchi M, Crafts S, Helmerhorst E. Amyloid beta antagonizes insulin promoted secretion of the amyloid beta protein precursor. *J Alzheimer Dis* 2002; 4:369-374.
- 97-Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J pharmacol* 2004; 490:25-31.
- 98-Zhao W, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177:125-134.

- 99-Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 423-438.
- 100-Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003; 26: 404-406.
- 101-Cook DG, Leverenz JB, McMillian PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Am J Pathol* 2003; 162: 313-319.
- 102-Michikawa M. Cholesterol paradox: Is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's Disease?. *J. Neuroscience Research* 2003; 72:141-146
- 103-Notkola, I.L, Sulkava R., Pekkanen J et al. Serum total cholesterol , apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's Disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17, 14-20 .
- 104-Tan Z.S, Seshadri S, Beiser A, Wilson P.W., Kiel D.P, Tocco M, D'Agostino R.B, Wolf P.A. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163,1053-1057.
- 105-Reitz C, Tang M.X, Luchsinger J, Mayeux R., Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch. Neurol.* 2004; 61.705-714.
- 106-Mielke M.M, Zandi P.P, Sjögren M, Gustafso D, Östling S, Steen B, Skoog I. Elevated total cholesterol levels in late-life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64: 1689-1695.
- 107-Heverin M, Bogdanovic N, Lutjohann D, Bayer T, Pikuleva I, Bretillon L, et al. Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* Jan 2004; 45(1): 186–193.

- 108-Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase-cleavage of amyloid precursor protein. *J.Biol Chem* 1996; 271: 4436–4440.
- 109-Kandiah N, Feldman H.H. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J. Neurological Scien.* 2009; 283: 230-234.
- 110-Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4(2): 103-109.
- 111-Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 2009; 66(3): 336-342.
- 112-Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Review: Obesity and Alzheimer's Disease: A link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009; 24; 445-449.
- 113-Luchsinger Jose A, MD MPH, Gustafson D.R, MS PhD. Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's Disease. *J. Alz Dis.*2009; 16(4): 693-704.
- 114-Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis:sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005; 96: 1042-1052.
- 115-Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol.* 2008; 63(5): 652-657.
- 116-Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 614-620.

- 117-Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, Vitamin B12, and total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-1455.
- 118-McCaddon A, Davies G, Hudson P, et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 235-239.
- 119-Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 12-20.
- 120-Prins ND, den Heijer T, Hofman A et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002; 1375-1380.
- 121-McCaddon A, Regland B, Hudson P Davies G. Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002; 58: 1395-1399.
- 122-Kalmijin S, Launer LJ, Lindemans J, Bots MI et al. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:283-289.
- 123-Van Dama F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Geront Geriatr* 2009; 48: 425-430.
- 124-Karaman Y. Yaşlılıkta ve demanslarda plazma homosistein, B vitaminleri seviyeleri ve nörokognitif fonksiyonlar ile ilişkisi. *Turkish J of Geriatr* 2005; 8(3): 158-164.
- 125-Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004;127:212-219.

- 126-Haynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:391-399.
- 127-Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosc* 2003;3:26.
- 128-den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly, *Brain* 2003;126:170-175
- 129-Brenner DE, Kukull WA, Van Belle G, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based casecontrol study. *Neurology* 1993; 43: 293–300.
- 130-Van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 1991; 302: 1491–1494
- 131-Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Dorrance DE, et al. Acute effects of smoking on blood pressure and cerebral blood flow. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 443–449.
- 132-Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004; 62: 920–924.
- 133-Merchant C, Tang MX, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1408–1412.
- 134-Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52: 78–84.

- 135-Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, et al. The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 140–146.
- 136-Reitz C, den Heijer T, Van Duijn C, et al. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2007; 69: 998–1005.
- 137-Kihara T, Shimohama S, Sawada H, et al. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against betaamyloid toxicity. *Ann Neurol* 1997; 42: 159–163.
- 138-Saunders PA, Copeland JRM, Dewey ME, Davidson IA, McWilliam C, Sharma V, Sullivan C. Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men. *Br J Psychiatry* 1991; 159:213–216.
- 139-Aho L, Karkola K, Juusela J, Alafuzoff I. Heavy alcohol consumption and neuropathological lesions: A post mortem study 2009; 87:2786-2792
- 140-Ruitenberg A, Van Swieten JC, Wittleman JCM et al. Alcohol consumption and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Lancet* 2002; 359 :281–286.
- 141-Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S et al. Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997; 153: 185–192.
- 142-Belleville J. The French Paradox. Possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular disease. *Nutrition* 2002; 18: 173–177.
- 143-Luchsinger J.A, Tang M.X, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia . *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 540-546.

- 144-Duron E, Hanon O. Vascular risk factors cognitive decline and dementia. *Vascular Health Risk Management* 2008; 4(2): 363-381.
- 145-Forti P, Maioli F, Pisacane N, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44: 155–65.
- 146-Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, et al. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387–90.
- 147-de la Torre JC. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? *Neurol Res* 2006; 28:637–644.
- 148-van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, et al. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* 2007; 61: 403–410.
- 149-Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1101–7
- 150-McKhann G, Drachman DA, Folstein MF, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944.
- 151-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. 1994, Washington, D C: American Psychiatric Association.1994.
- 152- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment

- (an evidence- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1133–1142
- 153-Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975;32:632–637.
- 154-Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL et al. The NINDS-AIREN Workgroup. Vascular demantia.Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology,1993; 43:250-260.
- 155-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; 12:189–198.
- 156-Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982; 140: 566–572.
- 157-Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al. Global deterioration scale(GDS). Psychopharmacol Bull 1988; 24:661-663.
- 158-Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Am J Psychiatry 1969; 154: 609–615
- 159-Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56
- 160-Akça KŞ, Tanör Öktem Ö, Hanağası HA, Emre M. Alzheimer hastalığını değerlendirme skalası kognitif alt skorunun(ADAS-Cog) betimsel istatistiksel değerlerinin bir normal Türk örnekleminde saptanması. Nöropsikiyatri Arşivi. 2003;40:13-25

- 161-Joint National Committee. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 98-4080.1997.
- 162-Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a bracial community population of older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:130-36
- 163-Ueda K,Kawano H, Hasuo Y, Fujishima M. Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 1992; 23:798-803
- 164-Qui 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;60:223-28
- 165-Lesser, G., Kandiah, K., Libow, L.S.,Likourezos, A., Breuer, B., Marin, D., Mohs, R., Haroutunian, V., Neufeld, R., 2001. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's diseaease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*12, 138-145
- 166-Kim, J.M, Stewart R., Shin I.S, Yoo J.S. Low cholesterol, cognitive function and Alzheimer's disease in a community population with cognitive impairment. *J. Nutr. Health Aging* 2002;6, 320-323
- 167-Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1101–7.

- 168-Beerl MS, Rapp M, Silverman JM, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology* 2006; 66: 1399–404.
- 169-Hofman A, Ott A, Breteler M.M.B, Bots M.L, Slooter A. J.C, Harskamp F, van Duijn C.N, Van Broeckhoven C, Grobbee D.E. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349: 151–54.
- 170-Buchman A.S, Wilson R.S, Bienias J.L., Shah R.C, Evans D.A., Bennett D.A. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: 892–897.
- 171- Morris CH, Hope RA, Fairburn CG. Eating habits in dementia. A descriptive study. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 801–806.
- 172-Ewins DL, Rossor MN, Butler J, et al. Association between autoimmune thyroid disease and AD. *Clin Endocrinol* 1991;35(1) 93-96.
- 173-Kuo HS, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK Chen JH, Sorond F: Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4: 371-380.
- 174-Xu G, Zhou Z, Zhu W, Fan X, Liu X. Plasma C-reactive protein is related to cognitive deterioration and dementia in patients with mild cognitive impairment *J Neurol Sci* 284 (2009) 77–80

8. ÖZET

Kesin olarak nedeni bilinmeyen ve ileri yaş demansın en sık nedeni olarak gösterilen dejeneratif hastalıklardan AH'nın etyopatogenezinde vasküler risk faktörleri giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı HT, DM, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, AF, obezite, alkol ve sigara kullanımı, ateroskleroz, homosistein yüksekliği, B12 ve folat düşüklüğü, CRP yüksekliği gibi vasküler risk faktörlerinin AH ile ilişkisini değerlendirmektir.

Bu çalışmada Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji polikliniğine başvuran klinik olarak AH tanısı konulan 46 hasta ile aynı yaşlarda 30 kişilik sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir.

Risk faktörü olarak; düşük eğitim seviyesi ($p=0,005$), HT ($p=0,001$), iskemik kalp hastalığı ($p=0,003$), ateroskleroz ($p=0,001$), hiperhomosisteinemi ($p=0,001$), serum B12 ($p=0,037$) ve folik asit ($p=0,001$) seviyelerindeki düşüklük AH'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. DM, obezite(vücut kitle indeksi), hiperlipidemi, AF, sigara ve alkol kullanımı, serum total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, CRP değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Vasküler risk faktörleri AH klinik bulgularının başlamasından yıllar önce dejenerasyona zemin hazırlamaktadır. Tedavisi mümkün faktörler olması nedeniyle, henüz etyolojisi aydınlatılamamış ve kesin tedavisi bulunamamış olan AH'nın önlenmesi açısından önemlidir..

9. SUMMARY

That the exact cause is not known and shown as the most frequent reason of advanced age dementia is AD one of the degenerative diseases and its vascular risk factors in etiopathogenesis have become increasingly important. The aim of this study is to evaluate the relations between AD and the risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, ischemic heart disease, atrial fibrillation, obesity, smoking and alcohol consumption, atherosclerosis, elevated homocysteine, low B12 and folic acid and elevated CRP.

In this study with the 46 patients who applied to Neurology polyclinic of Gazi University Faculty of Medicine Department of Neurology and were diagnosed clinically as Alzheimer's disease and also in the same age a 30 people healthy control was evaluated.

We have found low education level ($p=0,005$), HT ($p=0,001$), ischemic heart disease ($p=0,003$), atherosclerosis ($p=0,001$), hyperhomocysteinemia ($p=0,001$), low serum B12 ($p=0,037$) and folic acid ($p=0,001$) levels more important among Alzheimer's disease patients than among control groups. It wasn't detected significance difference between the patient and control groups in terms of DM, obesity (body mass index), hyperlipidemia, smoking and alcohol consumption, AF, serum total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, CRP levels.

Vascular risk factors leads up to degeneration years before the clinical symptoms begin. It is important in the angle of prevention of Alzheimer's disease

that its etiology and definite treatment has not been clarified due to factors that their treatments can possible.