



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

**GERİATRİK BİREYLERDE KARDİYAK BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ İLE SAPTANMIŞ ATEROSKLEROTİK VE KARDİYAK
BELİRTEÇLERİN KOĞNİTİF FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Nevzat Murat UĞURLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2024



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

**GERİATRİK BİREYLERDE KARDİYAK BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ İLE SAPTANMIŞ ATEROSKLEROTİK VE KARDİYAK
BELİRTEÇLERİN KOĞNİTİF FONKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Nevzat Murat UĞURLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU

ANKARA 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her aşamada yol gösteren ve her zaman destek olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU hocama,

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen tüm saygı değer hocalarıma,

Tezimin başlangıcından sonuna her aşamasında bana yardımcı olan, desteğini her zaman hissettiğim, bilgilerini sonuna kadar benimle paylaşan değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Arzu OKYAR BAŞ ve Uzm. Dr. Murat PEHLİVAN'a,

Tez sürecinde bulunduğum Geriatri Bilim Dalındaki her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen tüm uzmanlarım ve çalışanlarına,

Tez sürecinde değerleri katkıları sebebi ile Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN, Dr. Öğr. Gör Selin ARDALI DÜZGÜN ve Dr. Beyza BEYDOĞAN'a,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgili babam Alattin UĞURLU, annem Elif UĞURLU ve ablam Aysu UĞURLU YILMAZ'a,

Tüm tez sürecinde desteğini ve yardımını eksik etmeyen sevgili eşim Serez İLERİ UĞURLU'ya,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Uğurlu N.M., Geriatrik Bireylerde Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Saptanmış Aterosklerotik ve Kardiyak Belirteçlerin Kognitif Fonksiyon ile İlişkisi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2024. Yaşlanan dünya ile birlikte demans görülme sıklığında bir artış meydana gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CCTA) ile elde edilecek olan aterosklerotik ve kardiyak belirteçlerin kognitif fonksiyon ile ilişkisini ortaya koymak ve kognitif fonksiyonu olumsuz etkileyen risk faktörleri konusunda bir öngörü sağlamaktır. Çalışmamıza HÜTF Hastanesi'nde herhangi bir sebepten ötürü CCTA çekilmiş 65 yaş ve üzeri 118 hasta dahil edildi. Bu hastalar Geriatri Bilim Dalı Polikliniği'nde kapsamlı geriatrik değerlendirme ile incelendi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve kognitif fonksiyonları değerlendirildi. Kognitif değerlendirmede, Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, saat çizme testi, Q-mci testi (Quick-mild cognitive impairment), sayı menzil testi ve fonemik sözel akıcılık testi kullanıldı. CCTA ölçümü ile elde edilen ateroskleroz belirteçleri ile kognisyon değerlendirme testlerinin ilişkisini incelendi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $71,1 \pm 4,3$ olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,7'si erkek, %59,3'ü kadındı. Tüm hastaların %8,5'i okur yazar değildi, %38,1'i ilkokul, %8,5'i ortaokul, %11,9'u lise, %33,1'i üniversite mezunuydu. Daha yüksek kardiyak plak yükü olan hastaların geri sayı menzil testi ve diğer kognitif test puanlarında düşüklük olduğu görüldü. Bu çalışma ile yüksek kardiyak ateroskleroz göstergelerinin global kognisyon, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve yönetici işlevlerle ilişkili olabileceği gösterilmiş oldu. Yüksek CAC skoru, kardiyak 'P' değeri ve aortik kapak kalsifikasyon değerleri olan hastaların kognitif bozukluk açısından risk altında olduğu gösterildi. Bu hastaların kognitif bozukluk açısından erken taranması, demans öncesi dönem veya demansın erken evrelerinde saptanmasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kognitif Bozukluk, Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi, Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

ABSTRACT

Uğurlu N.M., The Relationship Between Atherosclerotic and Cardiac Biomarkers Detected by Cardiac Computed Tomography and Cognitive Function in Geriatric Population. Thesis in the Department of Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine; Ankara, 2024. The incidence of dementia is on the rise due to the aging population worldwide. This study aims to establish the relationship between atherosclerotic and cardiac markers obtained from coronary computed tomography angiography (CCTA) and identify risk factors that negatively impact cognitive function. We included 118 patients aged 65 years and over who underwent CCTA for any reason at Hacettepe University Hospital. These patients underwent comprehensive geriatric assessment at the Geriatric Medicine Clinic. We evaluated participants' demographic, clinical features, laboratory findings, comorbidities and cognitive functions. Cognitive assessments included the Mini-Mental State Examination, clock drawing test, Q-mci test (Quick-mild cognitive impairment), digit span test, and phonemic verbal fluency test. We examined the relationship between atherosclerosis markers obtained by CCTA measurement and cognitive assessment scales. The mean age of the patients included in our study was 71.1 ± 4.3 years. Of the patients, 40.7% were male and 59.3% were female. Education levels varied, with 8.5% being illiterate, 38.1% having completed primary school, 8.5% middle school, 11.9% high school, and 33.1% university graduates. Worse performance on the digit span test and other cognitive tests was observed in patients with higher cardiac plaque burdens. We demonstrated that elevated markers of cardiac atherosclerosis may impact global cognition, memory, attention, and executive functions. Patients with higher coronary artery calcium scores, cardiac 'P' values, and aortic valve calcification values are at risk for cognitive impairment. Screening these patients for cognitive impairment on time could help identify them in the pre-dementia or early dementia stages.

Keywords: Cognitive Impairment, Cardiac Computer Tomography, Atherosclerotic Cardiovascular Disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yaşlanma.....	3
2.1.1. Yaşlanma Tanımı.....	3
2.1.2. Yaşlanma Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Yaşlanma Fizyolojisi.....	4
2.1.4. Yaşlanma ile Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri.....	5
2.1.5. Yaşlanma ile Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri.....	5
2.2. Kognitif Bozukluklar.....	7
2.2.1. Demans Tanımı.....	10
2.2.2. Demans Epidemiyolojisi-Etyolojisi.....	10
2.2.3. Demans Patofizyolojisi.....	12
2.2.4. Demans Tipleri.....	13
2.2.4.1. Alzheimer Hastalığı.....	13
2.2.4.2. Vasküler Demans.....	21
2.2.4.3. Lewy Cisimcikli Demans.....	24
2.2.4.4. Frontotemporal Demans.....	25
2.3. Kognitif Değerlendirmede Kullanılan Testler.....	28
2.3.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) ve Saat Çizme Testi	28
2.3.2. Q-mci Testi	29
2.3.3. İleri ve Geri Sayı Menzil Testi	29
2.3.4. Sözel Akıcılık Testi.....	30
2.4. Kardiyovasküler hastalık... ..	31
2.4.1. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri... ..	31
2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi... ..	33
2.4.3. Koroner Arter Hastalığı Klinik Bulgular.....	33
2.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi Bulguları.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Türü... ..	37
3.2. Araştırmanın Yeri.....	37
3.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni	37
3.4. Araştırma Veri Toplama Araçları.....	38
3.4.1 Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme	38
3.4.2. Bilişsel Durum Değerlendirme Testleri... ..	40
3.4.3. Kardiyak bilgisayarlı Tomografi ile Elde Edilen Bulgular	40

3.5. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Tanımlayıcı Bilgiler ve Hastaların Kognitif Testleri ile CCTA Parametrelerinin Analizi.....	43
4.2. CCTA Parametrelerinin Kognitif Testler ile Korelasyon Analizi.....	51
4.3. CCTA Ölçüm Parametrelerinin Kognitif Fonksiyon Testleri ile İlişkisi.....	54
4.4. Kognitif Testlerin İlişkili Kardiyak Parametreler ile Doğrusal Regresyon Analizi.....	66
4.5. Kardiyak Parametreler ile Karıştırıcı Faktörler ile Lojistik Regresyon Analizi.....	68
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	84
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER.....	94
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	94
Ek 2. Veri Toplama Formu	95
Ek 3. Aydınlatılmış Onam Formu	98
Ek 4. Veri Toplama Sürecinde Kullanılan Değerlendirme Testleri.....	101

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AChE	Asetilkolin Esteraz
AF	Atriyal Fibrilasyon
AH	Alzheimer Hastalığı
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ALT	Alanin Aminotransferaz
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekürsör Protein
AST	Aspartat Aminotransferaz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan Üre Azotu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAC	Koroner Arter Kalsiyum
CADRADS	Koroner Arter Hastalığı Raporlama ve Veri Sistemi
CFS	Klinik Kırılganlık Skalası
CCTA	Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CRP	C-reaktif Protein
DAILYs	Disability Adjusted Life Years- Özürlülük Düzeltilmiş Yaşam Yılı
DSM	Ruhsal Hastalıklar Tanı ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyogram

FDA	Food Drug Administration-Gıda İlaç Dairesi
GYA	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HALE	Healthy Life Expectancy-Sağlıklı Yaşam Beklentisi
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
HRP	Yüksek Riskli Plak
HU	Hounsfeild Unit
HUTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LV	Left Ventricle- Sol Ventrikül
MAPT	Mikrotübül ilişkili protein tau
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MNA-sf	Mini Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIA-AA	Ulusal Yaşlanma ve Alzheimer Derneği Enstitüsü
NMDA	N-metil D-aspartat
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
Q-mci	Quick Mild Cognitive Impairment- Hızlı Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi
SAT	Sözel Akıcılık Testi
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SVO	Serebrovasküler Olay
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Geri Sayı Menzil Testinin P Kategorileri ile İlişkisi	54
Şekil 2:	Geri Sayı Menzil Testinin P1-3 ve P4'e Göre Etkilenimi	55
Şekil 3:	CAC Skoru Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi	56
Şekil 4:	CAC Skoru 300 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi.....	57
Şekil 5:	CAC Skoru 1000 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi.....	57
Şekil 6:	CAC Skoru Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi.....	58
Şekil 7:	CAC Skoru 400 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi.....	59

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Petersen-Mayo Klinik Hafif Bilişsel Bozukluk Kriterleri	7
Tablo 2: DSM-5 Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri.....	8
Tablo 3: Demans Tipleri.....	13
Tablo 4: NIA-AA 2024 AH Klinik Evreleme.....	18
Tablo 5: Entegre Biyolojik ve Klinik Evreleme	19
Tablo 6: DSM-5 Alzheimer Hastalığına Bağlı Majör Nörokognitif Bozukluk (Olası AH)	20
Tablo 7: Vasküler Demans Tanı Kriterleri	23
Tablo 8: McKhann ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulmuş Klinik Kriterler	26
Tablo 9: KAH Risk Faktörleri.....	32
Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri	43
Tablo 11: Hastaların Kronik Hastalıkları ve Geriatrik Sendromları.....	45
Tablo 12: Hastaların Laboratuvar Bulguları	46
Tablo 13: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testleri	47
Tablo 14: Uygulanan Kognitif Testlerin Sonuçları.....	48
Tablo 15: Kardiyak BT Parametrelerinin Sonuçları....	50
Tablo 16: CCTA Ölçümlerinin Kognitif Testler ile Korelasyonu ...	53
Tablo 17: CAC skoru >1000 ile K harfi Testi ve MMSE-Lisan ilişkisi.....	59
Tablo 18: P değeri ve Q-mci Yönelim ve Q-mci Geri Çağırma İlişkisi.....	60
Tablo 19: P değeri ve MMSE Yönelim ve MMSE Geri Çağırma İlişkisi.....	61
Tablo 20: Kardiyak ‘P4’ Plak Yükü Değeri-Q-mci ve MMSE ile İlişkisi.....	62
Tablo 21: Aortik Kapak Kalsifikasyonu ile MMSE Total Skor İlişkisi.....	64
Tablo 22: Aortik Kapak Kalsifikasyonu ≥ 100 ’e ile Geri Sayı Menzil Testi ve MMSE İlişkisi.....	64
Tablo 23: HRP ile Q-mci ve MMSE Alt Başlıkları ile İlişkisi	65
Tablo 24: Yüksek Plak Yükü ve HRP Varlığının Q-mci ile İlişkisinin Doğrusal Regresyon Analizi	66
Tablo 25: Geri Sayı Menzil Testi Üzerine Etkili Faktörlerin Doğrusal Regresyon Analizi.....	67
Tablo 26: Q-mci Total Skorunun HRP ve P4 ile İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi.....	69
Tablo 27: Geri sayı Menzil testi ile CAC skoru>300 ve P4 ile İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi.....	70
Tablo 28: Geri sayı Menzil testi ile CAC skoru>1000 ve Aortik Kapak Kalsifikasyonu>100 İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi.....	70

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demans, kognitif fonksiyonların en az iki tanesinde bozukluk ile karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. Kognitif fonksiyonlardaki bozulmalara bağlı olarak kişilerin günlük yaşamında, günlük aktivitelerinde, sosyal yaşamında ve öz bakım becerilerinde bozulmalar olmaktadır. Yaşlanma ve demans gelişimi yakından ilişkili süreçlerdir. İleri yaş demans için en güçlü risk faktörü olmaya devam etmektedir [1]. Toplumda artan yaş ile birlikte demans tanılı birey sayısında artış olması beklenmektedir.

Kardiyovasküler hastalık, kalp ve kan damarlarındaki bozuklukları içeren ortak bir tanımdır. Kardiyovasküler hastalık, dünya çapında genel popülasyonda yaygındır ve 60 yaşını geçmiş yetişkinlerin çoğunu etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, yılda 17,3 milyon ölümle önde gelen küresel ölüm nedenidir. Bu sayının 2030'a kadar 23,6 milyona çıkması beklenmektedir [2]. Bu hastalıklar, dünya çapında morbidite ve erken ölümün en büyük nedenlerindendir.

Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2019 Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri güncellemesi, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) 20 yaş ve üzerindeki kişilerin yüzde 48'inin kardiyovasküler hastalıklara sahip olduğunu bildirmiştir. Bu prevalans hem erkekler hem de kadınlar için yaşla birlikte artmaktadır [3].

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların en sık nedenidir. Ateroskleroz, aterojenik lipid birikimi ile başlayarak endotelyal disfonksiyona sebep olan inflamatuvar bir süreçtir. Yüksek kan basıncı, sigara, yüksek miktarlarda visseral adipozite, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus ateroskleroz gelişiminde etkili risk faktörleridir [4]. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en önemli mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre tüm ölümlerin %32'sini oluşturmaktadır. Ateroskleroz saptamada altın standart yöntem koroner anjiyografidir. Aynı zamanda kontrastsız çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak aterosklerozun spesifik belirteci olan koroner arter kalsifikasyonu (CAC) ölçümü de gerçekleştirilmektedir [5-8].

1990'lardan bu yana hem klinik hem de araştırma ortamlarında CAC miktarının belirlenmesi için en yaygın kullanılan yaklaşım, Agatston ve Janowitz tarafından açıklanan ve standart CAC puanlama tekniği haline gelen yöntemdir [9]. Her hasta için sıfırdan (saptanabilir kalsifiye plağın olmadığını gösterir) sonsuza (skor ne kadar yüksekse, aterosklerotik yük o kadar yüksek) değişen bireysel lezyonların toplamı olarak genel bir skor hesaplanır [10].

Ateroskleroz, demans ve onun ana alt tipleri olan vasküler demans ve Alzheimer hastalığının gelişimine neden olabilmektedir [11]. Daha önce yapılmış birçok çalışma demans riski ile sistemik damar hastalığı arasındaki ilişkiyi belgelemiştir [12-17]. Kardiyovasküler risk faktörlerinin demans için de risk oluşturduğu bilinmektedir [18, 19]. Aterosklerozun ilk basamağı olan endotel disfonksiyonunun da Alzheimer Hastalığı (AH) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [20].

AGES-Reykjavik Çalışması, demans riskinin yaşla birlikte arttığını ve koroner arter kalsiyum skorunun dörtte birlik dilimleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir [21]. Kardiyovasküler sağlık çalışmasında, düşük CAC skorları olan beyaz kadınlarda demans insidansında önemli ölçüde azalma olduğu, CAC skorunda artış olması ile birlikte takipte demans gelişimine kadar geçen sürede azalma olduğu saptanmıştır [22].

Bu çalışmanın amacı CCTA ile elde edilecek olan aterosklerotik ve kardiyak belirteçlerin kognitif fonksiyon ile ilişkisini ortaya koymak ve kognitif fonksiyonu olumsuz etkileyen risk faktörleri konusunda bir öngörü sağlamaktır. Kognitif bozukluk gelişme açısından risk altındaki hastaları tespit ederek erken dönemde demans açısından değerlendirilmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yaşlanma

2.1.1 Yaşlanma Tanımı

Yaş, biyolojik ve kronolojik yaş olarak iki başlığa ayrılmaktadır. Kronolojik yaş doğum anından şu anki zamana kadar geçen zamanı göstermektedir. Biyolojik yaş ise fizyolojik olarak vücut işlevlerindeki değişimi göstermektedir.

Yaşlanma, doğumdan itibaren başlayan tüm canlılarda görülen, tüm işlevlerde azalma ile giden dinamik bir süreçtir. DSÖ'ne göre yaşlılık bireyin çevreye uyum yeteneğinde azalma olarak tanımlanmıştır. Yapılmış çalışmalarda net bir fikir birliği olmamak ile birlikte genel uygulamada 65 yaş yaşlılık başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

2.1.2 Yaşlanma Epidemiyolojisi

İyileşen yaşam koşulları ile birlikte insan ömründe uzama olmuştur. Gelişmiş ülkelerde geçtiğimiz 200 yıl içerisinde insan ömründe ortalama 2 kat uzama olmuştur [23]. Dünyadaki her ülkede yaşlı nüfus sayısında ve oranında artış olmaktadır. DSÖ verilerine göre 2030 yılına gelindiğinde dünyadaki her 6 kişiden 1'i 60 yaş ve üzerinde olması beklenmektedir. 2050 yılına gelindiğinde dünyadaki 60 yaş ve üzeri insan nüfusu ikiye katlanacak. 80 yaş ve üzeri kişilerin sayısının 2020 ile 2050 arasında üç kat artarak 426 milyona ulaşması beklenmektedir [24]. 2000 yılında 66,8 yıl olan yaşam süresi, 2019'da 73,1 yıla yükseldi. Bu dönemde erkeklerin yaşam süresi 64,4 yıldan 70,6 yıla yükselerek 6,2 yıl arttı ve kadınlar 69,2 yıldan 75,7 yıla kadar yükselerek 6,5 yıl arttı. Yaşam sürelerinin artmasının yanında HALE (Healthy Life Expectancy-Sağlıklı Yaşam Beklentisi) 2000 yılında

58,1 yıldan 2019'da 63,5 yıla yükseldi. Erkekler sağlıklı yaşam beklentisi 57 yıldan 62,3 yıla yükselirken, kadınlar için 59,3 yıldan 64,6 yıla yükseldi [25].

Ülkemizde yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre 65 ve daha yukarı yaştaki nüfus, 2018 yılında 7 milyon 186 bin 204 kişi iken son beş yılda %21,4 artarak 2023 yılında 8 milyon 722 bin 806 kişi oldu. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2018 yılında %8,8 iken, 2023 yılında %10,2'ye yükseldi. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir. Yaşlı nüfus yaş grubuna göre incelendiğinde, 2018 yılında yaşlı nüfusun %62,2'sinin 65-74 yaş grubunda, %28,6'sının 75-84 yaş grubunda ve %9,2'sinin 85 ve daha yukarı yaş grubunda yer aldığı görülürken, 2023 yılında %64,0'ının 65-74 yaş grubunda, %28,1'inin 75-84 yaş grubunda ve %7,9'unun 85 ve daha yukarı yaş grubunda yer aldığı görülmüştür. Hayat Tabloları, 2020-2022 sonuçlarına göre, doğuştan beklenen yaşam süresi Türkiye geneli için 77,5 yıl, erkekler için 74,8 yıl ve kadınlar için 80,3 yıl oldu. Türkiye'de 65 yaşına ulaşan bir kişinin kalan yaşam süresi ortalama 17,1 yıl oldu. Erkekler için bu sürenin 15,3 yıl, kadınlar için 18,8 yıl olduğu gözlemlendi. Beklenen yaşam süresi 75 yaşında 10,3 yıl iken 85 yaşında 5,5 yıl oldu.

2.1.3. Yaşlanma Fizyolojisi

Yaşlanma hücrede, organda veya tüm organizmada olabilmektedir. Günümüze kadar yapılmış insan ve fare çalışmalarında net olarak ortaya konmuş bir mekanizma saptanamamıştır. Yaşlanma süreci ile ilgili gizem hala devam etmektedir. Yaşlanma, tüm canlıların yetişkin yaşamı boyunca devam eden bir süreçtir. Yaşlanma, dinamik bir süreçtir. Yaşlanma süreci biyolojik, fizyolojik, çevresel, psikolojik ve sosyal süreçlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Yaşlanma ile birlikte vücudumuzdaki tüm sistemlerde fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir.

2.1.4. Yaşlanma ile Santral Sinir Sistemi Değişiklikleri

Yaşlanma ile beyinde yapısal, hücresel, biyokimyasal, metabolik, moleküler değişiklikler olmaktadır. Normal beyin fonksiyonun sağlanması için yeterli yapısal ve fonksiyonel kan akımının sağlanması önemlidir [26]. Ancak yaşlanma süreci, beyin parankimi ile serebrovasküler sistem arasındaki karmaşık etkileşimleri değiştirir ve bu değişikliklerin işlevsellik üzerinde biliş olumsuz yönde etkileyen sonuçları vardır [27].

Beyin yaşlanması ile birlikte serebral atrofi, gri madde ve beyaz maddede değişiklikleri, hacim kaybı, ventriküler genişleme ve sulkuslarda genişleme meydana gelmektedir. Yaşlanma, noradrenalin, glutamat, dopamin ve serotonin dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin azalan üretimi ile ilişkilidir. Bozulan nörotransmitter üretimi sonucu hipotalamus, hipofiz bezi, epifiz bezi gibi beyin bölgelerinde fonksiyon bozuklukları meydana gelir [28]. Nöronlarda; enerji metabolizmasındaki işlev bozuklukları, oksidatif hasar sonucu metabolit birikimi, DNA onarım mekanizmalarında bozulma, nöronal kalsiyum homeostazisinde düzensizlik, anormal nöronal ağ aktivitesi ve adaptif nöroplastisitede bozulma görülmektedir [29]. Bu değişiklikler sonucunda normal beyin yaşlanması sonucu nörodejeneratif değişiklikler de meydana gelmektedir. Beynin işlevsel yetenekleri de giderek azalmaktadır. Öğrenme, hafıza, dikkat, karar verme hızı, duyuşsal algı, motor fonksiyon ve koordinasyonda azalma meydana gelmektedir. Yaşlanma ilişkili en yaygın görülen bilişsel değişim hafızada görülmektedir.

2.1.5. Yaşlanma ile Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler sistemde hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Yaşlanma ile birlikte sol ventrikül (LV) duvar kalınlığında bir artış meydana gelir. Framingham Kalp Çalışmasından 4976 katılımcının kesitsel bir analizi, artan yaş ile LV hipertrofisi arasında güçlü bir ilişki göstermiştir. Saptanan bu ilişkinin hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı ve obeziteden bağımsız olduğu görülmüştür [30]. Aortik kapak yaprakçıklarında skarlaşma ve kalsifikasyonunda artış meydana

gelmektedir. Atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonunda yaşlanmaya bağlı bir değişim görülmez [31]. Ventriküler kompliansta azalma olmasına bağlı olarak diyastolik disfonksiyon görülmektedir. Kalp debisinde azalma meydana gelmektedir. Kardiyak sempatik sistemde dejenerasyona bağlı olarak meydana gelen yanıtta azalma sonrası maksimal kalp hızında azalma görülür. Yaşlanma ile birlikte aortta genişleme meydana gelmektedir. Framingham çalışmasında, 16 yaşın üzerindeki erkek katılımcılarda her on yılda bir aort çapının 0,9 mm arttığı saptanmıştır [32]. Tüm arter duvarlarında yaşlanma ile birlikte kalınlaşma meydana gelmektedir. Büyük damar elastikiyetinde kayıp olmaktadır. Sonuç olarak sistolik kan basıncında artış meydana gelir. Diyastolik basınçta genellikle değişim olmaz ve nabız basıncında artış meydana gelmektedir.

2.2. Kognitif Bozukluklar

Kognisyon, düşünce deneyim ve duyular yolu ile bilgi kazanımı ve anlamının zihinsel sürecidir. Dikkat, hafıza, bilgi, karar verme, planlama, muhakeme, algı-anlama, dil ve görsel-uzaysal fonksiyon gibi üst düzey entelektüel fonksiyon ve süreçlerin çeşitli yönlerini kapsar. Bilişsel süreçler mevcut bilgiyi kullanır ve yeni bilgi üretir. Kognitif bozukluk farklı bilişsel alanlardaki bozulmayı ifade eden kapsayıcı genel bir terimdir. Kognitif bozukluklar doğuştan olabileceği gibi çevresel faktörlerden de kaynaklanabilir. İleri yaşlarda görülen kognitif bozukluğun sebepleri arasında serebrovasküler olay (SVO), deliryum, depresyon, demans, kronik alkol kullanımı, madde kullanımı, vitamin b12 eksikliği, metabolik bozukluklar, sedatif, antikolinergik, glukokortikoid gibi ilaç kullanımı yer almaktadır [33]. Kognitif bozuklukların alta yatan patolojisi nöronal doku hasarıdır.

Kognitif bozukluklar hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve ciddi kognitif bozukluk olarak sınıflandırılmaktadır. Hafif kognitif bozukluk 1960'lı yıllardan beri literatürde kullanılmaktadır. İlk kez 1997 yılında Mayo Klinikte Petersen ve arkadaşları tarafından tam olarak karakterize edilmiştir (Tablo 1). Yapılan objektif testlerde kognitif bozukluk olan ancak demans kriterlerini tam olarak karşılamayan hasta grubu için kullanılmaya başlanmıştır. HBB; normal yaşlanma ile çok erken demans arasındaki sınırı temsil etmektedir.

Tablo 1: Peterson-Mayo Klinik Hafif Bilişsel Bozukluk Kriterleri

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hasta yakını tarafından da doğrulanan bellek yakınması - Genel kognitif işlevlerde bozulma olmaması -Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmaması -Yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu -Demans tanısının mevcut olmaması |
|---|

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5. Baskı (DSM-5), 2013 yılında HBB'ü nörobilişsel bozukluklardan biri olarak sınıflandırmıştır [34].

2013 yılında güncellenen DSM 5'te tanı kriterleri, bir veya birden fazla bilişsel alanda öncesine göre belirgin olmayan gerileme, bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın günlük aktivitelerde kendi başına bağımsız olmayı engellememesi, bilişsel eksikliklerin sadece deliryum sırasında ortaya çıkmaması ve farklı bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaması olarak belirlenmiştir (Tablo 2) [35].

Tablo 2: DSM-5 Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri

- | |
|---|
| <p>A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda daha önceki yeterlik düzeyine göre çok belirgin olmayan gerileme; kişinin kendisi, yakını ya da hekim tarafından fark edilir ve nicel olarak yapılan değerlendirmelerdeki bozulma çok önemli ölçüde değildir.</p> <p>B. Bilişsel eksiklikler gündelik etkinliklerde kendi başına bağımsız davranmayı engellemez.</p> <p>C. Bilişsel eksiklikler sadece deliryum sırasında ortaya çıkmaz.</p> <p>D. Başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p> |
|---|

2011 yılında, Ulusal Yaşlanma ve Alzheimer Derneği Enstitüsü (NIA-AA), Alzheimer Hastalığının (AH) semptomatik veya “klinik” aşamaları, yani HBB ve demans için ayrı tanı kılavuzları setleri oluşturdu. 2011 önerilerindeki ortak tema, görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinin kullanılmasıydı. Semptomatik bireylerde, AH'daki patolojik değişikliklerin kişinin bilişsel bozukluklarına katkıda bulunduğunu desteklemek için biyobelirteçler kullanıldı [36]. 2018 yılında mevcut kılavuza revizyon yapıldı ve nörodavranışsal bozukluğun klinik tablonun önemli bir özelliği olabileceği ve bilişsel bozuklukların günlük yaşamın karmaşık aktiviteleri üzerinde hafif ancak fark edilir bir etkiye neden olabileceği belirtildi. NIA-AA kriterlerinde HBB prodromal AH olarak isimlendirildi. NIA-AA ayrıca, temel klinik kriterler tarafından oluşturulan prodromal AH etiyolojisinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla 2011 yılında AH'na bağlı prodromal AH için araştırma kriterleri

de önerdi. Bunlar, AH'na bağlı prodromal AH diğer sebeplere bağlı prodromal AH 'dan ayırmak için biyobelirteçlerin kullanımını içeriyordu. Biyobelirteçler prodromal AH tanımlamak için kullanılmaz ancak araştırma ortamlarında yardımcı olabilir. İki ana yararlı biyobelirteç, amiloid-beta ($A\beta$) birikimi ve nöronal hasardır [34].

HBB; amnestik ve amnestik olmayan olarak iki alt tipte kategorize edilmiştir. Alt tipin belirlenmesi, etkilenen kognitif fonksiyona göre yapılmaktadır. Amnestik HBB'da bellek işlevi etkilenmiştir ve en sık görülen subtiptir. Amnestik HBB'u AH'a ilerleme gösterebilir. Tek bir işlev etkilenmiş ise 'Tek-alanlı HBB', birden çok işlev etkilenmişse 'Çok-alanlı HBB' olarak tanımlanır. Amnestik HBB'da lisan, dikkat, hesap yapma ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlar etkilenmez [37]. Non-amnestik HBB'da bellek fonksiyonu etkilenmemiştir. Eğer yürütücü fonksiyon, dil, görsel-uzaysal beceriler gibi işlevlerden biri etkilenirse 'Tek-alanlı non-amnestik HBB', birden çok işlev etkilenirse 'Çok-alanlı non-amnestik HBB' olarak isimlendirilir. Non-amnestik HBB'da Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans, progresif supranükleer palsi vb. sendromlara ilerleme gösterebilir. Genel olarak, çok alanlı HBB'ların demansa ilerleme riski tek-alanlı HBB'lardan çok daha yüksektir [38].

HBB'un genel prevalansına ilişkin yapılmış olan bir meta-analizde, toplumda yaşayan yaşlı kişilerde prevalansın %17,3 olduğu görülmüştür [39]. Yaş ilerledikçe HBB görülme oranında da artış olmaktadır. Düşük eğitim düzeyi, hipertansiyon, diyabet, obezite gibi vasküler risk faktörleri, inme veya kardiyak hastalık öyküsü, depresyon, anksiyete, ajitasyon, apati gibi nöropsikiyatrik semptomlar, apolipoprotein E(APOE) epsilon 4 genotipi yaş dışındaki diğer risk faktörleridir [40].

HBB, tanısı konulduktan sonra geri döndürülebilir sebepler açısından tetkik edilmelidir. Bu hastalarda tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, TSH (Tiroid stimüle edici hormon), vitamin B12, folik asit düzeyleri görülmesi gerekir. Kraniyal BT ya da Kraniyal MRG (Manyetik

Rezonans Görüntüleme) kafa içi lezyonları saptamada ve normal basınçlı hidrocefaliyi ekarte etmede, beynin vasküler yapısını, serebral atrofi paternini ve hipokampüsteki hacim kaybını göstermek için kullanılabilir [41]. HBB için geri döndürülebilir bir sebep bulunamazsa eğer bu hastaların demansa ilerleme riski açısından belli aralıklar ile klinik ve nöropsikiyatrik testler ile takip edilmesi gerekir.

2.2.1. Demans Tanımı

Demans kelimesi Latince zihin anlamına gelen ‘mens’ kelimesinden türetilmiştir. Edinilmiş olan zihnin yitilmesi anlamına gelmektedir [42]. Demans; kognitif fonksiyonlardan (bellek bozukluğu, afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu) en az iki tanesinin bozukluğu ile karakterize ilerleyici bir klinik tablodur. Bu bozukluklar sebebi ile günlük yaşamda, günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal yaşamda, iş yaşamında, öz bakım becerilerinde bozulma ve edinilmiş entelektüel becerilerde kayıp meydana gelmektedir [43].

2.2.2. Demans Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

DSÖ verilerine göre dünya çapında 55 milyondan fazla demans hastası bulunmaktadır. Bu demans tanılı hastaların %60'ından fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni demans tanısı konmaktadır. Ülkemizde 2008 yılında yapılan toplum kökenli kesitsel bir çalışmada demans prevalansı %20 olarak tespit edilmiştir [44]. DSÖ verilerine göre demans, dünya çapında yedinci ölüm nedeni arasındadır [45]. TÜİK verilerine göre, Alzheimer hastalığından hayatını kaybeden yaşlıların sayısı, 2018 yılında 13 bin 859 iken 2022 yılında 11 bin 880 oldu. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı 2018 yılında %4,6 iken bu oran 2022 yılında %3,2 oldu. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı cinsiyete göre incelendiğinde, 2022 yılında Alzheimer hastalığından ölen yaşlı erkeklerin oranı %2,3 iken yaşlı kadınların oranı %4,1 oldu [46]. Demans hastalarının, bakım ve tedavilerinin ülke ekonomilerine maliyeti bulunmaktadır. DSÖ verilerine göre bu maliyet 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 1,3 trilyon ABD doları civarındadır [45].

Demans gelişimi için en önemli risk faktörü ilerleyen yaştır. 65 yaşından sonra her beş yıl için demans gelişme riski iki katına çıkmaktadır. Aynı zamanda bakım evlerinde kalan kişilerde demans görülme oranı daha yüksektir [47]. APOE geninin epsilon 4 aleli, sporadik AH gelişimi için en güçlü genetik risk faktörü olup 2-3 kat artmış demans riskine sebep olmaktadır. Depresyon ve uyku bozuklukları yine demans gelişimi için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, diyabet gibi vasküler risk faktörlerinin de demans patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. [48].

Bilişsel bozulmaya, sistematik aterosklerozun ve hatta subklinik aterosklerozun bile etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İntrakraniyal ve karotis arter aterosklerozunun bilişsel fonksiyonda gerilemeye sebep olduğuna yönelik çalışmalar mevcut [49]. Ateroskleroz, yavaş ilerleyen ve vücut genelinde etkili olan bir hastalıktır. CAC skoru, subklinik kardiyovasküler aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilir ve bu skor serebral aterosklerozla benzer patojenik süreçlere katkıda bulunabilir. CAC skoru ve hacmi, yaş, cinsiyet ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri düzeltildikten sonra bile serebral lezyonlarla ilişkilendirilmiştir; bu lezyonlar arasında subkortikal laküner enfarktüs ve beyaz cevherde artmış sinyal intensitesi yer alabilir. Yüksek CAC skorları ve büyük kalsifikasyon hacimlerine sahip bireylerin serebral enfarktüs, beyaz cevher lezyonları ve intrakranial arter stenozu geçirme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [50]. Bu değişiklikler sebebi ile serebral perfüzyonda azalma meydana gelecek ve serebral korteksin işlevsel aktivasyonunda azalmaya sebep olarak bilişsel performansta düşüş meydana gelmektedir [51]. Atrial fibrilasyon (AF), iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği demans gelişiminde rol oynayan en sık saptanmış olan kalp hastalıklarıdır [52]. Yapılan bir meta-analizde, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinin varlığı sırasıyla %27 ve %60 oranında artmış demans riski ile ilişkilendirilmiş [53]. AF tanılı kişilerde antikoagülan kullanımı ile birlikte demans riskinde gerileme olduğu gösterilmiş. Ancak yapılan birkaç çalışmada inme olayları hariç tutulduktan sonra bile AF tanılı kişilerde demans riski yüksek bulunmuş. İnme, demans gelişme riskinde iki kat artışa sebep

olmaktadır. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde düşük kilo ve kilo kaybı demans riskini önceden haber vermektedir. Ancak demans için risk faktöründen ziyade hastalığın erken klinik belirtici de olabilir [52]. Eğitim durumu da demans gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Yapılan kohort çalışmalarında eğitimin demans riskini doza bağlı bir şekilde azalttığını ve okula devam edilen her yıl %7 risk azalması sağladığını göstermiştir [54]. Sosyal olarak izole olmak, fazla alkol tüketimi, fiziksel olarak hareketsiz olmak demans gelişimi açısından diğer risk faktörleridir. Tütün kullanımı demans gelişimi açısından risk faktörüdür. Dünya çapındaki tüm AH vakalarının yaklaşık %14'ü tütün kullanımına bağlanmıştır [55].

2.2.3. Demans Patofizyolojisi

Demans, beyin hücrelerinde hasara sebep olan çeşitli hastalıklar sebebi ile meydana gelmektedir. Patofizyolojisinin; yanlış katlanmış proteinlerin toplanması, birikmesi ve/veya serebrovasküler hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir [48]. Yaşlanma ile birlikte artan oksidatif stres, bozulmuş enerji homeostazı ve nükleik asitlerdeki bozulma nörodejenerasyon gelişiminde rol oynar. Oluşan nörodejenerasyon; sinaptik işlev bozukluğu, artmış nöronal hassasiyet ve ilerleyici nöronal kayıpla karakterizedir [56]. Bunun sonucu olarak beyinde bölgesel veya global atrofi ve hipometabolizma meydana gelmektedir. Nörodejenerasyon; aynı zamanda vasküler ve kan beyin bariyerinde disfonksiyona sebep olarak enerji ve oksijen iletiminde bozukluğa sebep olur. Nöroinflamasyon demans patogeneğinde önemli bir etkidir. Yapılmış in vitro hayvan çalışmalarında nöroinflamasyonun amiloid birikimini tetikleyerek hastalık sürecinin erken dönemlerinde beyin hasarına katkıda bulunabileceğini göstermiştir [57].

Demans nedenleri dejeneratif ve dejeneratif olmayan olarak iki başlık altında incelenmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Demans Tipleri:

Dejeneratif hastalıklar: -Alzheimer Hastalığı -Vasküler Demans -Lewy Cisimcikli Demans -Frontotemporal Demans -Parkinson Hastalığı Demansı -Kortikobazal dejenerasyon -Progresif Supranükleer Paralizi -Multisistem Atrofi -Huntington Demansı	Dejeneratif olmayan Demans Nedenleri: -Normal Basıncılı Hidrosefali -Subdural Hematom -İnfeksiyonlar -Beyin tümörleri -Toksik metabolik hastalıklar -Alkole bağlı demans -Multiple Skleroz -Santral sinir sistemi vaskülitleri
---	--

2.2.4. Demans Tipleri

2.2.4.1. Alzheimer Hastalığı:

Alzheimer Hastalığı ilk olarak 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. İlerleyici ve ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır. Demans tipleri arasında en sık görülendir. Tüm demans vakalarının %60-70'i Alzheimer hastalığıdır [58]. AH'nın yaygınlığı 60 yaşından sonra her 5 yılda bir iki katına çıkmaktadır. 60 ila 64 yaşındakiler arasında %1'lik bir yaygınlıktan 85 yaş ve üzeri kişilerde %40'a kadar çıkmaktadır [59]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Yaş ve kadın cinsiyetten başka risk faktörleri de mevcuttur. En güçlü risk faktörü APOE epsilon 4 aleli varlığıdır. APOE epsilon 4 aleli olmayan bir bireyde AH gelişme riski yaşam boyu %9 iken en az bir APOE epsilon 4 aleli varlığında risk %29'a çıkmaktadır [60]. Amiloid prekürsör protein (APP) geni, presenilin 1 ve presenilin 2 genindeki mutasyonlar AH vakalarının %5'inden azına sebep olmaktadır [61]. Kafa travması, düşük serum folat ve vitamin B12 düzeyi, yüksek plazma homosistein düzeyleri, sigara, diyabet, hipertansiyon, inme gibi

vasküler risk faktörleri, düşük eğitim düzeyi, düşük kognitif rezerv, sosyal izolasyon, düşük fiziksel aktivite diğer risk faktörleridir.

AH nöropatolojik olarak nöritik plaklar ve nörofibriler yumakların birikimi ile karakterizedir. Nöritik plaklar; sarmal filamentler içeren astrositler, mikrogliya ve distrofik nöritler ile çevrili amiloid proteinden oluşan merkezi bir çekirdekten oluşur. Nörofibriler yumaklar; hücre gövdesini işgal eden ve dendritlere uzanan anormal şekilde fosforile edilmiş tau proteininden oluşan eşleştirilmiş sarmal filamentler içerir. APP geni 21. Kromozomda bulunur. Nöritik plaklarda beta-amiloid birikimi, lipid oksidasyonu ve hücre zarlarının bozulması ile hücre ölüm programlarının aktivasyonuna sebep olur. AH; ayrıca sinaptik yoğunlukta azalma, nöronlarda kayıp ve hipokampal nöronlarda granulovaküolar dejenerasyon ile karakterizedir. Beyin sapındaki bazal nükleus, lokus seruleus ve raphe çekirdeklerinde nöronal kayıp veya atrofi sırasıyla kolinerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik iletilicilerde eksikliklere yol açmaktadır [60].

AH; tipik kliniği yeni bilgileri öğrenmede ve hatırlamada zorlukla birlikte amnestik bir kognitif bozukluk vardır. Bellek bozukluğundan sonra en çok dil fonksiyonlarında bozulma olur. Anomi ile başlayıp akıcı afaziye kadar ilerleyen bir dil bozukluğu görülebilir. Çevresel yönelim bozuklukları, şekilleri kopyalamada zorluk, agnozi ile kendini gösteren görsel ve uzaysal becerilerde kayıp ortaya çıkar. Önceden iyi bilinen ve pratik uygulanan motor becerilerde bozulma görülür. Plan yapma, karar verme, iç görü, soyut düşünme ve değerlendirme gibi yürütücü fonksiyonlarda bozulma eşlik eder. Nöropsikiyatrik semptomlar da AH'da yaygındır. Depresif semptomlar hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur ve yaklaşık %25'inde sanrılar görülür [62]. Alzheimer hastalığı klinik olarak üç evreye ayrılır:

Erken evre: Yeni bilgi öğrenme, kayıt etme ve geri çağırmada bozulmalar olmaktadır. Özellikle yakın hafızada bozulma görülmektedir. Unutkanlık, kelime bulmada güçlük, eşyaları kaybetme, uygunsuz yerlere koyma, yerlerini karıştırma, soru veya cümlelerin tekrarı, hafif oryantasyon bozukluğu, seyahat ve alışveriş

becerilerinde bozulma görülür. Öz bakım aktiviteleri korunmuştur. Hasta ufak bir yardımla kendi hayatını idame ettirebilir.

Orta evre: Bellek kaybında artış olur. Kognitif bozulmanın yanı sıra fonksiyonellikte bozulma ilerler. Uygunsuz kelime kullanma, öz bakımda bozulma, kişilik değişiklikleri, geceleri artan huzursuzluk ve uykusuzluk, uzak akrabaları hatırlayamama ve iletişim zorluğu görülür. Amaçsız gezinme, halüsinasyon, sanrı, şüphecilik ve ajitasyon bulguları mevcuttur.

İleri evre: Hasta tamamen bakım hastası haline gelir. Yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu, malnütrasyon, iletişimde bozulma-mutizm, yürüyüş bozuklukları, mobilite sorunları, bası yaraları, fekal ve üriner inkontinans görülmektedir [43].

Klinik evreye karar vermek için global değerlendirme skalaları olan Global Detoriasyon skalası ve Klinik demans derecelendirme ölçeği de kullanılmaktadır. Global Detoriasyon Skalası, 1982 yılında Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Hastalarda demans derecesini evrelemek için kullanılmaktadır. Birden yediye kadar evrelendirme yapılır. Evre 1-3 arası demans-öncesi dönem, evre 4-7 arası demans olarak değerlendirilir.

Klinik Demans Derecelendirme ölçeği, 1982 yılında Hughes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bellek, oryantasyon, muhakeme ve problem çözme, toplum meseleleri, ev ve hobi, kişisel bakım kategorilerinin değerlendirildiği 5 evreden oluşmaktadır. (0: kognitif yeterlilik, 0.5: hafif bilişsel bozukluk, 1: hafif demans, 2: orta demans, 3: şiddetli demans) Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik alınmaktadır [63].

AH için kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Klinik pratikte bunun uygulanmasının mümkün olmayacağı için tanı kriterleri geliştirilmiştir. Tanı kriterlerinin yanında hasta ve yakınları tarafından alınan öykü de önemlidir. Günlük yapılan görevleri yapmada zorlanma, hafıza kayıpları, ilgi

azlığı, dil problemleri, soyutsal düşünmede zayıflama, nesnelerin yerini unutma ve karıştırma, duygu durum bozukluğu, çevreye karşı oluşan saldırganlık hali gibi hastada meydana gelen belirtiler değerlendirmede önemlidir. NIA-AA tarafından 2011 yılında AH semptomatik veya klinik evreleri için tanı kılavuzu oluşturulmuştur. Bu kılavuza göre AH; preklinik AH, prodromal AH ve demans olarak üç çalışma grubu olarak kategorize edilmiştir [64]. Geçen süre zarfında biriken veriler ile birlikte AH'daki bilişsel gerilemenin sürekli olarak devam etmesi biyobelirteçlerin saptanmasının semptomlardan önce başlayan bir süreç olmasının fark edilmesi üzerine 2018 yılında NIA-AA liderliğinde bir çalışma grubu tarafından güncelleme yapılmıştır. Semptomatik evreler için oluşturulan kriterler; rutin klinik tanıyı koymaya yardımcı olmak ve araştırmacılar için klinik evreleri tanımlamada ortak bir tanım oluşturmak amaçlanmıştır. Preklinik AH kavramı için yapılan öneriler klinik tanıdan ziyade klinik araştırmaya katılacak olan kişileri belirlemek, evrelemek ve ortak bir dil sağlamayı amaçlamışlardır. 2011 yılındaki kılavuz ile ortak tema olarak görüntüleme yöntemleri ve BOS biyobelirteçleri kullanılmaya devam edilmiştir. 2011 yılındaki öneride amiloid biyobelirteçleri preklinik AH için daha değerli olarak görülürken 2018 güncellemesi ile tüm biyobelirteçler prodromal Alzheimer hastalığı ve demans kılavuzlarında eş değer bir zemine yerleştirilmiştir. Bu güncellemeyi bir kılavuz olarak değil araştırma çerçevesi olarak sunmuşlardır.

Bu araştırma çerçevesinde klasik demans sendromu olan ve biyobelirteçleri negatif olan bir birey 2011 kılavuzunda olası veya muhtemel AH olarak etiketlenmiştir. Ancak 2018 kılavuzunda bu birey olasılıksal bir patolojik tanı değil bir sendromu tanımlayan Alzheimer klinik sendromu olarak belirtilmiştir. Aynı zamandan Alzheimer Hastalığı terimi kullanmak istemeyen araştırmacılar için yerine biyobelirteç profili ile bir tanımlama getirilmiştir [65]. 2024 yılında tekrar AA(Alzheimer Association) çalışma grubu tarafından kriterlere güncelleme yapılmıştır. Araştırma ve klinik bakım arasında bir köprü görevi görecektir şekilde, biyobelirteçlerdeki son gelişmeleri de içeren AH tanısı ve evrelemesi için nesnel kriterler sunmak amaçlanmıştır. Bu kapsamda AH'da biyobelirteçler ile nöropatolojik değişimin saptanmasının hastanın tanısı ile

eşdeğer olduğu belirtilmiştir. Çekirdek-1 biyobelirteçlerinde (BOS veya plazma Amiloid beta, fosforile edilmiş tau, amiloid -pet görüntülemesi) anormallik saptanmasının AH tanısı koymak ve hastalık süreci boyunca klinik karar vermek için yeterli olduğu belirtilmiştir. Çekirdek-2 biyobelirteçlerinin (BOS veya plazma fosforile edilmiş-edilmemiş tau, Tau PET) prognostik bilgi sağlayabileceği ve anormal olduklarında AH'nın semptomlarına yönelik gösterge olabileceği belirtilmiştir. Çekirdek-2 biyobelirteçleri amiloid beta ile yüksek derecede ilişkilidir. Semptomatik bireylerde AH ilerleme olasılığı hakkında bilgi vermektedir ve semptomu olmayan kişilerde de yakın zamanda olabilecek progresyon hakkında bilgi vermektedir. Aynı zamanda 2018 yılında tanımlanmış biyobelirteçlerden farklı olarak AH patofizyolojisinde yer alan spesifik olmayan nörofilaman hafif zincir, glial fibriler asidik protein ve AH dışı patoloji biyobelirteci olan alfa sinüklein de sınıflamaya eklenmiştir. AH ile görülen klinik sendromların AH dışındaki hastalıklardan da kaynaklanabileceği için klinik görünümüm tek başına AH tanısı için yeterli olduğu görüşüne varılmıştır. Entegre bir biyolojik ve klinik evreleme şeması tanımlamak amaçlanmıştır. Biyolojik evrelemeyi, başlangıç aşamasında değişen biyobelirteçler (A), erken evre biyobelirteçleri (B), orta evre biyobelirteçleri (C) ve İleri evre biyobelirteçleri (D) olarak dört aşamada yapılmıştır. Bu aşamaları belirlemede pozitron emisyon tomografisi (PET) ve sıvı biyobelirteçler kullanılmıştır. Evre A için amiloid PET veya sıvı biyobelirteç olarak BOS amiloid beta 42/40, fosforile tau 181/amiloid beta 42 ve total tau/amiloid beta 42 kullanılmaktadır. Evre B için amiloid PET yanında tau-PET medial temporal pozitifliği olması veya diğer fosforile tau proteinleri kullanılmaktadır. Evre C için, Evre B'ye ek olarak tau-PET orta düzeyde neokortikal tutulum olması veya sıvı biyobelirteçler için MTBR (mikrotübül bağlayıcı bölge) - tau kullanılmaktadır. Evre D için, Evre B'ye ek olarak tau-PET'te yüksek neokortikal tutulum olması veya sıvı biyobelirteç olarak fosforile olmamış tau kullanılmaktadır [66]. NIA-AA 2024 klinik evreleme Tablo 4'te, entegre biyolojik ve klinik evreleme Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4: NIA-AA 2024 AH Klinik Evreleme**Evre 0 Asemptomatik, deterministik gen:**

Klinik değişiklik yok. Biyobelirteçler normal aralıkta.

Evre 1 Asemptomatik, biyobelirteç kanıtı var:

Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta performans

Son zamanlarda bilişsel gerileme veya yeni semptomlara dair bir kanıt yok

Evre 2 Geçişsel Düşüş: Hafif tespit edilebilir değişiklik ancak günlük işlev üzerine minimal etki:

Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta performans

Bilişsel işlevlerde en az 6 aydır devam eden düşüş

Bilişsel testlerde hafızayı veya diğer bilişsel alanları içerebilen hafif bir düşüş görülebilir, ancak performans hala normal aralıktadır

Bilişsel gerileme öznel bildirim ile gösterilebilir

Yaşam olaylarıyla açıklanamayan, yakın zamanda ortaya çıkan ruh hali değişikliği, kaygı gibi belirtiler görülebilir

Günlük yaşamsal aktivitelerinde tamamen bağımsızdırlar

Evre 3 Erken işlevsel etkiye sahip bilişsel bozukluk:

Objektif bilişsel testlerde anormal aralıkta performans

Gözlemcinin, bireyin geri bildirimlerine veya bilişsel testlere göre kognitif fonksiyonlarda gerileme saptanması

Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirebilir. Bilişsel karmaşık olan aktivitelerde zorlanma saptanabilir.

Evre 4 Hafif işlevsel bozukluğa sahip demans:

Enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bozulma görülür

Temel günlük aktivitelerinde bağımsızdır

Tablo 4 devamı: NIA-AA 2024 AH Klinik Evreleme**Evre 5 Orta işlevsel bozukluğa sahip demans:**

Temel günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici orta düzeyde bozukluk, yardıma ihtiyaç duyarlar

Evre 6 Şiddetli işlevsel bozukluğa sahip demans:

İlerleyen bilişsel ve işlevsel bozukluk ve temel günlük yaşam aktivitelerinde tam bağımlılık

Klinik evrelemeyi biyobelirteçlere entegre eden bir sınıflama sistemi de oluşturulmuştur.

Tablo 5: Entegre Biyolojik ve Klinik Evreleme:

	Evre 0	Klinik Evre 1	Klinik Evre 2	Klinik Evre 3	Klinik Evre 4-6
İlk biyolojik aşama (A)	X	1A	2A	3A	4-6A
Erken biyolojik aşama (B)	X	1B	2B	3B	4-6B
Orta biyolojik aşama (C)	X	1C	2C	3C	4-6C
İleri biyolojik aşama (D)	X	1D	2D	3D	4-6D

DSM-5 kriterleri de tanı koymada kullanılmaktadır.

Tablo 6: DSM-5 Alzheimer Hastalığına Bağlı Majör
Nörokognitif Bozukluk (Olası AH)

- A- Bir veya daha fazla kognitif alanda önceki performans seviyesine göre düşme kanıtı (standardize nöropsikiyatrik testler veya kantifiye klinik değerlendirme ile)
- B. Kognitif bozuklukların günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığını etkilemesi. En azından kompleks enstrumental günlük yaşam aktivitelerinde yardım ihtiyacı (mali işler, ilaç alma)
- C. Kognitif bozuklukların deliryum kapsamında olmaması
- D. Kognitif bozuklukların başka mental bozuklukla açıklanamaması (majör depresif bozukluk, şizofreni gibi)
- E. En az 2 kognitif alanda sinsi başlangıç, yavaş progresyon
- F. Aşağıdakilerden biri:
- AH'na sebep olan genetik mutasyon kanıtı (aile hikayesi veya genetik analiz ile)
- Aşağıdakilerin hepsi:
- Öğrenme ve bellek + en az bir diğer kognitif alanda bozulma kanıtı, Plato olmadan sürekli progresif bozulma
- Karma etiyoloji kanıtı olmaması (diğer nörodejeneratif hastalık, serebrovasküler hastalık, kognitif bozukluk yapabilecek nörolojik- mental-sistemik hastalık)

AH, tedavide farmakolojik ve non farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Non farmakolojik tedavide hasta bakımı, psikiyatrik ve davranışsal semptomlarının yönetimi, deliryum, uyku problemi, düşme, bası yaralarının önlenmesi, oryantasyonun sağlanması, hafıza egzersizleri yapılması önemlidir [43]. Farmakolojik tedavide erken evreden itibaren asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibitörleri donepezil, galantamin ve rivastigmin kullanılmaktadır. AChE inhibitörleri, asetilkolin yıkımını azaltarak sinir hücreleri arasındaki iletişimi artırır ve bilişsel işlevler üzerinde bir miktar iyileşme sağlamaktadır. Orta evre demansta tedaviye N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör non kompetitif

antagonisti memantin eklenmektedir. Memantin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmak ile birlikte glutamatın uyarıcı nörotoksisite etkisini azalttığı düşünülmektedir [67]. Güncel tedavilerin AH'nda düzelme veya geri çevirme etkisi olmayıp hastalık progresyonu yavaşlatmaktadır. Tedavinin etkinliği ne kadar erken başlandığına bağlıdır. Yapılmış olan bir çalışmada; rivastigmin ile tedavi edilen hastalar, tedavinin 6 ay kadar ertelendiği plasebo grubu ile karşılaştırıldığında erken rivastigmin alan grubun bilişsel fonksiyonlar üzerine daha çok fayda gördüğü tespit edilmiştir [68].

Güncel çalışmalar AH'da hastalık modifiye edici ilaçlar üzerine yapılmaya devam etmektedir. Amiloid beta üretimininde yer alan beta sekretaz ve gama sekretazları hedef alan ilaç çalışmaları mevcuttur. Beyinde biriken amiloid betaları hedef alan monoklonal antikorları üzerine de klinik çalışmalar mevcuttur. Lecanemab ve Aducanumab, intravenöz yolla uygulanan ve beyindeki amiloid beta birikimini azalttığı gösterilmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) hızlandırılmış onay almıştır [69]. Amiloid betaları hedef alan monoklonal antikor olan Donanemab'ın, erken semptomatik AH ve amiloid, tau patolojisi olan hastalarda 76. haftada klinik ilerlemeyi önemli ölçüde yavaşlattığı gösterilmiştir [70]. Yakın zamanda Donanemab da FDA onayı almıştır [71]. Tau fosforilasyon ve agregasyon inhibisyonu üzerine de klinik çalışmalar devam etmektedir.

2.2.4.2. Vasküler Demans

Vasküler demans, vasküler bir olay sonrası meydana gelen bilişsel yetersizlik durumudur. AH ve vasküler demansın birlikte görülebildiği karma demansların yaygınlığı sebebi ile vasküler demans yaygınlığına yönelik tahmin yapmak zordur. Nöropatolojik çalışmalarda vakaların yaklaşık %15'inin vasküler patolojilerden kaynaklandığı gösterilmiştir [72]. Asya kıtasında ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı daha yüksektir [73].

İlerleyen yaş ile birlikte vasküler demans görülme yaygınlığında artış meydana gelmektedir. Vasküler demans erkeklerde daha sık görülmektedir.

Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, AF, obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi kardiyovasküler risk faktörleri vasküler demans için de risk faktörüdür.

Vasküler demans patogeneğinde sigara ve hiperlipidemiye bağı büyük damar aterosklerozu ve tromboembolizm yolu ile bölgesel enfarktüsler rol oynayabilir. Aynı zamanda hipertansiyona bağı arteriyoskleroz ve bunun sonucunda oluşan laküner enfarktüs, mikro hemanjiyomlar da patogeneğinde etkilidir. Diyabet ile birlikte görülen mikrovasküler hastalık da serebral perfüzyonda etkilenime sebep olabilir. Bunun sonucunda bilişsel ve işlevsel fonksiyonlarda gerileme görülebilir.

Bilişsel Vasküler Bozukluk Sınıflandırma Konsensüs Çalışması vasküler demansı dört fenotipik alt tipe ayırmıştır [74]. Bu alt tipler:

-Subkortikal iskemik vasküler demans: Bilgi işleme hızında, karmaşık dikkat ve diğer yönetici işlevlerde yavaş ilerleyen bir düşüş olur. Hipertansiyon sonucu meydana gelen arteriyosklerozun periventriküler ve derin beyaz cevherde kronik iskemisi ya da diyabet kaynaklı mikrovasküler hastalık sebebi ile meydana gelmektedir.

-İnme sonrası demans: Gerçek bir inme öyküsü olması ve bilişsel yeteneklerdeki düşüşün inme olayından sonra en geç 6 ay içinde ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır.

-Çoklu enfarktüslü demans: Serebrovasküler arteriyel tıkanıklık veya tromboembolizmden kaynaklanan çoklu kortikal enfarktüsler sebebi ile meydana gelir. Apraksi, afazi, görme alanında kayıp, ihmal sendromu görülebilir.

-Karma demans: En sık vasküler demans ve AH birlikteliği ile meydana gelir. Ama diğer demans tipleri ile de birlikte görülebilir.

Nörogörüntüleme vasküler demans tanısı koymak için çok değerlidir. 2011 yılında Gorelick ve arkadaşları [75] vasküler demans tanısı için genel kriterler yayınlamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Vasküler Demans Tanı Kriterleri:

Vasküler demans tanı kriterleri:

En az iki alanda bazal bilişsel düzeye göre gerileme

Bilişsel düzeydeki gerilemenin günlük yaşam aktivitelerinde bozukluğa yol açması

Yönetici işlev, dikkat, bellek, dil ve görsel uzaysal işlevleri içeren bilişsel testlerde gerileme

Günlük yaşam aktivitelerindeki gerilemenin vasküler olayın motor ve duyuşsal sonuçlarından bağımsız olması

Muhtemel vasküler demans tanı kriterleri:

Vasküler demans için genel kriterlerin olması

Bilişsel gerilime ile birlikte beyin görüntülemesinde vasküler hastalık varlığı olması:

Vasküler olay ile bilişsel gerileme arasında zamansal ilişki olması veya

Yaygın subkortikal serebrovasküler hastalık ile bilişsel gerileme arasında net bir ilişki olması

İnme öncesi veya sonrasında progresif bilişsel bozukluk öyküsü olmaması

Vasküler demans tedavisi için bir farmakolojik tedavi olmayıp vasküler risk faktörlerinin önlenmesi ve kontrolü temel yaklaşımdır. Aspirin artık birincil önleme için önerilmemekte olup ikincil önleme için kullanılabilir [76]. Statin ve antihipertansif ilaçların kullanımı da risk faktörlerinin kontrolünde önemlidir. Yaşam tarzı değişikliği oldukça önemlidir. Yapılmış bir retrospektif çalışmada egzersizin, inme sonrası gelişen demans riskinde azalma sağladığı gösterilmiş [77]. Farmakolojik olmayan yaklaşımların da hasta bakımı iyileştirilmesinde faydası mevcuttur. Bu yaklaşımlar beslenme uzmanları, klinik sosyal hizmet görevlileri, bilişsel rehabilitasyon, terapistler (fiziksel, mesleki ve konuşma/dil), odyologlar, refakatçi bakım hizmetleri ve geriatrik vaka yöneticilerinin iş birliğini içerir.

2.2.4.3 Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikleri, ilk defa 1912 de Fritz Heinrich Lewy tarafından beyinde dorsal vagal nükleuslarda ve substantia innominatada eozinofilik intrastoplazmik inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır. 1919 da Tretiakoff tarafından Lewy cisimciği olarak adlandırılmıştır. 1960 yılında diğer nörodejeneratif demans nedenlerinin bir varyantı olduğu kabul edilmiştir. 1996 yılından itibaren Lewy cisimcikli demans ayrı bir klinik antite olarak belirlenmiştir [78]. Lewy cisimcikli demans, %20 ile ikinci en yaygın demans alt tipidir [79].

Lewy cisimcikli demans, Lewy cisimcikleri adı verilen intrastoplazmik protein içerikli inklüzyonlarla karakterizedir. Lewy cisimcikleri, subkortikal ve kortikal nöronların çekirdeği ve dendritleri etrafındaki küresel intrastoplazmik protein birikintileridir. Alfa sinüklein ve ubiquitinden oluşan filamentöz protein granüllerinden oluşurlar. Alfa sinüklein içeren Lewy cisimcikleri ve buna bağlı gelişen nöritler; santral ve otonom sinir sisteminde nöronal hücre kaybına neden olurlar [80]. AH'da görülenlere benzer asetilkolin üreten nöronların kaybı ve Parkinson Hastalığında görülen dopaminerjik nöronların kaybı vardır. Lewy cisimcikli demans, dalgalanan bilişsel durum, parkinsonizm, görsel halüsinasyonlar, REM uykusu davranış bozukluğu ile karakterizedir [81]. Hastalar, bilişsel değerlendirmede genellikle dikkat, yürütücü işlev ve görsel-uzaysal beceride daha belirgin eksiklikler gösterirler. Depresyon ve demans

sıklıkla bir arada görülür ve AH'a kıyasla daha yüksek oranda depresyon bildirilmiştir [82]. Otonomik disfonksiyon, Lewy cisimcikli demans tanılı kişilerin yaklaşık %30 ile %50'sinde görülmektedir. Patofizyolojinin, otonom sinir sisteminde Lewy cisimciklerinin birikmesiyle ve kolinerjik disfonksiyonun sonucu olduğu düşünülmektedir [83].

Lewy cisimcikli demans hastalarında AH'a göre daha fazla kolinerjik kayıp vardır. AChE inhibitörlerine AH'a göre daha etkili yanıt verirler [84]. AChE inhibitörleri ile dalgalanan bilişsel bozukluklar, görsel halüsinasyonlar, ilgisizlik, anksiyete ve uyku bozukluğunda önemli iyileşmeler görülür. Dopaminerjik tedavi, ekstrapiramidal semptomların temel tedavisidir. Trisiklik antidepresanlar, nöroleptiklerden kaçınılmalıdır, çünkü bu ilaçlar bilişsel işlevleri ve psikotik semptomları kötüleştirmekle kalmayıp ortostatik hipotansiyona da neden olabilir [85].

2.2.4.4. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans ilk defa Arnold Pick tarafından tanımlanmıştır. Genellikle 45 ile 65 yaşları arasında başlayan, erken başlangıçlı bir demans olarak kabul edilmektedir [86]. Vakaların yaklaşık %20 ile %30'u aileseldir ve progranülin veya MAPT (mikrotübül ilişkili protein tau) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir [87]. Frontotemporal demans genellikle erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir [88] Prevelans çalışmalarında farklılıklar mevcut olup tahminler 100.000 kişiye 3,6 ile 15,0 arasında değişmektedir [89].

Frontotemporal demans patolojisinde, prefrontal ve anterior temporal neokorteksin atrofiği görülmektedir. Atrofinin topografik dağılımındaki farklılıklar, semantik demans ve ilerleyici afazi klinik sendromlarını belirler [90].

Frontotemporal demansın, karakteristik özelliği davranışsal veya dil bozukluklarıyla ortaya çıkar ve hızlı ilerler. Dürtüsel davranış bozuklukları, kişilik değişikliği, iç görüde zayıflama, tekrarlayan basmakalıp davranışlar, kişisel hijyen kaybı ve afazi görülen klinik özelliklerdir. Afazi akıcı olmayan (anomi, bozulmuş

kelime tekrarı, aleksi, agrafi) veya akıcı (erken kelime anlamı kaybı, zayıf anlama, anlamsal parafraziler, prosopagnozi) olarak ikiye ayrılmaktadır [91].

McKhann ve arkadaşları [92] tarafından 2001 yılında frontotemporal demans için klinik kriterler geliştirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: McKhann ve Arkadaşları Tarafından Oluşturulmuş Klinik Kriterler:

1. Aşağıdakilerden herhangi biriyle ortaya çıkan davranışsal veya bilişsel eksikliklerin gelişimi:
 - (a) Kişilikte erken ve ilerleyici değişim, davranışları düzenlemede zorlukla karakterizedir ve genellikle uygunsuz tepkiler veya faaliyetlerle sonuçlanır veya
 - (b) Dilde erken ve ilerleyici değişim, dilin ifadesinde sorunlarla veya ciddi isimlendirme zorluğuyla ve kelime anlamıyla ilgili sorunlarla karakterizedir.
2. 1a veya 1b'de belirtilen eksiklikler, sosyal veya mesleki işlevsellikte önemli bozulmaya neden olur ve önceki işlevsellik düzeyine göre önemli bir düşüşü temsil eder.
3. Seyir, kademeli bir başlangıç ve fonksiyonda devam eden bir düşüşle karakterizedir.
4. 1a veya 1b'de belirtilen eksiklikler diğer sinir sistemi rahatsızlıklarından (örneğin serebrovasküler hastalık), sistemik rahatsızlıklardan (örneğin hipotiroidizm) veya madde kaynaklı rahatsızlıklardan kaynaklanmamaktadır.
5. Eksiklikler yalnızca deliryum sırasında ortaya çıkmaz.
6. Bu bozukluk psikiyatrik bir tanı (örneğin depresyon) ile daha iyi açıklanamaz.

Frontotemporal demans için hastalığa özgü bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi büyük ölçüde destekleyici tedavidir ve semptomlara yönelik farmakolojik olmayan ve farmakolojik önlemlerin bir kombinasyonunu içerir. Ikeda ve arkadaşları [93], altı hastada sorunlu davranışsal semptomların yönetilmesinde eski hobilerin ve favori oyunların kullanılabileceğini gösterdi.

Aynı zamanda uyaranlara bağı ve stereotipik davranışların uygun davranışlarla değiştirildiği "rutinleştirme terapisi" adı verilen bir davranışsal terapi ile tedavi edilen bazı hastalarda iyileşme olduğunu bildirdiler. Konuşma terapisi kullanılan farmakolojik olmayan yaklaşımlardan biridir. Henry ve arkadaşları [94] tarafından yapılan bir çalışmada, hafif ile orta düzeyde akıcı olmayan afazisi olan 10 hastada konuşma terapisinin 1 yıla kadar uzanan kazanımları olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik yaklaşım, farmakolojik olmayan yaklaşımla semptom kontrolü sağlanamadığında kullanılabilir. Otopsi, nörogörüntüleme ve BOS çalışmaları temelinde frontotemporal demansta serotoninerjik ağ bozulması olduğu gösterilmiştir.

Bazı çalışmalar, SSRI'ların (Selektif serotonin geri alım inhibitörü) disinhibisyon, dürtüsellik, tekrarlayıcı davranışlar ve yeme bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli semptomlarda etkili olduğunu göstermiştir [95]. AChE inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışmada, Frontotempoal demans için AChE inhibitörlerinin terapötik etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmalar yalnızca bu ilaçların kullanımından bir fayda göstermeyi başaramamakla kalmamış, aksine bilişsel ve davranışsal performansta kötüleşme olabileceğine yönelik kanıtlar sunmuştur [96].

2.3. Kognitif Değerlendirmede Kullanılan Testler

2.3.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) ve Saat Çizme Testi:

1975 yılında Folstein ve arkadaşları [97] tarafından geliştirilen bu kısa test en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, hastaların oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yönlerini ölçen ve 30 puan üzerinden değerlendirilen bir testtir. MMSE testi Molloy[98] tarafından standardize edilmiştir. Standardize Mini-Mental Durum Değerlendirme Testinin hedefi, uygulama ve puanlama süreçlerinde sıkı yönergeler oluşturarak güvenilirliğini artırmaktır. Sonucu etkileyen çeşitli faktörler olmakla birlikte 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 12-17 puan arası orta ciddi ve 12 puan altı ciddi demansla uyumludur [99]. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Güngen ve arkadaşları [100] tarafından yapılmıştır.

Saat çizme testi; demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir [101]. Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarayan Saat Çizme Testi kısa zamanda, kolaylıkla uygulanabilir. Bu nedenle demans için tarama amaçlı olarak sıkça kullanılmaktadır. Hastadan saat çizmesi, içine sayıları yerleştirilmesi ve söylenen zamanı işaretlemesi istenir. Konstrüksiyonel praksi, anlama, planlama yeteneğini test eder. Altı puan üzerinden değerlendirilir. Dört puanın altı bozulmuş kognitif fonksiyonla uyumludur. Puanlandırılmasında doğru yere 12 yazılmışsa 3 puan, 12 sayıyı da yazmışsa 1 puan, akrep ve yelkovan çizilmişse 1 puan, söylenen zaman doğru işaretlenmişse 1 puan olacak şekilde yapılır [102]. Saat çizme testinin avantajları kısa ve çabuk uygulanması ve negatif ön gördürücü değerinin yüksekliğidir. Dezavantajları ise puanlamanın öznel olması ve yalancı negatifliğinin yüksek olmasıdır.

2.3.2 Q-mci (Quick Mild Cognitive Impairment) Testi

Q-mci testi, O'Caoimh ve arkadaşları [103] tarafından 2012 yılında geliştirilmiştir. 100 üzerinden puanlanır ve altı alt testten oluşur: yönelim (10 puan), kayıt (5 puan), saat çizimi (15 puan), gecikmeli hatırlama (20 puan), sözel akıcılık (20 puan) ve mantıksal bellek (30 puan). Bu puanlama sisteminin avantajı, alt testlerin bilişsel gerilemenin farklı aşamalarındaki değişiklikleri saptamasıdır. Ayrıca HBB'ü demanstan ayırt etmede iyi düzeyde duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değere sahiptir. Q-mci mantıksal bellek alt testi, bir hikayenin uygulayıcı tarafından okunduktan sonra hatırlanan anahtar kelime sayısına göre puanlanır. Bu alt testin, Q-mci içindeki testler arasında HBB'ü tespit etmede en büyük duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [104]. Bilişsel bozulma için önerilen sınır İngilizce versiyonunda 62 puan altında almaktır. Varan HD ve arkadaşları [105] tarafından Türk popülasyonu için sınır değer belirleme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaya göre HBB için sınır 54 puan ve altı, demans için sınır 42 puan ve altı olarak belirlenmiştir. Q-mci testi Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yavuz BB ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [106].

2.3.3 İleri Sayı ve Geri Sayı Menzil Testi:

Sayı menzili testi Wechsler [107] tarafından geliştirilmiştir. Dikkat, konsantrasyon, kısa süreli bellek ve çalışma belleğini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolay ve hızlı uygulanabilen, yatak başı muayeneye uygun bir testtir ve bireyin okuryazar olmasını gerektirmez. Ayrı ayrı uygulanan ileri ve geri sayı menzili şeklinde iki bölümden oluşur. Her iki bölümde de sayılar artan rakamlardan oluşur. İlk olarak ileri sayı menzili, sonrasında geri sayı menzili uygulanır. 1'den 9'a kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş ve karışık bir sıra ile söylenir ve bu sayıları hastanın da aynı sıra ile tekrarlaması istenir. Hastaya saniyede bir sayı söylenecek şekilde test uygulanır. Her iki testte de hasta başarılı oldukça bir sonraki adıma geçilir. Her iki denemede başarısız olursa teste devam edilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur. İleri doğru sayı menzili, normal yetişkinlerde ortalama 5 ile 7 sayılık bir dizi arasında değişir [108]. Normal yetişkinlerde geriye doğru sayı menzili ortalama

olarak 4-5 sayılık bir dizidir. İleri sayı menzil testi; dikkat, işitsel kısa süreli bellek ve ezbere öğrenme ile ilişkilendirilir. Geri sayı menzil testi; dikkat ve kısa süreli belleğe ek olarak, bilginin işlenmesini de içerir ve bu nedenle yönetici işlevlerden biri olan çalışma belleğini gerektirir[109].

2.3.4 Sözel Akıcılık Testi

Fonemik Sözel Akıcılık Testi (SAT) alfabenin bir harfi ile başlayan kelimelerin verilen süre içinde söylenmesini gerektirir. İngilizce konuşulan ülkelerde F, A ve S harfleri kullanılması önerilmiştir [110]. Bizim ülkemizde de SAT için standardizasyon çalışması 1994 yılında Bingöl ve arkadaşları tarafından ve 2011 yılında Tunçer tarafından [111, 112] doktora tezi olarak yapılmış, ancak her iki çalışma da makale haline getirilmemiştir. Türkçede F harfi ile başlayan kelimeler çok fazla olmadığından Türkçe adaptasyon çalışmasında F yerine K harfi seçilmiş, A ve S harfleri ise olduğu gibi bırakılmıştır. Semantik akıcılık ölçülürken verilen süre sınırları içinde bir kategoriden akla gelen tüm kelimelerin söylenmesi istenir. Sözel Akıcılık Testlerinin semantik bellek, genel dil becerisi, dikkat ve karmaşık dikkatin yanı sıra bilgi işleme hızı, uygun olan-olmayan bilginin ayrımı, bir işi başlatma, kendini izleme ve uygun olmayan yanıtların engellenmesi gibi çeşitli yürütücü işlevleri içeren geniş bir bilişsel işlev ağını ölçtüğü düşünülmektedir [113].

2.4. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık (KVH), kalp ve kan damarlarında görülen hastalıkların genel başlığıdır. Bu grup koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, romatizmal kalp hastalığı ve diğer durumları içerir. ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi verilerine göre 2018 yılında 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde KVH (Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, inme ve hipertansiyon dahil) genel prevalansı %49,2 ile toplamda 126,9 milyon yetişkinin etkilendiğini göstermektedir. Hipertansiyon hariç KVH prevalansı (sadece koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve inme) %9,3 olarak toplamda 26,1 milyon yetişkinin etkilendiği görülmüştür [114].

KVH, global olarak en yaygın bulaşıcı olmayan ölüm nedenidir. 2019 yılında yapılmış bir analizde tahmini 18,6 milyon ölümden sorumlu olduğu gösterilmiştir [115]. DSÖ verilerine göre KVH, her yıl 17,9 milyon ölüme sebep olmaktadır [116]. Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal koroner arterlerin genellikle ateroskleroza veya daha az yaygın olarak mikrovasküler hastalık nedeniyle tıkanması sonucu meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak miyokarda yetersiz perfüzyona sebep olmaktadır.

2.4.1 Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner damarlarda aterosklerozun varlığı ile karakterizedir. Asemptomatik olabileceği gibi iskemik kalp hastalığı, stabil anjina, akut koroner sendrom, sessiz miyokard infarktüsü ile de görülebilir. KAH, küresel olarak morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenidir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yılda yaklaşık 129 milyon Özürlülüğe göre Düzeltilmiş Yaşam Yılı (Disability Adjusted Life Years- DAILYs) ve 7 milyon ölüme sebep olmaktadır [117]. Yaş, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve koroner arter hastalığının gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. KAH sebebi ile ölüm riski yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca, kadınların erkeklere kıyasla hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi yüksek oranlarda akut koroner sendrom ile hastaneye

başvurduğu, küresel olarak cinsiyet özgü bir risk faktörü deseninin olduğu görülmüştür [118].

Türkiye’de kardiyovasküler hastalık yükünü belirlemek üzerine yapılmış olan bir çalışmada; 2016 yılında 3,4 milyon insanın KVVH’tan etkilendiği görülmüş. Bu popülasyonun 2,5 milyonu KAH tanılıymış, 0,9 milyon hastada serebrovasküler hastalık saptanmıştır. Bu yaygınlığın 2035 yılına kadar 5,4 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. 2016 yılında, KVVH genel yaygınlığının yarısından fazlasının 55-74 yaş aralığında %55,5 ardından 35-54 yaş aralığında %31 olarak görüldüğü tespit edilmiştir. 75 yaş ve üzeri ile 25-34 yaş arasındaki gruplarda sırası ile %10,1% ,%3,3 vaka olduğu görülmüştür [119].

KAH için "risk faktörleri" kavramı ilk olarak 1957’de bulgularını yayınlayan Framingham kalp çalışmasında ortaya atılmıştır. Bu çalışmada, sigara içimi, kan basıncı ve kolesterol seviyelerinin KAH insidansı ile epidemiyolojik ilişkileri gösterilmiştir [120].

Tablo 9: KAH Risk Faktörleri:

Değiştirilebilir risk faktörleri	Değiştirilemez risk faktörleri
Hipertansiyon	Yaş
Hiperlipidemi	Erkek cinsiyet
Sigara	Soygeçmiş öyküsü
Diyabetes Mellitus	İrk
Aşırı Kilo veya Obezite	
Fiziksel inaktiflik	
Sağlıksız beslenme	
Stres	

2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Patofizyoloji

Koroner arter hastalığı, neredeyse her zaman ateromatöz plak oluşumu ve ardından damarın tıkanması nedeniyle oluşur. Düşük dereceli arter duvarı inflamasyonu monositlerin ve T lenfositlerinin toplanmasına ve aktivasyonuna sebep olur. Aktive olan bağışıklık hücreleri proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak aterosklerotik lezyonlara, köpük hücre oluşumuna, endotel disfonksiyonuna, vasküler geçirgenliği artırmaya ve düz kas hücrelerini toplamaya katkıda bulunur [121]. Bir plak, damar çapında %50'den fazla veya kesit alanında %75'ten fazla daralmaya sebep olursa semptomlar ortaya çıkmaya başlar [122]. Ateroskleroz dışındaki diğer nadir nedenler vazospazm, koroner arterit, emboli ve kollajen doku hastalıklarıdır.

2.4.2. Koroner Arter Hastalığı Klinik Bulgular

KAH temel semptom göğüs ağrısıdır. Görülen göğüs ağrısı miyokard iskemisine sekonder olarak gelişir ve anjina pectoris olarak adlandırılır. Miyokardiyal iske mi neticesinde oluşan laktik asidoz koroner sirkulasyona laktat, serotonin, bradikinin, histamin, reaktif oksijen ürünleri ve adenosin gibi medyatörlerin salınmasına yol açar. Miyokart hücreleri ve koroner damarlar etrafındaki miyelinsiz sinirlerin kemosen sitif ve mekanoreseptif reseptörleri tarafından algılanan bu medyatörler spinal kordun sıklıkla yedinci servikal vertebra ile dördüncü torakal vertebra arasındaki sempatik gangliona ulaşır. Bu anatomik özellik sebebi ile anjina göğüs, boyun, çene ve sol kolda hissedilebilmektedir [123]. Anjina pectoris tipik, atipik ve nonkardiyak anjina olarak isimlendirilebilir. 1983 yılında Diamond ağrının özelliklerine göre bu sınıflamayı yapmıştır [124].

Anjina pectoris semptom kriterleri:

- 1- Tipik süre ve özellikte olmak kaydı ile substernal yerleşimli göğüs ağrısı
- 2- Egzersiz veya emosyonel stres ile indüklenebilen göğüs ağrısı

3- İstirahat veya nitrat tedavisi ile iyileşen göğüs ağrısı

Tipik anjina, kriterlerin hepsinin varlığındaki adlandırmadır. Atipik anjina tanımı da bu kriterlerden yalnız ikisinin olmasıdır. Non kardiyak göğüs ağrısı ise yalnızca bir kriter olması veya hiçbirinin olmaması durumudur. Bazı hastalarda özellikle yaşlı hastalarda, ağrı ile veya ağrısız dispne, bulantı-kusma, terleme, presenkop görülebilir.

Anjina pektoris tanısında elektrokardiyogram (EKG) ilk bakılması gereken testtir. Egzersiz EKG'si, stres perfüzyon sintigrafisi, farmakolojik stres sonrası görüntüleme yöntemleri kullanılması iskemik kaynaklı ağrı olup olmadığını saptamada kullanılabilir. Kardiyak BT ve MRG anginası olan hastalarda koroner arter hastalığı ve iskeminin ortaya konması için kullanılabilir. BT ile koroner kalsifikasyon skorlaması yapılması ve son zamanlarda daha popüler olan çok kesitli BT ile koroner arterlerin görüntülenmesi sağlanabilmektedir. Özellikle hastalık olasılığı düşük ve stres testlerinin tatmin edici olmadığı hastalarda çok kesitli BT ile görüntüleme önerilebilir. Kardiyak MRG ise stres ekokardiyografisine benzer olarak iskemik miyokardın stres ile ortaya çıkan anormal hareketlerinin gösterilmesi konusunda yararlı olabilir [125].

2.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Bilgisayarlı tomografi (BT) tarayıcıları ve koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CCTA) teknikleri son 20 yılda önemli ölçüde iyileşerek daha hassas aterosklerotik plak kantifikasyonu ve karakterizasyonuna olanak tanımıştır. Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisinin ateroskleroza görüntülemeye geleneksel invaziv yöntemlere kıyasla çeşitli avantajları vardır. Bunlardan ilki CCTA tüm kardiyak yapıların ve koroner görüntülenmesini mümkün kılarken, invaziv yöntemler yalnızca büyük epikardiyal damarların en fazla üçte ikisinin görüntülenmesine izin verir ve tipik olarak tek bir damar üzerinde gerçekleştirilir. İkincisi, CCTA, tek bir invaziv olmayan görüntüleme incelemesinde birden fazla invaziv görüntüleme modalitesinin avantajlarını sunarak KAH'nın kapsamlı karakterizasyonuna izin verir. İnvaziv anjiyografi ile sadece koroner arterlerin

lümeni ve darlık derecesi değerlendirilebilirken, kardiyak BT ile lümen değişikliklerinin yanı sıra, damar duvarının değerlendirilmesi ve plak karakterizasyonu mümkün olmaktadır. Ayrıca kapakçık ve yapısal kalp hastalığı hakkında bilgi sağlar [126]. CCTA'dan elde edilen verilerin raporlanmasını standart hale getirmek ve test sonuçlarının sevk eden hekimlere iletilmesini kolaylaştırmak ve sonraki hasta yönetimi için önerilerde bulunmak için CAD-RADS (Koroner Arter Hastalığı Raporlama ve Veri Sistemi) sınıflaması oluşturulmuştur [127]. CAD-RADS'ın invaziv koroner anjiyografi ile ölçülen stenoz derecesi ile yüksek tanısal doğrulukla korelasyon gösterdiği gösterilmiştir [128]. CAD-RADS kategorileri stenoz şiddetine ve plak yüküne dayanmaktadır. Hiç darlık olmaması CAD-RADS 0, %1-24 oranında darlık olması CAD-RADS 1, %25-49 arası darlık CAD-RADS 2, %50-69 arası darlık CAD-RADS 3, %70-99 arası darlık CAD-RADS 4, en az bir damarın tam tıkanıklığı ise CAD-RADS 5 olarak kategorize edilmiştir. Yumuşak ve kalsifik koroner plakların genel yükünü göstermek için 'P' sınıflaması kullanılmaktadır. Genel plak miktarını hasta bazında hafif, orta, şiddetli veya yaygın olarak kategorize etmek için P1'den P4'e kadar sınıflandırılmıştır. Ayrıca CAD-RADS'ta yüksek riskli plak özelliklerinin en az ikisini içeren koroner plaklar için 'yüksek riskli plak' (HRP) tanımlaması yapılmaktadır. Yüksek riskli plak özellikleri; benekli kalsifikasyon, düşük yoğunluklu plak yani 30 Hounsfield ünitesinin (HU) altında olması, pozitif remodeling olması ve peçete halkası işareti olmasıdır. Yüksek riskli plakların plak rüptürü veya trombozuna sebep olma potansiyeli mevcuttur [127]. CCTA ile saptanan koroner plak yükünün koroner kalp hastalığı olaylarıyla güçlü bir ilişkisi olduğunu gösteren önemli veriler vardır [129].

Kalsifiye plak yükünü saptamak için koroner arter kalsiyum (CAC) skoru kullanılmaktadır. CAC skorunun kantifikasyonu için kullanılan başlıca yöntem Agatston yöntemidir. Agatston yöntemi ile kalsiyum hacmi ve kalsiyum kütle skoru belirlenir. 130 HU'nun üzerinde yoğunluğa sahip lezyonların ağırlıklandırılmış toplamını kullanır [130]. Amerikan Kardiyoloji Vakfı ve Amerikan Kardiyoloji Topluluğunun konsensüsünde, toplamda 27,622 asemptomatik hastayı içeren altı büyük çalışmadan elde edilen veriler bir araya getirilmiştir. Pozitif CAC skoru olan hastalar ve sıfır CAC skoru olan hastalar için

majör kardiyovasküler olayların göreceli riski hesaplanmıştır. CAC skoru 100-400 olanlarda göreceli risk 4,3, CAC skoru 401-999 olanlarda 7,2 , CAC skoru = 1000 olanlarda 10,8 olarak görülmüştür [131]. CAC sınıflaması için literatürde çeşitli kategorizasyonlar mevcuttur. Agatston methodu kullanılarak yapılan kategorizasyonlardan birinde CAC = 0 çok düşük risk, CAC = 1-100 arası düşük risk, CAC = 101-400 arası gelecekte artmış koroner olay riski (orta risk), CAC > 400 ise artmış miyokardiyal iskemi olasılığını göstermektedir [130]. Başka bir sınıflamada CAC 1-100 düşük riski, CAC 101-300 arası orta risk, CAC 301-999 arası yüksek risk, CAC $\geq$ 1000 ise çok yüksek riski göstermektedir [127]. Aortik kapak kalsifikasyonu yine Agatston yöntemi kullanılarak kantifiye edilebilir. Kadınlarda $\geq$ 1274 ve erkeklerde $\geq$ 2065 aortik kapak kalsiyum skoru şiddetli aort kapak stenozunu tanımlamak için kullanılmıştır [132].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni

Araştırma etik kurul onayının alınmasından sonra 1 Şubat – 15 Mayıs 2023 tarihleri arasında kardiyak bilgisayarlı tomografi çekilmiş olan 65 yaş ve üzeri hastaların Geriatri Bilim Dalı polikliniğinde değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma sırasında görüşülen hastalar dışlama kriterlerinin varlığı açısından sorgulanmış, dışlama kriteri barındıran hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya 118 hasta dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında hastalar dahil etme / dışlama kriterleri ile değerlendirilmişlerdir.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

65 yaş ve üzerinde olmak

1 Şubat -15 Mayıs 2023 arası herhangi bir sebeple Kardiyak bilgisayarlı tomografi çekilmiş olması

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Dışlanma kriterleri:

Öykü veremeyen ve koopere olamayan hastalar

Daha önce demans ve hafif bilişsel bozukluk tanıları olan hastalar

Daha önce kardiyak by-pass operasyonu olan hastalar

Çalışmayı katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.4 Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar muayeneye başlamadan önce çalışma hakkında bilgilendirilmiş, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. Her hastaya Ek. 2’de yer alan Veri Toplama Formundaki sorular yöneltilmiş ve cevaplar kaydedilmiştir. Veri toplama sırasında veri toplama formunda bulunan tüm testler Türkçe validasyonlarına uygun olacak şekilde uygulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastanın sorgulanarak kaydedilmiştir. Tüm katılımcılara kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmıştır. Bu bağlamda bireylerin temel ve enstrü mental günlük yaşam aktiviteleri, bilişsel fonksiyonları, duyu durumları, nütrisyonel durumları, yutma fonksiyonları, sarkopeni riskleri ve kırılabilirlik düzeyleri değerlendirilmiştir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin objektif yapılabilmesi için çeşitli tarama ve değerlendirme testleri kullanılmaktadır.

3.4.1. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

Kırılabilirlik değerlendirmesi için Klinik kırılabilirlik skoru, FRAIL ölçeği kullanılmıştır. Klinik kırılabilirlik skoru Rockwood ve arkadaşları [133] tarafından 2005 yılında geliştirilmiştir. Yaşlının günlük yaşam aktivitelerinde ve kişisel bakımlarında ne kadar yardıma ihtiyaç duyduğuna göre kategorize edilmiş bir ölçektir. Orjinal versiyonun Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Özsürekcı ve arkadaşları [134] tarafından yapılmıştır. Ölçek 2007 ve 2020 yıllarında revize edilmiştir. Klinik kırılabilirlik skoru, 1’den 9’a kadar sınıflandırılır. Kategori 1’de aktif ve tam bağımsızken, kategori 9’da terminal hastalık, yaşam beklentisi 6 ayın altında ve tamamen dışa bağımlı hale gelmiş bireylerde kullanılır. 2020 yılında revize edilmiş CFS versiyon 2.0’ın Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Aşık ve arkadaşları [135] tarafından yapılmıştır. FRAIL ölçeği Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hymabaccus, B ve arkadaşları [136] tarafından yapılmıştır. Yorgunluk, dayanıklılık, ambulasyon, hastalık ve kilo kaybını içeren 5 madde mevcuttur. Her bir kategori 1 puan değerinde olup toplamda 5 puan üzerinden

değerlendirilir. 0 puan normal, 1-2 puan pre-frail, 3-5 puan arası frail olarak değerlendirilir.

Katz günlük yaşam aktiviteleri testinde yaşlının günlük hayatında temel bakımı ve işleviyle ilgili aktiviteleri ne kadar bağımsız yaptığı sorgulanır. Banyo yapma, giyinme, tuvalet yapma, transfer, kontinans ve beslenme olmak üzere altı maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki altı maddenin her birine verilen yanıtlar 0 (yapamaz veya kısmen yapabilir) veya 1 (yapabilir) olarak puanlanır. Toplam puan 0 ile 6 arasında değ işmektedir. Altının altında puan alan bireyler günlük yaşam aktiviterlerinde bağımlı olarak nitelendirilir Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Arık ve arkadaşları [137] tarafından yapılmıştır.

Lawton ve Brody'nin enstrümental günlük yaşam aktiviteleri indeksi; telefon kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, çamaşır yıkama, ulaşım aracına binebilme, ilaçları kullanabilme ve para idaresi ile ilgili bilgileri içeren sekiz sorudan oluşmaktadır. Sekizin altında puan alan bireyler enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olarak nitelendirilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Isık ve arkadaşları [138] tarafından yapılmıştır.

Yesavage geriatrik depresyon ölçeği hastanın duygu durum değerlendirmesini yapmak için 15 sorudan oluşan bir testtir. Beş puan üzeri depresyon ile uyumlu olabilir ve klinik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Durmaz ve arkadaşları [139] tarafından yapılmıştır.

Nütrisyonel durumlarını değerlendirmek için Mini nutrisyonel değerlendirme kısa formu uygulanmıştır. Hastaların vücut kitle indeksi, son 3 ayda kilo kaybı olup olmadığı, son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirip geçirmediği, mobilite durumu, demans ve depresyon gibi nöropsikolojik problemlerin eşlik edip etmediği ve son 3 ayda iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma olup olmadığı sorularını içermektedir. Her madde 0-3 arasında puanlandırılıp toplam puan elde edilir. On bir ve üzeri puan normal beslenme, 7-

11 malnutrisyon riski, 7 puan altı ise malnutrisyon olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Sarıkaya ve arkadaşları [140] tarafından yapılmıştır.

Sarkopeni taraması için SARC-F tarama testi kullanılmıştır. Beş sorudan oluşan tarama testinde hastaların kuvvet, yürümede yardım, sandalyeden kalkmada yardım, merdiven çıkma ve düşmeleri sorgulanmıştır. Her soru 0-2 arasında puan almakta ve toplam skor 0-10 arasında değişmektedir. Toplam puan 4 ve üstünde ise sarkopeniyi öngörebilir. SARC-F tarama testinin Bahat G. ve arkadaşları [141] tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır.

3.4.2. Bilişsel Durum Değerlendirme Testleri

Bilişsel durum değerlendirilmesi için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Gülgen ve arkadaşları[100] tarafından yapılmış SMMSE, saat çizme testi [102] , Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Yavuz BB ve arkadaşları [106] tarafından yapılmış olan Q-mci testi, Wechsler [107] tarafından geliştirilmiş olan sayı menzil testi, standardizasyon çalışması 1994 yılında Bingöl ve arkadaşları tarafından ve 2011 yılında Tunçer tarafından [111, 112] doktora tezi olarak yapılmış sözel akıcılık testleri uygulanmıştır (Bilişsel durum değerlendirmede kullanılan testler ile ilgili ayrıntılı bilgi genel bilgiler içerisinde ‘Kognitif Değerlendirmede Kullanılan Testler’ alt başlığı içinde verilmiştir.).

3.4.3. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Elde Edilen Bulgular

Kardiyak BT tetkikleri retrospektif ya da prospektif EKG tetiklemeli olarak çift tüplü BT cihazında (Somatom Force, Siemens Healthineers, Germany) elde olunmuştur. Optimal tüp akım ve potansiyeli otomatik olarak belirlenmiştir (CareDose4D, Siemens Healthineers). Kardiyak BT serileri iyotlu kontrast madde verilmesini takiben farklı kardiyak fazlarda 0.6 mm kesit kalınlığı ile rekonstrükte edilmiştir. Kalsiyum skorlamasına yönelik seriler, kontrast madde verilmeden 3 mm kesit kalınlığı ile elde olunmuştur. Görüntüler çekim sonrası iş istasyonuna

aktarılmıştır. Koroner arterlerdeki kalsifik plak eşdeğer kütlesi ve hacmi, CAC skoru, aortik kapaktaki kalsiyum skoru spesifik bir yazılım kullanılarak hesaplanmıştır (CT Ca scoring, Syngovia, Siemens Healthineers, Germany). Görsel değerlendirme ile darlık derecesi ve CAD-RADS evrelemesi belirlenmiş, toplam plak yükü (P) ve yüksek riskli plak özelliklerine sahip plaklar (HRP) saptanmıştır.

Diyastol ve sistol fazlarında rekonstrükte edilen seriler kullanılarak spesifik yazılım aracılığıyla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu ve sistol sonu hacmi, atım hacmi, miyokard kütlesi yarı otomatik şekilde hesaplanmıştır (CT Cardiac Function, Syngovia, Siemens Healthineers, Germany). Epikardiyal yağ doku kütlesi mevcut koroner BT görüntülerinden yazılım kullanılarak yarı otomatik şekilde ölçülmüştür (CT Cardiac Risk Assessment, Syngovia, Siemens Healthineers, Germany).

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise normal dağılanlarda ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ile normal dağılmayanlarda ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar normal dağılım durumuna göre Mann Whitney *U* veya Student-t testi ile analiz edildi.

Kognitif değerlendirme testleri ile CCTA tetkikinden elde edilen ölçüm bulguları arasındaki korelasyonu değerlendirmede tüm CCTA parametreleri normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon analizi uygulandı.

Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak normal dağılım gösteren kognitif testler ile CCTA ölçümlerinin ilişkisini göstermek için doğrusal regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bilgiler ve Hastaların Kognitif Testleri ile CCTA Parametrelerinin Analizi

Çalışmamızda bulunan 118 hastanın 48'i (%40,7) erkek ve 70'i (%59,3) kadın cinsiyette olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $71,1 \pm 4,3$ olarak görülmüştür. 89 (%75,4) hasta evli, 29 (%24,5) hasta ise bekar. 45 (%38,1) hasta ilköğretim, 10 (%8,5) hasta ortaöğretim, 14 (%11,9) hasta lise, 39 (%33,1) hasta ise üniversite mezunuydu. Çalışmamızdaki hastaların tamamı kendi evlerinde yaşamakta olup, bakımevinde yaşayan hasta bulunmamaktaydı. 103 (%87,2) hasta evde ailesi ile yaşarken, 15 (%12,7) hasta ise evde yalnız yaşamaktaydı. 75 (%63,5) hasta daha önce hiç sigara kullanmamıştı. 34 (%28,8) hasta ise sigara kullanıp bırakmıştı. Toplam 9 (%7,6) hasta aktif sigara kullanmaktaydı. Toplam sigara kullanım paket/yıl ortancası 30 (15-45) idi. 102 (%85,7) hasta baston, yürüteç, diş protezi, işitme cihazı gibi bir yardımcı cihaz kullanmaktaydı. Düzenli alkol tüketen 5 (%4,2) hasta bulunmaktaydı (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri

		Toplam Hasta, (n=118)
Yaş, ortalama $\pm$ Standart sapma		71,1 $\pm$ 4,3
Cinsiyet	Kadın, (%)	70 (59,3)
	Erkek, (%)	48 (40,7)
Medeni durum	Bekar, (%)	3 (2,5)
	Evli, (%)	89 (75,4)
	Dul, (%)	26 (22)
Eğitim Durumu	Okur yazar değil, (%)	10 (8,5)
	İlkokul, (%)	45 (38,1)
	Ortaokul, (%)	10 (8,5)
	Lise, (%)	14 (11,9)
	Üniversite, (%)	39 (33,1)
Yaşadığı kişi	Yalnız, (%)	15 (12,7)
	Ailesiyle, (%)	103 (87,2)

Tablo 10 devamı: Hastaların Demografik Özellikleri

		Toplam Hasta (n=118)
Sigara	Hiç kullanmamış, (%)	75 (63,5)
	Kullanıp bırakmış, (%)	34 (28,8)
	Aktif Kullanan, (%)	9 (7,6)
Paket/yıl, Ortanca (IQR)		30(15-45)
Alkol	Kullanmıyor, (%)	105 (89)
	Sosyal içici, (%)	8 (6,8)
	Kullanıyor, (%)	5 (4,2)
Yardımcı Cihaz Kullanımı	Yok, (%)	16 (13,4)
	Var, (%)	102 (85,7)

Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen kronik hastalık %78 (92 hasta) sıklık ile hipertansiyon idi. Diğer sık görülen hastalıklar sırası ile koroner arter hastalığı %67,8 (80 hasta), hiperlipidemi %61,9 (73 hasta), tip 2 diyabetes mellitus %34,7 (41 hasta), hipotiroidi %14,4 (17 hasta), atriyal fibrilasyon %9,3 (11 hasta), astım %9,3 (11 hasta), KOAH %8,5 (10 hasta) idi. Hastaların %16,1'sinde (19 hasta) malignite öyküsü mevcuttu. Hastaların 36'sında (%30,3) osteoporoz tanısı vardı. 41 (% 34,5) hastada inkontinans tanısı mevcuttu. Hastaların 35'inde (%29,4) düşme öyküsü mevcuttu. Toplam 20 (%16,8) hastada depresyon-çökkün duygu durumu tanısı mevcuttu. 17 (%14,3) hastada malnütriyeon mevcuttu. 70 (%58,8) hastada polifarmasi mevcuttu. Tüm hastalarda 75'inde (%63) unutkanlık şikâyeti mevcuttu (Tablo 11).

Hastaların bakılan kan tetkiklerinde ortalama hemoglobin düzeyi $13,76 \pm 1,41$ g/dL, lökosit düzeyi $7,37 \pm 2,31 \times 10^3/\text{mcl}$, trombosit düzeyi $239 \pm 65 \times 10^3/\text{mcl}$, kreatinin düzeyi $0,86 \pm 0,20$ mg/dL, kan üre azotu (BUN) $16,0 \pm 4,27$ mg/dL, sodyum düzeyi $140,8 \pm 2,32$ mEq/L, potasyum düzeyi $4,3 \pm 0,32$ mEq/L, total kolesterol düzeyi $187,6 \pm 48,5$ mg/dL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyi $116,7 \pm 35,0$ mg/dL, HbA1c düzeyi $\%6,35 \pm 1,11$ olarak görüldü. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı ortancası 13 (8-21) mm/saat, C-reaktif protein (CRP) ortancası 3 (3- 3.95) mg/L, Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi

ortancası 19 (15-23) U/L, Aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi ortancası 23 (19-28) U/L, vitamin B12 düzeyi ortancası 302,5 (222-452) ng/L, ferritin düzeyi ortancası 36,55 (19,60 -67,40) mikrog/L , folik asit düzeyi ortancası 9,23 (7,33-12,50) mikrog/L , Tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi ortancası 1,68 (1,08 -2,69) mIU/L olarak görüldü. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 11: Hastaların Kronik Hastalıkları ve Geriatrik Sendromları:

Kronik Hastalıklar ve Geriatrik Sendromlar	Toplam Hasta (n=118)
Tip 2 diyabetes mellitus (%)	41(34,7)
Hipertansiyon, (%)	92 (78)
Hiperlipidemi, (%)	73(61,9)
Koroner Arter Hastalığı, (%)	80 (67,8)
Kalp Yetmezliği, (%)	6 (5,1)
Atriyal Fibrilasyon, (%)	11 (9,3)
Hipotiroidi, (%)	17 (14,4)
Kronik Böbrek Hastalığı, (%)	4 (3,4)
Serebrovasküler Olay, (%)	8 (6,8)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), (%)	10(8,5)
Astım, (%)	11 (9,3)
Osteoporoz, (%)	36 (30,3)
Depresyon, (%)	20 (16,8)
Unutkanlık, (%)	75 (63)
Malnütrisyon, (%)	17 (14,3)
İnkontinans, (%)	41 (34,5)
Düşme öyküsü, (%)	35 (29,4)
Polifarmasi, (%)	70 (58,8)
Parkinson Hastalığı, (%)	1 (0,8)
Malignite, (%)	19 (16,1)
Bağ Doku Hastalığı, (%)	8 (6,8)
Bening Prostat Hiperplazisi, (%)	10 (8,4)
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, (%)	2 (1,7)
Tromboembolizm öyküsü, (%)	5 (4,2)
Periferik Arter Hastalığı, (%)	3 (2,5)
Geçici İskemik Atak, (%)	1 (0,8)
Normal basınçlı Hidrosefali, (%)	1(0,8)

Tablo 12: Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Normal Aralık
Hemoglobin, gr/dL	13,76 $\pm$ 1,41	♂ 13,5-17,5; ♀ 11,9-15
Lökosit, $\times 10^3$/mcl	7,37 $\pm$ 2,31	4-10
Nötrofil, $\times 10^3$/mcl, Ortanca (IQR)	4,28 (3,30-5,30)	2,1-8,9
Lenfosit, $\times 10^3$/mcl	2,04 $\pm$ 0,68	1,2-3,3
NLR, Ortanca (IQR)	O	0,89 -3,49
Trombosit, $\times 10^3$/mcl	239 $\pm$ 65	170-390
Sedimentasyon, mm/saat, Ortanca (IQR)	13,00 (8,00-21,00)	0-25
CRP, mg/L, Ortanca (IQR)	3,00 (3,00- 3,95)	<5
Kreatinin, mg/dL	0,86 $\pm$ 0,20	♂ 0,6-1,3; ♀ 0,5-1,1
BUN (Kan Üre Azotu), mg/dL	16 $\pm$ 4,27	6-20
GFR (glomerüler filtrasyon hızı), CKD-EPI formülüne göre mL/dk/1.73m²	80 $\pm$ 15	> 60
Sodyum, mEq/L	140,8 $\pm$ 2,32	136-146
Potasyum, mEq/L	4,3 $\pm$ 0,32	3,5 -5,1
Albümin, g/dL	4,3 $\pm$ 0,3	3,5 – 5,2
ALT, U/L, Ortanca (IQR)	19,00 (15,00-23,00)	<35
AST, U/L, Ortanca (IQR)	23,00 (19,00- 28,00)	<35
Total Kolesterol, mg/dL	187,6 $\pm$ 48,5	<200
Trigliserid, mg/ dL, Ortanca (IQR)	106,50 (88,00- 153,00)	<150
LDL, mg/dL	116,7 $\pm$ 35	<130
Vitamin B12, ng/L, Ortanca (IQR)	302,5 (222,00 – 452,00)	126-590
Ferritin, mikrog/L, Ortanca (IQR)	36,55 (19,60- 67,40)	10-300
Folik asit, mikrog/L, Ortanca (IQR)	9,23 (7,33- 12,50)	3-20
TSH, mIU/L, Ortanca (IQR)	1,68 (1,08 – 2,69)	0,38- 5,3
HbA1c, %	6,35 $\pm$ 1,11	<5,7
ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SS: Standart sapma		

Hastalara yapılan kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinde; Klinik kırılabilirlik skalası (CFS) ortancası 3 (3-4) olarak görüldü. Klinik kırılabilirlik skalası 4 ve üzeri olan toplam 56 hasta mevcuttu. Hastaların FRAIL skalası ortanca puanı 1 (0-2) olarak görüldü. FRAIL skalası 1-2 arası 56 (%47,5) hasta mevcuttu. FRAIL skalası 3 puan ve üzeri olan kırılabilirlikle yaşayan toplam 17 (%14,4) hasta olduğu görüldü. Hastaların SARC-F testi ortanca puanı 1(0-2) olarak görüldü. SARC-F 4 puan üzerinde toplam 12 hasta mevcuttu. Hastaların Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru ortancası 6 (5-6) olarak görüldü. Hastaların Lawton Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru ortancası 8(8-8) olarak görüldü. Nutrisyonel durum değerlendirmesi için yapılmış olan mini nutrisyonel değerlendirme testi kısa formu (MNA-sf) puan ortancaları 13 (12-14) olarak görüldü. MNA-sf puanı 8-11 arası olan malnütrisyon riski altında olan toplam 21 (%17,8) hasta saptandı. MNA-sf puanı 7 ve altında olup malnütrisyonu olan toplam 6 (%5,1) hasta saptandı. Hastaların değerlendirme testleri ayrıntılı olarak Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testleri

	Toplam Hasta (n=118)
Klinik Kırılabilirlik skalası (CFS), ortanca (IQR)	3 (3-4)
Klinik kırılabilirlik skalası 4 ve üzeri hastalar, (%)	56 (47)
SARC-F, ortanca (IQR)	1 (0-2)
SARC-F 4 ve üzeri hastalar, (%)	12 (10,2)
FRAIL skalası, ortanca (IQR)	1 (0-2)
FRAIL skalası 1-2 olan prefrail hastalar, (%)	56(47,5)
FRAIL skalası 3 ve üzeri hastalar, (%)	17 (14,4)
Katz Günlük Yaşam aktiviteleri (GYA), ortanca (IQR)	6 (5-6)
Lawton-Brody Enstrümental GYA, ortanca (IQR)	8 (8-8)
Yesavage GDS15, ortanca (IQR)	1,5 (0-4)
MNA-sf, ortanca (IQR)	13 (12-14)
MNA-sf 8 ve 11 arası olan hastalar, (%)	21 (17,8)
MNA-sf ≤ 7 olan hastalar, (%)	6 (5,1)
MNA-SF: Mini nutrisyonel değerlendirme kısa form, GYA: Günlük yaşam aktiviteleri, CFS: Klinik kırılabilirlik skalası	

Hastaların kognitif değerlendirilmesinde yapılan MMSE total skor ortancası 29 (27-30) olarak görüldü. MMSE alt başlıkları incelendiğinde; yönelim ortancası tüm hastalarda 10 (9-10) olarak görüldü. MMSE hafıza alt başlığında hastaların test ortancası 3(3-3) olarak görüldü. MMSE dikkat alt başlık ortancası 5(5-5) olarak görüldü. MMSE hatırlama alt başlığında hastaların test ortanca değeri 3 (2-3) olarak görüldü. MMSE lisan alt başlık ortanca değerinin 3 (3-3) olduğu görüldü. MMSE motor alt başlık ortancası tüm hastalarda 6(6-6) olarak görüldü. Saat çizme testinde tüm hastaların ortanca değeri 6(6-6) olarak görüldü. Tüm hastaların Q-mci testi total skoru ortalaması $59,00 \pm 11,85$ olarak görüldü. Q-mci test alt başlıkları incelendi. Q-mci yönelim puanının ortancası tüm hastalarda 10(10-10) olarak görüldü. Q-mci kelime kayıt etme puanı ortancası tüm hastalarda 5(4-5) olarak görüldü. Q-mci saat çizme puanı ortancası tüm hastalarda 12(9-14) olarak görülmüştür. Q-mci geri çağırma puanı ortancası tüm hastalarda 16(12-20) olarak görüldü. Q-mci sözel akıcılık puanı ortalaması tüm hastalarda $8,64 \pm 3,04$ olarak görüldü. Q-mci mantıksal bellek puanı ortalaması tüm hastalarda $11,73 \pm 4,75$ olarak görüldü. Uygulanan ileri sayı menzil testinde tüm hastaların puan ortalaması $4,85 \pm 1,00$ olarak görüldü. Geri sayı menzil testinde puan ortalaması tüm hastalarda $3,24 \pm 1,09$ olarak görüldü. K harfi testinde tüm hastalarda ortanca puan 13 (9-16) olarak görüldü. Uygulanan kognitif testlerin sonuçları Tablo14’te gösterilmiştir.

Tablo 14: Uygulanan Kognitif Testlerin Sonuçları

Kognitif Testler	Toplam Hasta (n=118)
MMSE-yönelim, ortanca (IQR)	10(9-10)
MMSE-hafıza, ortanca (IQR)	3 (3- 3)
MMSE-dikkat, ortanca (IQR)	5 (5-5)
MMSE-hatırlama, ortanca (IQR)	3 (2-3)
MMSE-lisan, ortanca (IQR)	3 (3-3)
MMSE-motor, ortanca (IQR)	6(6-6)
MMSE-total, ortanca (IQR)	29 (27-30)
Saat çizme, ortanca (IQR)	6 (6-6)
Q-mci Yönelim, ortanca (IQR)	10(10-10)
Q-mci Kelime kayıt, ortanca (IQR)	5 (4-5)
Q-mci Saat çizme, ortanca (IQR)	12 (9-14)

Tablo 14 devamı: Uygulanan Kognitif Testlerin Sonuçları

Kognitif Testler	Toplam Hasta (n=118)
Q-mci Geri Çağırma, ortanca (IQR)	16 (12-20)
Q-mci Sözel akıcılık, Ortalama $\pm$ SS	8,64 $\pm$ 3,04
Q-mci Mantıksal bellek, Ortalama $\pm$ SS	11,73 $\pm$ 4,75
Q-mci Total, Ortalama $\pm$ SS	59,00 $\pm$ 11,85
İleri Sayı Menzil Testi, Ortalama $\pm$ SS	4,85 $\pm$ 1,00
Geri Sayı Menzil Testi, Ortalama $\pm$ SS	3,24 $\pm$ 1,09
K Harfi Testi, ortanca (IQR)	13 (9-16)
MMSE: Mini mental değerlendirme testi, Q-mci: Hızlı hafif bilişsel bozukluk tarama testi, SS: Standart sapma	

Çalışmaya katılan 118 hastanın çekilen CCTA ile elde edilen verileri incelendi. Yumuşak ve kalsifik plakların toplam yükünü gösteren kardiyak ‘P’ değeri toplam 103 hastada ölçülmüştür. 15 hastada kardiyak plak saptanmamıştır. ‘P’ değeri kategorizasyonlarına göre hastalar incelendiğinde P1 kategorisinde 37 (%31,4) hasta olduğu görüldü. P2 kategorisinde 33 (%28) hasta saptandı. P3 kategorisinde 25 (%21,2) hasta saptandı. ‘P4’ kategorisinde toplam 8 (%6,8) hasta saptandı. Kalsifik plak volüm ölçümü toplam 106 hastada yapılmış olup 16 hastada plak volümü ‘0’ olarak görülmüştür. Tüm hastaların plak volüm ortancası 71,3 (7,4- 345,6) ml olarak görüldü. Kalsifik plağın eş değer kütlesi toplam 106 hastada ölçülmüştür. Tüm hastalarda eş değer kütle ortancası 13,5 (1,2-84,1) gr olarak görüldü. CAC skoru toplam 106 hastada ölçüldü. Tüm hastaların CAC skor ortancası 67,6 (4,5-413,5) olarak görüldü. Aortik kapak kalsifikasyonu toplam 106 hastada ölçülebildi. Tüm hastaların aortik kapak kalsifikasyon ortancası 0,0 (0,0-57,2) olarak görüldü. Yapılan ölçümlerde 110 hastada kalp kütlesi, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu, end diastolik volüm, end sistolik volüm, kardiyak output ölçümleri yapılmıştır. Yüksek riskli plak göstergesi olan ‘HRP’ ölçümü 115 hastada yapılmıştır. Toplamda 17 (%14,8) hastada ‘HRP’ saptanmıştır. Tüm

hastalarda CADRADS sınıflaması yapıldı. CAD-RADS 5 sınıfında hiç hasta bulunmamaktadır. CAD-RADS 0 sınıfında toplam 16 (%13,9) hasta bulunmaktadır. CAD-RADS 1 sınıfında 31 (%27) hasta bulunmaktadır. CAD-RADS 2 sınıfında 27 (%23,5) hasta bulunmaktadır. CAD-RADS 3 sınıfında 12 (%10,4) hasta bulunmaktadır. CAD-RADS 4 sınıfında 29 (%25,2) hasta bulunmaktadır. Kardiyak BT parametrelerinin sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Kardiyak BT Parametrelerinin Sonuçları

CCTA parametreleri		Toplam Hasta
P değeri, n=103, %	1	37 (31,4)
	2	33 (28)
	3	25 (21,2)
	4	8 (6,8)
Plak volüm, ml, n=106, ortanca (IQR)		71,3 (7,4-345,6)
Eş değer kütle, gr, n=106, ortanca (IQR)		13,5 (1,2-84,1)
Perikardiyal yağ, ml, n=118, ortanca (IQR)		119,8 (92,2-175,9)
CAC skoru, n=106, ortanca (IQR)		67,6 (4,5 -413,5)
Aortik kapak kalsifikasyonu, n=106, ortanca (IQR)		0,0 (0,0-57,2)
EF, %, n=110, ortanca (IQR)		66,0 (59,0-69,0)
Kalp Kütlesi, gr, n=110, ortanca (IQR)		113,1 (97,4-139,3)
Atım hacmi, ml, n=110, ortanca (IQR)		44,7 (37,1 -56,6)
ED, ml, n=110, ortanca (IQR)		71,1 (58,4-84,2)
ES, ml, n=110, ortanca (IQR)		24,4 (19,6-31,2)
Kardiyak output, L/dk, n=110, ortanca (IQR)		3,0 (2,5-3,7)
HRP, n=115, (%)	Yok	98 (85,2)
	Var	17(14,8)

Tablo 15 devamı: Kardiyak BT Parametrelerinin Hasta Gruplarına Göre İncelenmesi

CCTA parametreleri		Toplam Hasta
CADRADS, n=115, (%)	0	16 (13,9)
	1	31 (27)
	2	27 (23,5)
	3	12 (10,4)
	4	29 (25,2)
EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ED: End Diastolik volüm, ES: End Sistolik volüm, HRP: Yüksek riskli plak, CADRADS: Koroner Arter Hastalığı Raporlama ve Veri Sistemi, CAC: Koroner Arter Kalsiyum, CCTA: Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi		

4.2.CCTA Parametrelerinin Kognitif Fonksiyon Testleri ile Korelasyon Analizi

CCTA ile elde ettiğimiz verilerin kognitif testler ile korelasyonunu incelemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

CAC skoru ve kognitif testler arasında yapılan korelasyon analizinde, CAC skoru ile Q-mci total skoru arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0,128$, $p=0,190$). CAC skoru ile MMSE total skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0,047$, $p=0,630$). CAC skoru ile Q-mci yönelim alt başlığı arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon mevcut olmasına rağmen p değeri sınırda kalmıştır ($r=-0,189$, $p=0,053$). CAC skoru ile geri sayı menzili testi arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,211$, $p=0,030$).

Plak yükü göstergesi 'P' değeri ile Q-mci total skoru ($r=0,019$, $p=0,835$) ve MMSE total skoru ($r=0,036$, $p=0,701$) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Plak yükü göstergesi 'P' değeri ile Q-mci yönelim arasındaki negatif

korelasyon istatistiksel anlamlılık açısından sınırda kalmıştır ($r = -0,167$, $p = 0,071$). ‘P’ değeri ile geri sayı menzil testi arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($r = -0,185$, $p = 0,046$).

Aortik kapak kalsifikasyonu ile MMSE total skor ($r = -0,322$, $p = 0,001$), MMSE dikkat ($r = -0,270$, $p = 0,005$), MMSE geri çağırma ($r = -0,207$, $p = 0,034$), geri sayı menzil testi ($r = -0,321$, $p = 0,001$) arasında negatif yönde korelasyon mevcut ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Aortik kapak kalsifikasyonu ile Q-mci total skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = -0,071$, $p = 0,472$).

Kalsifik plak volümü ile Q-mci total skoru ($r = -0,049$, $p = 0,619$) ve MMSE total skoru ($r = 0,040$, $p = 0,687$) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fakat kalsifik plak volümü ile Q-mci yönelim ($r = -0,191$, $p = 0,049$) ve geri sayı menzil testi ($r = -0,225$, $p = 0,020$) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcut. Aynı zamanda kalsifik plak eş değer kütlesi ile Q-mci total skoru ($r = -0,037$, $p = 0,491$) ve MMSE total skoru ($r = 0,046$, $p = 0,640$) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kalsifik plak eş değer kütlesi ile Q-mci yönelim ($r = -0,191$, $p = 0,050$) ve geri sayı menzil testi ($r = -0,212$, $p = 0,029$) arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü.

Tüm kardiyak belirteçlerin, kognitif testler ile korelasyon ilişkisi Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: CCTA Ölçümlerinin Kognitif Testler ile Korelasyonu

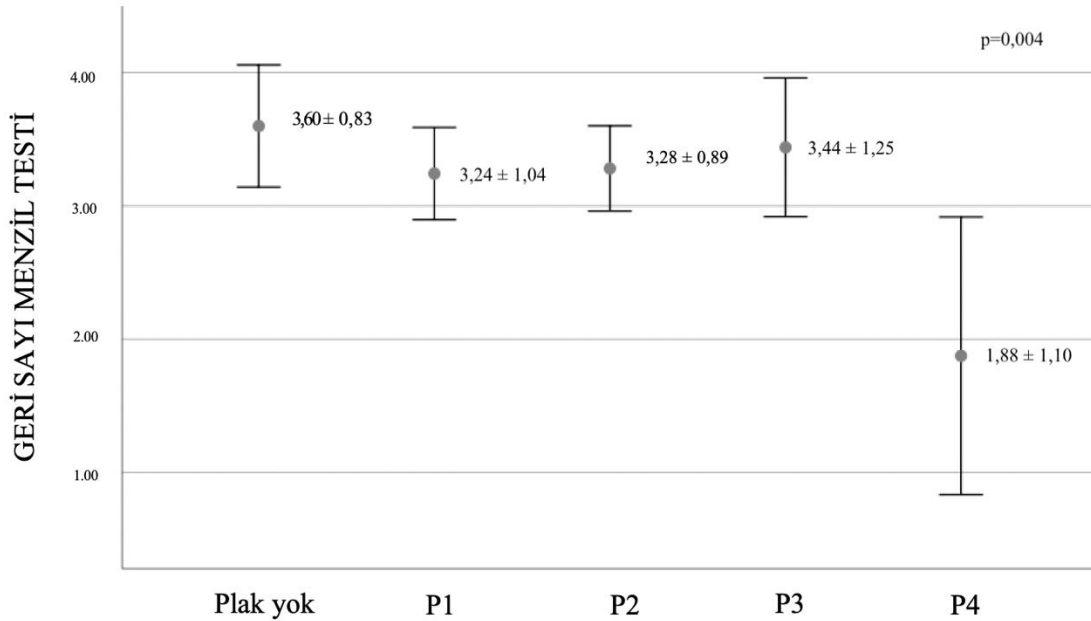
Kognitif Testler	CAC skoru		Kardiyak 'P' değeri		Aortik kapak kalsifikasyon		Plak volüm		Eş değer plak kütlesi	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MMSE-Total Skor	0,047	0,630	0,036	0,701	-0,322	0,001	0,040	0,687	0,046	0,640
MMSE-Yönelim	0,020	0,836	-0,092	0,323	-0,101	0,304	0,014	0,886	0,016	0,872
MMSE-Hafıza	0,124	0,204	0,027	0,768	-0,062	0,525	0,120	0,221	0,124	0,204
MMSE-Dikkat	-0,062	0,526	-0,015	0,873	-0,270	0,005	-0,065	0,509	-0,063	0,518
MMSE-Geri çağırma	0,109	0,265	0,111	0,231	-0,207	0,034	0,103	0,293	0,109	0,264
MMSE-Lisan	-0,091	0,352	-0,069	0,460	-0,088	0,370	-0,090	0,357	-0,093	0,342
MMSE-Motor	-0,153	0,118	-0,117	0,207	-0,234	0,016	-0,158	0,105	-0,153	0,117
Q-mci Total Skor	-0,128	0,190	0,019	0,835	-0,071	0,472	-0,049	0,619	-0,037	0,491
Q-mci Yönelim	-0,189	0,053	-0,167	0,071	0,144	0,141	-0,191	0,049	-0,191	0,050
Q-mci Kelime Kayıt	-0,038	0,697	0,039	0,671	-0,159	0,104	-0,050	0,613	-0,034	0,731
Q-mci Saat Çizme	0,078	0,444	0,082	0,397	0,038	0,708	0,072	0,479	0,086	0,398
Q-mci Geri Çağırma	-0,061	0,538	-0,061	0,397	-0,010	0,917	-0,060	0,540	0,040	0,681
Q-mci Sözel Akıcılık	-0,108	0,270	-0,017	0,853	-0,139	0,154	-0,116	0,237	-0,110	0,263
Q-mci Mantıksal Bellek	-0,070	0,479	-0,030	0,751	-0,026	0,790	-0,077	0,433	-0,068	0,491
İleri Sayı Testi	-0,104	0,288	-0,102	0,270	-0,166	0,088	-0,114	0,243	-0,106	0,279
Geri Sayı Testi	-0,211	0,030	-0,185	0,046	-0,321	0,001	-0,225	0,020	-0,212	0,029
K Harfi Testi	0,027	0,791	0,005	0,963	-0,157	0,125	0,024	0,817	0,032	0,754

r = spearman rho katsayısı, MMSE:Mini Mental Değerlendirme Testi, Q-mci: Hızlı hafız bilissel bozukluk tarama testi
CAC: Koroner arter kalsiyum skoru

4.3. CCTA Ölçüm Parametrelerinin Kognitif Fonksiyon Testleri ile İlişkisi

CCTA ölçümü ile elde edilen toplam plak yükünü gösteren ‘P’ değeri kardiyak risk durumuna göre P1, P2, P3 ve P4 olarak kategorize edilmektedir. P1’den P4’e doğru plak yükünde artış olmaktadır. Geri sayı menzil testi performansının plak yükündeki artış ile ilişkisini inceledik. Geri sayı menzil testi sonucu plak olmayan hastalarda $3,60 \pm 0,83$, P1 kategorisinde $3,24 \pm 1,04$, P2 kategorisinde $3,28 \pm 0,89$, P3 kategorisinde $3,44 \pm 1,25$, P4 kategorisinde $1,88 \pm 1,10$ olarak görüldü. En yüksek plak yükünde test performansında anlamlı bir düşüş olduğunu saptadık ($p=0,004$). Gruplar arası farklılığı ortaya koymak için post hoc analiz yaptık. Bonferroni düzeltmesi yaptığımızda, plak olmaması ile P4 plak yükü bulundurma ($p=0,003$) ve P3 plak yükü ile P4 plak yükü ($p=0,003$) grupları arasında farklılığın bu anlamlılığı oluşturduğunu gördük (Şekil 1).

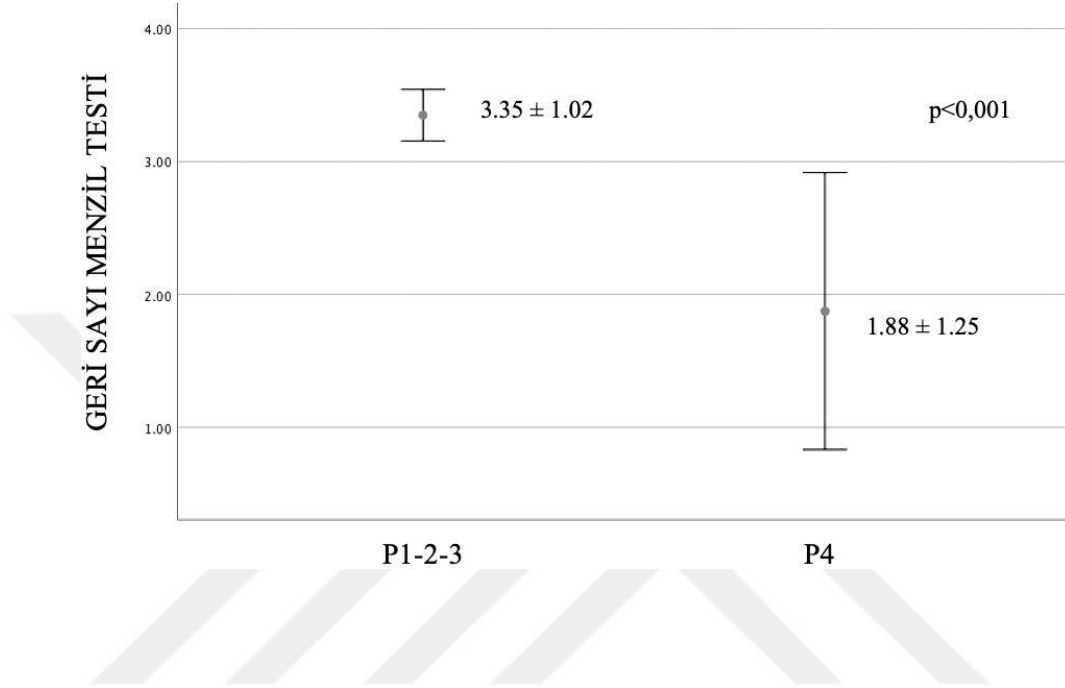
Şekil 1: Geri Sayı Menzil Testinin P Kategorileri ile İlişkisi



Analizimize kardiyak riske göre P değerini sınıflayarak devam ettik. En yüksek plak yüküne sahip P4’ü bir grup, P1-2-3’ü ve plağı olmayan hastaları ikinci grup olacak şekilde kategorize ettik. P4 grubunda toplam 8 hasta mevcutken P1-3 ve plak olmayan grupta 109 hasta mevcuttu. Çalışmamızdaki hastaların plak yükü P4 kategorisinde olanların geri sayı menzil testi ortalaması $1,88 \pm 1,25$ iken diğer

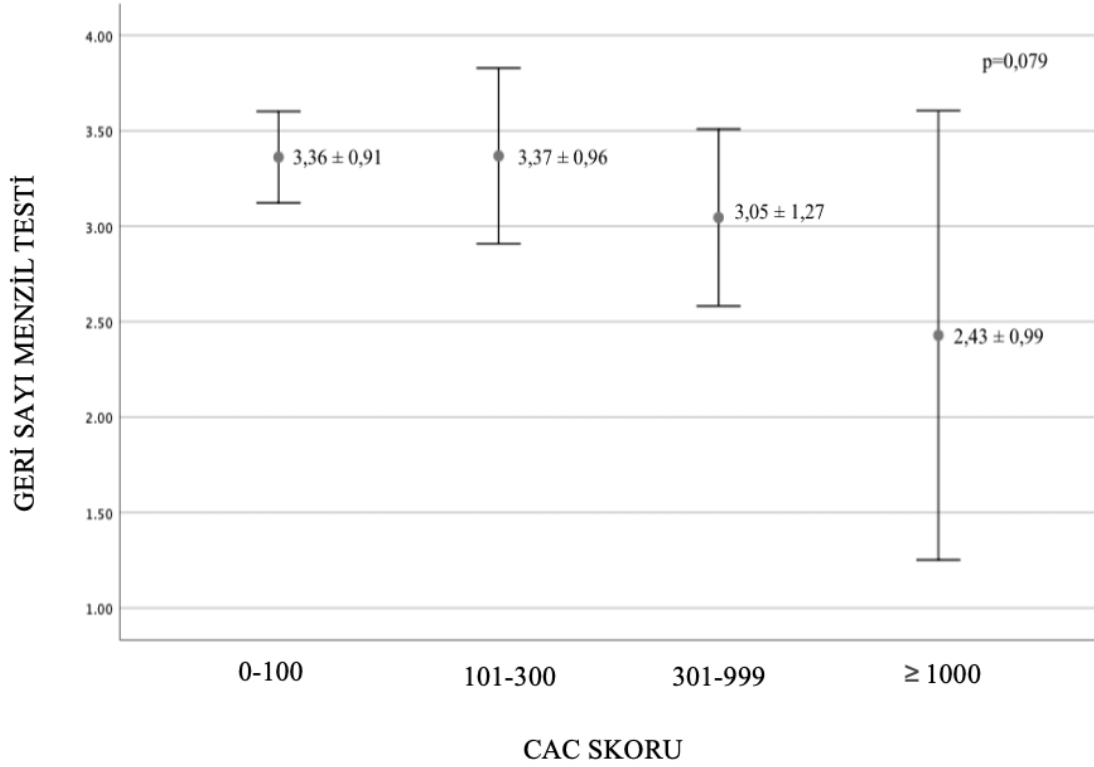
grubun geri sayı menzil ortalaması $3,35 \pm 1,02$ olarak tespit edildi ($p < 0,001$) (Şekil 2).

Şekil 2: Geri Sayı Menzil Testinin P1-3 ve P4'e Göre Etkilenimi



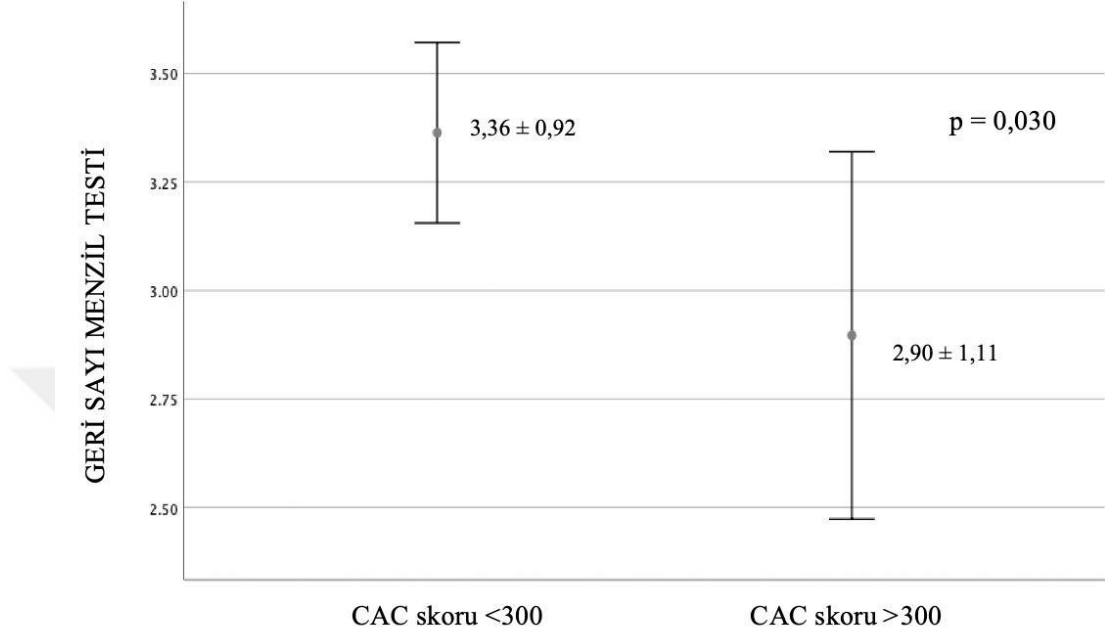
Geri sayı menzil testi ile CAC skoru arasındaki ilişkiyi inceledik. CAC skoru Agatston yöntemi ile belirlenmekte olup sıfırdan sonsuza kadar giden sayısal bir göstergedir. CAC skoru literatürde risk artışına göre farklı şekilde kategorizasyonları mevcuttur. CAC = 0 çok düşük risk, CAC = 1-100 arası düşük risk, CAC = 101-400 arası orta risk, CAC > 400 ise yüksek riski göstermektedir [130]. Başka bir sınıflamada CAC 1-100 düşük riski, CAC 101-300 arası orta risk, CAC 301-999 arası yüksek risk, CAC > 1000 ise çok yüksek riski göstermektedir [127]. CAC skorunun yapılmış bu kategorizasyonları ile geri sayı menzil testinin ilişkisini inceledik. Geri sayı menzil testi skorları, CAC skoru 0-100 arasında olan hastalarda $3,36 \pm 0,91$, CAC skoru 101-300 arasında olan hastalarda $3,37 \pm 0,96$, CAC skoru 301-999 arası olan hastalarda $3,05 \pm 1,27$, CAC skoru 1000 ve üzeri olan hastalarda $2,43 \pm 0,99$ olarak görüldü. CAC skoru arttıkça geri sayı menzil testi performansında kötüleşme olduğunu saptasak da istatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kalmıştır ($p=0,079$) (Şekil 3).

Şekil 3: CAC Skoru Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi

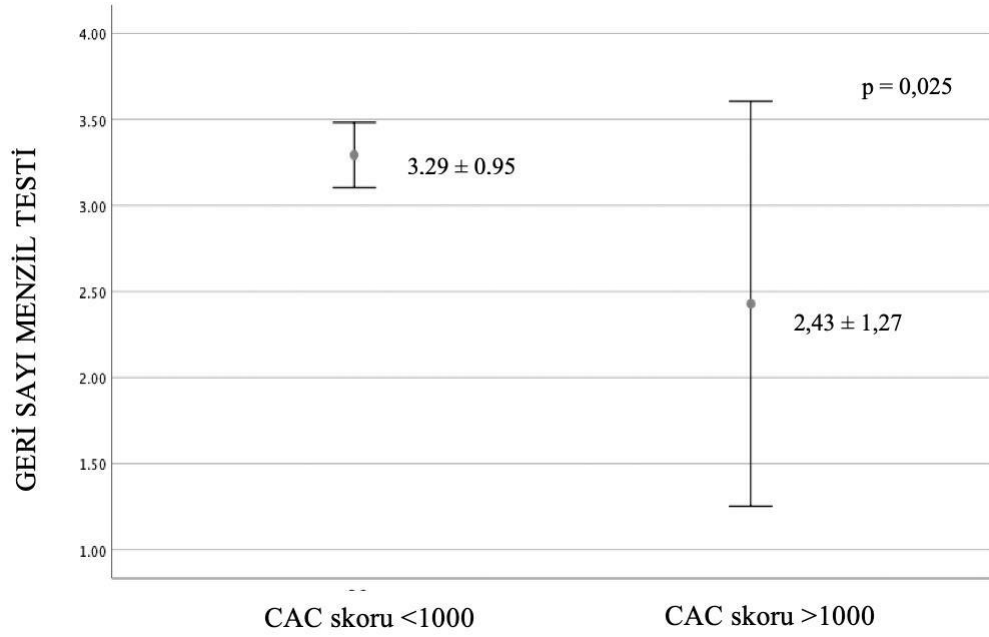


CAC skoru için kardiyak risk artış durumuna göre kategorizasyonlarını yaparak geri sayı menzil testi performansı üzerindeki etkisini inceledik. İlk olarak yüksek riski göstergesi olan CAC skorunun 300 üzerindeki hastaları, altındaki hastalar ile karşılaştırdık. CAC kuru 300 üzerinde 29 hasta mevcutken altında ise 77 hasta vardı. CAC skorunun 300'ün üzerinde olan hastalarda geri sayı menzil testi ortalaması $2,90 \pm 1,11$, CAC skoru 300 altındaki hastalarda geri sayı menzil testi ortalamasının $3,36 \pm 0,92$ olduğu görüldü ($p=0,030$). İstatistiksel anlamlı olarak CAC skorunda artış ile geri sayı menzil testi performansında düşüş mevcuttu (Şekil 4). Analizimizde CAC skorunun çok yüksek riske denk geldiği 1000 değerinin üzerindeki ve altındaki hastaların karşılaştırmasını da yaptık. CAC skoru 1000'in üzerinde olan 7 hastanın geri sayı menzil testi ortalaması $2,43 \pm 1,27$ iken CAC 1000'in altındaki 99 hastada geri sayı menzil testi ortalaması $3,29 \pm 0,95$ olduğu saptandı ($p=0,025$) (Şekil 5).

Şekil 4: CAC Skoru 300 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi

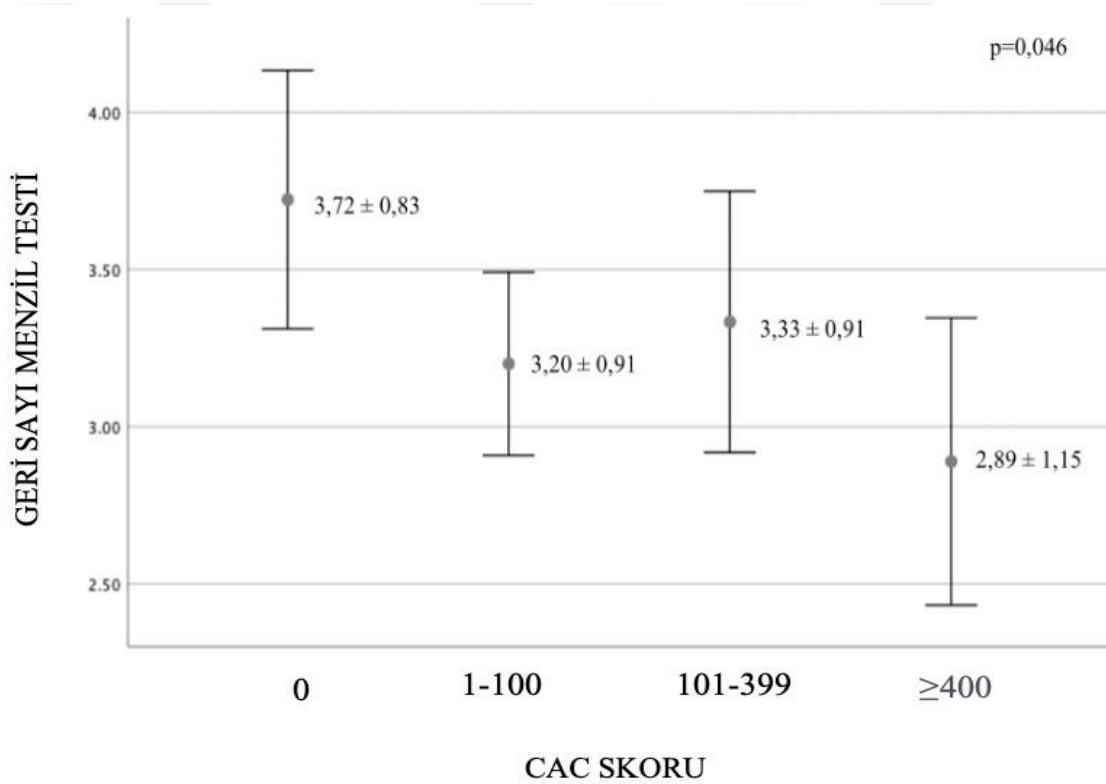


Şekil 5: CAC Skoru 1000 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi



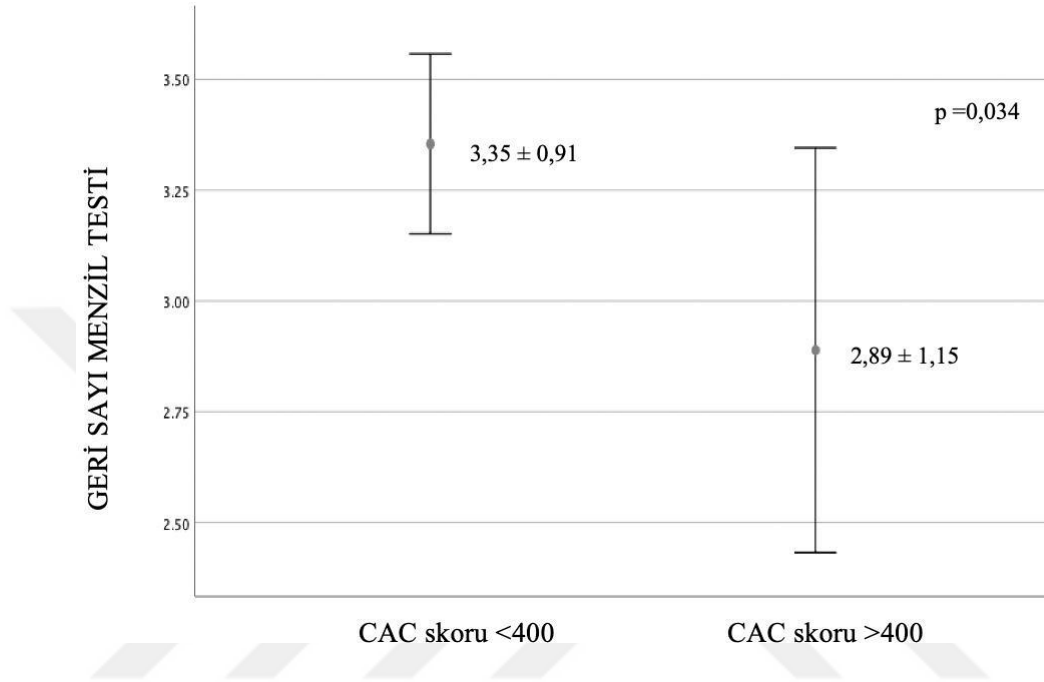
CAC skoru için yapılmış diğer bir sınıflama olan 0, 1-100, 101-399 ve ≥ 400 sahip olan hastalar ile geri sayı menzil testi ilişkisini inceledik. Geri sayı menzil testi sonuçları CAC skoru 0 olan hastalarda $3,72 \pm 0,83$, CAC skoru 1-100 arası olan hastalarda $3,20 \pm 0,91$, CAC skoru 101-399 olan hastalarda $3,33 \pm 0,91$ ve CAC skoru ≥ 400 olan hastalarda $2,89 \pm 1,15$ olarak görüldü ($p=0,046$) (Şekil 6).

Şekil 6: CAC Skoru Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi



CAC skorunun yüksek kardiyovasküler risk göstergesi olan 400 değerine göre hastalara gruplandırarak geri sayı menzil testi ile ilişkisini inceledik. CAC skoru 400'ün üzerinde olan 27 hastanın geri sayı menzil testi ortalamaları $2,89 \pm 1,15$ iken CAC skoru 400'ün altında olan 79 hastanın geri sayı menzil testi ortalamaları $3,35 \pm 0,91$ olarak gösterildi ($p=0,034$) (Şekil 7).

Şekil 7: CAC Skoru 400 Kategorizasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi



CAC skorunun 1000 puan üzerindeki hastalarda MMSE lisan alt başlığı puan ortancası 3(3-3), CAC skoru 1000 puan altı hastalarda MMSE lisan alt başlık puan ortancası 3(3-3) olarak görüldü (p=0,060). K harfi testi ortancası CAC skoru 1000 puan üzerindeki hastalarda 9 (8-9,5) iken CAC skoru 1000 puan altındaki hastalarda 13 (10-16) olarak görüldü (p=0,018) (Tablo 17).

Tablo 17: CAC Skoru >1000 ile K Harfi testi ve MMSE-Lisan ilişkisi

	CAC skor <1000 (n=99)	CAC skor >1000 (n=7)	P değeri
MMSE lisan, ortanca (IQR)	3(3-3)	3(3-3)	0.060
K harfi testi, ortanca (IQR)	13(10-16)	9 (8-9.5)	0.018
MMSE: Mini mental durum değerlendirme testi, CAC: Koroner arter kalsiyum skoru			

‘P’ plak yükü değeri ile Q-mci ve MMSE test alt başlıkları ile ilişkisini inceledik. İlk olarak ‘P’ plak yükü değeri ile Q-mci testi yönelim alt başlığı ilişkisini inceledik. Q-mci yönelim alt başlık skor ortancası plak olmayan hastalarda 10(10-10), P1 plak yükü olan hastalarda 10(10-10), P2 plak yüküne sahip olan hastalarda 10(10-10), P3 plak yüküne sahip olan hastalarda 10(10-10), P4 plak yüküne sahip olan hastalarda 9(3,5-10) olarak görüldü ($p=0,034$). ‘P’ plak yükü değeri ile Q-mci geri çağırma testi ilişkisini inceledik. Q-mci geri çağırma skor ortancası plak olmayan hastalarda 16(12-20), P1 plak yüküne sahip hastalarda 16(12-16), P2 plak yüküne sahip hastalarda 16(12-20), P3 plak yüküne sahip hastalarda 16 (12-20), P4 plak yüküne sahip hastalarda 12(8-16) olarak görüldü. Kardiyak riskin en fazla olduğu P4 plak yükünde Q-mci test performansında düşüş olduğunu göstermemize rağmen istatistiksel olarak anlamlılığını sağlayamadık ($p=0,405$) (Tablo 18).

Tablo 18: P değeri ve Q-mci Yönelim ve Q-mci Geri Çağırma İlişkisi

	Q-mci Yönelim	p değeri		Q-mci Geri Çağırma	p değeri
Plak yok, ortanca (IQR)	10(10-10)	0,034	Plak yok, ortanca (IQR)	16(12-20)	0,405
P1, ortanca (IQR)	10(10-10)		P1, ortanca (IQR)	16(12-16)	
P2, ortanca (IQR)	10(10-10)		P2, ortanca (IQR)	16(12-20)	
P3, ortanca (IQR)	10(10-10)		P3, ortanca (IQR)	16(12-20)	
P4, ortanca (IQR)	9(3,5-10)		P4, ortanca (IQR)	12(8-16)	
Q-mci: Hızlı hafif bilişsel bozukluk tarama testi					

Plak yükü göstergesi P değeri ile MMSE yönelim ve MMSE geri çağırma alt testleri ile ilişkisini inceledik. MMSE yönelim testi skor ortancası plak olmayan hastalarda 10(10-10), P1 plak yükü olan hastalarda 10(9-10), P2 plak yükü olan hastalarda 10(9-10), P3 plak yüküne sahip hastalarda 10(10-10), P4 plak yüküne sahip olan hastalarda 8,5(5,5-10) olarak görüldü. P4 plak yüküne sahip hastalarda MMSE yönelim test performansında kötüleşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık sağlayamadığını saptadık ($p=0,200$).

MMSE geri çağırma test skor ortancası plak olmayan hastalarda 2(1-3), P1 plak yüküne sahip hastalarda 2(2-3), P2 plak yüküne sahip hastalarda 3(2-3), P3 plak yüküne sahip hastalarda 3(2-3), P4 plak yüküne sahip olan hastalarda 1(0-3) olarak görüldü. Plak yükünde artış ile birlikte en yüksek plak yükü olan P4 değerinde daha düşük MMSE geri çağırma alt başlık test skorları olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kaldı ($p=0,090$) (Tablo 19).

Tablo 19: P değeri ve MMSE Yönelim ve MMSE Geri Çağırma İlişkisi

	MMSE Yönelim	p değeri		MMSE Geri Çağırma	p değeri
Plak yok, ortanca (IQR)	10(10-10)	0,200	Plak yok, ortanca (IQR)	2(1-3)	0,090
P1, ortanca (IQR)	10(9-10)		P1, ortanca (IQR)	2(2-3)	
P2, ortanca (IQR)	10(9-10)		P2, ortanca (IQR)	3(2-3)	
P3, ortanca (IQR)	10(10-10)		P3, ortanca (IQR)	3(2-3)	
P4, ortanca (IQR)	8,5(5,5-10)		P4, ortanca (IQR)	1(0-3)	
MMSE: Mini mental değerlendirme testi					

Plak yükü göstergesi P değerini kardiyak risk durumuna göre hastaları gruplandırarak kognitif testler ile ilişkisini inceledik. P4 kategorisindeki 8 hastanın plak olmayan ve P1-2-3 kategorilerindeki hastalara göre Q-mci ve MMSE alt başlıkları ile ilişkisini analiz ettik. Q-mci total skoru ortalaması kardiyak ‘P4’ kategorisindeki hastalarda $47,88 \pm 19,33$ iken diğer grupta Q-mci total skor ortalaması $59,82 \pm 10,82$ olarak görüldü. Daha yüksek plak yüküne sahip olan hasta grubunda daha düşük Q-mci test performansı görülmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlılık sağlayamadı ($p=0,126$). P4 kategorisindeki hastaların Q-mci yönelim alt başlığı ortancası 9(3.5- 10) iken diğer grupta ortancanın 10(10-10) olduğunu saptadık ($p= 0,002$). Aynı hasta grubu ile Q-mci geri çağırma alt başlığı analiz edildiğinde P4 grubundaki hastaların test puan ortancası 12(8-16) iken diğer grupta 16(12-20) olduğu görüldü. P4 grubundaki hastalarda test performansında düşüş olduğu görülmesine rağmen bu fark sınırda olarak istatistiksel anlamsız çıkmıştır ($p=0,067$).

MMSE total test skoru ortancası 'P4' plak yükü kategorisindeki hastalarda 25(19-30) iken diğer grupta 29(27-30) olduğu görüldü ve yine bu oluşan düşük test performansı istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,027$). MMSE yönelim alt başlığı ile aynı grup analizinde P4 kategorisindeki hastaların test ortancası 8 (4-10) iken diğer grupta test ortancası 10(9-10) olarak görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,025$). MMSE geri çağırma alt başlığı ortancası 'P4' grubundaki hastalarda 1(0-3) iken diğer grupta ortanca 3(2-3) olarak görülmüştür. Gruplar arası test performansında kötüleşme olmasına rağmen istatistiksel olarak sınırda anlamlı çıkmamıştır ($p=0,085$) (Tablo 20).

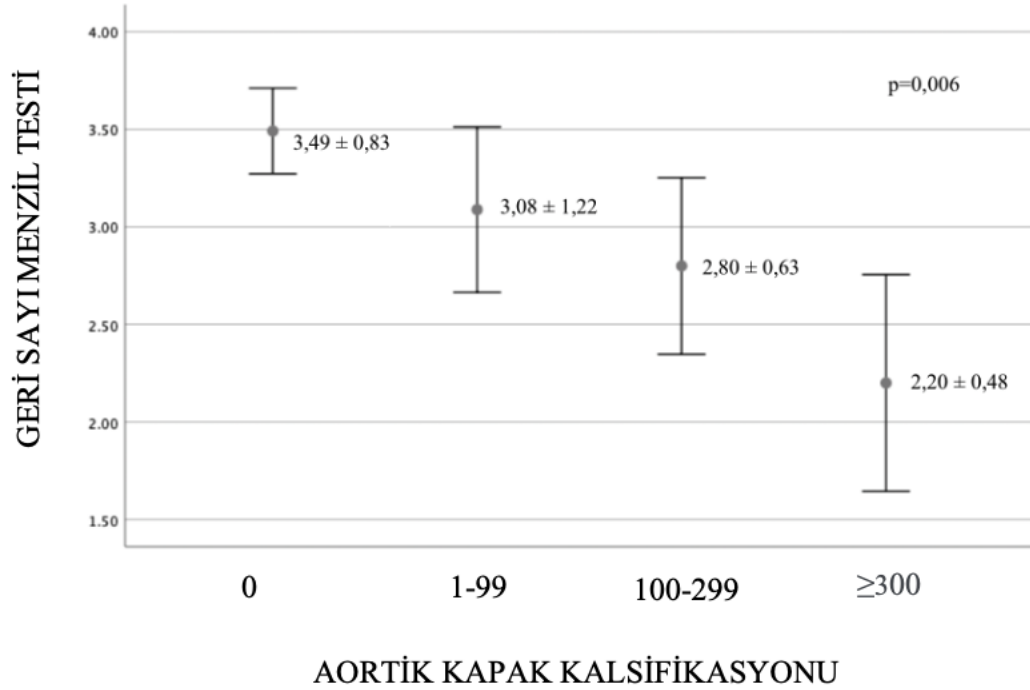
Tablo 20: Kardiyak 'P4' Plak Yükü Değeri - Q-mci ve MMSE ile ilişkisi

Kognitif testler	Kardiyak P 1-3 (n=110)	Kardiyak P 4 (n=8)	p değeri
Q-mci Yönelim, ortanca (IQR)	10 (10-10)	9 (3,5-10)	0,002
Q-mci Geri çağırma, ortanca (IQR)	16 (12-20)	12 (8-16)	0,067
Q-mci Total, ortalama $\pm$ SS	59,82 $\pm$ 10,82	47,88 $\pm$ 19,33	0,126
MMSE Yönelim, ortanca (IQR)	10 (9-10)	8(4-10)	0,025
MMSE Total, ortanca (IQR)	29(27-30)	25(19-30)	0,027
MMSE lisan, ortanca (IQR)	3(3-3)	3(3-3)	0,065
MMSE Geri çağırma, ortanca (IQR)	3(2-3)	1(0-3)	0,085
MMSE: Mini mental değerlendirme testi, Q-mci: Hızlı hafif bilişsel bozukluk tarama testi, SS: Standart sapma			

Aortik kapak kalsifikasyonu ile kognitif testlerin ilişkisini inceledik. Aortik kapak kalsifikasyonunu daha önce yapılmış olan bir çalışmaya uygun olarak kategorize ettik [165] . Risk artışına göre aortik kapak kalsifikasyonu 0, 1-99, 100-299 ve ≥ 300 değerlerinde olmasına göre hastaları gruplandırdık. Aortik kapak kalsifikasyonu 0 olan toplam 57 hasta, 1-99 arası olan toplam 34 hasta, 100-299 arası toplam 10 hasta, ≥ 300 olan toplam 5 hasta olduğunu gördük. İlk olarak aortik kapak kalsifikasyonu ve geri sayı menzili testi ile ilişkisini inceledik. Geri sayı menzili testi skor ortalaması, aortik kapak kalsifikasyonu 0 olan hastalarda $3,49 \pm 0,83$, 1-99 arası olan hastalarda $3,08 \pm 1,22$, 100-299 arası olan hastalarda

$2,80 \pm 0,63$, ≥ 300 olan hastalarda $2,20 \pm 0,48$ olarak görüldü. Aortik kapak kalsifikasyondaki artış ile geri sayı menzil testi performansında gerileme olduğunu saptadık ($p=0,006$). Gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için post hoc analiz yaptık. Gruplar arası dağılımda homojenite olmaması sebebi ile Tamhane düzeltmesi yaptığımızda aortik kapak kalsifikasyonu 0 olanlar ve ≥ 300 olanlar hastalar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,005$) (Şekil 8).

Şekil 8: Aortik Kapak Kalsifikasyonu ile Geri Sayı Menzil Testi İlişkisi



Aortik kapak kalsifikasyonu MMSE total skor ilişkisini inceledik. MMSE total skor test ortancası, aortik kapak kalsifikasyonu 0 olan hastalarda 29(28-30), 1-99 arası olan hastalarda 28(27-30), 100-299 arası olan hastalarda 27,5(26-29), ≥ 300 olan hastalarda 27(27-27) olarak görüldü ($p=0,006$). Aortik kapak kalsifikasyonunda artış oldukça istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MMSE total skorda düşüş olduğunu gördük (Tablo 21).

Tablo 21: Aortik Kapak Kalsifikasyonu ile MMSE Total Skor İlişkisi

Aortik Kapak Kalsifikasyonu	MMSE total Skor	p değeri
0	29(28-30)	0,006
1-99	28(27-30)	
100-299	27,5(26-29)	
≥300	27(27-27)	
MMSE: Mini mental değerlendirme testi		

Aortik kapak kalsifikasyonu 100 altında olan ve üzerinde olanlara göre hastaları gruplandırdık. Aortik kapak kalsifikasyonu 100 altında toplam 91 hasta bulunurken üzerinde ise 15 hasta bulunmaktaydı. Bu gruplandırma ile kognitif testlerin ilişkisini inceledik. Aortik kapak kalsifikasyonu 100 ve üzeri olan hastaların istatistiksel anlamlı olarak geri sayı menzil testi ortalamasının daha düşük olduğunu saptadık ($2,60 \pm 0,63$ vs $3,34 \pm 1,00$, $p=0,007$). MMSE dikkat test skoru performansının aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğunu saptadık ($p=0,015$). MMSE total skoru ortanca değerlerinin aortik kapak kalsifikasyonu 100 ve üzerinde olan hasta grubunda daha düşük olduğunu saptadık ($p=0,027$) (Tablo 22).

Tablo 22: Aortik Kapak Kalsifikasyonu ≥ 100 'e ile Geri Sayı Menzil Testi ve MMSE İlişkisi

Kognitif testler	Aortik kapak kalsifikasyonu <100	Aortik Kapak Kalsifikasyonu ≥ 100	p değeri
Geri Sayı Menzil Testi, ortalama $\pm$ SS	$3,34 \pm 1,00$	$2,60 \pm 0,63$	0,007
MMSE Dikkat, ortanca (IQR)	5 (5-5)	5(4-5)	0,015
MMSE Total, ortanca (IQR)	29(28-30)	27(26,5-29)	0,027
MMSE: Mini mental değerlendirme testi, SS: Standart sapma			

Çalışmamızdaki hastalarda yüksek riskli plak varlığını gösteren ‘HRP’ ile MMSE-Yönelim alt başlığı arasındaki ilişkiye baktığımızda ‘HRP’ olan hastalarda MMSE yönelim alt başlık ortancası 10(8-10) iken HRP yokluğunda ortanca 10(10-10) olarak görüldü ($p=0,048$). HRP varlığı ile Q-mci yönelim arasındaki ilişkiye baktığımızda HRP varlığında ortancanın 10(8-10) iken HRP yokluğunda ortanca 10(10-10) olarak görüldü. Test performansında düşüş olduğu görülse bile istatistiksel olarak sınırda anlamsız çıkmıştır ($p=0,054$). Q-mci geri çağırma alt başlığının HRP ile analizinde, HRP varlığında ortanca 12(8-16) iken HRP yokluğunda ortancanın 16(12-20) olduğu görüldü. Test performansında düşüş gözlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak yine sınırda anlamsız çıkmıştır ($p= 0,059$). Q-mci total skorunun HRP varlığı ile ilişkisi incelendiğinde HRP varlığında test performansında düşüklük olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kalmıştır ($p=0,064$) (Tablo 23).

Tablo 23: HRP ile Q-mci ve MMSE Alt Başlıkları ile İlişkisi

	HRP yok (n = 98)	HRP var (n = 17)	P değeri
MMSE Yönelim, Ortanca (IQR)	10(10-10)	10(8-10)	0,048
Q-mci Yönelim, Ortanca (IQR)	10(10-10)	10(8-10)	0,054
Q-mci Geri çağırma, Ortanca (IQR)	16(12-20)	12 (8-16)	0,059
Q-mci Total, Ortalama ± SS	60,3 ± 1,2	54,7 ± 12,5	0,064
MMSE: Mini Mental Değerlendirme Testi, Q-mci: Hızlı bilişsel bozukluk tarama testi SS: Standart Sapma, HRP: Yüksek riskli Plak			

4.4. Kognitif Testlerin İlişkili Kardiyak Parametreler ile Doğrusal Regresyon Analizi

Normal dağılım gösteren Q-mci total skoru ve geri sayı menzil testi ile ilişkili olan CCTA bulgularının karıştırıcı faktörlerden bağımsız etkisini göstermek için çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi yaptık. ‘HRP’ varlığının Q-mci total skoru üzerine negatif yönde etkisi yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre düzeltme yaparak incelediğimizde istatistiksel olarak sınırda anlamsız çıkmıştır ($p=0,076$). Modele vasküler yük risk faktörleri eklenerek tekrar analiz edilince ‘HRP’ varlığının karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak Q-mci testi total skoru üzerinde negatif etkisi sınırda anlamsız olarak çıkmıştır ($p=0,068$). Kardiyak ‘P4’ plak yüküne sahip hastaların Q-mci total skoru, ‘P4’ plak yükü bulunmayanlara göre daha düşük olduğunu saptamıştık ancak istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştı ($p=0,127$). ‘P4’ plak yükünün Q-mci total skoruna karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak etkisini göstermek için çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi uyguladık. Yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre düzeltme yapınca ‘P4’ plak yükü bulunan hastaların Q-mci total test puanı üzerine istatistiksel anlamlı negatif etkisi olduğunu gösterdik ($p=0,022$). Vasküler yük risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra da ‘P4’ plak yükü bulunmasının daha düşük Q-mci total skoru ile ilişkili olduğunu gösterdik ($p=0,025$) (Tablo 24).

Tablo 24: Yüksek Plak Yükü ve HRP Varlığının Q-mci ile İlişkisinin Doğrusal Regresyon Analizi

	Q-mci Total Skoru	
	β (95%CI)	P değeri
Model 1: HRP*	-4,392 (-9,244 -0,459)	0,076
Model 2: P4*	-8,357 (-15,513 - -1,202)	0,022
Model 3: HRP**	-4,773 (-9,900 -0,355)	0,068
Model 4: P4**	-8,210 (-15,388 - -1,032)	0,025
HRP: Yüksek riskli plak, Q-mci: Hızlı hafif bilişsel bozukluk tarama testi		
*Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltilmiştir.		
** Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, LDL HbA1c, sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksine göre düzeltilmiştir		

Geri sayı menzil testi ile ‘P4’ plak yükü varlığı, aortik kapak kalsifikasyonu ve CAC skorunun ilişkisini göstermek için çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi uyguladık. Yaş, cinsiyet ve eğitim durumundan bağımsız olarak ‘P4’ plak yükünün, CAC skorunun ve aortik kapak kalsifikasyonunun istatistiksel anlamlı olarak geri sayı menzil testi performansı ile negatif ilişkisi olduğunu gösterdik. Geri sayı menzil testi ile CAC skorunun ilişkisi vasküler yük risk faktörüne göre düzeltme yapıldığında azaldığı görülmüştür. CAC skoru kategorileri olan CAC skoru >300 ve CAC skoru >1000 olmasının geri sayı menzil testi ile ilişkisini göstermek için karıştırıcı faktörler olan yaş, cinsiyet, eğitim durumu ile doğrusal regresyon analizini yaptık. CAC skoru kategorilerinin geri sayı menzil testi ile ilişkisi karıştırıcı faktörlerden bağımsızlığı istatistiksel olarak sınırda anlamsız kalmıştır. ‘P4’ plak yükü ve aortik kapak kalsifikasyonunun geri sayı menzil testi ile ilişkisinin vasküler yük risk faktörlerine göre düzeltme yaptıktan sonra da anlamlı şekilde devam ettiğini gördük. Aortik kapak kalsifikasyonu risk artışına göre kategorize ettiğimizde, aortik kapak kalsifikasyonu 100 ve üzeri olan hastaların hem yaş cinsiyet eğitim durumu hem de modele eklenen vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak geri sayı menzil testi ile negatif yönlü ilişkisi olduğu görülmüştür. Kalsifik plak volümünün yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak geri sayı menzil testi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Modele vasküler yük risk faktörleri eklendiğinde ise model gücünde zayıflama olduğu görülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25: Geri Sayı Menzil Testi Üzerine Etkili Faktörlerin Doğrusal Regresyon Analizi

	Geri Sayı Menzil Testi	
	β (95%CI)	p değeri
Model 1: P4 *	-1,228 (-1,920 - -0,536)	0,001
Model 2: CAC skoru*	0,000 (-0,001 – 0,000)	0,031
Model 3: CAC skoru >300 *	-0,384 (-0,077 – -0,007)	0,054
Model 4: CAC skoru> 1000*	-0,633 (-1,316 - -0,049)	0,069
Model 5: Aortik Kapak Kalsifikasyonu*	0,000 (-0,001 – 0,000)	0,035
Model 6: Model 6: Aortik Kapak Kalsifikasyonu$\geq$100*	-0,575(-1,069- -0,080)	0,023
Model 7: Kalsifik Plak Volümü*	0,000(-0,001-0,000)	0,026
Model 8: P4**	-1,107 (-1,817- -0,397)	0,003

Tablo 25 devamı: Geri Sayı Menzil Testi Üzerine Etkili Faktörlerin Doğrusal Regresyon Analizi

	Geri Sayı Menzil Testi	
	β (95%CI)	p değeri
Model 9: CAC skoru**	0,000(-0,001 – 0,000)	0,073
Model 10: CAC skoru> 300**	-0,365 (-0,782 – 0,052)	0,086
Model 11: CAC skor >1000**	-0,489 (-1,200 – 0,221)	0,175
Model 12: Aortik Kapak kalsifikasyonu**	-0,001(-0,003 – 0,000)	0,033
Model 13: Model 6: Aortik Kapak Kalsifikasyonu$\geq$100**	-0,601(-1,113- -0,090)	0,22
Model 14: Kalsifik Plak Volümü**	0,000(-0,001- 0,000)	0,061
CAC: Koroner Arter Kalsiyum		
*Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltilmiştir.		
** Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, LDL, HbA1c, Sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksine göre düzeltilmiştir		

4.5.Kardiyak Parametreler ile Karıştırıcı Faktörler ile Lojistik Regresyon Analizi

HRP ile kognitif testlerin karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak ilişkisini göstermek için lojistik regresyon analizi uyguladık. Bağımlı değişken olarak yüksek riskli plak varlığı göstergesi olan ‘HRP’ varlığını aldık. Q-mci test skorunda azalmanın yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak HRP için risk faktörü olduğunu saptadık ancak istatistiksel anlamlılığı sınırda kalmıştır ($p=0,079$). Modelimize vasküler yük risk faktörleri olan sigara kullanımı, LDL, HbA1c, sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksini eklediğimizde yine Q-mci total skor ile ‘HRP’ varlığı ilişkisi sınırda anlamsız kalmıştır ($p=0,075$). Analizimize P4 plak yükü ve daha düşük plak yükü bulunduran şeklinde gruplandırıdığımız hastaları bağımlı değişken olarak devam ettik. Q-mci total skorunda düşüşün, P4 plak yükü bulundurmak için yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak istatistiksel anlamlı risk faktörü olduğunu gördük ($p=0,028$). Modelimize vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde aradaki ilişkide zayıflama olduğunu saptadık ($p=0,051$) (Tablo 26).

Tablo 26: Q-mci Total Skorunun HRP ve P4 ile İlişkisinin Lojistik Regresyon Analizi

	HRP		P4	
	OR (95%CI)	p değeri	OR(95%CI)	p değeri
Q-mci Total skoru*	0,948(0,714-1,742)	0,079	0,896(0,813-0,988)	0,028
Q-mci Total skoru**	0,938(0,874-1,007)	0,076	0,905(0,819-1,001)	0,051
HRP: Yüksek Riskli Plak, Q-mci: Hızlı hafif bilişsel bozukluk tarama testi, OR: Odds Ratio				
*Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltilmiştir.				
** Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, LDL, HbA1c, Sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksine göre düzeltilmiştir				

Analizimize P4 plak yüküne göre gruplandığımız hastaları bağımlı değişken olarak alıp geri sayı menzil testi ile ilişkisinin karıştırıcı faktörlerden bağımsız etkisini göstermek için lojistik regresyon yaparak devam ettik. Geri sayı menzil test performansında artışın yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak P4 plak yüküne sahip hasta sayısında azalmaya sebep olacağını gösterdik ($p=0,007$). Modelimize vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde ilişkinin aynı şekilde anlamlı olarak devam ettiğini gösterdik ($p=0,021$). CAC skoru 300 üzerinde olması ve altında olmasına göre hastaları gruplandırıp bağımlı değişken olarak aldığımızda geri sayı menzil testi performansının yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız koruyucu etkisinin sınırda istatistiksel anlamsız kaldığını saptadık ($p=0,062$). Vasküler yük risk faktörlerini modelimize eklediğimizde yine aradaki ilişkinin istatistiksel olarak sınırda anlamsız kaldığını saptadık ($p=0,064$) (Tablo 27). CAC skoru 1000 üzerinde olan ve altında olan olarak hastaları gruplandırıp bağımlı değişken olarak aldık. Geri sayı menzil test performansındaki artışın yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak CAC skoru 1000 ve üzeri için koruyucu olduğunu gösterdik ancak istatistiksel anlamlılığı sınırda kalmıştır ($p=0,083$). Modelimize vasküler yük risk faktörlerini ekleyerek analizimize devam ettiğimizde aradaki ilişkide azalma olduğunu saptadık ($p=0,130$). Aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde olan ve altında olan hastalar olarak gruplandırdık ve lojistik regresyon analizimizde bağımlı değişken olarak aldık. Geri sayı menzil

testi performansında artışın yaş, cinsiyet eğitim durumundan bağımsız olarak istatistiksel anlamlı aortik kapak kalsifikasyonu yüksek olan hastalarda koruyucu etkisi olduğunu gördük ($p=0,031$). Modele vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde model gücünde artış olduğunu saptadık ($p=0,012$) (Tablo 28).

Tablo 27: Geri sayı Menzil testi ile CAC skoru>300 ve P4 ile İlişkinin Lojistik Regresyon Analizi

	P4		CAC skoru>300	
	OR (95%CI)	p değeri	OR(95%CI)	p değeri
Geri Sayı Menzil Testi*	0,285(0,114-0,711)	0,007	0,609(0,362-1,026)	0,062
Geri Sayı Menzil Testi **	0,229(0,066-0,797)	0,021	0,563(0,307-1,034)	0,064
CAC: Koroner Arter Kalsiyum, OR: Odds Ratio				
*Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltilmiştir.				
** Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, LDL, HbA1c, Sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksine göre düzeltilmiştir				

Tablo 28: Geri sayı Menzil testi ile CAC skoru>1000 ve Aortik Kapak Kalsifikasyonu>100 İlişkinin Lojistik Regresyon Analizi

	CAC skoru>1000		Aortik Kapak Kalsifikasyonu>100	
	OR (95%CI)	p değeri	OR(95%CI)	p değeri
Geri Sayı Menzil Testi*	0,458(0,190-1,106)	0,083	0,485(0,251-0,938)	0,031
Geri Sayı Menzil Testi **	0,377(0,107-1,331)	0,130	0,324(0,135-0,780)	0,012
CAC: Koroner Arter Kalsiyum, OR: Odds Ratio				
*Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltilmiştir.				
** Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara kullanımı, LDL, HbA1c, Sistolik-diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksine göre düzeltilmiştir				

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda CCTA ile ölçülen aterosklerotik ve kardiyak belirteçlerin kognitif fonksiyon üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza katılmayı kabul eden daha önce CCTA çekirmiş 118 hasta kognitif değerlendirme amacı ile MMSE, Q-mci testi, sayı menzil testi, fonemik sözel akıcılık testi uygulandı. CCTA uygulanması ile elde edilen CAC skoru, kardiyak plak yükü, plak volümü, plak eş değer hacmi, yüksek riskli plak varlığı, CADRADS sınıflaması, EF, ES, ED, kardiyak kütle, atım hacmi değerlerinin kognitif testler ile ilişkisini gösterdik. Yaptığımız analizlerde Q-mci yönelim alt başlığı ile CAC skoru, kardiyak P değeri, kalsifik plak volüm, kalsifik plak eş değer kütlesi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptadık. Geri sayı menzil testi ile CAC skoru, kardiyak P değeri, aortik kapak kalsifikasyonu, kalsifik plak volüm, kalsifik plak eş değer kütlesi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptadık. MMSE total skor, MMSE dikkat, MMSE geri çağırma ve MMSE motor alt başlıkları ile aortik kapak kalsifikasyonu arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğunu gösterdik. Kardiyak P değeri, CAC skoru ve aortik kapak kalsifikasyonunda artış olmasıyla geri sayı menzil testi performansında kötüleşme olduğunu gösterdik. CAC skoru ile fonemik sözel akıcılık arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu gösterdik. Kardiyak P değerinde artış olması ile Q-mci yönelim, Q-mci geri çağırma, Q-mci total, MMSE yönelim, MMSE geri çağırma, MMSE lisan ve MMSE total test performanslarında kötüleşme olduğunu gösterdik. Aortik kapak kalsifikasyonunda artış olması ile birlikte MMSE dikkat ve MMSE total skorunda kötüleşme olduğunu gösterdik. HRP varlığında MMSE yönelim, Q-mci yönelim, Q-mci geri çağırma ve Q-mci total test skorunda düşüş olduğunu gösterdik. Yaptığımız doğrusal regresyon analizinde kardiyak P değerinin Q-mci test skoru ile olan ilişkisinin karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak devam ettiğinin gösterdik. Analizimizi tersten yaptığımızda Q-mci total skorunun da kardiyak P değeri ile karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdik. Kardiyak P değerinin, CAC skorunun, aortik kapak kalsifikasyonunun geri sayı menzil testi ile karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdik. Analizimizi

tersten yaptığımızda geri sayı menzil testinin de kardiyak P değeri ve aortik kapak kalsifikasyonu ile karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptadık.

Kardiyovasküler risk faktörleri tek başına veya eş zamanlı kardiyak hastalıklarla birlikte bilişsel gerilemeyle ilişkilendirilmiştir [142]. Kardiyak hastalıklar, bilişsel işlevleri, serebral hipoperfüzyon, beyin mikroemboli oluşumu ve belirgin serebral enfarktüs gibi çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir. Ayrıca, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi vasküler risk faktörleri, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi bilişsel gerileme türleriyle doğrudan ilişkilendirilmiştir [143-145]. Asya Yaşlanma Çalışmasında, orta yaşta tedavi edilmemiş hipertansiyonun, ileri yaşta demans riskini artırdığı tespit edilmiştir ve bu ilişki, Alzheimer hastalığından ziyade vasküler demans ile daha güçlü bir bağ göstermiştir [143]. Yapılan çalışmalarda yüksek tansiyonun, Aβ temizleme sürecini bozarak AH ve serebral amiloid anjiyopatisine neden olabileceği öne sürülmüştür [146]. 19 prospektif kohort çalışmanın meta-analizine göre, diyabetli bireylerin diyabeti olmayanlara kıyasla vasküler demans, AH, hafif bilişsel bozukluk ve herhangi bir demans geliştirme riskleri sırasıyla 2,48, 1,46, 1,21 ve 1,51 kat daha fazladır [147]. Kardiyovasküler Risk Faktörleri, Yaşlanma ve Demans Görülme Sıklığı çalışmasından elde edilen veriler, orta yaşta 6,5 mmol/L'nin üzerinde olan kolesterol düzeylerinin, ilerleyen yaşlarda Alzheimer hastalığı riskini anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir [148]. Sistemik aterosklerozun da yaşlılarda bilişsel bozulmada rol oynadığı düşünülmektedir [149]. Aterosklerozun demans üzerindeki etkisi, beyin enfarktüsü ile ilişkisine veya hem aterosklerozun hem de bilişsel bozulmanın altında yatan sistemik ya da lokal faktörlere bağlanmıştır [149-151]. Klinik çalışmalar, ateroskleroz risk faktörleri ile demans arasında bir bağlantı olduğunu ve demansın, karotis aterosklerozu, ayak bileği-kol basıncı oranı, kardiyovasküler risk faktörleri ve EKG anormallikleri gibi göstergelerle ilişkilendirilebileceğini göstermiştir [149, 151-153]. Kardiyak BT uygulaması ile elde edilen CAC skorlaması, kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek amacıyla kullanılan bir görüntüleme biyobelirteci olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Ayrıca, CAC skorlaması

ile ilgili popülasyon temelli çalışmalarda, CAC ile bilişsel işlevdeki gerileme arasındaki ilişki incelenmiştir [21, 154, 155]. Çalışmamızda Kardiyak BT ile CAC skoru yanında kardiyak plak yükü, plak volümü, plak eş değer hacmi, yüksek riskli plak varlığı, aortik kapak kalsifikasyonu, CADRADS sınıflaması ile kognitif fonksiyon ilişkisini inceledik. Daha yüksek vasküler yüke sahip hastaların global kognitif fonksiyonlarda düşüklük olduğu gösterildi. Aynı zamanda yüksek vasküler yüke sahip hastalarda dikkat, kısa süreli bellek, epizodik bellek, anlamsal akıcılık, semantik bellek, genel dil becerisi ve yönetici işlevlerde düşüklük olduğu gösterildi. Bulgularımız, daha önceki yapılmış olan çalışmalardaki vasküler yük faktörlerinin demans üzerindeki etkisini destekler nitelikteydi. Ayrıca daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak CAC skoru haricinde kardiyak BT ile elde edilen detaylı parametrelerin de kognisyon ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olarak literatüre yeni bilgiler sağladık.

Çalışmamıza toplamda 118 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması $71,1 \pm 4,3$ ve hastaların %59,3'ü (70) kadın cinsiyetteydi. Hastaların %8,5'i (10) okur yazar değil, %38,1 (45) ilkokul mezunu, %8,5'i (10) ortaokul mezunu, %11,9'u (14) lise mezunu, %33,1'i (39) üniversite mezunuydu. En sık görülen kronik hastalıklar hastaların %78'inde (92) hipertansiyon, %67,8'inde (80) koroner arter hastalığı, %61,9'unda (73) hiperlipidemi ve %34,7'sinde (41) tip 2 diyabetes mellitus idi. Hastaların CFS testi skor ortancası 3(3-4) olarak görüldü. Toplam hastaların %47'sinin (56) CFS 4 ve üzeri olup kırılğan olduğu görüldü. FRAIL skalası ortanca skoru 1(0-2) olarak görüldü. Toplam hastaların %47,5'inin (56) FRAIL skalası puanı 1- 2 olup pre-frail olduğu görüldü. FRAIL skalası puanı 3 ve üzerinde olan kırılğan hastalar, toplam hastaların %14,4'ü (17) olduğu görüldü. SARC-F ortanca değeri 1(0-2) olarak görüldü. SARC-F 4 ve üzeri olan sarkopeni riski olan hastalar, toplam hastaların %10,2'si (12) olduğu görüldü. MNA-sf test puanı ortanca değeri 13(12- 14) olduğu görüldü. MNA-sf test puanı 8-11 arası olan %17,8 (21) malnütrisyon riski olan hasta mevcuttu. MNA-sf test puanı 7 ve altında olan %5,1 (6) malnütrisyonu bulunan hasta mevcuttu. Tüm hastaların bilişsel durumunu ayrıntılı olarak değerlendirmek için Q-mci testi, MMSE, sayı menzıl testi, saat çizme testi ve sözel akıcılık testleri uygulandı. Q-mci testi ve MMSE ile global kognitif değerlendirme yapılmaktadır. Q-mci testinin

MMSE'ye göre erken kognitif bozukluğu saptamada daha üstün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [103, 104]. Q-mci testi altı alt testten oluşmaktadır. Yönelim, kayıt, saat çizimi, gecikmeli hatırlama, sözel akıcılık ve mantıksal bellek. Avantajı, alt testlerin bilişsel gerilemenin farklı aşamalarındaki değişiklikleri saptamasıdır. Yönelimi, sözel akıcılık ile çalışma ve anlamsal bellek, saat çizimi ile görsel-uzamsal beceriler, gecikmeli hatırlama ve mantıksal bellek ile epizodik bellek değerlendirilmektedir [104]. MMSE için en önemli avantajı yaygın kullanımı ve şu ana kadar birikmiş çok sayıda verisi bulunmasıdır. MMSE alt testleri ile çeşitli bilişsel alanları değerlendirmektedir. Yönelim, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama değerlendirilmektedir. Ancak dezavantajı MMSE demans taramak için oluşturulmamıştır. MMSE için toplam 30 puanın yalnızca 3 puanı hafıza değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Hafıza kognitif bozukluklarda erken evrelerde etkilenen ana bilişsel alandır. Bu nedenle demansı ile ilgili değerlendirme test içinde yeterince yapılmamaktadır. Yönetici işlevler de yeterince temsil edilmemiştir ve bu nedenle MMSE, frontal lob işlev bozukluğuna karşı düşük duyarlılık göstermektedir [156]. Dikkati değerlendirmek için aynı zamanda sayı menzil testini kullandık. Sayı menzil testi, ileri sayı menzil testi ve geri sayı menzil testi olarak iki alt testten oluşmaktadır. İleri sayı menzil testi ile dikkat, işitsel kısa süreli bellek ve öğrenme değerlendirilmektedir. Geri sayı menzil testi ile dikkat ve kısa süreli belleğe ek olarak, bilginin işlenmesi yani yönetici işlevlerden biri olan çalışma belleği de değerlendirilir [109]. Sözel Akıcılık Testlerinin semantik bellek, genel dil becerisi, dikkat ve karmaşık dikkatin yanı sıra bilgi işleme hızı, uygun olan-olmayan bilginin ayrımı, bir işi başlatma, kendini izleme ve uygun olmayan yanıtların engellenmesi gibi çeşitli yürütücü işlevleri içeren geniş bir bilişsel işlev ağını ölçtüğü düşünülmektedir [113].

Daha önce yapılmış birçok çalışmada demans riski ile sistemik damar hastalığı arasındaki ilişki gösterilmiştir [12-17]. Ateroskleroz risk faktörlerinin aynı zamanda beyinde amiloid, tau birikiminde ve nörodejenerasyonda artışa sebep olarak demans riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [157]. Rotterdam

çalışmasında ateroskleroz ile demans gelişimi incelenmiştir. Çoklu damar yatağındaki kalsifikasyonun daha yüksek demans riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ekstrakranial karotis arter kalsifikasyonunun demans gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuş. Koroner arter kalsiyum skoru ve demans ilişkisi de incelenmiştir. CAC skoru yüksek hastaların, ölüm sebebi ile demans geliştirebilecek kadar uzun süre çalışmada kalamadığı için ilişkinin daha zayıf olduğu saptanmıştır. İnme olayına göre düzeltilme yapılırken CAC skoru ile demans gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız hale geldiği görülmüştür [154]. AGES-Reykjavik Çalışması, demans riskinin yaşla birlikte arttığını ve koroner arter kalsiyum skoru ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. CAC skorunun işlem hızı ve yürütücü işlevlerle olan ilişkisi kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam ettiği görülmüştür. Ancak, bellek ile ilişkili olmadığı görülmüştür [21]. İşleme hızı ve yönetici işlev, iskemik hasara karşı özellikle hassas olan subkortikal ağı içermektedir [158]. MESA çalışmasında daha yüksek CAC skorunun, vasküler risk faktörü, APOE- epsilon 4 ve inme olayından bağımsız olarak demans riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmüştür. CAC skorunun 1-400, 401-1000 ve ≥ 1001 olmasının sırasıyla %23, %35 ve %71 oranında demans riskini artırdığı gösterilmiştir. İnme ve kardiyovasküler hastalık gelişen hastalara göre düzeltme yapılırken ise CAC skoru ile demans ilişkisinde zayıflama olduğu görülmüştür [155]. Literatürde CAC skoru ile demans gelişimi üzerine yapılmış çalışmalarda tutarsız sonuçlar bulunmaktadır.

Yapılmış çalışmalarda genellikle CAC skorunun bilişsel fonksiyon üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda CAC skorunun yanı sıra CCTA çekilmesi sonrası elde edilen plak yükü, plak volümü, plak eş değer kütlesi, yüksek riskli plak varlığı ve aortik kapak kalsifikasyonunun bilişsel fonksiyon ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bulduğumuz sonuçların bağımsız etkisini göstermek için çok değişkenli regresyon analizi yaptık. Karıştırıcı faktörler için belirlenen vücut kitle indeksi, sigara kullanım durumu, LDL, HbA1c, kan basıncı ölçümü hastaların o dönemki vasküler risk profilini yansıtır zaman içinde değişebilmektedir. Ancak CAC skoru o döneme kadar olan kümülatif olarak kardiyak riski gösterir.

Yaptığımız kesitsel çalışmada regresyon analizinde kullandığımız vasküler yük parametreleri ile hastaların o dönemki kardiyak risk durumuna göre düzeltmeler yaptık.

CAC skoru ve bilişsel durumu değerlendirme amacıyla uyguladığımız kognitif test skorlarıyla ilişkisini tespit etmek için yaptığımız Spearman korelasyon analizinde, CAC skoru ile Q-mci yönelim ve geri sayı menzil testi arasında negatif yönlü bir korelasyon mevcut olduğunu saptadık (sırası ile Spearman katsayısı ve p değerleri, $r=-0,189$ - $p=0,053$, $r=-0,211$ - $p=0,030$). Geri sayı menzil testi tek bir test ile dikkat, kısa süreli bellek ve bilgi işlenmesi ile yönetici işlevlerin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Geri sayı menzil testi majör bilişsel bozukluğu belirlemede çok yönlü değerlendirmesi ile etkili bir araçtır [161]. Geri sayı menzil testi ile değerlendirilen dikkat, kısa süreli bellek ve yönetici işlevlerdeki düşüşün kardiyak ateroskleroz ile ilişkili olabileceği bu çalışma ile gösterdik. Yaş, cinsiyet ve eğitim durumu gibi karıştırıcı faktörlere göre doğrusal regresyon analizi ile düzeltme yaptığımızda CAC skorunun geri sayı menzil testi ile ilişkisi hala istatistiksel olarak anlamlı olduğu gördük [$\beta = 0,000$ (%95 CI = -0,001 – 0,000), $p=0,031$]. Aynı zamanda vasküler yük risk faktörleri olan vücut kitle indeksi, LDL, HbA1c, kan basıncı, sigara kullanımı da modele eklenerek düzeltme yapılırken CAC skorunun geri sayı menzil testi ile ilişkisinde zayıflama olduğunu gördük [$\beta= 0,000$ (%95 CI=-0,001-0,000), $p=0,073$]. Bu bulgu bize CAC skorunun dikkat, bellek ve yönetici işlevler ile ilişkisinde aterosklerotik yükün daha ön planda olabileceğini göstermektedir. CAC skorunu literatürdeki bilgilere ve uygulamalara uygun olarak kategorize ederek tekrar kognitif testler ile ilişkisini inceledik [127]. CAC skorunu 0-100, 101-300, 301-999 ve 1000 ve üzerinde olan hastalar olarak gruplandırdığımızda CAC skoru 1000 ve üzeri olan hastaların geri sayı menzil performansında kötüleşme olduğunu gösterdik. Ancak istatistiksel olarak anlamlılığımız sınırda kalmıştır ($p=0,079$). Yine CAC skorunu 0, 1-100, 101-399 ve 400 ve üzeri olarak hastaları gruplandırdığımızda CAC skoru 400 ve üzeri gruba doğru giderken anlamlı şekilde geri sayı menzil test performansında gerileme olduğunu saptadık ($p=0,046$). CAC skoru 300 üzeri olan yüksek kardiyovasküler riske sahip

hastaların geri sayı menzil testinde CAC skoru 300 altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğunu gördük ($p=0,030$). CAC skoru 400 ve 1000'e göre literatür bilgisine uygun olarak kategorize ettiğimiz hastalarda da geri sayı menzil testi ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi olduğunu saptadık (sırası ile $p=0,034$, $p=0,025$) [127, 130]. Karıştırıcı faktörler olan yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre regresyon analizi uyguladığımızda CAC skor 300 ve 1000 değerlerinin geri sayı menzil testi ile ilişkisi istatistiksel olarak sınırda anlamsız kalmıştır (sırası ile p değerleri $p=0,054$, $p=0,069$). Modelimize yine vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde CAC skoru 300 ve 1000 üzerinde olmasının geri sayı menzil testi ile ilişkisinde azalma olduğunu gördük. Regresyon analizimizi tersten yaptığımızda geri sayı menzil testi ile CAC skoru 300 ve 1000 üzerinde olan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet eğitim durumundan bağımsız sınırda anlamlı koruyucu bir ilişki olduğunu saptadık (sırası ile $p=0,062$, $p=0,083$). Modelimize vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde bu ilişkide zayıflama olduğunu gördük. CAC skoru 1000 üzerinde olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde K harfi sözel akıcılık testinde gerileme olduğunu saptadık ($p=0,018$). Aynı zamanda CAC skoru 1000 puan üzeri hastaların MMSE lisan test performansındaki düşüşün istatistiksel olarak sınırda anlamsız olduğunu gördük ($p=0,060$). Sözel akıcılık testlerinin semantik bellek, genel dil becerisi, dikkat ve karmaşık dikkatin yanı sıra bilgi işleme hızı, uygun olan-olmayan bilginin ayrımı, bir işi başlatma, kendini izleme ve uygun olmayan yanıtların engellenmesi gibi çeşitli yürütücü işlevleri içeren geniş bir bilişsel işlev ağını ölçtüğü düşünülmektedir [113]. CAC skorunun, kognitif bozukluğa etkisini açıklamak için olası mekanizmalardan biri koroner ateroskleroza eşlik eden intrakranial arter aterosklerozu bulunabileceğidir. İkinci bir olası nedenin hem koroner aterosklerozun hem de demansın yaş, sigara, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabet gibi ortak risk faktörlere sahip olmalarıdır. Aynı zamanda CAC skoru ve inme riski arasındaki ilişki sebebi ile serebrovasküler hastalık zemininde demans gelişimi olası mekanizmalardan bir diğeridir [159]. CAC skoru kümülatif vasküler yük için nicel bir göstergedir. Demans patogenezinde vasküler hasarın da önemli bir rolü mevcuttur. CAC skorunun inme olayını öngördüğü daha önce MESA çalışmasında gösterilmiştir [160]. Daha önce yapılmış çalışmalarda CAC

skorundaki artışın epizodik bellek, anlamsal akıcılık, yönetici işlevlerde ve global bilişte kötüleşme ile ilişkili olduğu görülmüştür [162-164]. Literatürdeki bulguları destekleyecek şekilde yüksek CAC değerlerinin dikkat, kısa süreli bellek, semantik bellek, yürütücü işlevler ve yönetici işlevler gerileme ile ilişkili olabileceği bizim çalışmamızda gösterildi. Yüksek CAC değerlerine sahip hastaların, bulgularımız ve önceki literatür verileri göz önüne alınarak incelendiğinde kognitif bozukluk açısından risk altında olduğu unutulmamalıdır.

CCTA ile elde edilen diğer koroner ateroskleroz bulgularının kognisyon ile ilişkisini de inceledik. Demans ve aortik kapak kalsifikasyonu ilişkisi üzerine de güncel çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. MESA çalışmasının retrospektif incelenmesinde aortik kapak kalsifikasyonunda artışın demans gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Çok değişkenli düzeltmelerden sonra aortik kapak kalsifikasyonunun yeni teşhis edilen demans riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmış. Bu analizler sonucunda aortik kapak kalsifikasyonunun yeni gelişen inmeyle ilişkili olmadığı gösterilmiş. Sonuç olarak aortik kapak kalsifikasyonunu geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ötesinde demansın gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir [165]. 2021 yılında yayınlanmış bir retrospektif çalışmada akciğer kanser taraması için çekilmiş toraks BT’de kesitlere giren aortik kapak kalsifikasyonu ile kognitif bozukluk ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmada şiddetli aortik kapak kalsifikasyonu olan hastalar hariç tutulup incelendiğinde bile aortik kapak kalsifikasyon ile kognitif bozukluk ilişkisinde etkilenme olmamıştır. Fakat çalışmada yaş ve eğitim durumu ile bir düzeltme yapılmamıştır [166]. Rotterdam çalışmasının geriye yönelik tekrar analizinde aortik kapak kalsifikasyonu ile demans arasındaki ilişki saptanmamıştır. Ancak aortik kapak kalsifikasyonu ile bilişsel testlerin ilişkisi olduğu görülmüştür [167]. Aortik kapak kalsifikasyonunun demans ile ilişkisini açıklayan hipotezlerden biri aort stenozu ve kardiyak yeniden şekillenme olan hastalarda tromboembolik olayların artmış riski, özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve azalmış aort kapak alanı ve bunun sonucunda azalmış serebral hipoperfüzyon olmasıdır [168, 169]. Literatürde aortik kapak kalsifikasyonunun bilişsel etkisi üzerine çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.

Aortik kapak kalsifikasyonun kognitif testler ile ilişkisini Spearman korelasyon analizi ile inceledik. Aortik kapak kalsifikasyonu ile MMSE total skor ($r = -0,322$, $p = 0,001$), MMSE dikkat ($r = -0,270$, $p = 0,005$), MMSE hatırlama ($r = -0,207$, $p = 0,034$), geri sayı menzil testi ($r = -0,321$, $p = 0,001$) arasında negatif yönde korelasyon mevcut olduğunu saptadık. Aortik kapak kalsifikasyonunu 0,1-99, 100-299 ve 300 üzeri olacak şekilde hastaları kategorize ederek geri sayı menzil testi ile ilişkisini inceledik. Aortik kapak kalsifikasyon değerinde artış oldukça geri sayı menzil test performansında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş olduğunu saptadık ($p = 0,006$). Yaptığımız post hoc analizde de bu farklılığı oluşturan grupların aortik kapak kalsifikasyonu 0 ve 300 üzeri olan hasta grupları arasından kaynaklandığını saptadık. Risk artışına göre aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde ve altında olan hastaları kategorize ederek geri sayı menzil testi ile ilişkisini inceledik. Aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde olan grupta istatistiksel anlamlı olarak geri sayı menzil testi performansında kötüleşme olduğunu saptadık ($p = 0,007$). Aortik kapak kalsifikasyonunda artış olması ile MMSE total skorda istatistiksel anlamlı olacak şekilde gerileme olduğunu saptadık ($p = 0,006$). Aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde olan hastalarda MMSE total skoru ve MMSE dikkat alt başlığında istatistiksel olarak anlamlı skor ortanca değerlerinde düşüş olduğunu saptadık (sırası ile $p = 0,027$, $p = 0,015$). Yaptığımız regresyon analizinde geri sayı menzil testi ile aortik kapak kalsifikasyonunun ilişkisi yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak devam etmektedir [$\beta = 0,000$ (%95 CI = $-0,001 - 0,000$), $P = 0,035$]. Vasküler yük risk faktörlerine göre de düzeltme yapılırken aortik kapak kalsifikasyonunun geri sayı menzil testi ile ilişkisi anlamlı olarak devam etmektedir [$\beta = -0,001$ (%95 CI = $-0,003 - 0,000$), $p = 0,033$]. Aortik kapak kalsifikasyonu 100 üzerinde olmasının hem yaş, cinsiyet, eğitim durumu hem de vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak geri sayı menzil testi ile istatistiksel anlamlı ilişkili olduğunu gösterdik. Regresyon analizimize aortik kapak kalsifikasyon 100 üzerinde olmasını bağımlı değişken olarak devam ettik. Geri sayı menzil testinin de hem yaş, cinsiyet, eğitim durumu hem de vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak aortik kapak kalsifikasyonu üzerine koruyucu etkisi olduğunu gösterdik. Regresyon analizlerimizde hem aortik kapak kalsifikasyonunun geri sayı menzil testi ile karıştırıcı faktörlerden bağımsız ilişkili olduğunu gösterdik, hem de geri sayı menzil testinin karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak aortik kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olduğunu gösterdik.

MESA çalışmasının 2024 yılında yapılan regresyon analizinde aortik kapak kalsifikasyonunun demans üzerine CAC skorundan ve vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmişti. Biz de çalışmamızda MESA çalışmasını destekler şekilde aortik kapak kalsifikasyonunun dikkat, bellek, yönetici işlevler ve global kognisyon üzerine negatif ilişkisi olduğunu gösterdik. Bu ilişkinin vasküler risk faktörlerden bağımsız olduğunu gösterdik. Çalışmamızda kraniyal görüntüleme yapmadığımız için nedenselliğin ne kadar tromboembolik olaylara bağlı olduğunu saptayamadık.

CAC skoru, koroner arterlerdeki kalsifik plak ile ilgili değerlendirme ölçütüdür. Kalsifik plak yanında yumuşak plaklar da koroner damarlarda oluşabilmektedir. Yumuşak ve kalsifik plak yükünün aynı anda değerlendirilmesi için kardiyak 'P' değeri bakılmaktadır. Çalışmamızda toplam 103 hastada plak yükü göstergesi olan 'P' değeri ölçümü yapıldı. Diğer 15 hastada plak yükü sıfır olarak görüldü. Kardiyak 'P' değerinin kognitif testler ile ilişkisini incelediğimizde geri sayı menzil testi ile zayıf negatif korelasyon gösterdiğini saptadık ($r=-0,185$, $p=0,046$). Kardiyak 'P' değeri kategorizasyonları ile geri sayı menzil testi performansını incelediğimizde 'P4' plak yüküne sahip hastaların diğer hastalara göre istatistiksel anlamlı daha düşük geri sayı menzil testi performansı gösterdiğini saptadık ($p=0,001$). Yaş, cinsiyet, eğitim durumuna göre düzeltme yaptığımızda 'P4' plak yükünün hastaların geri sayı menzil testi ile negatif yönlü ilişkisinin devam ettiğini gördük [$\beta:-1,228$ ($-1,920$ - $-0,536$), $p=0,001$]. Vasküler yük risk faktörleri ile düzeltme yapılırken 'P4' plak yüküne sahip hastaların geri sayı menzil testi ile negatif yönlü ilişkisi anlamlı olarak devam etti [$\beta:-1,107$ ($-1,817$ - $-0,397$), $p=0,003$]. Regresyon analizimize 'P4' plak yükümü bağımlı değişken olarak aldığımızda, geri sayı menzil testinin hem yaş, cinsiyet, eğitim durumu hem de vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak 'P4' plak yükü ile ilişkili olduğunu saptadık. Kardiyak plak yükü göstergesi olan P değerinde artışın Q-mci yönelim ($p=0,002$), MMSE yönelim ($p=0,025$), MMSE total skoru ($p=0,027$) ile istatistiksel anlamlı test performansında kötüleşme olduğunu saptadık. Q-mci geri çağırma ($p=0,067$) ve MMSE geri çağırma ($p=0,085$) başlıklarında test performansında kötüleşme olduğu görüldü ama istatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kaldı. 'P4' plak yükünün istatistiksel olarak anlamlılık sağlayamasa da Q- mci total skorunda düşüklüğe sebep olduğunu saptadık.

Saptadığımız bu ilişkinin karıştırıcı faktörlerden bağımsızlığını göstermek için doğrusal regresyon analizi uyguladık. Yüksek plak yükü göstergesi olan ‘P4’ kategorisinin hem yaş, cinsiyet, eğitim durumu hem de vasküler yük risk faktörlerinden bağımsız olarak Q-mci total skoru ile ilişkili olduğunu gösterdik [$\beta=-8,210$ (%95 CI =-15,388– -1,032), $p=0,025$]. ‘P4’ plak yükü bulunduran ve daha düşük plak yükü olan hastaları kategorize ederek bağımlı değişken olarak alıp lojistik regresyon analizi uyguladık. Q-mci total skorunun da ‘P4’ plak yükü ile yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak ilişkili olduğunu saptadık. Modelimize vasküler yük risk faktörlerini eklediğimizde model gücünde zayıflama olduğunu saptadık. Kalsifik plak dışında yumuşak plak ölçüm imkânı sağlayan kardiyak ‘P’ değerinin kognitif fonksiyon ile ilişkisini gösteren daha önce literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, plak yükündeki artışın geri sayı menzil test performansında istatistiksel olarak anlamlı bir gerilemeye sebep olduğunu gösterdik ($p<0,001$). Yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve vasküler yük risk faktörleri için çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonrası karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak yüksek plak yükünün geri sayı menzil testi üzerine negatif yönlü ilişkisinin devam ettiğini gözlemledik. Yüksek plak yükünün global bilişsel gerileme ile de ilişkili olduğunu gösterdik. Yumuşak plaklar kalsifik plaklara göre daha kararsız yapıdalardır ve rüptüre olmaya daha yatkındırlar [170]. Kalsifik plak yanında yumuşak plak için değerlendirme yapılabilmesi kardiyak ‘P’ değerini değerli bir konuma getirmektedir. Toplam plak yükündeki artışın dikkat, yönetici işlevler, bellek, global bilişte kötüleşme ile ilişki olduğunu saptadık. Plak yükü göstergesi olan ‘P’ değerini de CAC skoru ve aortik kapak kalsifikasyonu gibi bilişsel gerilemede risk göstergesi olabileceğini gösterdik. Bu çalışma ile literatürde ilk defa bu ilişki gösterilmiş oldu.

Kalsifik plak volümü ile Q-mci yönelim ($r=-0,191$, $p=0,049$) ve geri sayı menzil testi ($r=-0,225$, $p=0,020$) arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. Plak volümünün geri sayı menzil testi ile ilişkisinin yaş, cinsiyet, eğitim durumundan bağımsız olarak devam ettiğini gözlemledik. Modelimize vasküler yük risk faktörlerini ekleyince ise plak volümünün etkisi zayıflamıştır. CAC skoru gibi kalsifik plak volümü de vasküler etkileri sebebi ile kognitif bozukluğa sebep olabilir. Kalsifik plak eş değer kütlesi ile de Q-mci yönelim ($r=-0,191$, $p=0,050$)

ve geri sayı menzili testi ($r=-0,212$, $p=0,029$) arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık.

Yüksek riskli plak (HRP) özellikleri; benekli kalsifikasyon, düşük yoğunluklu plak yani 30 Hounsfeild ünitenin (HU) altında olması, pozitif remodeling olması ve peçete halkası işareti olmasıdır. Yüksek riskli plakların plak rüptürü veya trombozuna sebep olma potansiyeli mevcuttur [127]. Yüksek riskli plak varlığı, obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda, yüksek riskli plak olmayan hastalara göre akut koroner sendrom sonrası istenmeyen kardiyak olay riskini artırmaktadır [171]. Yüksek riskli plak ile bilişsel durum ilişkisini değerlendiren daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. HRP varlığının bilişsel durum ile olan ilişkilerini inceledik. HRP varlığı ile MMSE yönelim alt başlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu saptadık ($p=0,048$). Aynı zamanda Q-mci yönelim ($p=0,054$), Q-mci geri çağırma ($p=0,059$) ve Q-mci total skoru ($p=0,064$) ile test performansını azaltıcı ilişkisi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılıkları sınırda kalmıştır. Q-mci total skoru ile yaş, cinsiyet ve vasküler yük risk faktörlerine göre düzeltme yapınca ‘HRP’ ile ilişkisinin yine sınırda anlamsız kaldığını gördük. ($p=0,068$). HRP varlığı ve yokluğuna göre lojistik regresyon analizi yaptığımızda Q-mci total skorunun yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve modele vasküler yük risk faktörleri de eklenince de karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak HRP ile ilişkisi istatistiksel olarak sınırda anlamsız çıkmıştır. HRP varlığı ile kognitif bozukluk ilişkisini inceleyen literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bildiğimiz kadarı ile bulunmamaktadır. HRP’ varlığının yönelim, bellek ve global bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisi sınırda istatistiksel anlamsız olarak çıkmıştır. Hasta sayımızın az olmasından kaynaklı net bir ilişki kurulamamış olabilir. ‘HRP’ ile kognisyon üzerindeki ilişkiyi anlayabilmek için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sınırlılıklarımıza bakacak olursak, hasta sayımızın az olması sebebi ile kardiyak parametreler ile bilişsel durum üzerine zayıf ilişkiler kurabildik. Regresyon analizlerimizde de anlamlı ilişkiler kurabilmemize rağmen yine hasta sayımızın azlığı sebebi ile güven aralıklarımız yüksek çıkmıştır. Kardiyak parametrelerin bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisini göstermemize rağmen çalışmamızda demans için tanısal biyobelirteç bakılmadığı ya da kraniyal

görüntüleme yapmadığımız için demans ile ilişkisine yönelik net bir değerlendirme yapamamaktayız. Aynı zamanda kesitsel bir çalışma yaptığımız için uzun dönemde kardiyak ateroskleroz ölçümlerinin kognisyon üzerine etkisini net göstermek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Demans, tüm dünyada insan ömrünün artması ile önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Mortalitede artışa ve ülkelerin sağlık bakım maliyetlerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Mevcut eldeki ilaçlarımız ile sadece demans ilerlemesini yavaşlatabiliyoruz. Mevcut tedavi modalitelerimiz demans ne kadar erken evrede saptanırsa o kadar etkin olabilmektedir.

Koroner arter hastalığı toplumlarda sık görülen ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KAH ile demans gelişiminde ortak vasküler yük risk faktörleri mevcuttur. KAH tanısı ve yönetimi için günümüzde giderek artan CCTA uygulaması yapılmaktadır. CCTA uygulaması ile elde edilen ateroskleroz belirteçleri demans gelişimi için de risk faktörleridir.

Çalışmamızda CCTA uygulaması ile elde edilen ölçümlerin hem global kognisyon üzerine hem de bellek, semantik bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve yönetici işlevlerde etkisi olabileceği gösterildi. Yüksek CAC skoru, kardiyak 'P' değeri ve aortik kapak kalsifikasyon değerleri olan hastaların kognitif bozukluk açısından risk altında olduğu gösterildi. Ateroskleroz ve kardiyak belirteçlerin bilişsel gerileme üzerindeki potansiyel rolünü vurgulayarak, vasküler sağlığın bilişsel yaşlanma üzerindeki önemi gösterildi. Kardiyak ateroskleroz riski yüksek hastaların kognitif bozukluk açısından değerlendirilmeleri gerektiğinin önemi bu çalışma ile ortaya konmuş oldu. Genel olarak, çalışmamız CAC skoru, plak yükü ve aortik kapak kalsifikasyonunun kognisyon üzerine etkisini gösteren değerli bilgiler sunmaktadır. CCTA ile elde edilen ateroskleroz göstergesi ölçümlerim bilişsel durum ile ilişkilerin zayıf olması muhtemel hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmaktadır. İleride çok merkezli daha büyük hasta popülasyonları ile uzun dönem takipli çalışmalar yapılması halinde CCTA ile elde edilen ateroskleroz göstergeleri ve kognitif bozukluk ilişkisine yönelik daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilir ve bu sonuçlar sağlık planlamaları açısından yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bartzokis, G., et al., *Brain ferritin iron as a risk factor for age at onset in neurodegenerative diseases*. Redox-Active Metals in Neurological Disorders, 2004. **1012**: p. 224-236.
2. Laslett, L.J., et al., *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(25 Suppl): p. S1-49.
3. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
4. Naylor, M., K.J. Brown, and R.S. Vasan, *The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk*. Circ Res, 2021. **128**(2): p. 287-303.
5. Bartel, A.G., et al., *The significance of coronary calcification detected by fluoroscopy. A report of 360 patients*. Circulation, 1974. **49**(6): p. 1247-53.
6. Demer, L.L. and Y. Tintut, *Vascular calcification - Pathobiology of a multifaceted disease*. Circulation, 2008. **117**(22): p. 2938-2948.
7. Li, H.Y., et al., *Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4 and CD8 T cells*. Blood, 2010. **116**(2): p. 210-217.
8. Tintut, Y., S. Morony, and L.L. Demer, *Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(2): p. e6-10.
9. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 827-32.
10. Nasir, K. and M. Cainzos-Achirica, *Role of coronary artery calcium score in the primary prevention of cardiovascular disease*. BMJ, 2021. **373**: p. n776.
11. de la Torre, J.C., *Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics*. Lancet Neurology, 2004. **3**(3): p. 184-190.
12. Friedman, J.I., et al., *Brain imaging changes associated with risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease in asymptomatic patients*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(10): p. 1039-53.
13. Kovacic, J.C. and V. Fuster, *Atherosclerotic risk factors, vascular cognitive impairment, and Alzheimer disease*. Mt Sinai J Med, 2012. **79**(6): p. 664-73.
14. DeBette, S., et al., *Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study*. Stroke, 2010. **41**(4): p. 600-6.
15. Beach, T.G., et al., *Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles*. Acta Neuropathologica, 2007. **113**(1): p. 13-21.
16. Snyder, H.M., et al., *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 2015. **11**(6): p. 710-7.
17. Gaita, F., et al., *Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(21): p. 1990-1997.
18. Satizabal, C.L., et al., *Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study*. N Engl J Med, 2016. **374**(6): p. 523-32.
19. Cankurtaran, M., et al., *Risk factors and type of dementia: vascular or Alzheimer?* Arch Gerontol Geriatr, 2008. **47**(1): p. 25-34.
20. Dede, D.S., et al., *Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: Is Alzheimer's disease a vascular disease?* Journal of the American Geriatrics Society,

2007. **55**(10): p. 1613-1617.
21. Vidal, J.S., et al., *Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study*. *Stroke*, 2010. **41**(5): p. 891-7.
22. Kuller, L.H., et al., *Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(9): p. 1013-1022.
23. Oeppen, J. and J.W. Vaupel, *Demography. Broken limits to life expectancy*. *Science*, 2002. **296**(5570): p. 1029-31.
24. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> , Access date: July 2024.
25. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703-eng.pdf?sequence=1> , Access date: July 2024.
26. Sweeney, M.D., et al., *The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders*. *Nat Neurosci*, 2018. **21**(10): p. 1318-1331.
27. Anderson, T.J., *Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2006. **22**: p. 72b-80b.
28. Lee, J. and H.J. Kim, *Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes*. *Front Aging Neurosci*, 2022. **14**: p. 931536.
29. Mattson, M.P. and T.V. Arumugam, *Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States*. *Cell Metab*, 2018. **27**(6): p. 1176-1199.
30. Levy, D., et al., *Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study*. *Ann Intern Med*, 1988. **108**(1): p. 7-13.
31. Ferrari, A.U., A. Radaelli, and M. Centola, *Invited review: aging and the cardiovascular system*. *J Appl Physiol* (1985), 2003. **95**(6): p. 2591-7.
32. Lam, C.S., et al., *Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2010. **122**(9): p. 884-90.
33. Dhakal, A. and B.D. Bobrin, *Cognitive Deficits*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
34. Anand, S. and C. Schoo, *Mild Cognitive Impairment*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
35. Association, A.A.P., *Association AP. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2013.
36. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimers & Dementia*, 2011. **7**(3): p. 270-279.
37. Petersen, R.C., 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**(9): p. 1133-1142.
38. Gauthier, S., et al., *Mild cognitive impairment*. *Lancet*, 2006. **367**(9518): p. 1262-70.
39. Pessoa, R.M.P., et al., *Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: a systematic review and meta-analysis*. *Archives of Clinical Psychiatry*, 2019. **46**(3): p. 72-79.
40. Geda, Y.E., et al., *Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study*. *Am J Psychiatry*, 2014. **171**(5): p. 572-81.
41. Fischer, P., et al., *Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia*. *Neurology*, 2007. **68**(4): p. 288-291.
42. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. *Lancet*,

2005. **366**(9503): p. 2112-7.
43. Doğu, B.B., *Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kitabı Ders Notları, ed. S.D. Burcu Balam Doğu, Nursel Calık Basaran. Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 2020. 617-625.
 44. Gurvit, H., et al., *The prevalence of dementia in an urban Turkish population*. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2008. **23**(1): p. 67-76.
 45. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Access date: July 2024.
 46. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Elderly-Statistics-2023-53710#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Ya%C5%9Fl%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,10%2C2%20y%C3%BCkseldi> . Access date: July 2024.
 47. Fiest, K.M., et al., *The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis*. Can J Neurol Sci, 2016. **43 Suppl 1**: p. S3-S50.
 48. Chin, K.S., *Pathophysiology of dementia*. Australian Journal of General Practice, 2023. **52**(8): p. 516-521.
 49. Muhire, G., et al., *Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits*. Journal of the American Heart Association, 2019. **8**(9).
 50. Bos, D., et al., *Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging*. Alzheimers Dement, 2012. **8**(5 Suppl): p. S104-11.
 51. Cheng, H.M., J.J. Wang, and C.H. Chen, *The Role of Vascular Calcification in Heart Failure and Cognitive Decline*. Pulse (Basel), 2018. **5**(1-4): p. 144-153.
 52. Grande, G., C. Qiu, and L. Fratiglioni, *Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale*. Ageing Res Rev, 2020. **64**: p. 101045.
 53. Wolters, F.J., et al., *Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis*. Alzheimers Dement, 2018. **14**(11): p. 1493-1504.
 54. Xu, W., et al., *Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. Mol Neurobiol, 2016. **53**(5): p. 3113-3123.
 55. Norton, S., et al., *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data*. Lancet Neurol, 2014. **13**(8): p. 788-94.
 56. Mattson, M.P. and T. Magnus, *Ageing and neuronal vulnerability*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(4): p. 278-94.
 57. Heneka, M.T., et al., *Neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Lancet Neurol, 2015. **14**(4): p. 388-405.
 58. Perkins, P., et al., *Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees*. Neurology, 1997. **49**(1): p. 44-50.
 59. von Strauss, E., et al., *Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians*. Arch Neurol, 1999. **56**(5): p. 587-92.
 60. Cummings, J.L. and G. Cole, *Alzheimer disease*. JAMA, 2002. **287**(18): p. 2335-8.
 61. Hardy, J., *Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease*. Trends Neurosci, 1997. **20**(4): p. 154-9.
 62. Mega, M.S., et al., *The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease*. Arch Neurol, 1999. **56**(11): p. 1388-93.
 63. Berg, L., et al., *Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982. **45**(11): p. 962-8.
 64. Sperling, R.A., et al., *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimers & Dementia, 2011. **7**(3): p. 280-292.

65. Jack, C.R., Jr., et al., *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2018. **14**(4): p. 535-562.
66. Jack, C.R., Jr., et al., *Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup*. *Alzheimers Dement*, 2024.
67. Vaz, M. and S. Silvestre, *Alzheimer's disease: Recent treatment strategies*. *Eur J Pharmacol*, 2020. **887**: p. 173554.
68. Doraiswamy, P.M., et al., *Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease - Does early initiation of therapy offer sustained benefits?* *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2002. **26**(4): p. 705-712.
69. Liu, N., et al., *Recent trends in treatment strategies for Alzheimer(')s disease and the challenges: A topical advancement*. *Ageing Res Rev*, 2024. **94**: p. 102199.
70. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2023. **330**(6): p. 512-527.
71. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/donanemab>, Access date: August 2024.
72. Forrest, S.L. and G.G. Kovacs, *Current Concepts of Mixed Pathologies in Neurodegenerative Diseases*. *Can J Neurol Sci*, 2023. **50**(3): p. 329-345.
73. Legdeur, N., et al., *The association of vascular disorders with incident dementia in different age groups*. *Alzheimers Research & Therapy*, 2019. **11**.
74. Skrobot, O.A., et al., *The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*. *Alzheimers Dement*, 2017. **13**(6): p. 624-633.
75. Gorelick, P.B., et al., *Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2011. **42**(9): p. 2672-2713.
76. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*, 2019. **140**(11): p. E596-E646.
77. Cheon, D.Y., et al., *Association between exercise habit changes and incident dementia after ischemic stroke*. *Scientific Reports*, 2023. **13**(1).
78. Bethlem, J. and W.A.D. Jager, *The Incidence and Characteristics of Lewy Bodies in Idiopathic Paralysis Agitans (Parkinsons Disease)*. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 1960. **23**(1): p. 74-80.
79. McKeith, I.G., et al., *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop*. *Neurology*, 1996. **47**(5): p. 1113-24.
80. Baba, M., et al., *Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with lewy bodies*. *American Journal of Pathology*, 1998. **152**(4): p. 879-884.
81. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium*. *Neurology*, 2017. **89**(1): p. 88-100.
82. Simard, M., R. van Reekum, and T. Cohen, *A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2000. **12**(4): p. 425-450.
83. Allan, L., et al., *The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2006. **22**(3): p. 230-237.
84. Samuel, W., et al., *Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000. **15**(9): p. 794-802.
85. McKeith, I.G. and U.P. Mosimann, *Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2004. **10**: p. S15-S18.

86. Snowden, J.S., *Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review*. Journal of Neuropsychology, 2023. **17**(2): p. 211-234.
87. Piguet, O., et al., *Similar early clinical presentations in familial and non-familial frontotemporal dementia*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2004. **75**(12): p. 1743-1745.
88. Rosso, S.M., et al., *Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study*. Brain, 2003. **126**: p. 2016-2022.
89. Ratnavalli, E., et al., *The prevalence of frontotemporal dementia*. Neurology, 2002. **58**(11): p. 1615-1621.
90. Neary, D., J. Snowden, and D. Mann, *Frontotemporal dementia*. Lancet Neurology, 2005. **4**(11): p. 771-780.
91. Grand, J.H.G., S. Caspar, and S.W.S. MacDonald, *Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care*. Journal of Multidisciplinary Healthcare, 2011. **4**: p. 125-147.
92. McKhann, G.M., et al., *Clinical and pathological diagnosis of Frontotemporal Dementia - Report of the work group on Frontotemporal Dementia and Pick's disease*. Archives of Neurology, 2001. **58**(11): p. 1803-1809.
93. Ikeda, M., et al., *[Care for patients with Pick's disease--by using their preserved procedural memory]*. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 1995. **97**(3): p. 179-92.
94. Henry, M.L., et al., *Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia*. Brain, 2018. **141**: p. 1799-1814.
95. Pressman, P.S. and B.L. Miller, *Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia*. Biological Psychiatry, 2014. **75**(7): p. 574-581.
96. Guimet, N.M., L.M. Zapata-Restrepo, and B.L. Miller, *Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia*. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2022. **34**(4): p. 316-327.
97. Folstein, M.F., L.N. Robins, and J.E. Helzer, *The Mini-Mental State Examination*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(7): p. 812.
98. Molloy, D.W., E. Alemayehu, and R. Roberts, *Reliability of a Standardized Mini-Mental-State-Examination Compared with the Traditional Mini-Mental-State-Examination*. American Journal of Psychiatry, 1991. **148**(1): p. 102-105.
99. Kerola, T., et al., *Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population*. Annals of Medicine, 2011. **43**(8): p. 650-659.
100. Gungen, C., et al., *[Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]*. Turk Psikiyatri Derg, 2002. **13**(4): p. 273-81.
101. Shulman, K.I., *Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?* International Journal of Geriatric Psychiatry, 2000. **15**(6): p. 548-561.
102. Juby, A., S. Tench, and V. Baker, *The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score*. Canadian Medical Association Journal, 2002. **167**(8): p. 859-864.
103. O'Caomh, R., et al., *Comparison of the quick mild cognitive impairment (Qmci) screen and the SMMSE in screening for mild cognitive impairment*. Age Ageing, 2012. **41**(5): p. 624-9.
104. O'Caomh, R., et al., *Which part of the Quick mild cognitive impairment screen (Qmci) discriminates between normal cognition, mild cognitive impairment and dementia?* Age and Ageing, 2013. **42**(3): p. 324-330.
105. Varan, H.D., et al., *Comparison of the Accuracy of Short Cognitive Screens Among Adults With Cognitive Complaints in Turkey*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2020. **34**(4): p. 350-356.

106. Yavuz, B.B., et al., *Validation of the Turkish Version of the Quick Mild Cognitive Impairment Screen*. American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias, 2017. **32**(3): p. 145-156.
107. Wechsler, D., *Wechsler memory scale-revised*. Psychological Corporation, 1987.
108. Miller, G.A., *The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on Our Capacity for Processing Information*. Essential Sources in the Scientific Study of Consciousness, 2003: p. 357-372.
109. Boydak, M. and D.D. Emek-Savaş, *Normative data of the digit span test for the Turkish population aged between 50 and 83 years*. Turkish Journal of Neurology, 2024. **30**: p. 37-46.
110. Ruff, R.M., et al., *Benton controlled oral word association test: Reliability and updated norms*. Archives of Clinical Neuropsychology, 1996. **11**(4): p. 329-338.
111. Bingöl, A., G. Eroğlu, and I. Haktanır, *Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması*. 15. Ulusal Nöroloji Kongresi, 1994.
112. Tunçer, A.M., *Türkçe konuşan yetişkin popülasyonun sözel akıcılık becerilerinin yaş, eğitim ve cinsiyete göre incelenmesi ve sözcük normlarının oluşturulması*. 2011.
113. Henry, J.D. and J.R. Crawford, *A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions*. Neuropsychology, 2004. **18**(2): p. 284-295.
114. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **143**(8): p. e254-e743.
115. Abbafati, C., et al., *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.
116. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 Access date: July 2024.
117. Ralapanawa, U. and R. Sivakanesan, *Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review*. Journal of Epidemiology and Global Health, 2021. **11**(2): p. 169-177.
118. Pagidipati, N.J. and E.D. Peterson, *Acute coronary syndromes in women and men*. Nature Reviews Cardiology, 2016. **13**(8): p. 471-480.
119. Balbay, Y., et al., *Modeling the burden of cardiovascular disease in Turkey*. Anatolian Journal of Cardiology, 2018. **20**(4): p. 235-240.
120. O'Donnel, C.J. and R. Elosua, *Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study*. Revista Espanola De Cardiologia, 2008. **61**(3): p. 299-310.
121. Attiq, A., et al., *Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease*. European Journal of Pharmacology, 2024. **966**.
122. Grech, E.D., *ABC of interventional cardiology - Pathophysiology and investigation of coronary artery disease*. British Medical Journal, 2003. **326**(7397): p. 1027-1030.
123. Fu, L.W. and J.C. Longhurst, *Interactions between histamine and bradykinin in stimulation of ischaemically sensitive cardiac afferents in felines*. Journal of Physiology-London, 2005. **565**(3): p. 1007-1017.
124. Diamond, G.A., *A Clinically Relevant Classification of Chest Discomfort*. Journal of the American College of Cardiology, 1983. **1**(2): p. 474-475.
125. Daly, C., G. DeBacker, and K. Fox, *Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology: reply*. European Heart Journal, 2006. **27**(23): p. 2903-2903.
126. Nurmohamed, N.S., et al., *Atherosclerosis evaluation and cardiovascular risk estimation using coronary computed tomography angiography*. European Heart Journal, 2024. **45**(20): p. 1783-1800.
127. Cury, R.C., et al., *CAD-RADS™ 2.0-2022 Coronary Artery Disease - Reporting and*

- Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). Journal of the American College of Radiology, 2022. 19(11): p. 1185-1212.*
128. Boster, J., et al., *Adoption of the Coronary Artery Disease-reporting and Data System: Reduced Downstream Testing and Cardiology Referral Rates in Patients with Non-obstructive Coronary Artery Disease*. Cureus, 2019. **11**(9): p. e5708.
 129. Mortensen, M.B., et al., *Impact of Plaque Burden Versus Stenosis on Ischemic Events in Patients With Coronary Atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2020. **76**(24): p. 2803-2813.
 130. Neves, P.O., J. Andrade, and H. Moncao, *Coronary artery calcium score: current status*. Radiol Bras, 2017. **50**(3): p. 182-189.
 131. Greenland, P., et al., *ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain - A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography*. Circulation, 2007. **115**(3): p. 402-426.
 132. Singh, A., C.D. Steadman, and G.P. McCann, *Advances in the Understanding of the Pathophysiology and Management of Aortic Stenosis: Role of Novel Imaging Techniques*. Canadian Journal of Cardiology, 2014. **30**(9): p. 994-1003.
 133. Rockwood, K., et al., *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. Canadian Medical Association Journal, 2005. **173**(5): p. 489-495.
 134. Özsürekcı, C., et al., *Validation of the Turkish Version of Clinical Frailty Scale*.
 135. Asik, Z., et al., *Validation of the Clinical Frailty Scale version 2.0 in Turkish older patients*. Geriatrics & Gerontology International, 2022. **22**(9): p. 730-735.
 136. Hymabaccus, B.B., et al., *An effective and practical tool to assess physical frailty in older adults: Turkish validation of the FRAIL Scale*. Marmara Medical Journal, 2023. **36**(2): p. 149-156.
 137. Arik, G., et al., *Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults*. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015. **61**(3): p. 344-350.
 138. Isik, E.I., et al., *Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study*. Annals of Geriatric Medicine and Research, 2020. **24**(1): p. 35-40.
 139. Durmaz, B., et al., *Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults*. Northern Clinics of Istanbul, 2018. **5**(3): p. 216-220.
 140. Sarikaya, D., et al., *Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults*. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015. **61**(1): p. 56-60.
 141. Bahat, G., et al., *Performance of Sarc-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures*. Journal of Nutrition Health & Aging, 2018. **22**(8): p. 898-903.
 142. Muqtadar, H., F.D. Testai, and P.B. Gorelick, *The Dementia of Cardiac Disease*. Current Cardiology Reports, 2012. **14**(6): p. 732-740.
 143. Launer, L.J., et al., *The Association between Midlife Blood-Pressure Levels and Late-Life Cognitive Function - the Honolulu-Asia Aging Study*. Jama-Journal of the American Medical Association, 1995. **274**(23): p. 1846-1851.
 144. Alonso, A., et al., *Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities*

- (ARIC) study. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2009. **80**(11): p. 1194-1201.
145. Gorelick, P.B., *Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease*. Stroke, 2004. **35**(11): p. 2620-2622.
 146. Shah, N.S., et al., *Midlife Blood Pressure, Plasma β -Amyloid, and the Risk for Alzheimer Disease The Honolulu Asia Aging Study*. Hypertension, 2012. **59**(4): p. 780-U82.
 147. Cheng, G., et al., *Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies*. Internal Medicine Journal, 2012. **42**(5): p. 484-491.
 148. Kivipelto, M., et al., *Apolipoprotein E ϵ 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease*. Annals of Internal Medicine, 2002. **137**(3): p. 149-155.
 149. van Exel, E., et al., *Atherosclerosis and cognitive impairment are linked in the elderly. The Leiden 85-plus Study*. Atherosclerosis, 2002. **165**(2): p. 353-359.
 150. Troncoso, J.C., et al., *Effect of infarcts on dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Annals of Neurology, 2008. **64**(2): p. 168-176.
 151. Newman, A.B., et al., *Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the cardiovascular health study cohort*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**(7): p. 1101-1107.
 152. Hofman, A., et al., *Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study*. Lancet, 1997. **349**(9046): p. 151-154.
 153. Laurin, D., et al., *Ankle-to-brachial index and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study*. Circulation, 2007. **116**(20): p. 2269-74.
 154. Bos, D., et al., *Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline*. Alzheimers & Dementia, 2015. **11**(6): p. 639-647.
 155. Fujiyoshi, A., et al., *Coronary Artery Calcium and Risk of Dementia in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. Circulation-Cardiovascular Imaging, 2017. **10**(5).
 156. Carnero-Pardo, C., *Should the Mini-Mental State Examination be retired?* Neurologia, 2014. **29**(8): p. 473-481.
 157. Xu, W., et al., *Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2015. **86**(12): p. 1299-1306.
 158. Pantoni, L. and J.H. Garcia, *Pathogenesis of leukoaraiosis - A review*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 652-659.
 159. Xia, C.Y., et al., *The Relationship of Coronary Artery Calcium and Clinical Coronary Artery Disease with Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2020. **27**(9): p. 934-958.
 160. Gibson, A.O., et al., *Coronary Artery Calcium and Incident Cerebrovascular Events in an Asymptomatic Cohort The MESA Study*. Jacc-Cardiovascular Imaging, 2014. **7**(11): p. 1108-1115.
 161. Leung, J.L., et al., *The use of the Digit Span Test in screening for cognitive impairment in acute medical inpatients*. Int Psychogeriatr, 2011. **23**(10): p. 1569-74.
 162. Suemoto, C.K., et al., *Coronary artery calcification and cognitive function: cross-sectional results from the ELSA-Brasil study*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2017. **32**(12): p. E188-E194.
 163. Hugenschmidt, C.E., et al., *The influence of subclinical cardiovascular disease and related risk factors on cognition in type 2 diabetes mellitus: The DHS-Mind study*. Journal of Diabetes and Its Complications, 2013. **27**(5): p. 422-428.
 164. Rossetti, H.C., et al., *Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function*. Atherosclerosis, 2015. **241**(1): p. 36-41.
 165. Marrero, N., et al., *Association of aortic valve calcium with dementia and stroke:*

- The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2024: p. 117596.
166. Chung, H.E., et al., *Aortic Valve Calcification Is Associated with Future Cognitive Impairment*. Journal of Alzheimers Disease Reports, 2021. **5**(1): p. 337-343.
167. Wolters, F.J., et al., *Aortic Valve Calcification and the Risk of dementia: A Population-Based Study*. Journal of Alzheimers Disease, 2017. **55**(3): p. 893-897.
168. Schoenenberger, A.W., et al., *Evolution of Cognitive Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Circulation-Cardiovascular Interventions, 2016. **9**(10).
169. Moazzami, K., et al., *Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling and Risk of Cognitive Impairment and Dementia MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. Hypertension, 2018. **71**(3): p. 429-436.
170. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary Plaque Disruption*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 657-671.
171. Ferencik, M., et al., *Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial*. Jama Cardiology, 2018. **3**(2): p. 144-152.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

Tarih: 11.07.2023 15:34
 Sayı: E.18069/17.030.01.04
 00002954054




HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
11.07.2023	2023/12	2023/12-13
Araştırma Numarası : GO 23/581		Değerlendirme Tarihi : 11.07.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN, Öğr. Gör. Dr. Selin Ardali DUZGÜN, Uzm. Dr. Sıla ÇETİK, Dr. Beyza BEYDOĞAN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Nevzat Murat UĞURLU'nun uzmanlık tezi olan, GO 23/581 kayıt numaralı *"Geriatrik Bireylerde Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Saptanmış Aterosklerotik ve Kardiyak Belirteçlerin Kognitif Fonksiyonlar ile İlişkisi"* başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 12 Temmuz 2023 - 12 Şubat 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. Hânde GÜNEY DENİZ Kurul Üyesi
Doç. Dr. Betül ÇELEBİ SALTİK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Av. Buket ÇINAR Kurul Üyesi		

Ek 2. Veri Toplama Formu

VERİ TOPLAMA FORMU

Başvuru Tarihi:	___/___/202__
Hasta No:	
Yaş:	
Cinsiyet:	Erkek Kadın
Eğitim Durumu:	
Meslek:	
Yaşadığı Yer:	
Medeni durumu:	
Yardımcı cihaz kullanımı:	
Sigara:	Yok Var
Sigara kullanımı varsa:	Aktif Ex-smoker paket.yıl
Alkol (kullanıyorsa miktarı):	
Bitkisel ilaç/madde:	
Operasyon Öyküsü:	
Aşı:	İnfluenza: Pnömoni: Hepatit B: SARS-CoV-2:
Kullandığı İlaçlar:	

Kronik Hastalıklar:			Açıklama:
Tip 2 DM:	Var	Yok	
Hipertansiyon:	Var	Yok	
Hiperlipidemi:	Var	Yok	
Koroner Arter Hastalığı:	Var	Yok	
Konjestif Kalp Yetmezliği:	Var	Yok	
Periferik Arter Hastalığı:	Var	Yok	
Atrial Fibrilasyon:	Var	Yok	
Hipotiroidi:	Var	Yok	
Hipertiroidi:	Var	Yok	
Kronik Böbrek Hastalığı:	Var	Yok	
Depresyon:	Var	Yok	
Serebrovasküler Hastalık:	Var	Yok	
Gastrointestinal Hastalık:	Var	Yok	
KOAH:	Var	Yok	
Astım:	Var	Yok	
Osteoporoz:	Var	Yok	
Obezite:	Var	Yok	
Geriatrik Sendromlar:			
• Malnutrisyon	Var	Yok	
• İmmobilizasyon	Var	Yok	
• İnkontinans	Var	Yok	
• Depresyon	Var	Yok	
• Deliryum	Var	Yok	
• Demans	Var	Yok	
• Sarkopeni	Var	Yok	
• Düşme	Var	Yok	
• Bası Yaraları	Var	Yok	
• Polifarmasi	Var	Yok	
Diğer:	Var	Yok	

Laboratuvar Değerleri:			
Hemoglobin (g/dL):		Albumin (g/dL):	
Lökosit (hücre/mL):		25 (OH) Vitamin D (mcg/dL):	
Trombosit (hücre/mL):		Vitamin B12 (ng/L):	
Kreatinin (mg/dL):		TSH (uIU/mL):	
Kan üre azotu (mg/dL):		CRP (mg/dL):	
eGFR (mL/dk):		ESR (mm/saat):	
Sodyum (mEq/L):		Total kolesterol (mg/dL):	
Potasyum (mEq/L):		Trigliserid (mg/dL):	
Kalsiyum (mg/dL):		LDL (mg/dL):	
Fosfor (g/dL):		HDL (mg/dL):	
ALT (U/L):		Açlık kan şekeri (mg/dL):	
AST (U/L):		HbA1c (%):	
ALP (U/L):		Ferritin (ng/mL):	
GGT (U/L):		Vitamin B12 (pg/mL):	
Total bilirubin (mg/dL):		Folik asit (ng/mL):	

Klinik Değerlendirme Testleri:	
Klinik Kırılganlık Skalası puanı:	
FRAIL ölçeği	
Temel Günlük Yaşam aktiviteleri:	
Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri:	___/17
Yesavage geriatrik depresyon skalası:	___/ 15
Mini Mental Test:	___/30
Saat çizme testi:	___/6
Mini Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu (MNA-SF)	___/14
Global Detoriasyon skalası:	
Klinik Demans Derecelendirme ölçeği:	
Q-MCI testi:	
İleri Sayı menzil testi	
Geri Sayı menzil testi	
Semantik sözel akıcılık testi	

Antropometrik Analizler:	Vücut ağırlığı (kg):	
	Boy (cm):	
	VKI (kg/m ²):	

Kardiyak Bilgisayar Tomografi (BT):	
Koroner Arter Kalsiyum skoru:	
Aortik Kapak Kalsiyum Skoru:	
Ejeksiyon Fraksiyonu:	
Sol ventikül kitlesi:	
Epikardiyal yağ oranı:	
Plak yükü	
Plak Hacmi	
Plak Eş Değer Kütlesi	
Yüksek Riskli Plak	

Ek 3. Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta Grubu-Hasta Yakını)

(Araştırmacının Açıklaması)

Bilgisayarlı Tomografi çekilmiş olan hastalarda kalp ve damarsal yapıların durumu ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkisinin araştırıldığı yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Geriatrik Bireylerde Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi ile Saptanmış Aterosklerotik ve Kardiyak Belirteçlerin Kognitif Fonksiyonlar ile İlişkisi” dir.

Sizi de bu araştırmaya katılmanız için davet ediyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Kardiyak Bilgisayarlı Tomografide saptanabilen belirteçler doğrultusunda kalp ve damarsal yapıyla ilgili bozuklukları tespit etmek ve bunların bilişsel durumla ne kadar ilişkili olduğunu incelemektir. Değerlendirme için Mini Mental Test, Q-mci testi, İleri ve Geri Sayı Menzıl Testi ve Semantik Sözel Akıcılık Testi uygulanacaktır. Bu testlerde sizlere yönelteceğimiz sorular ile farkına varma, algılama, mantıksal düşünme, lisan, hafıza ve muhakeme kurma yeteneği değerlendirilecektir. Yaklaşık olarak 40 dakika sürecektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalının öğretim üyeleri tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırma için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU veya onun görevlendireceği bir araştırmacı tarafından bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sırasında yapılan rutin testler yapılacaktır. Yapılan görüşme ve testler neticesinde daha ayrıntılı inceleme gerektiren herhangi bir dahili hastalık ve/veya kognitif fonksiyon bozukluğu saptanması durumunda, ayrıntılı muayene için geriatri polikliniğine yönlendirme yapılacaktır. Yapılan testler herhangi bir hayati risk taşımamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılmanız için yol yemek gibi bir masraf olması durumunda bu miktar araştırma bütçesinden karşılanacaktır. Bunun dışında size herhangi bir ödeme yapılamayacaktır. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizinle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak,

araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Ancak çalışmanın verileri etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde hiçbir olumsuz durumla karşılaşmayacaksınız. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Katılımcı Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

(Katılımcının Beyanı)

Araştırmacı Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalında nitel bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca gerektiğinde araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da yol ve yemek ücreti dışında bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma ile ilgili bir sorum olduğunda, 03123051538 no’lu telefondan Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı’nı arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdın bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza:

Ek 4. Veri Toplama Sürecinde Kullanılan Değerlendirme Testleri

8.4.1 Klinik Kırılganlık Skalası:

CLINICAL FRAILTY SCALE - TURKISH								
								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ÇOK DİNÇ	DİNÇ	İYİ YÖNETİLEBİLEN	ÇOK HAFİF KIRILGANLIKLA YAŞAYAN	KIRILGANLIKLA YAŞAYAN	ORTA KIRILGANLIKLA YAŞAYAN	ŞİDDETLİ KIRILGANLIKLA YAŞAYAN	ÇOK ŞİDDETLİ KIRILGANLIKLA YAŞAYAN	TERMINAL HASTA
Sağlam, aktif, enerjik ve motive olmuş insanlardır. Düzenli egzersiz yapma eğilimindedirler ve yaşlarına göre en formda olanlar arasındadırlar.	Aktif hastalık semptomu bulunmayan kişilerdir, fakat kategori 1'den daha az dinçtirler. Sık sık egzersiz yaparlar veya ara sıra, örneğin mevsimsel olarak, çok aktif olurlar.	Ara sıra semptomatik olsalar bile, sağlık problemleri iyi kontrol edilebilen kişilerdir, fakat rutin yürüyüş dışında sıklıkla aktif değildirler.	Önceden "incinebilir" şeklinde adlandırılırdı, bu kategori tam bağımsızlıktan erken geçiş işaret eder. Bu kişiler günlük işler için başkalarına bağımlı olmamakla birlikte, genellikle semptomları sınırlanmaktadır. Yaygın şikayet "yavaş olmak" ve/veya gün içinde yorgun olmaktır.	Sıklıkla çok belirgin şekilde yavaşlayan ve üst düzey enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde (mali işler, ulaşım, ağır ev işleri) yardıma ihtiyaç duyan kişilerdir. Tipik olarak hafif kırılganlık; alış veriş yapmayı, dışarıda yalnız yürümeyi, yemek hazırlamayı, ilaç kullanmayı ve hafif ev işlerini yapmayı ilerleyici şekilde bozar.	Tüm dış faaliyetlerinde ve ev işlerinde yardıma ihtiyaç duyan kişilerdir. İçeride, sıklıkla merdivenlerde sorun yaşarlar, yikanırken yardıma ihtiyaç duyarlar ve giyinirken minimal yardıma ihtiyaç duyabilirler.	Nedeni ne olursa olsun (fiziksel veya bilişsel) kişisel bakımlarında tamamen bağımlıdırlar. Buna rağmen stabilidirler ve yüksek ölüm riski taşımazlar (6 ay içinde).	Kişisel bakımlarında ve yaklaşan yaşam sonu bakımlarında tamamen bağımlıdırlar. Tipik olarak, küçük bir hastalıktan bile iyileşemezler.	Yaşam sonu yaklaşmıştır. Bu kategori yaşam beklentisi 6 aydan az olan ve başka türlü şiddetli kırılganlık yaşamayan kişiler için geçerlidir. (Pek çok terminal dönemdeki insan, ölüme çok yakın oluncaya kadar egzersiz yapabilir.)

Kaynak: Asik, Z., et al., *Validation of the Clinical Frailty Scale version 2.0 in Turkish older patients*. Geriatrics & Gerontology International, 2022. **22**(9): p. 730-735.

8.4.2 FRAIL Skalası

FRAIL ÖLÇEĞİ	1	0
Yorgunluk: "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" 1=Her zaman 2=Çoğu zaman 3=Bazı zamanlarda 4=Çok az zaman 5=Hiçbir zaman (cevap 1 veya 2 ise 1 puan verilir, diğerlerinin hepsine 0 puan verilir)	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
Direnç: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Dolaşma: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Hastalık: "Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?" (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, koroner kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı) (0-4 hastalık=0 puan, 5-11 hastalık=1 puan)	5-11 hastalık	0-4 hastalık
Kilo kaybı: "Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık)" "Bir yıl önce ...yılının...ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)" Ağırlık değişikliği yüzdesi şu formül ile hesaplanır: $((\text{bir yıl önceki ağırlık} - \text{şu andaki ağırlık}) / \text{bir yıl önceki ağırlık}) \times 100$ Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir, <5 ise 0 puan verilir	≥%5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM		

0: Normal

1-2: Prefrail

3-5: Frail

Hymabaccus B, Yavuz BB, 2017.

Kaynak: Hymabaccus, B.B., et al., *An effective and practical tool to assess physical frailty in older adults: Turkish validation of the FRAIL Scale*. Marmara Medical Journal, 2023. 36(2): p. 149-156.

8.4.3 Katz Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri:

KATZ GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ TESTİ

Etkinlikler	Bağımsız (1 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK	Bağımlı (0 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremiteler gibi) yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
Giyinme	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor
Tuvalet yapma	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor
Transfer	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı
Kontinans	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
Beslenme	Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

Kaynak: Arik, G., et al., Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015. 61(3): p. 344- 350.

8.4.4 Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri:

LAWTON-BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE SKALASI	
TELEFONU KULLANABİLME	<u>puan</u>
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Bir kaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
ALİŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç duyar	1
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç duyar	1
Mali işlerini takip edemez	0
TOPLAM PUAN	/8

Kaynak: Isik, E.I., et al., *Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study*. Annals of Geriatric Medicine and Research, 2020. 24(1): p. 35-40.

8.4.5 Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Aşağıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.

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

Kaynak: Durmaz, B., et al., Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. Northern Clinics of Istanbul, 2018. **5**(3): p. 216-220.

8.4.6 Mini Nütrisyonel Değerlendirme Kısa Formu:

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

Kaynak: Sarıkaya, D., et al., Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015. **61**(1): p. 56-60.

8.4.7 Mini Mental Test

MİNİ MENTAL TEST				
	SORU	CEVAP	PUAN	
ORYANTASYON	Tarih		1	
	Gün		1	
	Ay		1	
	Mevsim		1	
	Yıl		1	
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1	
	Kaçıncı kattayız		1	
	Bulunduğumuz şehrin adı		1	
	Ülkenin adı		1	
	Cumhurbaşkanımızın adı		1	
HAFIZA (KAYIT ETME)	Şu kelimeleri tekrarlayın Mavi, şahin, lale			
	Hemen hatırlama		3	
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın Kaç tekrarda öğrendi? (Skor yok)			
DİKKAT ve HESAPLAMA	100 den başlamak üzere 7 çıkarak say 93 86 79 72 65 veya Dünya kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele (Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır)		5	
	HATIRLAMA	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla	3	
	LİSAN	Gösterilen cisimlerin adları Kalem Saat Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste "Sen gidersen, ben de giderim"	1 1 1	
MOTOR FONKSİYON ve ALGILAMA	Verilen direktifleri izleme			
	Kağıdı sağ elinle al		1	
	İkiye katla		1	
	Masaya koy		1	
	Altta ki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste Eğitimsiz ise testi yapan okur, hasta söyleneni yapar		1	
	Gözlerini Kapa			
	Altta ki bölüme bir cümle yazmasını iste, Eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler		1	
	Altta ki şekli kopye etmesini iste, Eğitimsiz ise, içiçe iki kare şekli çizdirilir		1	
TOPLAM PUAN			30	

Kaynak: Gungen, C., et al., [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. Turk Psikiyatri Derg, 2002. 13(4): p. 273-81.

8.4.8 Q-mci Testi

Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Taraması (hHKB)

1. Yönelim

Hangi ülkedeyiz? _____

Hangi yıldayız? _____

Hangi aydayız? _____

Bugünün tarihi nedir? _____

Bugün haftanın hangi günü? _____

Skor _____ / 10

2. Kelime Kayıt Etme

Başlamak için şunu söyleyin:

“Size 5 kelime söyleyeceğim. Ben bu 5 kelimeyi söyledikten sonra bana onları tekrar edin. Hazır mısınız?”

Köpek yağmur tereyağı sevgi kapı

Skor _____ / 5

Alternatif kelime grupları şunları içerir:

kedi	karanlık	biber	korku	yatak
sıçan	ısı	ekmek	yuvarlak	sandalye

3. Saat Çizme

Skor:	Sayılar	Doğru	+ _____ / 12
		Hatalar	- _____
	Saatın kolları (akrep, yelkovan)		+ _____ / 2
	Merkez noktası		+ _____ / 1
	Toplam		+ _____ / 15

4. Gecikmiş Geri Çağırma

Başlamak için şunu söyleyin:

Birkaç dakika önce beş kelime söyledim. O kelimelerden hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi sayın.

köpek yağmur tereyağı sevgi kapı

Skor _____ / 20

5. Sözel Akıcılık

“Bir dakika içinde sayabildiğiniz kadar çok hayvan ismi sayın. Hazır mısınız? Başlayın.”

Skor _____ / 20

6. Mantıksal Bellek

“Size kısa bir hikaye okuyacağım. Okumayı bitirdikten sonra bana hikayenin anlatabildiğiniz kadar çok kısmını anlatmanızı istiyorum. Tamam mı?” [hasta kabul ettiğini belirttikten sonra her kelime bölümünü yaklaşık 1 saniyede olmak üzere paragrafı okumaya başlayın] “Kırmızı... tilki... sürülmüş..... üzerinde oluşmaktaydı.”

6. Mantıksal Hafıza			
Kırmızı	Kahverengi	Bevaz	2 / 0
tilki	köpek	tavuk	2 / 0
sürülmüş	metal	beton	2 / 0
tarladan	köprüden	yoldan	2 / 0
koşarak geçti.	koşarak geçti.	yürüyerek geçti.	2 / 0
Kahverengi	Beyaz	Siyah	2 / 0
bir köpek	bir tavşanı	bir kedi	2 / 0
tarafından kovalanıyordu.	avlıyordu.	tarafından izleniyordu.	2 / 0
Sıcak bir	Soğuk bir	Ilk bir	2 / 0
Mayıs	Ekim	Eylül	2 / 0
sabahıydı.	günüydü.	öğleden sonrasıydı.	2 / 0
Güzel kokulu	Olgun	Kuru	2 / 0
çiçekler	elmalar	yapraklar	2 / 0
çalıların	ağaçların	rüzgarda	2 / 0
üzerinde oluşmaktaydı.	üzerinden sarkıyordu.	savruluyordu.	2 / 0

Kaynak: Yavuz, B.B., et al., *Validation of the Turkish Version of the Quick Mild Cognitive Impairment Screen*. American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias, 2017. 32(3): p. 145-156.

8.4.9 Sayı Menzil Testi

	İleri		Geri
2-5-1		5-2	
7-1-3		3-8	
3-9-2-7		6-2-9	
1-5-3-9		3-8-4	
4-8-5-7-3		2-6-1-9	
9-6-4-7-1		3-7-4-2	
7-6-8-5-9-3		9-1-3-5-7	
9-1-7-3-8-2		2-7-3-8-1	
7-1-9-4-6-3-5		4-7-5-1-8-6	
3-9-8-2-5-1-6		2-5-3-9-1-4	
2-4-3-1-5-7-9-8		3-1-4-6-8-9-7	
7-4-1-5-8-6-2-3		2-5-6-8-9-1-4	
3-1-5-6-4-8-7-9-2		2-4-7-8-1-5-3-9	
8-5-1-9-3-6-2-4-7		3-6-9-1-4-7-8-2	

Kaynak: Wechsler, D., *Wechsler memory scale-revised*. Psychological Corporation, 1987.