



Prof. Dr. Servet Arioğul

1946'da İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladıktan sonra 1964'de Hacettepe Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp eğitimini 1970'de tamamlayarak tıp doktoru oldu. 1970'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde asistanlığa başlayıp, 1974'de 'Karaciğer hastalıklarında pıhtı oluşumunu artırıcı platelet membran fonksiyon değişiklikleri' tezi ile İç Hastalıkları Uzmanı oldu. 1976-1980 yılları arasında İç Hastalıkları Kliniği Hematoloji Ünitesi'nde Öğretim Görevlisi olarak çalıştı. 1980'de 'Kronik İdyopatik Trombositopenik Purpura'da Trombosit Antikorlarının İncelenmesi' tezi ile İç Hastalıkları Doçenti ünvanını aldı. 1981-1985 yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu üyeliği, 1985 ila 1988 yılları arasında Hacettepe Hastaneleri Kan Merkezi Direktörlüğü görevi yaptıktan sonra, 1988'de Profesör ünvanını elde etti. 1988-2000 yılları arasında Hacettepe Tıp Dergisi ve Hacettepe Medical Journal'ın Editörler Kurulu Üyeliği, Dönem 6 Koordinatör Yardımcılığı ve Koordinatörlüğü, 1994 ila 1996 yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı görevlerini yaptı.

19.10.2000'de Rektörlükçe 'Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi' Yönetim Kurulu Üyeliğine atandı. 2001'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Geriatri Ünitesi'nin Dekanlıkça onaylanmasından sonra, Geriatri Ünitesi'nin kurucu başkanı oldu. Halen Geriatri Ünitesi başkanlığı, Dabili Tıp Bilimleri Başkanlığı ve Akademik Geriatri Derneği Başkanlığı görevlerini sürdürmektedir. Yedek Subaylık süresi dışında sürekli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çalışmış bulunan Prof. Dr. Arioğul'un 1 kitabı, 6 kitaba katılımına ek olarak, 100'ün üzerinde yayını bulunmaktadır. Evli olup, 2 çocuğu vardır.

Öğretim Görevlisi Dr. Mustafa Cankurtaran



1973 Sivas doğumludur. 1991'de İçel Anadolu Lisesinden mezun oldu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) bölümünü 1997'de bitirdi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi 2001'de tamamladı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi'nde Aralık 2004'de Geriatri Uzmanı oldu. 14 Aralık 2004'den itibaren aynı üniteye Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktadır. 2001 Metabolik Sendrom Araştırma Ödülü'nü kazandı. Mayıs 2003'te International Institute On Aging Geriatric Course sertifika programını tamamladı. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği'nin yayın organı Türkiye Tıp Dergisi ve Journal of Hypertension (Türkçe) dergilerinde yayın kurul üyesi olarak çalışmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem III Tıp Eğitim Koordinatör yardımcılığı ve Akademik Geriatri Derneği Genel Sekreterlik görevlerini sürdürmektedir.

DEMANS VE ALZHEİMER HASTALIĞI

I-GİRİŞ

Uluslararası literatürde geriatrik yaş 65 yaş ve üstü kişiler için geçerlidir. 65 yaş üzerinde olanların genel nüfusa oranı Türkiye 2000 yılı verilerine göre %5.2-4 milyon civarında, 60 yaş üstü yaşlı 5 milyon civarındadır (1). Bu rakamlar Amerika Birleşik devletlerinde 2000 yılı için % 12, Avrupa Birliği 2001 yılı için %12-18'dir. 45-60 orta yaş, 60-74 genç yaşlı, 75-84 orta yaşlı yaşlı, 85 ve üstü ileri yaşlı yaşlı olarak tanımlanmaktadır (2).

Gelişmiş ülkelerde geriatrik yaş grubundaki popülasyon, nüfusun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu oranın ilerleyen yıllarda daha da artacağı tahmin edilmektedir. Geriatrik yaş grubu hastaların hastaneye başvurularındaki sağlık sorunu her ne olursa olsun, ko-morbid hastalıkları nedeniyle yapılan sağlık harcamaları katlanarak artmakta bu durum ise geriatrik hastaların mevcut hastalıklarının erken teşhisinin ve koruyucu hekimliğin önemini arttırmaktadır.

Geriatrik yaş grubundaki hastanın değerlendirilmesi zaman harcayan bir işlemdir. Bu nedenle genel sağlık kontrolleri, dahili, nörolojik veya psikiyatrik değerlendirmeler dışında, belli hastalık ya da semptomların teşhisi için, yardımcı sağlık personeli tarafından da uygulanabilecek, olabildiğince kısa, standart ve hassas değerlendirme araçlarına ihtiyaç vardır.

Demans unutkanlığın ön planda gittiği bir çok hastalığın genel adıdır. Demans yaşlılarda sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. En sık demans tipi ise Alzheimer adlı Alman bilimadamı tarafından tanımlanan Alzheimer hastalığıdır. İleri evre Alzheimer hastalığına ya da



August D.: İlk Alzheimer hastalığı vakası

ileri evre demansa ülkemizde yanlış ve hoş olmayan bir tanım olan bunama kelimesi kullanılmaktadır. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri Ünitesi'nde 2003 yılı içinde değerlendirilen 1255 yaşlıda yapılan klinik geriatrik değerlendirme, geriatrik depresyon skalası, MMSE (Minimental skor incelemesi), saat çizdirme testi, günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda %14.4 demans (bunun %80'i Alzheimer tipi demans) ve %21.8 depresyon hastası saptanmıştır (3). Alzheimer hastalarının %34'ünde depresyon birlikteliği vardır. Hastane sonuçlarımız dünya verileri ile paraleldir. Demans görülme sıklığı 65 yaş ve üzeri kişilerde %10-15, 80 yaş ve üzerinde %30-50'dir (4,5,6). Dünyada 15 milyon, ABD'de 4 milyon ve Türkiye'de 250-500.000 tahmini demans



Münib, nöroloji kliniğinin laboratuvarında:1- F.Lotmar; 2- Bayan Grombach; 3- St.Rosenthal; 4- Ugo Cerletti; 5- Allers (?); 6- F.Bonfiglio; 7- A.Alzheimer; 8- N.Achucarro; 9- G.Perusini; 10- F.H.Lewy

hastası vardır. Ayrıca demans öncesi bir klinik tablo olan hafif kognitif bozukluk hastalığı ülkemiz yaşlılarında için tahmini rakam 500.000-1.000.000'dir. Ancak kayıtlı ve bilinen demans hasta sayısı onbinlerdedir. Bu hastalar nerede? Nerede hata yaptık? Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hekimin sorumluluğu ne olmalı? İç Hastalıkları hekiminin sorumluluğu ne olmalı? Eczacıların sorumluluğu ne olmalıdır gibi sorular akla gelmektedir. Neden Türkiye'de demans rakamları çok düşük diye bakıldığında sebepler arasında yaşlıların doktora az gitmesi ve gittiğinde de kardiyovasküler ve kas iskelet sistemi sorunları daha ön planda olması, demansın yaşlı-yakını-hekim-eczacı tarafından yeterince bilinmemesi ve önemsenmemesi ve unutkanlığın yaşlılığın doğal bir sonucu olarak kabul edilmesi yer almaktadır.

Eczacının demanstaki rolü üç şekilde açıklanabilir. Eczaneye gelen 60 yaş üstü ve uzun süredir tanıdıkları sohbetler sırasında veya ilaç

alırken insanlara unutkanlık yönünden sorular sormak ve problem olduğunu düşündükleri hastaları iletişim içerisinde olabilecekleri bir geriatry, nöroloji ya da psikiyatri uzmanına yönlendirmek bunlardan birincisidir. İkinci olarak demans hastalığı ya da unutkanlık sebebi ile ilaç verilmiş hastalarda sadece E vitamini, ginkobiloba ya da pirasetam (nootropil) verilenlerin mutlaka yeniden değerlendirilmesini sağlamak için uzmana göndermek gelmektedir. Üçüncü bir rol de kolineraz inhibitörü veya NMDA reseptör üzerinden etkili memantine gibi ilaçları bir-iki kutu yazılmış hastalarda tedavinin devamlılığını ve rapor almasını sağlamak için açısından geriatry, nöroloji ya da psikiyatri uzmanına yönlendirmedir.

Hepimiz unutuyoruz. Unutkanlık ne zaman patolojik bir hastalık belirtisi, ne zaman normal konusu önemlidir (7,8,9). Kognitif fonksiyonlardan olan unutkanlık basitçe Tablo-ı'deki gibi gösterilmiştir.

Tablo-1 : Kognitif Fonksiyonlar ve Unutkanlık Sınıflaması

- 1- Normal
- 2- Basit unutkanlık
- 3- Hafif Kognitif Bozukluk
- 4- Erken evre demans (Alzheimer en sık tip)
- 5 - Orta evre demans (Alzheimer en sık tip)
- 6 - İleri evre demans (Alzheimer en sık tip)

Eczanede ya da birinci basamakta doktorların tanısına yardımcı olmak amacıyla bazı pratik öneriler demans şüphesinde uygulanabilir. Eczanede de unutkanlık mutlaka sorgulanmalı, kendi ya da yakını tarafından farkedilen unutkanlıkta artış önemli, gündelik hayatı etkilenmesi mutlaka araştırılmalı. Torunların ya da çocukların isimleri, haftanın günleri, 20'den geriye birer ya da üçer saydırma gibi basit yöntemler yararlıdır. Mutlaka kişi ile beraber kalan ya da gözleyebilen bir yakınından hasta öyküsünün birlikte alınması gereklidir. Yakın hafıza mutlaka sorgulanmalıdır. Yeni şeyleri öğrenme ve kayıta problem var mı? Orta ve uzak geçmişi iyi hatırlaması demans olmadığı anlamına gelmez. Şüpheye düşülen yaşlılarda geriatri, psikiyatri ya da nöroloji konsültasyonu ve ilaç raporu temin edebileceği bir merkezle birlikte izlenmesi gerekmektedir.

Unutkanlıktaki ilerlemenin, yanlış bir inanışla, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilmesi demansın erken evrede teşhis edilmesini güçleştirmektedir (10,11). Bu da demansın yaşlı popülasyonda sık rastlanan bir hastalık olmasına rağmen hasta yakınları ve birinci basamak hekimleri tarafından sıkça gözden kaçırılmasına neden olmaktadır (12). Önümüzdeki yıllarda demans prevelansındaki artış ve yapılması gerekli olacak sağlık harcamaları dikkate alındığında, demansa bakış açısı, tanı ve tedavisi için kullanılan metod ve ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır (13).

II-KOGNİTİF FONKSİYONLARDA AZALMA VE HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK

Yaşla birlikte kognitif fonksiyonlarda meydana gelen gerileme her zaman patolojik bir duruma işaret etmeyebilir (14,15,16). Hekimler açısından önemli olan, yaşlanmanın doğal sonucu niteliğindeki kognitif değişimlerin bittiği, demansın belirtilerinin başladığı noktayı tespit etmektir (16).

Genç ve orta yaşlarda görülen gün içinde olan, günlük hayatı belirgin etkilenmeyen ve ilerleyici olmayan unutkanlıklar basit unutkanlık olarak tanımlanmaktadır. Depresyonun bir belirtisi olabilir. Ancak demans değildir. Bireyin normal yaşından ve eğitim durumundan beklenenin ilerisinde, ancak demans sınırına ulaşmamış bellek bozuklukları hafif kognitif bozukluk (HKB) (Mild Cognitive Impairment-MCI) olarak isimlendirilir. Yaşlılarda ortaya çıkan yaşlılık şikayet ettiği ancak ilerlemeyen ve günlük hayatı etkilemeyen unutkanlıklar olarak da tanımlanır. Petersen MCI tanı kriterleri-1994 yılında ortaya atılmıştır ve halen hafif kognitif bozukluk tanısında kullanılmaktadır (17,18,19). Bu kriterler hasta yakını tarafından doğrulanan bellek yakınması, genel kognitif işlevlerde bozulma olmaması, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmaması, yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu varlığı ve demansın olmasındadır. HKB genellikle; isimleri unutma, eşyaların konulduğu yeri hatırlayamama gibi subjektif şikayetler ile kendini gösterir ve bu şikayetlerde ilerleme olmaz. HKB, normal yaşlanmanın getirdiği bilişsel azalma ile hafif demans arasında yer alan bir klinik sendromdur ve çok erken evre demansların bir kısmının prezente oluş şeklidir. Aynı yaş grubundaki yaşlı bireylerin yılda % 1-2'si (6), HKB'ü olan bireylerin ise yılda % 10-15 kadarının Alzheimer Hastalığı (AH)'na dönüştüğü bilinmektedir (19) HKB'a sahip olan hastalar heterojen bir grubu temsil ederler. Bu grup hastaların uzun vadede çoğu AH'ye, bir kısmı diğer

tip demanslara dönüşebilir. Diğer bir kısmının kognitif kapasitesi ise gerilemeden aynı seviyede kalır. Tedavi edelim mi ve nasıl tedavi edelim konusu tartışmalıdır. Henüz Sağlık Bakanlığı hafif kognitif bozukluğu bir tanı olarak kabul etmemektedir, ancak doktorlar bu konuda çeşitli tedaviler uygulamaktadırlar. Tedavide en sık kullanılan ilaçlar Pirasetam (Nootropil), Ginkgobiloba ekstreleri (Bilokan, Tebokan, Gingobil, Seramaks, tanakan,), Pribedil (Trivastel) ve vitamin E 'dir. İlaçsız yakın izlem de bir yöntem olabilir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hafif kognitif bozuklukta FDA indikasyonu yoktur ve galantaminine ve donepezille yapılan çalışmalarda belirgin bir yararı gösterilememiştir. Memantine içinde bir endikasyon yoktur (13,18,20).

Demans tanısı için unutkanlığın yaşlı bir kişide olması, ilerleyici olması ve yaşının günlük yaşamını etkiliyor olması gerekmektedir. Demans hastasını değerlendirmek ya da yaşlı birinde demans olup olmadığını anlamak zaman ve tecrübe isteyen zor bir işlemdir. Hastaların uzun sürelerde değerlendirilmesi gerekir, Geriatri kliniğinde bir hasta yaklaşık bir saate yakın değerlendirilmektedir. Tanı için ne sormalı, kime sormalı, ne istemeli, tedavide ne vermeli ve tedavinin sürekliliği için ne yapmalı soruları her demans düşünülen yaşlının değerlendirmesinde akılda tutulmalıdır. Ancak sorunlar vardır. Demans tanısı yalnızca klinik olarak konur. Hiçbir radyolojik, nöropsikolojik veya diğer laboratuvar araştırmaları tanısız değildir. İlerlemiş demans tanısı kolayca konurken erken demansın tanısı zorlayıcıdır. Başlangıç dönemlerinde hasta hastalığını tanımaz.

III-DEMANSIN ÖZELLİKLERİ TANIMI, ÖNEMİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Demans, gerek kişide neden olduğu ciddi morbidite, artmış mortalite oranı ve gerekse hastaya bakan kişilere yüklediği ağır yük ve sigorta sistemlerine getirdiği ekonomik yük nede-

niyle önemli bir halk sağlığı problemidir (21,22,23). Hafıza problemleri hastalar ve yakınları tarafından sıklıkla yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak düşünülmemekte, bu sebeple erken evreleri gözden kaçabilmektedir. Herhangi bir sebeple başvuran yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonun sorgulanması demansın erken evrede yakalanması için önemlidir. Demans kronik beyin hastalıkları veya ensefalopati sonucu gelişen kognitif ve davranışsal bozuklukları içeren bir klinik tablodur. Demans sendromları beynin progresif dejeneratif hastalıkları ve vasküler hastalıklar sonucu oluşmaktadır. Ayırıcı tanıda ise travma, hipoksi ve metabolik sebeplerden oluşan kronik ensefalopati göz önünde bulundurulmalıdır. Demans tanımı için hastanın önceki durumuna göre kognitif fonksiyonda düşüş olmalı, günlük yaşamını etkilemiş olmalı ve hafıza bozukluğunun yanı sıra birden fazla kognitif alanda (afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu) bozukluk olmalıdır. Alzheimer hastalığı ise hafif-orta-ağır bellek bozukluğu ile beraber dil, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, edinilmiş entelektüel becerilerde progresif bir kayıp ile kendini gösteren ilerleyici ve fatal nörodejeneratif bir hastalıktır (3).

Alzheimer hafızada ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk, günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici gerileme, çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış bozukluklarıyla karakterizedir. İlerleyici, ciddi morbidite ve mortaliteye, günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya, davranışsal semptomlara sebep olan bir hastalık olması, erken evrede tedavi alanlarda kognitif fonksiyonların ve hayat kalitesinin daha uzun süre korunuyor olması nedeniyle hastalığın erken evrede tanınması, gözden kaçırılmaması önem arz etmektedir. Erken dönemde etkin tedaviyi başlatabilmek için Alzheimer hastalığının erken evrede doğru olarak tanınması, demansa sebep olabilecek sebeplerin saptanması, tedavi edilebilir demans sebeplerinin tanınarak dışlanması gerekmektedir (4,5,6).

Tablo-2: Demans Sınıflandırması

1. Alzheimer hastalığı
2. Vasküler demans
 - I. Multi enfarkt demans
 - II. Stratejik konumlu enfarktlar
 - III. Multipl subkortikal laküner enfarktlar
 - IV. Binswanger'in subkortikal arteriyosklerotik lökoensefalopatisi
 - V. Tip 1,2 ve 3'ün kombinasyonu
 - VI. Tek ya da multipl hemorajik serebral lezyonlar
 - VII. Subkortikal demanslar
 - VIII. Alzheimer tip demans ve vasküler demansın kombine şekli
3. Parkinson hastalığı
4. Huntington demansı
5. Pick hastalığı
6. Frontotemporal demans
7. Progresif multifokal lökoensefalopati
8. Progresif supranükleer palsi
9. Depresyon ve pseudodemans
10. Lewy cisimcikli demans
11. Enfeksiyon
12. Normal basınçlı hidrosefali
13. Subdural hematoma

Amerika Birleşik Devletleri'nde Alzheimer hastalığının getirdiği yıllık maliyet ortalama 100 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (13). Bu sonuçlara ve sıklıklara bakıldığında, Alzheimer hastalığının ve diğer demansların erken tanısının ve tedavisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Demansın sıklığı yaşla birlikte artan bir hastalık olmasına rağmen, özellikle hastalığın erken evrelerinde teşhis edilemeden ilerlemektedir. Gerek HKB ve gerekse demansın olabildiğince erken evrede teşhis edilmesi, hastalığın tedavi edilebilir ikincil nedenlerinin tespit edilip ortadan kaldırılabilmesi için önemlidir. İlaç tedavisine erken başlamak hastalık için kür sağlayamasa da hastanın hayat kalitesini arttırdığı, hastanın nispeten kendi kendine yeter haldeki fonksiyonlarını koruyabildiği, sürekli bakım gerektirir hale gelişini geciktirdiği ve toplamda bu yöndeki sağlık harcamalarını azalttığı için çok önemlidir (13).

Alzheimer hastalığının yaşla beraber sıklığı artmaktadır ve beklenen yaşam süresi arttıkça Alzheimer hastalığının sıklığının da artacağı düşünülmektedir. Her beş yılda bir Alzheimer hastalığı sıklığı iki katına çıkmaktadır. Tüm demans vakalarının %50-70'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır. Vasküler demans %10-25 sıklıkta bulunmaktayken geriye kalan %5-10 daha az sıklıkta rastlanan diğer sebeplerdir. Demans sınıflandırması Tablo-2'de gösterilmiştir.

AH'nın tipik triadı öğrenme ve hatırlama güçlüğü, visuospsyal problemler ve dil problemleridir. Hasta genellikle planlama içgörü ve organizasyon yeteneklerini de yitirdiğinden bu problemlerin farkında değildir. Hastalığın erken evrelerinde sosyal ilişkilerini sürdürebilse de, kompleks kararlar vermekte güçlük çeker. Genellikle hasta yakınları tarafından mevcut bulgular yaşlılığın bir sonucu olarak değerlendirildiğinden, teşhis 1-2 yıl gecikebilir (2,6,10).

AH için tipik olan kişi, zaman ve yer oriyantasyonunun bozulmasıdır. Hastanın başlangıçta kelime hatırlamadaki güçlüğü, konuşmanın akıcılığında bozulmaya ve hatta konuşmanın tamamen yitirilmesine kadar gider (13). Konuşmada olduğu gibi diğer kognitif fonksiyonlarda da yavaş ama sürekli kayıp devam eder (14). AH'da birçok psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar görülebilir. Özellikle hastalığın ilerlemesi ile ajitasyonlar, hallüsinasyonlar ve paranoid yakınlıklar sıkça izlenir.

Vasküler demans (VaD)'da tanı, demans kliniği olan bir hastada serebrovasküler olayın klinik veya radyolojik bulgularının varlığında konulur (24). Hastanın demansiyal bulguları bir serebrovasküler olayın ardından, aniden ve adım adım gelişir. AH'den farklı olarak hafıza kaybı VaD'da daha hafif seyirlidir. Tersine, vasküler demansta görülen depresyon da AH'dan daha ağır seyreder.

Lewy cisimcikli demansın (LCD) klasik triadı parkinsonizm, kognitif bozuklukta dalgalanmalar ve vizüel hallusasyonlardır. Parkinsonizmin demans ile birlikte başlaması tipiktir (25). AH'den farklı olarak erken dönemde visuospanyal yetenekler, problem çözme hızı çok belirgin gerilemiştir. Hastaların yarısından fazlasında görsel hallusasyonlar olur ve tüm bu bulgular tipik olarak nöroleptik ilaç kullanımı ile kötüleşebilir.

Frontotemporal demans ise davranış değişikliği, zayıf kişisel ve sosyal yargılama, perseverasyon ve stereotipik davranışlar, farkında olmama, planlamada bozulmanın ön planda olduğu demans tipidir. Daha genç yaşlarda görülür. Hastalığın erken safhalarında MMSE (Mini Mental Status Examination-MMSE) normal olabilir, ancak kişilik değişiklikleri, konuşma akıcılığında azalma AH'ına göre çok daha erken safhada görülür. İlginç olarak hafıza fonksiyonları nisbeten korunmuş olarak kalabilir (25).

Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı, HIV ve alkolizm kognitif bozukluk gelişimi ve demansla ilişkilidir (4,5,6,25). PH seyrinde % 30'lara varan oranlarda demans gelişebilir. HIV(+) hastaların 2/3'ünde demans mevcuttur, ancak demansın tek semptom olarak ortaya çıkması < % 10 vakada görülür. Bu durum antiretroviral tedavinin santral sinir sistemi üzerinde oluşturduğu harabiyete bağlanmaktadır.

IV-YAŞLI HASTADA DEMANS YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Demans kognitif fonksiyon bozukluğunun en ileri safhasıdır. Demans değerlendirmesi ve tanısı güçlükler içeren bir konudur. Teşhis için, hastanın önceki durumuna göre hafıza fonksiyonundaki kayba ek olarak, en az bir kognitif fonksiyonunda bozukluk olması ve bu durumun hastanın günlük hayatını etkiliyor olması gerekir. DSM-IV AH Tanı kriterleri Tablo-3'de ve NINCDS-ARDR tanı kriterleri Tablo-4'te gösterilmiştir (1,6, 22).

Tablo-3: DSM-IV Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

- A)** Aşağıdaki iki durumla kendini gösteren multiple kognitif bozukluklar
- 1) Hafıza bozukluğu (yeni bilgileri öğrenememe veya daha önce öğrenilen şeyleri geri çağırılmama)
 - 2) Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının bulunması
 - a) Afazi
 - b) Apraksi
 - c) Agnosi
 - d) Planlama, organizasyon, sıralama gibi yürütücü fonksiyonların yapılamaması
- B)** Hastanın bozukluğundan yakındığı bu şikayetlerin günlük hayatını etkilemesi ve fonksiyonlarda başlangıca haline göre giderek azalmanın izlenmesi
- C)** Kognitif fonksiyonlarda yavaş başlangıçlı ve sürekli devam eden bir kaybın olması
- D)** A1 ve A2 deki kognitif fonksiyon bozukluğunun aşağıdakilerden herhangi birine bağlı olarak oluşmaması
1. Hafıza ve bilinç değişikliğine neden olan diğer santral sinir sistemi hastalıklarının bulunmaması (SVO, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali ve beyin tümörü)
 2. Demansa neden olabilecek sistemik hastalıkların olmaması (hipotroidizm, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, hiperkalsemi, niasin eksikliği, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)
 3. İlaça bağlı durumlar
- E)** Semptomların yalnızca delirium sırasında çıkmaması
- F)** Bozukluğun daha çok diğer eksen I hastalıklarına uymaması (major depresyon, şizofreni gibi)

Tablo-4: NINCDS-ARDRA-Muhtemel Alzheimer Hastalığı Kriterleri:

1. Muayene ile gösterilen ve objektif testlerle dokümente edilen demans.
 2. İki veya daha fazla kognitif alanda bozukluk.
 3. Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme.
 4. Bilinç bozukluğu yok.
 5. Başlangıç 40 ve 90 yaşları arasında.
 6. Kognisyonda ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik hastalıklar veya diğer beyin hastalıklarının bulunmaması.
 7. Aşağıdakilerle tanının desteklenmesi
Afazi, apraksi, agnozi
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış tarzlarında değişiklik
Benzer bozukluklara ilişkin aile öyküsü
Uyumlu laboratuvar bulguları (serebral atrofi gibi)

Bireyin demans yönünden değerlendirilmesinde en önemli bölüm hikayedir (1,2). Demansın erken ipuçları çoğu kez aynı hikayelerin tekraren

anlatılması ve aynı soruların tekraren sorulması olabilir. Hastanın önceden uğraştığı hobilere karşı ilgisinde azalma, ev içerisinde yaşanan kazalarda artış, önceden düzgün olarak uyguladığı şeylerin aksamaya başlaması; örneğin günlük olarak kullanılan ilaçların unutulması, çocuklarının, torunlarının, iyi tanınıp bilinen arkadaş isimlerinin, eşya isimlerinin unutulması gibi belirtiler saptanabilir.

Hikaye alınırken hastanın yakın ve uzak hafıza fonksiyonları, günlük hayatındaki otonomi düzeyi, hastada sorgulanma hissi yaratılmaksızın yapılmalıdır (12,16,22). Örneğin çocuklukla ilgili bilgiler, okuduğu okul, askerlik yaptığı yer, kaç çocuğu olduğu gibi sorulara verilen cevaplar, uzak hafızayı değerlendirmek için kullanılabilirken, örneğin şu anda kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanarak yakın hafıza test edilebilir. Ayrıca hastanın şikayetlerinin ne zaman başladığı, yavaş, hızlı, basamaklı veya giderek kötüleşen bir seyir izleyip izlemediği değerlendirilmelidir. Sorgulama sırasında, hastada yeni şey-

Tablo-5 Alzheimer Hastalığı Klinik Evreleri

1- Erken evre

- İlerleyici günlük hayatı etkileyen unutkanlık
- Kelime bulmada güçlük, afazi
- Kişilik değişikliği
- Hesaplama zorlukları
- Eşyaları kaybetme, yerini karıştırma, uygunsuz yerlere koyma
- Soruların veya cümlelerin tekrarlanması
- Hafif oryantasyon bozukluğu

2- Orta evre

- Unutkanlıkta artış
- Afazide artış, uygunsuz kelimeler kullanma
- Temel günlük yaşam aktivitelerinde, öz bakımda bozulma
- Kişilik değişikliği
- Akrabaları, arkadaşları hatırlayamama
- İletişim kurmakta zorlukları
- Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar; ajitasyon, anlamsız gezinme, hallüsinasyon gibi

3-İleri evre

- Beslenmede bağımlılık
- Üriner ve fekal inkontinans
- Mobilite problemleri, yatağa bağımlılık
- Konuşamama

ler öğrenememe, nesnelerin adını unutma, cümle içeriğinin azalması, hesap yapamama, bir işi planlayıp bitiremememe, bildiği ve tanıdığı yerlerde kaybolma, davranışsal ve psikiyatrik problemlerin varolup olmadığı irdelenmelidir.

Genel olarak demans nedenlerinin %5'den az bir kısmı geri döndürülebilir olduğu düşünülmektedir. Ancak yine de hastanın demans açısından değerlendirilmesi sırasında, şu an varolan komorbid hastalıklarının bilinmesi ve daha önceye ait medikal problemlerinin sorgulanması, aldığı ilaçların, bitkisel ürünlerin, kullandığı veya halen kullanmakta olduğu uyarıcı ilaçlar ve alkol miktarının kaydedilmesi, geri döndürülebilir nedenlerin ve risk faktörlerinin tespiti açısından önemlidir (1,27,28)

Demans temel olarak üç klinik evrede incelenebilir. Bu evreler ve evrelere göre beklenen semptomlar Tablo-5'teki gibidir.

IV-1-Demanslı Hastada Fizik Muayene ve Mental Durum Değerlendirmesi

Demanslı hastada fizik muayenede demansa neden olabilecek ipuçlarının ve komorbid hastalık varlığı ve bulgularının araştırılması gereklidir. Nörolojik muayenede önceden geçirilmiş serebrovasküler olaya ait lateralize edici bulgu, parkinsonizme ait rijidite, bradikinezi, tremor gibi bulguların varlığı araştırılmalı, hastanın yürüyüş ve denge fonksiyonları değerlendirilmelidir. Karotis arter üfürümleri, periferik arter nabızları, tansiyonu VaD varlığına işaret etmesi açısından yararlı olabilir. Demanslı olmadıkları halde ileri işitme ve görme kaybına sahip hastaların görünüş ve davranışları demanslı hastalara çok benzeyebilir ve bu yetersizlikleri nedeniyle mental testlere ait skorları düşük çıkabilir. Bu nedenle demans tanısı konulmadan önce hastanın özellikle duyuşsal bozukluğunun olup olmadığı mutlaka gözden geçirilmelidir (2,6,10,11).

IV-2-Tarama Testleri

Herhangi bir yakınması olmayan hastaların demans yönünden taramadan geçirilmesinin yararı tartışmalıdır. Ancak ileri geriatrik yaş grubunda, hafıza bozukluklarından yakınmaya başlamış bir hastanın, kognitif fonksiyonlar yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunu için kullanılacak testler MMSE, saat çizme testi, 3 nesne hatırlama testi yer almaktadır.

Mini mental durum değerlendirme testi oryantasyon, erken geri çağırma, geç geri çağırma, konsantrasyon, hesap yapabilme, dil ve visuospsiyal yetilerin değerlendirilip 30 puan üzerinden skorlandığı bir testtir. Testin puanlarının yaşa ve eğitim durumuna göre standardizasyonu sağlanırsa sensitivitesi %82 ve spesifitesi % 99'a çıkar (21, 22). Erken kognitif bozukluğu olan hastalarda başlangıç skoru normal değerlere yakın olabilir. Ancak test her 6-12 ayda bir tekrarlandığında skorun giderek düştüğü izlenerek HKB veya demans tanısı konulabilir (5,6). Demanslı hastalarda ortalama skorun yılda 3 puan, HKB olan hastalarda ise 1 puan düşme eğiliminde olması tipiktir. Skorlar yaşa ve eğitim durumuna göre standardize edildikten sonra, sonuç 26 ise normal, 24-26 HKB ve < 24 demans ile uyumlu kabul edilir. Ancak duyrallığı ve özgüllüğü düşük bir testtir, tanısal değildir, klinikle ve diğer testlerle desteklenmelidir.

Saat çizme testi ve 3 nesne hatırlama testi kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan diğer testlerdir (6,16,26). Saat çizme testinde hastadan bir saat çizmesi ve rakamları içerisine yerleştirilmesi ve sorulan saati akrep ve yelkovanla göstermesi göstermesi istenir.

Demans değerlendirmesi yapılırken kognitif fonksiyonlar kadar, günlük yaşam aktivitelerinin ve enstrümental yaşam aktivitelerinin mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Bunun için Barthel günlük yaşam aktivite ölçeği ve Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktivite ölçeği kullanılabilir. Davranış bozuklukları da mut-

laka sorgulanmalı ve gerekirse NPI (Nöropsikiyatrik envanteri) kullanılır. ADAS-Cog ve mini-cog-ADAS kullanılabilecek ancak zaman alan diğer testlerdir (29,30). Ayrıca beraber yaşadığı aile veya sosyal ortamın şartlarının, yapılacak enstrümantasyon ve tedavi planı açısından bilinmesi önemlidir.

Ayrıca demanslı bir hasta değerlendirilirken depresyon yönünden de ele alınmış olması şarttır. Demans seyrinde depresyon sık görülür. Bunun için hastanın kısa zamanda değerlendirilmesine imkan veren Burke ve arkadaşlarının oluşturduğu geriatrik depresyon skalası kullanılabilir. Bu testte 15 kısa soru sorularak hastanın depresyon yönünden değerlendirildiği etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış bir testtir. Hamilton Depresyon ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Cornell ölçeği gibi testler de demanslı hastanın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

IV-3-Laboratuvar Değerlendirilmesi

Geriatrik bir hasta demans yönünden değerlendirilirken elektrolitleri, üre, kreatinin, glukoz, kalsiyum ve karaciğer fonksiyon testleri gibi biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyi mutlaka incelenmiş olmalıdır. Bu taramalar ile hastada kognitif bozukluğa sebep olabilecek vitamin B12 yetmezliği, tiroid hastalıkları, hiperkalsemi, depresyon, alkolizm, ilaç etkileri gibi tanıların gözden geçirilmesi amaçlanır. Eğer ciddi olarak şüpheleniliyorsa HIV ve latent sifiliz yönünden de taramaları yapılmalıdır.

IV-4-Demans Değerlendirmesinde Görüntüleme Teknikleri

Demans tanısında nörogörüntüleme yöntemlerinin de önemi büyüktür. Intrakraniyal tümör, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali gibi geri döndürülebilir demans sebeplerinin ve enfarkt alanlarının saptanmasının yanında global serebral atrofi, temporal bölgede ve hipokampusta atrofi, entorhinal korteks atrofisi, sul-

kuslarda genişleme gibi Alzheimer hastalığına özgü sayılabilecek bulguların saptanması tanıda yardımcıdır.



Demans tanısı alan her hastada en az bir kez nörogörüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) yapılması önerilmektedir (31).

Demanslı hastanın değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinin rutin olarak kullanılması tartışmalıdır (6,10,16,31). Ancak özellikle yeni başlangıçlı, hızlı seyirli, fokal nörolojik bulgular gösteren ve erken yaşta başlayan demans tablolarında AH dışındaki demans nedenlerinin ekartasyonu için bu yöntemlere başvurulmalıdır.

AH'da, BT ve MRG de yaşa göre belirgin difüz kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme, nonspesifik bulgular yanında izlenen en tipik bulgulardır. Bazen MRI'da yine yaşa göre hipokampus ve temporal lob hacminde atrofi izlenebilir. AH'da Positron Emisyon Tomografi (PET)'nin yeri ile ilgili çalışmalarda, tetkikin sensitivitesi % 63 ve spesifitesi % 93 olarak bulunmuştur. Ancak şu anda rutin kullanıma girmemiştir (31,32).

85 yaş üzerindeki hastaların neredeyse tamamında çeşitli derecelerde iskemik küçük damar hastalığı bulunduğu için, MRI ile beyaz cevhere ait hiperintensite değişiklikleri izlenmesi olağandır. Bu nedenle küçük damar hastalığının sıradan bulgularına rastlamış olmak, vasküler demans teşhisi için yeterli olamaz. Ancak multiple infarktlar ya da önemli anatomik lokalizasyonlarda infarktları olan ve vasküler demansla uyumlu klinik bulguları bulunan bir hastada, radyolojik bulgular vasküler demans ile ilişkilendirilebilir (32).

IV-5-Genetik Testler

AH ile ilgili 2 çeşit gen defekti tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı AH ile ilgili olan genler arasında presenilin 1(PSEN1) kromozom 14, presenilin 2(PSEN2) kromozom 1, ve amilod prekürsör protein(APP) kromozom 21 yer almaktadır (33). Bu grup tüm AH hastalarının % 5'ini oluşturmaktadır ve hastalık genellikle 40-50'li yaşlarda başlamaktadır. Otozomal dominant geçiş gösterir. Erken başlangıçlı AH olan bir hastada genetik çalışmasının klinik olarak bir yararı yoktur. Ancak bu hastanın çocuklarında benzer genetik yükün olup olmadığı araştırılmak amacıyla yapılabilir (34). Geç başlangıçlı AH ile ilgili olan genler: Apolipoprotein E (APOE) ile ilişkisi gösterilmiştir. Hastada 1 adet ε4 allelin bulunması AH riskini 2-3 kat arttırırken, ε2 allelinin bulunması hastalık için koruyucu özellik göstermektedir. Hastalık 60-65 yaş üzerinde başlamakta ve erken başlangıçlı AH'dan farklı olarak otosomal dominant geçiş göstermemektedir (35). Hastalık gelişiminde (APOE) her ne kadar önemli ise de, her AH'da bu allelin bulunmadığının da bilinmesi gereklidir.

V-DEMANSTA AYIRICI TANI

Yaşlı hastada demans değerlendirmesi sırasında dikkat edilecek diğer bir nokta demans ile karışabilecek ve ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekli diğer durumlardır. Bunlar metabolik hastalıklar, yapısal santral sinir sistemi lezyonları, ilaçlar, alkolizm, depresyon, delirium, amnestik bozukluklar ve diğer psikiyatrik hastalıklardır.

Demanslı hastaların neredeyse yarısında aynı zamanda depresyon da varolduğu bilinmektedir. Ayrıca, depresyonun da tek başına bir kognitif fonksiyon bozukluğu nedeni olduğu da akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda önemli bir özellik, demanslı hastaların kognitif fonksiyon bozukluklarını önemsememe veya olduğundan daha az göstermeye çalışma eğilimlerine karşılık, depresyona bağlı kognitif fonksiyon bozukluklarının hasta tarafından objektif olarak ölçülenden daha fazla olarak anlatılmasıdır. Ayrıca

depresyonları sırasında kognitif fonksiyon bozukluğu izlenen yaşlı bireylerde, ilk 5 yılda demans gelişme riski belirgin olarak artmıştır (36).

Deliryum en sık olarak hospitalize ileri yaş hastada izlenen ve akut gelişen fluktuasyon gösteren bilinç değişikliği, azalmış dikkat, özellikle görsel hallüsinasyonlarla karakterize bir tablodur (25). Altta yatan organik bir nedene bağlı olarak gelişebileceği gibi demansın kendisinin de sık rastlanan bir komplikasyonu olarak karşılaşılabılır. Bu nedenle hastanın, akut tablosu düzeldiğinde varolan mevcut hastalıkları dışında, demans yönünden değerlendirmesi yapılmalıdır.

İlaçlar ve duyu kusurları demans ayırıcı tanısında önemlidir (1,25). Komorbid diğer hastalıkları nedeniyle sürekli almakta oldukları ve aralıklı olarak örneğin ağrı, uykusuzluk nedeniyle aldıkları ilaçlar bu etkileri yapabilir. Örneğin opioidler, benzodiazepinler, nöroleptikler, antikolinerjik ilaçlar, H2 reseptör blokörleri gibi. Ayrıca hastanın ilaç olarak değerlendirmede, ancak kullanmakta olduğu bitkisel ürünlerin de benzer etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Hastanın kognitif fonksiyonlarında bozukluk olduğuna karar vermeden önce duysal problemleri minimize edilerek değerlendirme yapılmalıdır.

Yaşlı hastada demans değerlendirmesinde hastanın kullanmakta olduğu ve daha önce kullandığı alkol miktarı da bilinmelidir (37). Alkol akut gelişimli kognitif fonksiyon bozukluğuna, yürütücü faaliyetlerin yavaşlamasına, kazalara neden olabileceği için ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Hastada depresyon dışında kronik psikiyatrik hastalıkların varolup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır (1,4,5,25). Deliryum, ajitasyon, agresyon, delüzyon, hallüsinasyon, paranoya, depresyon, uyku bozuklukları demansın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca kronik şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıkların seyrinde demans gelişmesi, sağlıklı bireylerde gelişme riskinden daha fazladır.

ALZHEİMERDA RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaş, ailede demans öyküsünün varlığı, kadın cinsiyet, Down Sendromu, 1,14 ve 21. kromozomlarda spesifik mutasyonların varlığı, apolipoprotein E-4 genotipi ve kafa travması AD için bilinen risk faktörleridir (1,27,28,37). Vasküler demans için ise inme için varolan risk faktörleri geçerlidir; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara, yaş, erkek cinsiyeti. Bu faktörlerden korunma ve değiştirilebilir olanların tedavisinin sağlanmasının, VaD için olduğu kadar AH için de yararlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek eğitim seviyesi, fiziksel aktivite, NSAID kullanımı, östrojen, statin, E vitamini gibi antioksidan ilaçlar ve orta derecede alkol tüketiminin AH'da risk azalmasına neden olduğu bazı çalışmalarda belirtilmişse de bu konuda henüz yeterli kanıt yoktur (38). Tüm kesin ve olası risk faktörleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Hastada bu belirti ve bulguların başlama zamanı, baskın bulgunun hangisi olduğu, eşlik eden nörolojik ve psikiyatrik problemler ve hastalık seyrine göre hangi tip demansın varolduğu teşhisine varılabilir.

Yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur. Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile ilgili yapılan "Oregon Brain Aging" çalışmasın-

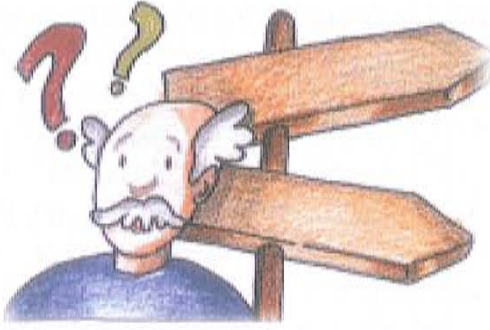
da yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, Apo-E4 varlığı, yürüme zamanının gecikmesi kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (4,5). Yaşlanmayla geri çağırma, kayıt etme ve yakın hafızada yavaşlamalar, algılama ve psikomotor performansta azalma olur. Yaşlanmakla erkeklerde algılama ve kelime hafızası etkilenirken, kadınlarda dikkat ile ilgili alanlarda yaşa bağlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (39). Düşük eğitim düzeyi bu yaşa bağlı değişiklikleri daha da belirginleştirir (40). Kişinin premorbid kişilik özellikleri de AH gelişimini belirleyebilir. Yaşlanmaya bağlı değişikliklerin belirgin olduğu kişilerde yüksek intraselüler adhezyon molekül (ICAM)-1 ve interleukin(IL)-6 ekspresyonunun varlığı hafıza değişikliklerinin immunolojik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir (41).

1-Yaş

Yaş ve genetik AH için en çok kabul edilen ve çalışmalarla ispatlanmış risk faktörleridir. AH için yaş kesin bir belirleyici olmamakla birlikte yaşın ilerlemesi ile birlikte AH'nın prevalansı ve insidansının çok arttığı gözlenmektedir (1, 27, 28, 42). Buradaki temel sorun ileri yaş mı yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH'na sebep olmaktadır sorusudur. Bütün yaşlılarda görülme-

Tablo-6: Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

1-İleri yaş	13-Hipertansiyon
2-Aile hikayesi	14-Homosistein
3-Apolipoprotein E4 alleli	15-Diyabet
4-Down sendromu	16-Vitamin B12 eksikliği
5-Düşük eğitim seviyesi	17-Dislipidemiler
6-Sık kafa travması	18- Hipotiroidizm
7-Kadın cinsiyet	19-İnfeksiyonlar
8-Nörotoksinler, sigara, alkol	20-Serum demir yüksekliği
9-Serebrovasküler hastalık	21-Ferritin yüksekliği
10-Estrojen kullanımı koruyucu	22-C-reaktif protein yüksekliği
11-NSAID ilaçlar koruyucu olabilir	23-Folat eksikliği
12-Miyokard infarktüsü	24-Menopoz



mesi yaşın tek faktör olmadığını göstermektedir. Avrupa'da ve Amerika'da AH insidansı 65 yaş için %0.5, 85 yaş için %3 olarak belirtilmiştir ve 85 yaş üstü yaşlılarda insidansın, 65 yaş öncesine göre 14 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1, 28, 42). 65 yaş üzerindeki popülasyonun her yıl %2.6 kadarında yeni AH geliştiği bildirilmiştir (5, 7). 60-65 yaş sonrası her 5 yılda bir AH prevalansı iki katına çıkmaktadır (1,27,28,42). 65-75 yaş arasında %5-10 sıklığında bulunan bu hastalık, 75-85 yaşları arasında %20, 85 yaş üzerinde %40-50 seviyelerine yükselmektedir. 85 yaşından sonraki ve özellikle 95 yaşından sonraki veriler tüm yaşlıların Alzheimer demansı olmadığını göstermektedir. Yaş belirgin bir risk faktörü olmakla birlikte tek risk faktörü değildir. 85 yaş sonrası demans oranları farklı ülkelerden farklı sonuçlarla %40-70 arasında değişen şekilde bildirilmektedir (1,5,6,28). İnsidans ve prevalans rakamları o ülkedeki ortalama yaşam beklentisinden etkilenmektedir. Türkiye'de demans ile ilgili ileri yaşlı çalışmaları son derece azdır. Fransızların yaptığı 75 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada demans oranı %38 ve demansların içinde %79.6 AH olarak bildirilmiştir.

2-Cinsiyet

Birçok çalışmada kadınlarda AH'nın daha sık görüldüğü (2:1) rapor edilse de karşıt yayınlar da mevcuttur (1,43). Hatta AH'nın kadınlarda daha sık görülmesinin, kadınların daha uzun yaşamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Yine hastalığın kadınlarda daha sık görülmesinin göreceli olarak kadınlarda eğitim seviyesinin daha düşük olmasına bağlayan yayınlar da vardır (5).

Vasküler hastalıklar erkeklerde daha sık görüldüğünden, VD erkeklerde daha sıktır. Japonya'da erkeklerde vasküler risk faktörleri daha sık görüldüğünden, vasküler demans riski Japon erkeklerinde daha sıktır. Kadınlarda AH'nda X linked dominant geçişe bağlı kadın cinsiyet sıklığını açıklayabilecek bir teori üstünde çalışılmıştır, ancak genel kabul görmemiştir. Ülkeler arasında cinsiyet açısından değerlendirildiğinde sonuçlar benzerdir (1).

AH siyah kadınlarda daha sık görülmektedir. Şanghai çalışmasında kadın cinsiyet bağımsız risk faktörü iken, Framingham çalışmasında insidanslara arasında her iki cinsiyet arasında fark yok, prevalans kadınlarda daha fazla olarak saptanmıştır (4,43,44). Kadınlarda daha uzun yaşadıkları için prevalans yerine insidans rakamlarının daha geçerli olması beklenmektedir. Kadınlarda yıllık demans insidansı erkeklerden daha fazla olarak birçok çalışmada saptanmıştır (43,44) Ancak yaş ve eğitim lojistik regresyon metoduyla elimine edildiğinde dahi birçok çalışmada kadınlarda demans daha fazla olarak gösterilmiştir. Estrojen eksikliği, menapoz yaşı üzerinde de durulmuş ancak açıklamamamıştır.

3- Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü

Birinci dereceden akraba, anne-baba ya da kardeşte AH varlığının demans gelişme riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (4,5). Relatif risk(RR) artışı genelde RR 3.5, 60-69 yaşlarında başlayan hastalıkta RR 5.3, 70-79 yaşları arasında başlayanlarda 2.3 olarak saptanmıştır (45). AH kırklı, ellili yaşlarda başladığında aile öyküsü belirgindir. İki ya da daha fazla primer akrabasında demans öyküsü olanlarda RR 7.3 olarak bildirilmiştir. Erken başlangıçlı tüm olgularda tabii ki aile öyküsü tek neden değildir, tek yumurta ikizlerinde sadece %40-60 konkardans vardır. Mesulam'a göre dominant geçiş %5, nondominant herediter geçiş ve herediter olmayan geçiş %95'tir. Dominant geçişte 1,4, 21; nondominant geçişte 19 nolu kromozomlar rol oynayabilirler.

60 yaştan önce başlayan vakalarda Alzheimer hastalığının %50'sinden fazlasında aile hikayesi rapor edilmiştir. Vakaların en az yarısında bu geçişin otozomal dominant olduğu saptanmıştır (4,5,44). Erken başlangıçlı AH'nda genetik faktörler daha belirgin ve geçiş nadir de olsa, Mendelian genetiğine uygun olsa da; 60 yaş sonrası ya da geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında genetiğin ve aile öyküsünün rolü tartışmalıdır. AH olanların akrabalarında Down sendromu ve AH olma riski daha fazladır.

AH'nın %2'sini ailevi AH oluşturur. Literatürde otozomal dominant geçişli AH olan ailelerin olduğu bildirilmiştir (26). Ancak tek yumurta ikizlerinde AH konkordansının %100'den az olması, hastalıkta genetik faktörlerin tek başına rol oynamadığı; çevresel faktörlerin ve başka risk faktörlerinin de önemli olduğunu göstermektedir.

Amyloid prekürsör protein (APP) ve PS genlerinde mutasyonların varlığının saptanması ile hastalık patofizyolojisi anlaşılmaya başlanmıştır. En sık görülen genetik anormallik 21. kromozomdadır (4,5). 21, 14 ve 1. kromozomlarda mutasyonlar ile sırasıyla APP, PS-1 ve PS-2 oluşmaktadır (26). Ayrıca 19. kromozomda Apo-E geni için yatkınlık faktörü bulunmaktadır (20).

PS-1 geninin 14. kromozomun uzun kolunda, PS-2 geninin ise 1. kromozomun kısa kolunda yer aldığı bildirilmektedir. AH vakalarının %70'inde PS-1 geni bulunmaktadır. Erken başlangıçlı vakaların %50'sinde PS-1 mutasyonu vardır (26,46). Presenilin 1-2 proteinleri hücre membranından nükleusa sinyallerin ulaşmasını engelleyen bir reseptör görevi görerek, proteinlerin intrasellüler hareket ve resiklusunda rol oynarlar, APP proteininin hareket ve intrasellüler uyumunu etkilerler. PS mutasyonu olanlarda amiloid beta (A β)-42 üretiminde artış bildirilmiştir. PS etkileri özellikle hipokampal formasyon, serebellar granüller, az sayıda da kortekste ve beyin sapında gösterilmiştir.(5,26,44)

Erken başlangıçlı Alzheimer vakalarında APP geninde mutasyon daha fazla gösterilmiştir (6,46). Ortalama 50 yaş civarı demanslarda ve erkeklerde bu mutasyon daha belirgindir. Normal APP'ye oranla hücre transfer sentezi 6-7 kat daha fazladır. Bir görüşe göre APP ile oluşan A β -40 ve 42 peptidlerinin beyinde depolanması ile AH oluşmaktadır. A β -42 proteini demansın erken dönemlerinde artmakta ve kognitif kapasitedeki azalmayla korelasyon göstermektedir (47). Bu proteinlerin nöronlarda birikimi senil plaklar, nörofibriller yumaklar ve nöron kaybına sebep olmaktadır. Nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda sinaptik disfonksiyon, asetilkolin eksikliği, dejeneratif değişiklikler gelişmektedir (5). Amyloid kaskat hipotezinde sekretaz enzimleri önemli yer oynamaktadır. Ancak bu hipotezde tek başına hastalığın patofizyolojisini açıklayamamıştır. Amiloid birikimi sonrası oksidatif hasar, inflamasyon, serbest oksijen radikal hasarı geliştiği bildirilmiştir (6).

AH olgularının yaklaşık %50'sinde ApoE-4'ün saptanmamış olması diğer genetik faktörlerin de mevcut olabileceği düşüncesini getirmiştir (26,44). Bu bağlamdaki çalışmalarda; kromozom 12'deki alfa 2-makroglobulin geninin AH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26,44). Bu genin varlığı Alzheimer riskini 3.5 kat arttırmaktadır. Bu ilişkinin biyolojik temeli de mevcut olup, alfa 2-makroglobulin'inin A β fibril oluşumunu azalttığı, AB yıkımını etkilediğini, Apo-E reseptörü olduğu bilinen ve AH ile ilişkilendirilmiş olan düşük densite lipoprotein reseptörü ile interaksiyona girdiği bilinmektedir.

Başka bir Apo-E reseptörü olan çok düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ile ilişkili proteini kodlayan genin de AH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak; kromozom 3'te yer alan butirilkolinesteraz geninin K varyantının da geç başlangıçlı AH ile ilişkili olduğu ve risk faktörü olarak Apo-E4 ile sinerjik olduğu, yine kromozom 3'teki transferin geninin de ApoE4 si-

nerjik etkisinin olmasının risk oluşturduğu ortaya konmuştur. Human Lökosit Antijen (HLA)-A2 alleli ve yine Apo-E₄ etkileşimi olan bleomisin hidrolaz'ın birer risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Genetik faktörlere ait gelişmelerden birisi de kromozom 10'daki bir loküs'ün varlığı olup, etki Apo-E'den bağımsızdır.

Erken başlangıçlı AH'nın sık olarak görüldüğü ailelerde aile fertlerinde genetik danışmanlık verilmelidir. Ancak geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yakınları için böyle bir genetik danışmanlık ya da Apo-E genetik incelenmesine gerek yoktur.

4. Down Sendromu

APP proteininin ve Down sendromundaki defektin 21.kromozomda bulunması ilginç bir beraberliktir (4,5). Down sendromlu hastaların çoğunluğu 40 yaşlarına geldiklerinde AH'nın tüm klinik ve nöropatolojik bulgularına sahip olmaktadır. Down sendromu ile hem erken hem de geç başlangıçlı AH'nın ailesel birikim gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Klinik bilgi verilmeksizin patoloğun bir spesimene bakarak AH Down sendromu ayırımını yapabilmesi olanaksızdır (1,4,5). Down sendromu toplumda AH'na göre daha az sıklıkla görüldüğünden, Down sendromu olanlar ve yakınları takip edilmeli; tüm demanslarda Down sendromu araştırılmamalıdır (4,5).

5-Düşük Eğitim Düzeyi

75 yaşında eğitimsiz biri aynı yaşta olup en az 8 yıl eğitim almış birine göre AH gelişimi açısından iki kat daha fazla risk altındadır (4,5, 16,40). Çalışmaların çoğunluğunda düşük eğitim düzeyi AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (16). Ayrıca eğitim düzeyi fark etmeksizin fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışan düşük kognitif fonksiyonlu kişiler AH için risk taşırlar (44). Ancak bazı yayınlarda eğitimsiz kişilerdeki yaşam boyu bazı aktivite ve kapasitelerdeki kısıtlılığın yanlışlıkla demans olarak algıla-

nabileceğini bildirilmiştir (2,5). Temel eğitimin dışında ileri yaşlardaki eğitim ve kognitif aktivitelerin yararlı olabileceği ancak istatistiksel sonuçlarının yapılamadığı bilinmektedir (4,5,48).

6-Kafa Travmaları

Kafa travması ile AH ilişkisinin varlığını destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda tersi gösterilse de, çalışmaların çoğunluğunda geçmişte kafa travması öyküsü olanlarda (boksörler ve 2. dünya savaşı gazileri çalışmalarında olduğu gibi) AH riskinin arttığı gözlenmektedir (1,49). Kafa travması AH gelişmesi açısından göreceli risk oranı ikiden fazla olan bir risk faktörüdür (1,2,4,5). Komaya sokacak tek kafa travması veya multiple kafa travmaları AH'na yakalanma riskini arttırmaktadır. Tekrarlı mikrotravmalar yanında major kafa travmalarında da sonraki 5-7 yıl içinde AH risk artmaktadır (3,5). Apo-E₄ için taşıyıcı olan ve kafa travması ile birlikte senkop öyküsü olanlarda bu riskin daha da artmış olduğu bildirilmiştir (26,40,44). Bir başka çalışmada ise 40 yıla yakın süreli takiplerde travma ile AH riski artışı bildirilmemiştir (1,4,5).

7-Apolipoprotein E (Apo-E)

Geç başlangıçlı sporodik veya ailesel Alzheimer olgularında %99 oranında Apo-E₄ allelinin bulunduğunu bildiren yayımlar vardır (2,4,7). Apo-E₄ alleli bulunan ve bulunmayan demanslı hastalar arasında patolojik farklılıklar bulunmazken, demans başlangıç yaşı arasında belirgin farklar vardır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) ve Avrupa'daki karışık beyaz ırkta Apo-E allellerinin oranları ApoE₂ %8, ApoE₃ %80 ve ApoE₄ %12'dir. Apo-E₄ artmış AH riski ile ilişkili iken, Apo-E₂ azalmış risk ile ilişkilidir (50). Apo-E₂/2 genotipi en az risk taşıırken, Apo-E₄/4 tipi en fazla risk taşımaktadır (4). Apo-E genotipi bilinmeyen 65 yaşında bir hasta için yaşam boyu AH riski %6.3 erkekte ve %12 kadında belirtilmiş iken; Apo-E₄ taşımayan erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %9.3; Apo-E₄ homozigot erkeklerde %35 ve kadınlarda %53 olarak gösterilmiştir (1,5).

Apo-E Alzheimer demansında prediktif olarak yeterli bir test değildir ve minimal diagnostik değeri vardır (1,2,5). Apo-E4 amiloid plakta gösterilmiş ve beyinde amiloid birikimini arttırdığı saptanmıştır. Apo-E4 için tek allel taşınması AH riskini 3.5 kat artırırken, iki allele sahip olunması riski 9-34 kat arttırmaktadır (27,28). Yine hafif kognitif bozukluğu olan kişilerin %55'inin 4-5 yıl içerisinde AH'na dönüştükleri ve Apo-E4 taşıyıcılığının bu dönüşümde 4 kat fazla risk oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak Alzheimer hastalarının %35-60'ı Apo-E4 alleli taşımazken ve homozigotlar hastaların ancak %12'inde bulunurken; tüm riski Apo-E4'e bağlamak yeterli olmamaktadır.

Apo-E4 AH patogenezinde tek başına yeterli olmayan ama kesin bir risk faktörü olup, Apo-E yokluğunda insan APP'nin AH mutasyonuna uğramış tiplerini sentezleyen transjenik farelerde, Apo-E taşıyan farelere kıyasla çok daha az beta amiloid birikimi gözlemlendiği bildirilmiştir. Apo-E senil plağın ortasında bulunur ve inflamatuvar proseslerden etkilenir, polimorfik bir gendir, beyinde özellikle glial hücrelerden izole edilmektedir. Apo-E ile ilişkili nörofibriller dejenerasyon gelişmektedir. Apo-E4 antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır (28). Apo-E2 ve E3 kan beyin bariyerini geçemezken, E4 senil plakta-beyin omurilik sıvısında (BOS) ve nörofibriller yumakta saptanmıştır. Apo-E4 amiloid birikimini artırır, aynı zamanda amiloid oluşturan ve izoenzimleri ve öncü maddeleri de artırır, senil plakların oluşumunu hızlandırır (45). Apo-E4 kolin asetil transferaz düzeyini azaltarak asetil kolin miktarının sentez döneminde azalmasına sebep olmaktadır. Apo-E4'ün AH için atfedilen toplam riskin %30'undan sorumlu olabileceği şeklinde yayınlar vardır (5,50). Apo-E4 frekansının Japonlarda ve Çinlilerde az olması ve yine aynı toplumlarda demansın sıklıkla AH yerine VD olması; Apo-E4'ün önemini vurgulamaktadır. Apo-E gen polimorfizmi kişilerin yaşam sürelerini ve AH ilaçlarına cevaplarını etkileyebilir (51).

Apo-E'ye demans tanısında rutin olarak bakılmamaktadır. Hastalığın başlangıç yaşını, korteks ve hipokampustaki senil plakların oluşumunu, bazal gangliadaki kolinerjik nöron yoğunluğunu, hipokampus volümünü etkiler (1, 28, 50, 51). Apo-E4 alleli riski artırır ve başlangıç yaşını göreceli olarak düşürür; Apo E2 aleli ise riski azaltır ve başlangıç yaşını göreceli olarak artırır. İki genotip arasında başlangıç yaşı açısından belirgin fark vardır. Apo-E4 taşıyanlarda başlangıç yaşı 60'dan yukarı, Amiloid beta plak yoğunluğu ve vasküler faktörlerde artış vardır. Apo-E4 alelinin varlığının kolinomimetik ilaçlara yanıtı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. BOS'ta Tau protein ve Aβ-42 protein ölçümleri de araştırma amaçlı bakılmaktadır. Erken başlangıçlı AH olanların ve ailesinde birden fazla AH olanların yakınları yakın klinik takibe alınmalı ve genetik danışmanlık verilmelidir. Apo-E4 incelenmesi etik açıdan rutin bir test olarak önerilmez. Bu tiplendirme ile başlangıç yaşını tahmin etmek, hastalık riskini tam olarak ortaya koymak mümkün değildir (1).

8-Nörotoksinler

Alüminyum, glutamat, organik solventler, endüstriyel boyalar ve demir-bakır-çinko gibi bazı metallerin AH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5,52). Deferoksamin ile alüminyum şelasyonunun bir dönem plasebo kontrollü bir çalışmada AH progresyonunda yavaşlama sağladığı bildirilmiştir.

Alüminyum ve AH ilişkisi araştırılırken alüminyum toksisitesi, alüminyumun Alzheimer hastalarının beyinlerinde yüksek oranda bulunması ve içme suyunda yüksek alüminyum düzeyleri olan bölgelerde daha sık Alzheimer hastasının saptanması dikkat çekmiştir. Alüminyum'un demir, bakır ve çinkonun yanısıra plaklarda gösterilmesi ve nörotoksik olduğunun bilinmesi bu vurguyu arttırmaktadır. Alüminyum toksisitesinin sebep olduğu plaklar Alzheimer'dan farklı olarak normal nörofibriller demetlerden oluşur. Diyalizde görülen alüminyum

ensefalopatisiyle Alzheimer kliniği birbirine benzememektedir (1,5). Normalde yaşla birlikte beyinde alüminyum konsantrasyonu artar. Sonradan yapılan kontrollü çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde alüminyum artışı saptanmamıştır ve alüminyum hipotezinden uzaklaşmıştır (27, 28). Dışarıdan verilen alüminyum Alzheimer hastalarında görülen spesifik değişiklikleri yapmaz. Vücutta ve beyinde alüminyum miktarını azaltan faktörlerin AH tedavisinde başarısız olduğu gösterilmiştir (4,5).

"Alüminyum konsantrasyonu litrede 100µg (mikrogram)'ın üstünde ise AH riski 2.5 kat artar" şeklinde yayınlar vardır (22). Özellikle içme suyu ile ilgili olarak 13 epidemiyolojik çalışmanın 9'unda bu ilişki vurgulanmaktadır (22). İçme suyundaki alüminyum miktarının, alüminyum hidroksid içeren antiasidlerin fazla alınmasının AH için bir risk faktörü oluşturduğu ileri sürülmüştür. Ancak kontrollü çalışmalarda yüksek dozlarda alüminyum içeren antiasitlerle AH riskinin artmadığının gösterilmesi alüminyum hipotezinin geçerliliğini yitirmesine sebep olmuştur (1,2,6).

Kurşun teması ile AH riski ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Kurşun maruziyetinde sıklıkla davranışsal sorunlara rastlanmaktadır. Kurşun dikkat eksikliği, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu yapabilir. Kurşun ensefalopatiye sebep olabilir. AH için kurşun potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (6,27,28).

İskandinav ülkelerinde organik solventler ve endüstriyel boyalara kronik maruz kalanlarda daha yüksek oranlarda demans oranları bildirilmiştir (4,5,27). Mesleksel olarak çözücü maddelerle temas edenlerde AH riski incelendiğinde yapıştırıcılar ve peptidlere maruz kalanlarda risk artışı olduğu bildirilmiştir (1,4,5). Benzen, toluen, alkoller ve ketonlar ile temasta bulunanlarda da artmış risk bildirilmiştir. Ancak bu ilişkiler ispatlanamamış ve patogenezler açıklanamamıştır (1,4,5).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest oksijen radikal oluşumunu kolaylaştıran, antioksidan eksikliğine yol açan ve amiloid beta agregasyonunu arttıran metallere demir, alüminyum, bakır ve çinko düzeyleri yüksek bulunmuştur (1,5,27).

Çinko amiloid betanın stabilizasyonunu bozar ve fibrin oluşumunu artırır. Senil plaklarda ve nörofibriler yumaklarda çinko artışı gösterilmiştir (53). APP bu metallere bağlanarak serbest radikaller açığa çıkarmaktadır. Bu metaller primer bir sebepten çok, süreci hızlandırıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir.

9-Depresyon

Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyon AH için risk faktörüdür. Özellikle demans semptomlarının başlangıcından itibaren 10 yıl içinde tedavi edilmiş depresyon, AH için risk faktörü olarak kabul edilirken, 10 yıldan daha önce ortaya çıkmış depresyon bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (54). Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyon tek başına depresyon, kognitif bozuklukla birlikte pseudodemans veya AH'nın bir belirtisi olarak klinikte karşımıza çıkabilir. Yaşlılığın değerlendirilmesinde klinik tanı ve tecrübe önemlidir.

Alzheimer hastalarının %10-25'inde major depresyon olduğu görülmektedir (1,4,5,27,28). Depresyon sıklıkla AH'nın erken evresinde ve hatta öncesinde bulunmaktadır. Ailesinde depresyon öyküsü olanlarda AH riski daha fazladır. Depresyonun AH için bir risk faktörü olduğunu saptayan Mirage çalışması gibi çok sayıdaki çalışmaların yanısıra daha az sayıdaki olguyu toplayan ve öyküde depresyonun bir risk faktörü olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (1). Ancak bugün kabul gören görüş, depresyon öyküsünün bir risk oluşturduğu, hatta yaşlı bireylerde depresyon ortaya çıktığında, ileride AH için daha dikkatli olunması gerekliliğidir.

Depresyon öyküsü ile AH riski üç görüşle açıklanmaya çalışılmıştır (1,4,5): Antidepresanların

özellikle trisikliklerin antikolinergik yan etkileri, her iki hastalıkta benzer nörotransmitter bozuklukları, depresyon hastalarında görülen pseudo-demans tablosunun depresyon düzeldikten sonrada demans için bir zemin yaratıyor olması.

10-Dislipidemi

Kolesterol AH'ndaki amiloid plaklarının formasyonu ile yakından ilgilidir. Kolesterol seviyesi ile APP prosesi ve A β -40 toksisitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (5,6,1). APP oluşturan enzimlerin yüksek kolesterollü bir ortamda daha aktif çalıştıkları gösterilmiştir. Bu da kolesterolün AH'nda tetikleyen bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (38). Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra antioksidan etkileri, nitrikoksid üzerinden etkiler, antiinflamatuvar ve antiplatelet etkileri ile Alzheimer demansını önleme de etkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (1,6,10). Kolesterol seviyelerinin statinlerle düşürülmesinin AH gelişim riskini %70 azalttığını bildiren çalışmalar vardır (1,5,28). Orta yaşta hiperkolesterolemi varlığının, AH için bir risk faktörü olduğunu, hatta olguda hafif kognitif bozukluk ile birlikte hiperkolesterolemi de mevcut ise özellikle risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, hiperkolesterolemi ile AH insidansı arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (1,5,28). Statinlerin demansın progresyonunun azaltabileceği ancak demansı olmayan kişilerde risk azaltımı sağlayamayacağını savunan yazılar vardır.

Framingham çalışmasında 5290 kişi 8 sene takip edilmiş ve 77 kişide demans geliştiği ve AH gelişiminde total kolesterol seviyesinin bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (1, 55) ve bu çalışma statinlerle AH riskinin azalmasının lipid düşürücü etki dışında başka statin etkilerden kaynaklandığını savunmaktadır.

Statin kullanan kişilerde AH insidansında belirgin azalma gözlenmesi, bazı statinlerin hipokampal nöronlar ve mikst kortikal nöron kültürle-

rindeki A β -42 ve A β -40'in intraselüler ve ekstraselüler düzeylerini azaltmaları kolesterolün AH insidansında önemli rol oynadığını göstermektedir (39). 2305 yaşlı ile yapılan bir çalışmada lipid düşürücü ilaçların kullanımının AH gelişimini özellikle 80 yaş altı kişilerde azalttığı bildirilmiştir (1,55). 44 Alzheimer hastasında yapılan bir çalışmada 80 mg/gün simvastatin verilen hastalarda erken evre AH olan grupta BOS AB-40 düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (1,55). 284 demans hastası ve 1084 kontrol hastasında yapılan bir çalışmada statin alan hastalarda retrospektif olarak demansın (Alzheimer değil) daha az görüldüğü bildirilmiştir (55,56). İlginç bir çalışmada; plazma total kolesterolü yüksek olan bireylerde trombositlerden A β çıkışlarının fazla olduğu, kolesterolü normal düzeyde olanlarda ise çıkışın normal olduğunu gözlenmiştir (55, 56).

Primer son noktası stroke olan ve sadece yaşlı hasta grubunda yapılan Prosper çalışmasında, pravastatin verilen grupta MMSE ile değerlendirilen kognitif skorlarda daha fazla korunma saptanmıştır (57). Pravastatin ile yapılan bir başka çalışmada glioma hücre kültürlerinde pravastatin eklenen grupta AB-42'nin proinflamatuvar aktivitelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (58). Ancak statinlerin pleitrofik etkileri yararlı gibi görüldüğü de AH'nda risk faktörü olarak kabul edilen hiperlipidemisinin tedavisinin AH'nı önleyebileceği ya da tedavi edebileceği ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (55, 57)

Statinlerin APP'nin vazoaktivitesini, endotelin aracılı vazokonstriksiyonu, APP'nin inflamatuvar etkilerini azaltarak demansı önleyebileceği veya tedavi edebileceği ile ilgili çalışmalar vardır (59). Statinlerin nörofibriller yumak oluşumunu azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir (59). Lovastatin ile yapılan bir çalışmada hücre kültürlerinde kolesterol seviyesinin düşürülmesinin, APP'yi yıkan proteinlerin aktivitesini artırarak APP oluşumunu ve etkilerini azalttığı gösterilmiştir (56,59). Kan beyin bariyerini geçen

statinlerin kullanılması gerekliliği hayvan deneylerinde ortaya çıkmıştır. Statinler ve AH ilişkisi konusunda daha fazla plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek (LDL) düşük yoğunluklu lipoprotein, düşük (HDL) yüksek yoğunluklu lipoprotein, yüksek Lipoprotein-a (Lip-a) VD için risk faktörü olarak bilinmektedir ve bu faktörlerin Alzheimer hastalarında da risk faktörü olabileceği konusunda çalışmalar vardır (1). Oksidatif hasara bağlı lipid peroksidasyonu AH progresyonunda önemli rol oynar. Alzheimer hastalarının BOS sıvılarındaki lipoproteinlerinin normal kişilerinkine göre oksidasyona daha duyarlı oldukları bildirilmektedir. 65 yaş üstü hastalarda lipid düzeylerinin daha sıklıkla ölçülmesini öneren yayınlar vardır (42,46). İleri yaşlı hastalarda Alzheimer hastası olanlarda LDL kolesterol seviyeleri, AH olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (1,5,28). Lip-a düzeyi yüksek hastalarda ateroskleroz daha erken gelişmektedir, Lip-a ile AH arasında bir risk ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (55,58). Vasküler demansı olanlarda lip-a düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle Apo-E4 taşıyan kişilerde Lip-a yüksekliğinin AH için bir risk faktörü olabileceği şeklinde çalışmalar vardır (21). Yakın zamanda bir başka çalışmada Apo-E den bağımsız olarak Lip-a ve AH arasında bir risk ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (3). Lip-a kronik inflamatuvar olaylarda arttığı gösterilmiş bir proteindir.

Alzheimer hastalarında HDL düşüklüğünün ve Apo-AI düzeyi düşüklüğünün demansı olmayan yaşlı populasyona göre daha düşük olması; düşük HDL kolesterol düzeyinin AH için bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir (58). 85 yaş üstü 561 hastada yapılan bir çalışmada düşük HDL kolesterol seviyesinin yaş, eğitim, ateroskleroz varlığı ve stroke varlığından bağımsız olarak AH ve kognitif kapasitede bozulma için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (58). Aterosklerotik hastalık, demans ilişkisi incelendiğinde, ate-

roskleroza olanlarda, demansı olanlarda, her iki hastalığı olanlarda; demansı ve aterosklerozu olmayanlara göre LDL değerleri daha yüksek ve HDL değerleri daha düşük saptanmıştır. Aterosklerotik hastalığı olmayan ve demansı olanlarda yüksek LDL ve düşük HDL'nin görülmesi bu iki lipid parametresinin AH için risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Trigliserid (TG) yüksekliği aterosklerotik kalp hastalığı olmayan demans hastalarında risk faktörü olarak aynı çalışmada gösterilememiştir (55,58).

11-Vasküler faktörler ve Hipertansiyon

Vasküler faktörler ve AH ilişkisi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (25,42,60). Post-mortem incelemelerde vasküler değişikliklerin Alzheimer hastalarında sık görülmesi, radyolojik incelemelerde klinik Alzheimer hastalarında çok sayıda vasküler değişikliklerin görülmesi, Alzheimer hastalarında detaylı incelendiğinde vasküler faktörlerin ön planda oluşu ve klinik olarak vasküler olay geçirmemiş olmaları, AH ve VD'nin iki ayrı antiteden çok vasküler etyolojili benzer hastalıklar olabileceği düşüncesi, Apo-E4'ün hem AH hem de serebrovasküler hastalık için risk faktörü olması gibi çok sayıda faktör vasküler etyoloji ve vasküler risk faktörlerinin AH'nda da önemli rol oynadığını düşündürmektedir (61). AH'nda hipokampal atrofi ve kortikal atrofi dışında çok sayıda mikrovasküler yapıda, kan beyin bariyerinde ve serebral kan akımında vasküler değişiklikler gösterilmiştir. Ayrıca Alzheimer hastalarında serebral amyloid anjiyopatisi sık görülmektedir. Alzheimer vakalarında beyaz cevher lezyonları ve küçük damarların infarktları sık gösterilmiştir. Vasküler lezyonları olan Alzheimer hastalarında kliniğin daha ağır olduğu gösterilmiş ve NUN çalışmasında vasküler infarktları olan Alzheimer hastalarında daha düşük MMSE skorları varlığı; hastalıkların birlikte seyrinin belki de tek bir hastalıkla açıklanabileceğini düşündürmüştür (62).

Serebral kan akımının Alzheimer hastalarında PET ile yapılan incelemelerde kontrol grubu-

na göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir (1,40). Azalmış kan akımının AH'nin sebebi mi yoksa hastalık sırasında ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu bilinmemektedir. Serebral hipoperfüzyon mitokondriyal hasar, oksidatif hasar ve hücre iyonlarının geçişlerinde düzensizlikler yaparak nörofibriler yumaklar ve senil plaklar oluşumuna katkıda bulunur. Vasküler risk faktörleri AH'na sebep olabileceği gibi, AH'nin varlığı da özellikle stroke için bir risk faktörü olabilir.

Tansiyon ve AH ilişkisi arasında farklı çalışmalar vardır. Bunun en önemli sebepleri hipertansiyon süresi, çalışma öncesi tansiyon regülasyonu dönemi, antihipertansif tedavilerde farklılıklar ve kan basıncı kontrolündeki farklılıklardır. Launer ve arkadaşlarının yaptığı Honolulu Kalp Sağlığı Programı'nın bir devamı olan uzun süreli çalışmada kişiler 25 yıl takip edilmişler ve AH için hipertansiyon varlığını diğer risk faktörleri istatistiksel olarak eşitlendiğinde bağımsız risk faktörü olarak göstermişlerdir (40). Haas cohort çalışmasında 218 Alzheimer hastasının otopsileri incelendiğinde hipertansiyonu olan hastalarda istatistiksel anlamlı daha fazla sayıda senil plaklar ve düşük beyin volümü bulunmuşlardır (63). Hipertansiyon ile AH arasında ilişki ve risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar genelde kesitsel çalışmalardır (1).

75-101 yaşlarında Alzheimer hastalarının takibinde bir çalışmada hipertansiyonun risk faktörü olduğu ancak yapılan başka bir çalışmada AH'nin başlangıç ve erken dönemlerinde hipertansiyona yatkınlık olduğu, bunun da gelişen serebral atrofiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (64). Bazı çalışmalarda ise tansiyon ile kognitif kapasite arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (65). Sistolik tansiyondaki her 10 mmHg artışın kognitif kapasitede %9 azalma yapacağı bildirilmiştir (64). Hipertansif hastalarda amiloid senil plak ve nörofibriller yumak sayısının normotensiflere göre daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır (61).

Prospektif iki çalışmada demansı olmayan kişiler 15 yıl ve 21 yıl izlendiğinde AH gelişenlerde gelişmeyenlere göre hipertansiyon daha sık görülmektedir (66). Hipertansiyon (HT) lakunar enfarktlar, kortikal enfarktlar, periventriküler beyaz cevher hasarı, lokal serebral kan akımı değişiklikleri, beyaz cevher hipodensiteleri (Leukoarariosis) gibi durumlara Alzheimer hastalarında sıklıkla sebep olmaktadır (66). SHEP çalışmasında hipertansiyon kontrolünün demans gelişimini azaltmadığı, Syst-Eur çalışmasında ise Nitrendipin ile efektif kan basıncı kontrolünün AH gelişimini azalttığı bildirilmiştir (67)

Genetik olmayan AH ve VD'nin risk faktörlerinin ve patogenezinin benzer olduğu ve AH'nin nörodejeneratif olmaktan çok vasküler kökenli bir hastalık olduğu ve serebral hipoperfüzyonun belirleyici bir rolü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (45). VD için risk faktörü olan HT, DM, hiperlipideminin AH için de risk faktörü olabileceği bildirilmiştir ancak bu risk faktörlerinin rolü ve patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır (4,5,61,65).

VD için HT'un çok belirgin bir risk faktörü olmasına karşılık, HT genel olarak AH riskinde 1.4 RR artışına sebep olmaktadır (1,4,5,28). AH'nda hipertansiyonun etkisine ait çalışmalar farklı gözlemler getirmektedir (65). Bu çalışmaların bir kısmında HT bir risk faktörü olarak gözükmez iken, bazı çalışmalarda yüksek sistolik kan basıncı, düşük diyastolik kan basıncı öyküsünün riski arttırdığı rapor edilmiştir (61,65). Bir çalışmada 40-55 yaşları arasında hipertansiyonun AH için predispozan faktör olduğu, 55 yaşından sonra ise HT ve demans arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (1,5,45). Demansı olan hastalarda ortalama tansiyon değerlerinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (38). HT küçük damar hastalığı ve beyaz cevher hasarı yaparak demansa sebep olabilir.

12-Homosistein Yüksekliği

Alzheimer hastalarında kontrol gruplarından belirlenmiş olarak daha yüksek homosistein düzeyleri vardır. Alzheimer hastalarında genelde ortalama folat ve vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktür (68). Özellikle DM hastalarındaki artmış homosistein düzeylerinin kognitif kapasitede azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (1). Framingham çalışma grubundaki takiplerde homosistein bazal değerleri 14 mikromol/L'in üzerinde bulunanların AH riskinin, normal bazal değerlerde olanlara göre 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (68). Bu gözlem diğer çalışmalarda da teyid edilmiş olup, homosistein yüksekliğinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (63).

Homosistein iyi bilinen bir vasküler risk faktörüdür ve VD'da, aterosklerotik plak oluşumunda, karotid aterosklerozunda, kardiyovasküler ölümlerde, KAH'da ve AH'nda patogeneze yer alır (38). Aterosklerotik vasküler hastalık ve AH arasındaki bağlantıyı sağlar. Folat, pridoksin ve veya B12 vitamin eksikliklerinde düzeyi yükselir (38). Sadece metilasyon siklusundan üretilir ve diyetle alınmaz.

Hiperhomosisteinemi subkortikal serebral ensefalopati için bağımsız bir risk faktörüdür (64). Homosistein arteriollerini belirgin olarak etkilemektedir. Endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar, bozulmuş nitrik oksid aktivitesi ve serebral mikroanjyopati ile ilişkilidir. Prospektif olarak vitamin B12 ve folat replasmanı ile homosistein düzeylerinin azalabildiği gösterilmiş ancak AH gelişimi riskinin azaltılabileceği gösterilememiştir (38,68). Homosistein yüksekliği kesitsel ve tek ölçüm çalışmalarda azalmış kognitif performansla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Framingham çalışmasının bir alt kolunda demansı olmayan kişilerde 8 yıllık takip sonunda AH geliştirenlerde homosistein yüksekliği önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (68). Her 1 SD homosistein artışı, AH riskini 1.4 kat arttırmaktadır. Plazma

homosistein düzeyindeki 5 µmol/lit artış, AH gelişimini aynı prospektif çalışmada %40 arttırmıştır (68). Yaşlıda vitamin B12 düzeyi ve homosistein düzeyi mutlaka demans etyolojisi araştırılırken ve ilk geriatrik değerlendirmenin bir parçası olarak bakılmalıdır.

13-İnflamasyon ve Antiinflatuar İlaçlar

AH'nın patogenezinde inflamatuvar olaylar deneysel çalışmalarda sıklıkla yer almaktadır. Viral bir etiyolojiden bazı yayınlarda bahsedilse de izole edilebilmiş bir ajan saptanamamıştır. AH'nda T hücrelerinde Immünglobulin (Ig) M artışı, T hücre interferon gamma bağlanması azalma, aktif T hücrelerinde artma, tümör nekrozis faktör(TNF), IL-1, IL-6 artışı, C reaktif protein (CRP) artışı, (Cluster of differentiation)CD 8 hücrelerinde artma, supresor/sitotoksik oranında artma, lenfositlerde asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz düzeylerinde azalma, lenfositlerde aktin azalması ve proteolitik aktivitenin azalması, lenfositlerde oksidatif hasar ve lenfosit sayısında azalma, Ig M ve Ig A artışı, akut faz reaktanlarında artış gibi immün sistemle ilgili pek çok değişiklik bildirilmiştir (69). IL-1 ve IL-6 AH progresyonunda rol oynayan önemli sitokinlerdir (69) ve Alzheimer hastalarının kortekslerinde IL-6 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir.

Prostaglandin (PG)-E-1 ve E-2 astrositlerden IL-6 sekresyonunu uyarırlar ve araşidonik asit metabolizması ile AH patogenezi arasındaki ilişkiyi sağlarlar. AH'nda oluşan amiloid plaklar ve ekstrasellüler yumaklar kompleman aktivasyonu, mikroglialarda reaktif inflamatuvar değişiklikler ve nörotoksik ürünlerin ortaya çıkmasını başlatır. Kompleman aktivasyonu temel nörodejeneratif hasar mekanizmalarındandır (4,5). Bu nörotoksik ürünler serbest oksijen radikalleri, membran atak kompleksleri ve yüksek düzeyde glutamat konsantrasyonudur (69). Progresyonda inflamasyon önemli rol oynadığından non steroid antiinflatuar ilaç (NSAID) kullanımı AH için bir risk azaltıcı faktör olarak düşünülmektedir (70).

AH patogenezi incelendiğinde mikroglialar tarafından üretilen akut faz proteinlerinde artış dikkati çekmektedir (69). Bu akut faz proteinlerinin tetikleyicisi olan IL-6 ekspresyonunun senil plaklar içerisinde arttığı bildirilmiştir. IL-6 özellikle erken plak formasyonu döneminde etkili bir sitokindir. IL-6 AH'nın erken evrelerinde saptanmamıştır. Hastalığın progresyonunda plak etrafındaki immunoreaktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir (4,5). AH'nda akut faz proteinlerinden özellikle antikimotripsin düzeyinde artış gösterilmiştir. Ayrıca TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin Alzheimer hastalarında beyinde seviyeleri artmış olarak gösterilmiştir. AH olan yaşlılarda IL-1 artmış oranlarının amiloid depozitlerinde gösterildiği bildirilmiştir. Periferik kanda ya da BOS'ta sitokin düzeylerinin ölçümü ve takibi ile AH teşhisi, tedavisi ve takibi üzerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda sitokin düzeylerinin incelenerek risk altındaki grubun belirlenmesi çalışmaları sürmektedir (1,69).

AH olgularında CRP'nin yüksek bulunduğu ve ayrıca normal düzeylerde bulunduğu çalışmalar olsa da, CRP'nin en yüksek bulunduğu takip gruplarındaki AH insidansının, en düşük seviyede bulunanlara göre 3 kat fazla olduğu gözlemlendiği bildirilmiştir (14). Bu gözlemler; AH'nda inflamatuvar prosesin varlığı, NSAID ve siklooksijenaz (Cox)-2 inhibitörlerinin uzun süre kullanılmasıyla AH riskinin belirgin olarak azaldığı gözlemleri ile de uyumludur (70). Cox-2 düzeylerinin AH'nda arttığı bildirilmiştir (70). NSAID kullanımı demansta üç rasyonel temele dayanmaktadır: Retrospektif çalışmalarda demans insidansında azalma, AH'nda beyinde ortaya çıkan inflamatuvar olaylar ve plasebo kontrollü bir çalışmada indometasin ile Alzheimer hastalarında kognitif kapasitenin 6 ay süre ile korunduğunun gösterilmesi (70). Tüm NSAID ve demans azaltıcı çalışmaları retrospektif ispatlardır ve ilaç kullanımının riski %50 azalttığı bildirilmiştir (71). Bal-

timore çalışmasında 1681 hastada NSAID kullananlarda AH riskinin daha az olduğu, NSAID kullanım süresinin 2 yıldan daha fazla olduğu kişilerde koruyuculuğun daha fazla olduğu, asetaminofen kullanımı ile AH arasında böyle bir koruyucu ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (70). Bugün için AH tedavisinde NSAID'ların yeri yoktur, endikasyonu olan hastalarda koruyucu etkileri üzerine prospektif çalışmalar sürmektedir (67).

14. Menapoz ve Estrojen Eksikliği

Estrojen eksikliğin ve menopozun, AH'ndaki rolü tartışmalıdır. Bazı yayınlarda estrojen eksikliğin serebral kan akımını, nöronların stimülasyonunu, glial hücrelerin gelişimini ve Apo-E ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (1,5,14). Hem olgu kontrol hem de ko-hort çalışmalarda estrojen kullanımının demans gelişimini azalttığı bildirilmiştir (5,6). Kesitsel bir gözlem çalışması olan ILSA çalışmasında 1991 yaşlı İtalyan kadından %12'si postmenapozal estrojen replasmanı almaktaydı ve HRT alan grupta demans gelişimi daha azdı (72). Kawas ve arkadaşlarının çalışmasında 472 kadın 16 yıl izlendiğinde estrojen kullanımının AH gelişiminde %54 risk azaltımı sağladığı bildirildi (73).

50 Alzheimer hastası kadına 3 ay süre ile prospektif izlemde konjuge estrojen-progesteron verildiğinde klinik nöropsikolojik testler uygulandığında estrojen alanlarda kognitif performans, kliniğin ağırlığı, duygudurum ve serebral perfuzyonda bir fark olmadığı bildirilmiştir (74). Estrojen kullanımının geç ya da erken başlangıçlı AH'nda koruyucu olabileceği konusunda çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar vardır (72,73).

Estrojen ApoE-4 heterozigot insanlarda E4'ün ekspresyonunu inhibe ederek demans başlama yaşını geciktirir. Estrojen replasmanının AH'ndan korumadığı ancak AH başlangıç yaşını geciktirebileceği ileri sürülmüştür (72,73). Bazı ça-

lişmalarda ise estrogen kullanımının demanstan korumadığı saptanmıştır (5, 22). Prospektif çalışmalarında estrogen verilmesinin AH olanlarda tedavi edici rolünün olmadığı bildirilmiştir (74). Bugün için kardiyovasküler risk artışı, meme ve endometriyum kanseri risk artışı nedenleri ile estrogen eksikliği kognitif bir risk faktörü olsa da estrogenlerin demanstaki kullanımı sınırlıdır (72,73,74). Prospektif çalışmalar sürmektedir. Ancak estrogenlerin tüm nöromodülatuar ve Alzheimer önleyici etkilerine rağmen, AH'ndan korunma ya da tedavi amacıyla kullanımı gibi bir endikasyonu yoktur (1,74).

15. Oksidatif Hasar ve Beslenme

Beslenme ve kognitif fonksiyon ilişkisi belirgindir ancak bu alanda prospektif kontrollü çalışma yapmanın zorlukları vardır. Kognitif kapasite ile ilişkili olarak bazı maddelerin subklinik eksikleri önemli rol oynamaktadır. Vitamin E, vitamin C, karoten, vitamin B12, folat gibi maddelerin yetersizlikleri; hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, HT ve tuz fazlalığı, DM gibi klinik durumlar nutrisyon ve kognitif fonksiyon ve AH ilişkisinde önemlidir (75). Yüksek yağlı diyetin AH için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (75).

Vitamin E, selenyum, vitamin C gibi antioksidan içeren gıdaların ya da ilaçların alınması ile AH tedavisinde daha iyi sonuçlar alınması ve hastalıkta oksidatif hasarın önemli rol oynadığının düşünülmesi ile beslenmenin AH'nin engellenmesinde önemli olabileceği şeklinde yayınlar vardır (76). JAMA'da yayınlanan Rotterdam çalışmasında 5395 demansı olmayan 55 yaş üstü kişinin katıldığı bir çalışmada 5 yıllık takipte 197 hastada demans (146'sı Alzheimer) gelişmiş ve beslenme özellikleri incelendiğinde yüksek E vitamini ve C vitamini, beta karoten alan kişilerde diğer faktörler elimine edildiğinde demans gelişim riskinin daha az olduğu görülmüştür (77).

Serbest oksijen radikalleri aracılı oksidatif hasar AH'ndaki temel nörodejeneratif mekanizmalardandır. Tüm beyin özellikle nörofibrilleri yumakların yoğun bir oksidatif stresle karşılaşması AH'nin patogenezinde yer almaktadır (75,76). AH'nda beyinde serbest radikal kaynakları +2 değerlikli demir, aktive mikroglialar, amiloid beta peptisidi, ileri glikozilasyon ürünleri, mitokondrial anormallikler olarak yer almaktadır. Glutamat etkisini NMDA üzerinden yapan ve intrasellüler serbest radikalleri arttıran bir eksitoksindir (1,5,75). Alzheimer hastalarında artmış glutamerjik hipotezde patogenezi açıklamaktadır. Risk faktörü olarak antioksidan vitaminlerin besindeki eksikliği ve serbest oksijen radikali potansiyeli olan metallerin fazlalığı önem taşımaktadır.

AH'nda kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenajik nöronlarda kayıp vardır ve bu patolojinin serbest radikal birikimi, lipid peroksidasyonu ve nöronal hasar ile gerçekleştiği ve oksidatif faktörlerin beslenme başta olmak üzere bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (74). Multiple antioksidan kullanımının AH'nda koruyucu ve tedavi edici rolünün olduğunu savunan yayınlar vardır (77). Selejilin 10mg/gün ve alfa-tokoferol (Vitamin E) 2000 IU/gün gibi antioksidanların verilmesi ile orta ve ileri evre Alzheimer hastalarında hastalık progresyonunun azaldığı, günlük yaşam aktivitelerinde düzelme olduğu ve bakım ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (78). Ancak E vitamini ve demans çalışmalarının meta analizinde E vitamini verilmesinin AH'nda tedavi edici yönünü desteklemediği ortaya çıkmıştır (77). Ginkobiloba ekstraktları gibi antioksidan özellikleri bilinen ilaçlarla da 1 yıllık kullanımda Alzheimer hastalarında kognitif performansta düzelme ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (79). Yine Ginkobiloba Egb761 ekstraktının APP'ye bağlı amyloid plak oluşumunu inhibe ettiği hücre kültürlerinde gösterilince antioksidan etki tekrar önem kazanmıştır (1, 77).

16-Sigara

Sigara içenlerde AH riskinin arttığını, değişmediğini ve azaldığını bildiren çalışmalar vardır (M5-35). Bir meta analizde sigara içenlerde AH riskinin azaldığı bildirilmiştir (4,5). Alzheimer hastalarında sigara içme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (24,25). Sigara içiminin az olmasının nikotinik reseptörlerin aktif kalmasını sağlayarak demans riskini azaltabileceği üstünde durulmuştur (4, 5).

Prospektif olarak yapılan Eurodem çalışmasında ise sigaranın AH için koruyucu olmadığı, sigara içenlerde daha fazla AH geliştiği bildirilmiştir (38). Kanada sağlık çalışmasında ve Rotterdam çalışmalarında sigara AH için risk faktörü olarak bildirilmiştir (60). Sigaranın Apo-E4 ekspresyonunu azalttığı ve bu sayede Alzheimer riskini azalttığını bildiren yayınlar vardır (4,5). Deneysel çalışmalarda nikotinin kognitif fonksiyonları artırabildiği gösterilmiştir (4,5,17). Tedavide kullanılan galantaminin nikotik reseptör modülasyonu yapması bu patogenezi desteklemektedir.

17- Stroke

İskemik strok sonrası demans yaşlılarda strokların %20-30'undan sonra gelişebilir ve bunların 1/3'ünden AH sorumludur (4,5). VD ve AH ayrımı önemlidir. Strok geçirmeden önce hastaların yaklaşık 1/6'sında prestrok demans varlığı tespit edildiği ve demans ve stroke ilişkisinin önemli olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır (38,60,62). Stroke öncesi demans varlığı ya da stroke sonrası demans gelişimi mortalite ve morbiditeyi belirgin arttırmaktadır (2, 87). Stroke hastalarında yaş, HT, stroke derecesi ve stroke öncesi AH varlığı veya stroke sonrası demans gelişimi prognozu belirleyen faktörlerdir. Stroke öncesi demansın stroke hastalarında sık olmasına; demanslı ve Alzheimerli hastaların tedaviye uyumlarının ve stroke risk faktörlerinin elimine edilmesinin zorlukları ve hekimlerin Alzheimer hastalarının stroke için değerlendirmelerindeki

ihmallерinin sebep olabileceği öne sürülmüştür. Alzheimerli hastalarda da vasküler risk faktörleri vardır ve stroke önlenmesi için primer ve sekonder koruma önlemleri alınmalıdır (80). Hachinski iskemik skorlaması her iki demans tipini her hastada ayırtedemeyebilir (81). Hastada serebrovasküler olay öyküsünün olması tek başına vasküler demans tanısını koydurmaz, hastada Alzheimer demansı da olabilir. Stroke varlığı AH içinde önemli bir risk faktörüdür.

18-Diyabetes Mellitus (DM)

DM en sık görülen vasküler hastalıklardandır. DM'un AH için bir risk oluşturmadığını ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi, düşük bir risk oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. (82,83). Örneğin DM'da AH için risk 1.6 iken (bazı çalışmalarda 1.9), vasküler tip demans riski 3.6'dır. Tip 1 DM'da AH riski, tip 2 DM'den daha fazla bulunmuştur. Son dönemde yapılmış birçok prospektif çalışmada ve kesitsel çalışmada DM varlığının AH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (90, 134). Rotterdam çalışmasında ve Mayo Clinic ko-hortunda DM varlığı, AH için risk faktörü olarak gösterilmiştir (1,82). Özellikle insülin kullanan hastaların aynı çalışmalarda daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. DM metabolik sendromun bir parçası olarak bulunuyorsa, AH için daha fazla risk oluşturduğu şeklinde yayınlar vardır (1,4,5,81).

19-Diğer Risk Faktörleri

Annenin doğum esnasındaki yaşı, babalık yaşı, çocuk sayısı, doğduğu mevsim gibi faktörler bazı az sayıdaki olguyu içerisine alan çalışmalarda risk faktörü olabileceği ileri sürülmüşse de, fazla olguyu içeren çalışmalarda bu faktörlerin kanıtlanmış risk faktörleri olmayacağı ortaya konmuştur (22,98). Eurodem çalışma grubunun sonuçlarına göre hem erken hem de geç anne yaşı AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (18). Anne ve baba yaşı ile ilgili farklı sonuçlar vardır (5, 7, 16).

ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİ



Alzheimer hastalığı tedavisinde beş temel noktadan bahsedilebilir. Kolinesteraz inhibitörleri, nöroprotektif yöntemler, farmakolojik olmayan tedaviler, psikofarmakolojik ajanlar, genel sağlığı korumaya yönelik aktiviteler ve klinisyen ile hasta yakınları veya bakıcılar arasındaki işbirliği. Alzheimer hastalığının patogenez ve patofiziolojisi tam olarak aydınlatılmadığından, bugün için yeterli ve tam önleyici bir tedavisi bulunmamaktadır (11, 21, 23). Tedavi kognitif kapasiteye, hastalık seyri sırasında gelişen psikiyatrik rahatsızlıklara, hasta ve bakıcı eğitimine, yaşam kalitesinin korunmasına ve arttırılmasına yönelik olmalıdır. Hasta, hasta sahibi ve hekim arasında hastalığın prognozunun 2-10 yıl olabileceği, tedavilerin yetersiz kalabileceği ama belirgin faydaları olacağı, hastanın takibi, bakımı ve rehabilitasyonunda güçlüklerin çıkabileceği ilk vizitten itibaren konuşulmalıdır (4,5,6).

Alzheimer hastalığının küratif bir tedavi protokolü yoktur. Temel sorun kolinerjik sistemdeki azalma ve glutamat toksisite artışı sonucunda

nöron kaybı oluşmasıdır. Kolinerjik etkinliğin arttırılması (kolinesteraz inhibitörleri ile) ve glutamat toksisitesinin azaltılması (Memantine) hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın ilerlemesinde düzelme sağlarken, nöron kaybı geri dönüştürülemez (17, 18). Hastanın kognitif kapasitesinde bir değişiklik olmaması ya da azalma olması tedavi başarısızlığı anlamına gelmez. Bu sebeple ilaçlara düzenli olarak devam edilmelidir. İleri evre demansta tedavi tartışmalıdır ancak yaşam kalitesi, bakıcı memnuniyeti, hekim memnuniyeti ölçeklerinde düzelme sağladığı için ilaçlara devam edilmektedir (23). Her üç kolinesteraz inhibitörü ile ve Memantine ile davranış semptomlarının azaltılmasında etkin olduklarına dair çalışmalar vardır (17,18,84,85,86). Alzheimer ve depresyon birlikteliği açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir.

Hastanın ilaç uyumu mutlaka yakını ya da bakıcısı ile birlikte takip edilmelidir. İlaçların tolerabiliteleri ve pozolojileri mümkün olduğunca kolaylaştırılmalıdır. Hastanın kullandığı diğer ilaçlar ve muhtemel ilaç etkileşimleri açısından yaşlı mutlaka detaylı değerlendirilmelidir. Hastanın ilaçları maliyeti, tedavinin sürekliliği ve 1-2 haftada bir kutu kullanma gerekliliği sebebiyle mutlaka ilaç raporuyla verilmelidir. Hastanın 1. derece yakınlarına profilaksi tedavisi verilmektedir.

Fiziksel ve mental aktiviteyi yerinde tutma, hastanın diğer sistemik hastalıklarının uygun tedavisi, uygun beslenmenin sağlanması, merkezi sinir sistemini olumsuz etkileyen ilaçlardan kaçınılması, geri dönüşlü demans sebeplerinin incelenmesi, enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, subdural hematoma, ağrı, epilepsi, uyku bozukluğu gibi araya giren hastalıkların tedavisi Alzheimer hastalığı tedavisinde önemli yer tutar (87). Hasta ve yakınları ile tedavi sınırlarının gö-

rüşülmesi, tedavi hedeflerinin saptanması ve karşılıklı bilgi alışverişinin sağlanması mutlaka gereklidir. Semptomatik tedavi özellikle ajitasyon, depresyon, agresyon, letarji, stupor durumlarında yararlı olmaktadır. İnkontinans (tolretodine) ve halüsinasyon (antipsikotikler) tedavisi sıklıkla gerekmektedir (17,18,23).

Fonksiyonel değerlendirme içinde stres ve karışık durumlardan hastanın uzak tutulması, evde güvenli ve takipli yaşam, hastaya hafıza kaybının derecesine göre refakat, bakıcı desteği, fizyolojik ihtiyaçları için yardım ve bakım, genel hijyenin sağlanmasına yardım, hasta ve yakınlarının eğitimi, hastalık ve hastalık prognozu hakkında aile ve hastanın bilgilendirilmesi, yeni çıkan ve çıkmakta olan tedavilerin hasta ve yakınları ile görüşülmesi, sosyal aktivitenin ve günlük yaşama katılımın desteklenmesi, gerektiğinde ileri evrelerde sürekli gözetim, kısıtlı yaşam yer almaktadır (4,5,87) Vesayet, vekalet gibi hukuki konuların hasta ve hasta yakını ile konuşulması da Alzheimer hastalığında önemlidir. Tedavinin sosyal boyutunda ise toplum yaşlanmasına bakış açısının geliştirilmesi, geriatri kliniklerinin ve yaşlılıkla ilgili kurumların (yetişkin kreşi, gündüz geriatri hastanesi, yardımcı yaşam kurumları, evde bakım, bakım evi) sayısının artırılması hedeflenmelidir.

1-KOGNİTİF BOZUKLUĞA YÖNELİK TEDAVİLER

Unutkanlığa yönelik tedaviler oldukça çeşitlidir (4,5,7,17,18). Günümüzde kullanılan tedaviler şunlardır:

A-Kolinerjik etkili ilaçlar: Asetil kolin esteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Tacrine)

B-Glutamat toksisite azaltan ilaçlar: Memantine

C-Metabolik ve vasküler etkili ilaçlar

i-Antioksidanlar (Vitamin E ve C, ginkgoba ekstreleri, ginseng ekstreleri, pentoksifilin, idebenon, selenyum...)

ii-Nootropikler (pirasetam, oxaracetam, aniracetam, etiracetam, pramiracetam)

C-Büyüme faktörleri: Sinir hücresi büyüme faktörü

D-Amyloid oluşumunu etkileyen ilaçlar: Amyloid beta peptid aşısı, sekretaz inhibitörleri (henüz yok)

E-Olası ilaçlar: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (nsai), östrojen, statinler

F-Davranış semptomlarına yönelik ilaçlar: Nöroleptikler, Antipsikotikler (risperidone, olanzapin, quetiapine, klozapin), Benzodiazepinler (diazepam, oxazepam, klonozepam, lorazepam), Antikonvulzanlar (karbamazepine, valproik asit), Antidepresanlar (serotonin geri alım inhibitörleri- sertraline, sitalopram ve trisiklik antidepresanlar)

2-KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ VE MEMANTİNE

Alzheimer hastalığında özellikle serebral korteks ve beyin sapında kolinerjik sistemle ilgili nöronal iletim yetersizliği, hastalığın patogenezi ve tedavi hedeflerini belirlemektedir. Kolinerjik sistem işlevlerinin artırılması önemli düzeltilmeler sağlamaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri, asetilkolinin intrasınaptik yıkımını geciktirmekte ve etkisini uzatmaktadır. Kolinesteraz inhibitörlerinin etkinliği sağlam kolinerjik nöronların varlığına bağlıdır; bu sebeple tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır ve tedavi aralıksız sürdürülmelidir (17,18).

Donepezil, rivastigmin ve galantamine ülkemizde kullanımdadır. Üç ilacın benzer etkilerine

rağmen yan etkileri ve pozolojileri tercihi etkilemektedir (17,23,87). Ancak kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili klinisyenlerin gördüğü ya da değerlendirdiği ilaç etkinliğinin standardize edilememesi, ilaç etkilerinin ne kadar süreceği, kombinasyon tedavisinin etkili olup olmayacağı gibi konularda sorular cevaplanmamıştır. Bu ilaçların verildikleri hastalarda belirli sürede de olsa hastalık seyrinde kötüleşme olmamasının da bir tedavi başarısı olacağı düşünülmelidir.

Donepezil reversible spesifik asetilkolinesteraz inhibitörüdür (88,89). Kognitif fonksiyonlarda %50-70 düzelme olduğu gösterilmiştir. Günde 5 mg dozda başlanır ve daha sonra 2-4 hafta içinde hasta tolere ediyorsa tedavi dozu olan 10 mg gece yatarken tek doza geçilir. Ülkemizde halen 5 mg-10 mg formu vardır. 20 mg gün dozda verilebileceğini bildiren yayınlar da vardır. Donepezil ile 20 haftalık 5 ve 10 mg/gün verilerek yapılan çalışmalarda plaseboya göre kognitif fonksiyonları önemli derecede etkilediği ve 10 mg/gün dozunun daha etkili olduğu gösterilmiştir. Donepezilin yararları 3.ayda belirginleşmekte ve 18 ay-24 ay sürmektedir. Oral biyoyararlanımı %100 ve yarılanma ömrü 60 saattir. Hafif ve orta evre Alzheimer hastalığında tercih edilirken, ileri evre demansta da limbik sisteme olan etkileri ile davranış bozuklukları üzerine olumlu etkileri vardır. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, uykusuzluk, kramplar, yorgunluk hissi, kabus görme, ishal vardır.

Rivastigmine tartarat, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazı birlikte inhibe eder (17,18). Beyindeki kolinesteraz aktivitesi %20 butiril ve %80 asetilkolinesteraz ile gerçekleşir. Butirilkolinesteraz glial gücrelerde, asetilkolinesteraz ise nöronlarda bulunmaktadır. Alzheimer hastalığında asetilkolinesteraz bazı beyin bölgelerinde azalırken, butirilkolinesteraz seviyeleri artar ve butirilkolinesteraz bazı nöronları etkisi altına alır ve kolinerjik yolların regülasyonu bozulur. Buti-

rilkolinesteraz artışı ile amyloid plakların oluşumu ve Alzheimer hastalığı riski artışı arasında korelasyon vardır. Kognitif kapasiteye etkisi genel olarak %30-50 düzelme yönündedir. İlacın 1.5, 3, 4.5, 6 mg gibi 4 farklı formu vardır, iki dozda verilir. Günde iki doz 1.5 mg olarak başlanır ve aylık takiplerle hastaya etkili doz bulunana kadar titrasyonu yapılır ve sıklıkla günde 2 doz 4.5 mg gibi bir idame dozu gerektirir. İlacın en önemli dezavantajı günde iki doz kullanımı ve titrasyon gerektirmesidir (2,3). İştahsızlık, halüsinasyonlar, huzursuzluk, disinhibisyon, öfori, gece problemleri gibi davranış bozukluklarına diğer kolinesterazlar gibi olumlu etkisi vardır. Doz arttıkça yan etkilerde artar. Pseudoirreversible kolinesteraz inhibisyonu yapar. REM uykusunun yoğunluğunu artırarak olumlu etkiler yapabilir. Gastrointestinal yan etkilerinin donepezile göre daha fazla olduğunu ya da aynı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Davranış bozukluklarında ve Parkinson hastalığına bağlı demansta etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (17,18,23). Donepezil'le orta ileri evre Alzheimer hastalarında yapılan çalışmada donepezile göre etkinlikte fark yokken, bu evrelerde daha belirleyici olan günlük yaşam aktiveterleri, global detoriasyon skalası, 75 yaş altında Nöropsikiyatrik envanteri, vasküler risk faktörü olanlar, vahşi tip butrylkolinesteraz genetiği taşıyanlar, kadınlar, Parkinson ve lewy demansı gibi gruplarda rivastigmine daha avantajlıdır. Gastrointestinal yan etkiler özellikle titrasyon döneminde Rivastigmine'de daha fazladır (90).

Galantamin günde iki doz verilen ve faydaları gösterilmiş geri dönüşlü bir asetikolin esteraz inhibitörüdür (17). Nikotinik reseptörleri de düzenler. Butirilkolinesterazı da kısmen inhibe eder. Başlangıç dozu günde iki kez 4 mg'dır. Ortalama günlük doz 8-16-24 mg olarak kullanılmaktadır. Etkinlik açısından sonuçları Donepezil ve Rivastigmine ile benzerdir. Galantamin'in vasküler demanstaki etkinliğine yönelik çalış-

malar olumludur ve bu alanda kullanım endikasyonu vardır (18,23). Hafif kognitif bozuklukta plaseboya etkinliği gösterilememiştir. Yan etkiler açısından Rivastigmine'e benzemektedir.

Asetilkolin (Ach) beyinin bellek ile ilgili bölgelerinde önemli bir nörotransmitterdir. Alzheimer hastalığında Ach azalması bellek bozukluğu ile koreledir. Kolinergik fonksiyonda düzelme sağlayan ajanlar kognitif fonksiyonlarda stabilizasyon veya düzelme sağlayabilirler. Ancak bu tedaviler hastalığın fizyopatolojik ilerlemesini durdurmaz. Bu amaçla kullanılan temel ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir.

Kolinesteraz inhibitörleri erken ve orta evre Alzheimer hastalığı tedavisinde ruhsatlandırılmıştır ve şu anda Alzheimer hastalığı tedavisinde standart ilaçlardır. Dört tane kolinesteraz in-

hibitörü kullanıma girmiştir; Tacrine, Donepezil, Rivastigmine ve Galantamin. Bunlardan Tacrine'in %40'a varan oranlarda hepatotoksik etkisi nedeniyle kullanımı tama yakın bırakılmıştır. İkinci kuşak olarak nitelendirilen diğer kolinesteraz inhibitörlerinin toksik etkileri çok daha düşük oranlardadır.

Sıklıkla kullanılan üç kolinesteraz inhibitörünün farmakolojik özellikleri Tablo-8'de gösterilmiştir. Her üç ilaç için de dikkat edilmesi gereken nokta yan etkilerden korunmak için ilacın başlangıçta düşük dozlarda başlanıp, ideal doza haftalar içinde çıkarılmasıdır. İlaçların efektif dozları, Donepezil için 10 mg, Rivastigmine için 6 ila 12 mg, Galantamine için 16 il 24 mg'dır. Donepezil günde tek doz olarak kullanılırken, Rivastigmine ve Galantamine günde iki doz olarak kullanılırlar.

Tablo-8: Demansta Kullanılan FDA Onaylı İlaçlar ve Bazı Özellikleri

Özellik	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
Maksimum serum konsantrasyonuna kadar geçen süre (s)	3-5	1.5-2	0.5-1	3-7
Emilimde yemeklerle etkileşim	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Serum yarı ömür (s)	70-80	2	5-7	60-80
Proteine bağlanma (%)	96	40	0-20	60-80
CP450 ile etkileşim	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Doz (başlangıç)	1x5 mg	2x1.5mg	2x4 mg	1x5 mg
Doz (maksimum)	1x10 mg	2x6 mg	2x12 mg	2x10 mg
Asetilkolinesteraz inhibisyonu	Evet	Evet	Evet	Hayır
Butirilkinesteraz inhibisyonu	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Nikotinik reseptör inhibisyonu	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
NMDA antagonizması	Hayır	Hayır	Hayır	Evet

Kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili bildirilen en sık yan etkiler bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, insomni, kas krampları, bradikardi, senkop ve yorgunluktur. Genel olarak yan etkiler hafiftir ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Kullanımda olan üç ilaca ayrı ayrı bakıldığında benzer yan etki profiline sahip oldukları görülmekle birlikte, Rivastigmine'in gastrointestinal yan etkilerinin biraz daha sık olduğu söylenebilir. Ancak her üç ilaçta da ilacın düşük dozda başlanması, dozun yavaş yavaş artırılması ve ilacın yemekler ile birlikte alınması yan etkileri azaltmaktadır. Bradikardi ve kalp bloğu kolinesteraz inhibitörleri tedavilerinde çok nadir gözlenen yan etkiler olmasına rağmen bu konuda tedbirli olunmalı, negatif kronotropik ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Bu konuda Rivastigmin en güvenilir ajan olarak görülmektedir. Her üç ilaçta da ilaç etkileşimleri oldukça azdır. Rivastigminin P450 ile ilişkisinin olmaması bir avantaj gibi gözükse de donepezilin de bu sistem üzerinden bir ilaç etkileşimi henüz tarif edilmemiştir. Bazı ilaçlar Galantaminin biyoyararlanımını etkileyebilmektedir.

Kolinesteraz inhibitörlerinin ne kadar süre kullanılacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmaların çoğunda ilaç altı ay süreyle kullanılmasına rağmen, uzun süreli kullanımlarda da ilaçların etkin olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (2,5,6,23). Buna göre ilacın iki-üç sene gibi sürelerle kullanılmasının yararlı olacağını savunan görüşler de bulunmaktadır(90)

Kolinesteraz inhibitörlerinden birine yanıt vermeyen hastanın diğer bir kolinesteraz inhibitöründen yarar görebileceğine dair yeterli veri yoktur. Switch Donepezile kullanımlarda tedavi cevabı yoksa ya da azalma varsa Rivastigmine'e geçilmesi bazı yazarlarca önerilmektedir. Bir ilaçtan diğerine ancak alerjik bir reaksiyonun varlığı veya baş edilemeyen bir yan etki görülmesi durumlarında geçilebilir. Ayrıca bu ilaçların kombine kullanılması ile ilgili de veri yoktur ve öneril-

memektedir. Ancak her üç ilaç da E vitamini ve Memantine ile kombine olarak kullanılabilir.

Memantine, Alzheimer hastalığı patogenezindeki artmış glutamat toksisitesini azaltan, hücre içine kalsiyum girişini düzenleyen bir ilaçtır (85,86). Orta ve ileri evre Alzheimer hastalığında endikasyonunda kullanılmaktadır. Tek başına ya da kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaktadır. Kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığında kullanımında göreceli kontraindikasyonlar vardır. Yan etkileri arasında halüsinasyon plaseboya göre daha fazladır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından Alzheimer hastalığı tedavisi için onay verilen son ajan olan Memantine, glutamaterjik eksitotoksisteyi önleyerek özellikle hippokampal nöronlar üzerinde nöroprotektif etkisiyle Alzheimer hastalığında semptomatik düzelme sağlayabilir. Beyindeki ana nörotransmitter olan glutamatın tüm beyin nöronların %70'inde reseptörü bulunur ve memantin bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistidir. Glutamaterjik iletimdeki değişiklik bellek ve öğrenme için belirlenmiş en iyi modeldir. Aşırı aktivasyonu nöronal hücre ölümüne (eksitotoksiste) neden olur ki buna Alzheimer hastalığında biriken amiloid-O'nun glutamat alımını azaltarak, salınımını attırarak ve glutamat reseptör aktivitelerini etkileyerek neden olduğu düşünülmektedir.

Memantine orta düzeyde afiniteye sahip, kompetitif olmayan bir antagonisttir; inhibisyon derecesi nöronun aktivasyon düzeyine bağlıdır; Alzheimer hastalığı gibi NMDA reseptörlerinin aşırı aktive olduğu durumlarda kognitif fonksiyonlarda düzelme sağlanır. Hayvan modellerinde terapötik dozlarda nöroprotektif etkiler oluşturur. Memantine nöronal disfonksiyona yol açabilecek patolojik düzeyde yükselmiş tonik glutamat düzeylerinin etkilerini bloke eder. Ancak, öğrenme ve bellek için gereken reseptör yoluyla fizyolojik aktivasyonu korur.

Plasebo kontrollü çalışmalarda bir çok demans ölçüm parametrelerinde Memantine plaseboya göre etkili bulunmuştur(85,86). Ayrıca hiçbir yan etki plasebodan daha fazla değildir (85). Günlük 5 mg dozunda başlanır ve doz kademeli olarak artırılarak günde 2 kez 10 mg dozuna çıkarılır (Tablo-2). İnsanda metabolizması çok azdır. Yaklaşık olarak %100 oral biyoyararlanımı vardır ve emilimi besinlerden etkilenmez. Karaciğer ve böbrekte düşük konsantrasyonlara ulaşır. Beyne hızla dağılır. Uygulama sonrası 30 dakika içinde kan-beyin bariyerini geçer. Başlıca böbrekler yoluyla elimine olur (%75-90).

3-DİĞER İLAÇLAR

Antioksidanlar amyloid beta proteinine karşı serbest radikal oluşumunu azaltır. Serbest radikal birikimi ve lipid peroksidasyonu ile nöron hasarı gerçekleşir. Antioksidan ilaçlar amyloid proteinin toksisitesini azaltır. Serbest radikal antagonistleri (propentofilin, pentoksifilin, ginkgobiloba ekstraktları), l-carnitine (mitokondrilerde uzun zincirli yağ asitlerinin birikimini azaltır), vitamin E ve vitamin C bu amaçla kullanılabilir (2,4,5,11,21,22,23). Vitamin E'nin Alzheimer hastalığı progresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Vitamin E ve C'nin vasküler demansta etkileri daha belirgindir. Vitamin E kullananlarda bakımevine yatışta anlamlı gecikme ve günlük yaşam aktiviteleri kayıplarında azalma olduğu yayınlanmıştır (4,5).

2001 yılı verilerine göre 48 değişik ajanın Alzheimer hastalığında kognitif kaybı engellemede etkinliğini araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan kolinesteraz inhibitörleri, Memantine, E vitamini ve kısmen ginkgo bilobalar dışındakilerin etkinlikleri konusunda yeterli verilere ulaşılamamıştır (17,18,23) Üzerinde en çok çalışılan ilaç gruplarının başında da bitkisel tedaviler gelmektedir. Günümüzde bilimsel veri desteği olmasa da birçok kişi Alzheimer hastalığından korunmak amacıyla bitkisel ürünleri kul-

lanmaktadır. Bitkisel ürünlerden 'ginkgo biloba'yı diğerlerinden ayırmak gerekmektedir. Zira ginkgo bilobanın plaseboya oranla Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlar üzerine etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (23). Ancak yapılan tüm çalışmalarda benzer pozitif etki saptanamamıştır. Alzheimer hastalığından korunmak için ginkgo bilobaların primer korunmada kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (11,18,23). Ancak yeterli kanıtlar yoktur.

Ginkgo biloba ekstraktlarının Alzheimer hastalığında 120 mg/gün verilmeleri ile kognitif düzelme olduğu gösterilmiştir. 120-160 mg/gün kullanan hastalarda Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği (ADAS-cog) skorunun hastaların %30'unda 4 veya daha yüksek puan, %60'ında 2-3 puan değiştiği görülmüştür. 240 mg/gün dozunda 6 haftalık kullanım ile global kognitif kapasitede plaseboya göre az miktarda düzelme sağlanmıştır. Kognitif fonksiyonları düzenleyici ve profilaktik etkilerinin olduğu bildirilmesine rağmen kolinesteraz inhibitörlerine göre etkileri ve çalışmaları kısıtlıdır (91). Alzheimer hastalığında faydalarının sınırlı olduğunu bildiren yayınlar da vardır (11,17,23). Vasküler demans ve Alzheimer birlikteliğinde etkileri daha belirgindir. Ancak genel olarak çalışmalarına bakıldığında A sınıfı kanıtları yoktur. Etki mekanizmaları kolinerjik ve serotonerjik sisteme etki, antioksidan etkiler, platelet agregasyonunun inhibisyonu, serebral hücrelerin glukoz kullanımının artması ile olabileceği şeklinde yayınlar vardır. Özellikle kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Alzheimer hastalığında tek başına kullanımları uygun değildir.

Östrojenin Alzheimer hastalığından koruyucu etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Östrojen tedavisi ile demans gelişme riskinin %50'lere kadar azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Östrojen sinir büyüme faktörünü

arttırır, amyloid metabolizmasında rolü vardır, antioksidan etkisi vardır. Östrojenin beta amyloid peptid birikimini azaltabileceği invitro gösterilmiştir. Halen östrojenin Alzheimer hastalığını önleyici etkilerini inceleyen uzun süreli çalışmalar sürmektedir. Ancak 2002'de yayımlanan WHI çalışması sonucunda östrojenlerin kardiyovasküler riskleri ve mortaliteyi meme kanserinin yanı sıra arttırdığının ortaya çıkması ile postmenopozal ilk 2 -4 yıl dışında bu ilaçların kullanımı sınırlanmıştır (73).

Alzheimer hastalığında beyin monoaminoksidaz-B aktivesinde (özellikle hipokampusta) belirgin artış vardır. Selegilin gibi MAO-B inhibitörlerinin Alzheimer tedavisinde kullanılabilceği belirtilmektedir. Yan etkiler ve etkinlik çalışmalarının kısıtlı olması sebebi ile kullanılmaktadır (78).

Son yıllarda hiperlipidemi için statin kullanan hastalarda, ilaç kullanmayanlara ve normolipidemik kişilere göre demans riskinin daha az olduğunu bildiren yayınlar vardır. Yapılan bir çalışmada Simvastatin kullananlarda Alzheimer hastalığı sıklığında değişiklik olmazken, Provas-tatin ve Lovastatin kullananlarda demans riskinde bir azalma olduğu gösterilmiştir (84,92). Statinlerin demanstaki koruyucu ve tedavi edici yönleri konusunda prospektif çalışmalar sürmektedir ancak kanıtlar henüz yetersizdir.

Sinir büyüme faktörünün (ngf) intratekal ve nasal sprey formları vardır (4,84). Kullanımı zor, pahalı ve etkileri tartışmalıdır. Beyinde kolinerjik sistemi aktive eder. İdebenon ve Propentofilin gibi ilaçlar ngf'yi stimule ederek kognitif kapasitede düzelleme sağlayabilir. Ancak çalışmalar kısıtlıdır. Heyecan verici fikirlerden birisi de tedavide nöronal büyüme faktörlerinin (NGF) kullanılmasıdır. NGF ile transfekte edilmiş fibroblastların hastaların beyin dokusuna transplante edilmesi temeline dayalı büyüme faktörü gen tedavileri üzerine halen çalışmalar sürmektedir

(21,22). Eğer bu tedavi yönteminde başarı sağlanırsa, diğer tüm tedavi yöntemlerinde hedef olan hastalığın engellenmesi veya ilerlemesinin durdurulmasının yanında, bu tedaviyle hastalığın geriye döndürülmesi de mümkün olabilecektir (21, 23).

Amyloid proteinine bağlı hasarın inflamasyon aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Nörodejenerasyona yol açan inflamatuvar mekanizmalar kompleman aktivasyonu, mitokondri aktivasyonu, sitokin reaksiyonları şeklindedir. Nörotik plaklar beta amyloiddan ve bir çok inflamasyon ürününden oluşmaktadır. Bu inflamatuvar mediatörler amyloid plağı çözünmez ve kompakt bir hale getirirler. Crp ve antikomtripsin gibi akut faz reaktanları Alzheimer hastalarında yüksek bulunmuştur. Antikomtripsin amyloid proteinin en önemli bileşenidir. Steroid ya da Nonsteroid dışı antiinflamatuvar ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığının daha az görüldüğü gösterilmiştir (93,94). Indometasin bu amaçla önceki yıllarda sıklıkla demans tedavisinde kullanılmıştır, ancak belirgin yan etkileri nedeni ile kullanımı azalmıştır. Siklooksigenaz (cox) enzimi korteks ve hipokampusta postsinaptik sinyallerin oluşumunda etkilidir. Ayrıca indirek olarak glutamat geri alımını arttırır ve nöronal hasara yol açar. Cox-2 enzimi ekspresyonunun Alzheimer hastalarının beyinlerinde arttığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı önlenmesi ve tedavisinde selektif cox inhibitörlerinin kullanılabilceği ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Nörotik plaklar amyloid proteinlerinden oluşur. Öncül madde olan amyloid prekürsör proteinlerinden, sekretaz enzimleri aracılığı ile amyloid protein oluşur. Beta ve gamma sekretazların amiloid beta ve gama birikimi ve yıkımı ile ilgili aktiviteyi azalttığı bilinmektedir Amiloid-O'nın, hücre zarının lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasarı, inflamasyon, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu, glutaminerjik eksitotoksititeyi arttırması gibi sekonder mekanizmalarla nörotok-

sık etki yaptığı düşünülmektedir. Dolayısıyla nöroprotektif tedavideki temel amaç amiloid-O birikmesini engelleyecek tedavi yaklaşımlarıdır, ancak bu konuda henüz etkin bir ajan bulunmamıştır. Son yıllarda sekretaz inhibitörlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar sürmektedir (23, 84). Ayrıca Apolipoprotein E2 analogu maddelerin geliştirilmesi ile oluşacak ilaçlar gelecekte tedavide kullanılabilir. A β ₄₂ proteinine karşı geliştirilen antikörler aracılığı ile oluşturulan Alzheimer aşısının ensefalit yapması sebebi ile aşı çalışmalarına 2001 yılında ara verilmiştir, sonrasında ise yeni çalışmalar başlanmıştır (23, 93, 94). Ancak giderek daha sık görülen bir sağlık sorunu haline gelen demansın önlenmesine yönelik aşı çalışmalarının sürmesi beklenmektedir. İnsülin-yıkım enzimlerinin amiloid-O metabolizmasında rolü olabileceği gösterildikten sonra, bu enzimin analoglarının da tedavide kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır (23). Ayrıca amiloid- β 'nin üretimi ve yıkımını hedef alan tedavilerin yanında proteinin birikimini engelleyen tedavi yöntemleri de Alzheimer hastalığı tedavisinin temel hedeflerinden birisidir (23).

Son yayınlarda yüksek homosistein düzeyleri Alzheimer hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (17,18,23). Sitotoksik sülfür içeren homosisteinin DNA zincir kırıkları oluşturarak nörotoksik etki yaptığı düşünülmektedir ve vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folik asit kullanımının homosistein düzeyini düşürerek Alzheimer hastalığında etkili olabilecekleri fikri ortaya atılmıştır.

4-NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLAR VE DAVRANIŞ BOZUKLUKLARININ TEDAVİSİ

Alzheimer hastalığı sürecinde sıklıkla karşılaşılan davranışsal semptomların tedavisinde ilaç kullanımının yanında farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden de söz etmek gerekmektedir. Pratik ve etkili olmaları nedeniyle ilk olarak farmakolojik olmayan yöntemlerin denenmesi

önerilmektedir (23,87,95). Özellikle bakım evlerinde kalan hastalara yönelik olmak üzere bir çok yöntemin etkinliği denenmiştir. Bu yöntemlere, müzik dinletilmesi, hasta yakınlarının video kayıtlarının seyrettirilmesi, bakıcının ses kaydının dinletilmesi, yürüme ve ışık egzersizleri, duyuusal stimülasyon ve gevşeme egzersizleri örnek olarak verilebilir.

Alzheimer hastalığındaki davranışsal semptomlarda ilaçların etkinliğine yönelik çok az kontrollü çalışma mevcuttur. Eldeki verilerin çoğu demans dışı kullanımdan elde edilen sonuçlar ya da küçük çaptaki çalışmaların sonucudur.

Demans seyrinde görülen psikoz ve ajitasyonda atipik antipsikotikler tercih edilir. Risperidon ve Olanzapin'in Alzheimer hastalığında görülen psikoz ve ajitasyonu azalttığını gösteren çift kör plasebo kontrollü çalışmalar vardır (96,97). Ancak etkinlikleri sınırlıdır ve inme riskini arttırdıklarına dair yayınlar kullanımında soru işaretleri oluşturmaktadır (98). Haloperidol için de pozitif sonuçlar mevcuttur, ancak ekstrapiramidal yan etkilerinin çokluğu nedeniyle güvencele kullanılamamaktadır [31].

Alzheimer hastalığında görülen depresyon tedavisinde hem selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), hem de trisiklik antidepresanlar etkili görülmektedir. Ancak yaşlı hastalarda trisiklik antidepresanların antikolinergik yan etkilerinden korkulduğu için SSRI'lar tercih edilmektedir (4,5,18,23).

Demansta gözlenen davranış bozuklukları muhtemelen limbik sistemdeki kolinerjik yetmezliğe bağlıdır. Bu nedenle temel olarak kognitif yetmezlik için kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin demansta davranış semptomları üzerine de etkili olabilecekleri düşünülebilir. Her üç kolinesteraz inhibitörü ilacında demans davranışsal semptomları üzerinde etkinliğini gösteren çalışmalar vardır. Bunun yanında, Rivastigmin'in asetilkolinesteraz yanında limbik

sistemde kritik role sahip olan butirilkolinesteraz enzimini de inhibe etmesinden dolayı davranışsal semptomlarda diğer kolinesteraz inhibitörlerine göre daha etkin olduğu söylenebilir. Özellikle halüsinasyon, sanrı gibi psikotik semptomlarda Rivastigmin etkilidir. Ayrıca Rivastigmin demans hastasında yeni psikotrop ilaç ihtiyacında azalma sağlama özelliğine sahiptir. Kolinesteraz inhibitörleri ile atipik antipsikotikler güvenle kombine edilebilirler, ancak Donepezil'in antipsikotik kombinasyonlarında ekstrapramidal yan etki görüldüğüne dair birkaç rapor olmasından dolayı bu kombinasyonlarda Donepezil kullanırken dikkatli olunması önerilmektedir (23). Alzheimer hastalığı tedavisinde ruhsatlı son ilaç olan Memantine'in özellikle davranışsal semptomlar üzerine etkinliğine yönelik çalışmalar sürmektedir. Genel olarak Memantine ile yapılan etkinlik çalışmalarında davranış semptomlarının da belirgin etkinlik gözlenmemiştir (85,86)

5-DEMANS HASTASINDA SAĞLIĞIN KORUNMASI VE GENEL TIBBİ TEDAVİLER

Alzheimer hastalığının ileri dönemlerinde ölüme neden olabilecek sepsis, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları, beslenme problemleri, baskı yaraları, kırıklar gibi ikincil problemler gelişebilir. Bu problemlerin etkili bir şekilde tedavisi büyük önem arz etmektedir. Aslında bütün bu problemlerin esas etkili tedavisi önlemedir. Erken evrelerde egzersiz önerileri, hipertansiyon ve diğer sağlık problemlerinin kontrolü, düzenli grip ve pnömokok aşılması, ağız bakımı, gözlük ve işitme cihazı kullanımı gibi genel sağlık önerilerinin yanında, ileri evrelerde beslenme ve cilt bakımı gibi konularda rehberlik verilmesi bu tür ikincil komplikasyonların gelişmesini en aza indirecektir

6-HASTA YAKINLARI İLE İŞBİRLİĞİ

Bir Alzheimer hastasının tedavisinde doktor ile bakıcı arasındaki iş birliği çok önemlidir.

Doktor hastanın tedavisini her ne kadar optimal şekilde ayarlasa da, o tedaviyi uygulayacak olan hasta yakını veya bakıcıdır. Bu nedenle hasta yakınlarının da tedaviye aktif olarak katılmaları tedavinin başarısı için şarttır. Hasta yakını ve bakıcıların ev içi güvenlik tedbirleri, ilaçların kullanım şekli, hastanın transferi, genel bakım kuralları, internetten hastalık hakkında bilinçlenebileceği siteler konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Diğer bir önemli nokta da bakıcıların sağlığıdır. Yapılan çalışmalarda bakıcıların normal popülasyona göre kendilerini daha sağlıksız hissettikleri, somatik yakınmaların, depresyon, anksiyete gibi şikayetlerin daha sık olarak görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle hastanın yanında bakıcıların da sağlığına dikkat edilmesi gerekmektedir. Alzheimer hastalarının yakınları ve bakıcıları arasında danışma gruplarının kurulmasının teşvik edilmesi yararlı olabilir.

7-SONUÇ

Toplum yaşlanmasının artması demans ve en sık tipi olan Alzheimer gibi hastalıklarla daha çok karşılaşılacağı anlamına gelmektedir. Bu sebeple demansın tanınması, teşhisi, erken dönemde tedavisi, demans hastasının bakımı konularında eğitim ve uygulamaların artırılması gerekmektedir. Demans tedavisinde temel nokta ilk olarak demansın geri dönüşümlü bir nedene bağlı olup olmadığının araştırılmasıdır. Eğer böyle bir neden saptanırsa nedene yönelik tedavi ile semptomlarda düzelmeye sağlanabilir. Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığında ise her ne kadar gelişimi önleyici veya geri çevirici etkin tedavi yöntemleri henüz bulunmamış olsa da semptomatik ve geçici bir süre için düzelmeye sağlayabilen etkin ilaçlar kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığı tedavisinde gelecek aşı ve moleküler düzeyde patofizyolojideki hedeflere yönelik olacak gibi gözükmektedir. Bugün için eğitim ve erken teşhis ve tedavi belirleyicidir.

KAYNAKLAR

- 1-Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri Ünitesi Yan dal uzmanlık tezi, 2004.
- 2-Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 18(12):1121-1134.
- 3-Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Arıoğul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? Arch Gerontol Geriatr. 2005 Jul-Aug;41(1):31-9.
- 4-Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü I Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık, İstanbul, 2001.
- 5-Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
- 6-Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. Nurs Clin North Am 2004; 39(3):545-559.
- 7-Kaycee M. Sink; Kristine Yaffe: Cognitive Impairment and Dementia. Current geriatrics,2005,60-73.
- 8-Bree Johnston:Geriatric Assesment.Current Geriatrics,2005;16-20.
- 9-Kelman HR, Thomas C, Kennedy GJ, et al. Cognitive impairment and dementis. N Engl J Med 2001;344:1160-1.
- 10-Pinsky et al: Why should primary physicians know about the genetics of dementia? West J Med 2001;175:412.
- 11-Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve tedavisinde yenilikler. Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri 2002; 9(3): 128-136.
- 12-Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. Mt Sinai J Med 2003; 70(1): 45-53.
- 13-Wimo A, Winblad B. Health economical aspects of Alzheimer Disease and its treatment. Psychogeriatrics 2001; 1: 189-193.
- 14-Peterson R et al: Practice parameter: Early detection of dementia : mild cognitive impairment(an evidence-based review). Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1133.
- 15-Bilgiç B. Erken evre Alzheimer ve hafif kognitif bozukluk tanı hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ile birbirlerinden ayırımı. İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi, 2002.
- 16-Marquia BS, Moore M, Diane B, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. Arch Neurol 2002;59:601-606.
- 17-Cummings JL. Alzheimer's Disease. NEJM 2004; 351: 56-67.
- 18-Jones R. The Dementias. Clinical Medicine 2003; 3: 404-408.
- 19-Peterson R et al: Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58:1915.
- 20-Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. N Eng J Med 2003; 349(11):1056-1063.
- 21-Yavuz BB, Arıoğul S. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi. Cep Tıp Geriatri serisi Nöropsikiyatri, 2005, basım aşamasında.
- 22-Yaşlı hastada demans değerlendirmesi ve önemi. Dede ŞD, Arıoğul S. Türkiye Tıp Dergisi Geriatri özel Sayısı, 2005, basım aşamasında.
- 23-Ulger Z, Arıoğul S. Demans ve tedavisi. Türkiye Tıp Dergisi Geriatri özel Sayısı, 2005, basım aşamasında.
- 24-Roman GC: Vasculer dementia revisited: Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. Med Clin North Am 2002;86:477.
- 25-Lindsay J. Risk factors for Alzheimer's disease. A prospective analysis from the Canadian study of health and aging. Am J Epidemiol 2002; 156: 445-453.
- 26-Knopman DS et al: Practice parameter: Diagnosis of dementia(an evidence-based review) Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2001;56:1143.
- 27-Moceri V. Early risk factors and development of Alzheimers disease. Neurology 2000; 54: 415-420.
- 28-Arıoğul S. Alzheimer tıp demansta risk faktörleri. 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi kitabı 2003; 102-105.
- 29-BB Yavuz, Arıoğul S. Yaşlıda Nöropsikolojik Değerlendirme ve Testler. Cep Tıp Geriatri Özel sayısı, 2005, basım aşamasında.
- 30-David S. Geldmacher. Differential diagnosis of dementia syndromes, clin Geriatr Med 20(2004) 27-43.
- 31-Gifford Dr et al: Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation dementia. Arch Intern Med. 2000;160:2855
- 32-Garde et al: Relationbetween age-relatde decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: A longitudinal study: Lancet 2000;356:628.
- 33-Koçer B. Alzheimer hastalığında genetik faktörler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003; 181:32-38.
- 34-Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Lipoprotein a and apolipoprotein E genotype and risk of Alzheimers disease. JNNP 2002; 72: 732-736.

35-Doodley J. Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during midadult life. *Metabolism* 2003; 52: 279-281.

36-Alexopolous GS, Meyers BS. The course of geriatric depression with reversible dementia: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150:1693-9

37-Kurt GS. Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;1(1):38-44.

38-Van Duijn CM. Risk factors for Alzheimer's disease. Overview of EURODEM. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 4-11.

39-Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology* 1998;51(suppl 1):S45-52.

40-Ravaglia G. Education, occupation and prevalence of dementia. Finding from the Conelice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:90-100.

41-Tuppo EE, Arias H. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 289-305.

42-Yamada M. Association between mid life risk factors and dementia. *JAGS* 2003; 51: 410-414.

43-Alva G, Potkin SG. Alzheimer disease and other dementias. *Clin Ger Med* 2003; 19(4): 763-776.

44-Clare L. Awareness in early stage Alzheimer's disease, a review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol* 2004; 43(2): 177-196.

45-Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias; an update meta analysis. *Arch Int Med* 2003; 163(18): 2219-2229.

46-Matthews B, Siemers ER, Mozley PD. Imaging based measures of disease progression in clinical trials of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psych* 2003; 11(2): 146-159.

47-Berg L, McKeel DW, Miller JP, et al. Clinicopathological studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:326-335.

48-GJ Kennedy: Dementia. Geriatric medicine an evidence based approach. Cassel KC. New York Springer, 2003; 1079-1095.

49-Guo Z. Head injury and the risk of AD in Mirage study. *Neurology* 2000;54:16-23.

50-Koçer B. Alzheimer hastalığında genetik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 18(1):32-38.

51-Baysal AI. Alzheimer hastalığı klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 18(1):1-6

52-Munoz DG. Is exposure to aluminium a risk factor for the development of Alzheimer disease? *Arch Neurol* 1998; 55(5): 737-739.

53-Bowirrat A. Genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli arabs. *J Mol Neuroscience* 2002; 19: 239-245.

54-Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. Martin Dunits Ltd, 1999.

55-Scinto FM. Early diagnosis of Alzheimer's disease. Humana press, New Jersey, 2000.

56-Hendrie EC. Epidemiology of Alzheimers disease. *Geriatrics* 1997; 52(2): 4-8.

57-Wolozin B. Cholesterol and Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(4): 525-529.

58-Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation between plasma lipids to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 705-714.

59-Farrer LA. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta analysis. *JAMA* 1997; 278:1349-1356.

60-Pansari K, Gupta A, Thomas P. Alzheimer's disease and vascular factors. Facts and theories. *Int J Clin Psychiatry* 2002; 56(3): 197-203.

61-Alzheimer's disease: mechanisms and development of therapeutic strategies. *Geriatrics and Gerontology International* 2003;3:175-178.

62-Snowdan DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The NUN study. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 813-817.

63-Kivipelto M. Midlife risk factors and late life mild cognitive impairment. A population based study. *Neurology* 2001; 56:1683-1689.

64-Lanuner LJ, Ross GW, Petrovich J, et al. Midlife blood pressure and dementia. Honolulu aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21: 49-55.

65-Wu C. Relationship between blood pressure and Alzheimer disease in Linxian County, China. *Life Sci* 2003; 72: 1125-1133.

66-Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics* 2005; 60: 20-24.

67-Forette F et al: Systolic hypertension in Europe investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046.

- 68-Religa D, Styczynska M., Peplonska B et al. Homocysteine, apolipoprotein E and metylenetetrahydrofolate reductase in AD and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn* 2003; 16: 64-70.
- 69-Irkeç C. Alzheimer hastalığında immün sistem değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 18(1): 44-49.
- 70-Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease, a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23(4): 159-169.
- 71-Breitner JC, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimers disease? *N Eng J Med* 2001; Nov22;345(21): 1515-1521.
- 72-Geerlings MJ. Endogenous estradiol and the risk of dementia in women and men. The Rotterdam study. *Ann Neurol* 2003; 53: 607-615.
- 73-Zandi P. Hormone replacement therapy and incidence of AD in older women. *JAMA* 2002; 288: 2123-2129.
- 74-Tokçaeer AB. Alzheimer hastalığında hormonlar ve menoz. *Türkiye klinikleri nöroloji Dergisi* 2003;1(1): 49-54.
- 75-Gonzalez M, Marcos A, Klaus P. Nutrition and cognitive impairment in elderly. *British J Nutrition* 2001; 86: 313-321.
- 76-Bulut S. Alzheimer hastalığında oksidatif stres. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(1): 54-62.
- 77-Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Subcell Biochem* 2005; 38: 65-78.
- 78-Sano M, Ernesto C., Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as a treatment of AD. *NEJM* 1997; 336: 1216-1221.
- 79-Oken BS, Stevens D, Kaye JA et al. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurology* 1998; 55: 1409-1415.
- 80-Barba R, Martinez S, Rodriguez S, et al. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31: 1494-1501.
- 81-Barba R, Castro D, Mar MM, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovascular Dis* 2001; 11: 216-224.
- 82-Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 661-666.
- 83-Hassing LB. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia but not for AD population based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 239-248.
- 84-Religa D, Styczynska M, Peplonska B et al. Therapeutic strategies for AD based on new molecular mechanisms. *Acta Neurobiol Exp* 2003; 63: 393-396.
- 85-Reisberg B, Doody R., Stöffler A et al. Memantine treatment in patients with moderate-to-severe AD. *NEJM* 2003; 348: 1333-1341.
- 86-Tariot PN, Farlow M., Grossberg GT et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe AD already receiving donepezil. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
- 87-Pinkston EM, Linsk NL, Young RN: Home-based behavioral family treatment of the impaired elderly. *Behav Ther* 1988;19:331-44.
- 88-Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. 1-year, randomized, placebo controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.
- 89-Rogers SL, Doody R, Pratt RD et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of AD: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203.
- 90-Bullock R. Rivastigmin and donepezil treatment in moderate to moderately-severe alzheimer's disease over a 2-year period current medical research and opinion vol.21,no.8,2005,1317-1327.
- 91-Le Bars P, Katz M, Berman N, et al. A placebo controlled double blind randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278(16): 22-28.
- 92-Roekwood K, Kirkland S, Macnight C, et al. Use of lipid lowering drugs, indication bias and the risk of dementia in community dwelling elderly. *Arch Neurol* 2002; 59(2): 223-227.
- 93-Schenk D, Barbour R, Dunn W. Immunization with amyloid-O attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*1999; 400: 173-179.
- 94-Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54.
- 95-Toseland RW; Mc Callion P, Gerber T, et al. Use of health and human services by community-residing people with dementia. *Soc Work* 1999;44:535-48.
- 96-De Deyn PP, Rabheru K , Rassmussen A et al. A randomized trial of risperidone, plasebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 846-953.
- 97-Street JS, Clark W, Gannon KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in AD in nursing care facilities: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 968-976.
- 98-Sink KM, Holden K, Yaffe K et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.