

T.C  
Sağlık Bakanlığı  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1.Nöroloji Kliniği  
Şef: Uzm. Dr.Mustafa Başoğlu

**HUZUREVİ POPULASYONUNDA  
DEMANS ve HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK  
PREVALANSI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yılmaz İNANÇ

TEZ DANIŞMANLARI:  
Üz. Dr. Mustafa Başoğlu  
Üz. Dr. Yeşim Yetimalar

İzmir-2006

## 1-GİRİŞ ve AMAÇ

Kognitif bozukluk yeni milenyumda yaşlanan populasyon için en önemli sağlık problemidir. Dünyada oluşan demografik değişiklikler yakın zamanda dünya nüfusunun yaş ortalamasının hızla artacağını göstermektedir. İngiltere’de emekli yaştaki insan sayısı okul çocuklarının sayısından fazladır ve bunların içindeki 75 yaş üstü insanların sayısı hızla artmaktadır. Populasyondaki yaşlı kişi sayısı artıkça demans görülme oranı da artacaktır.

Günümüzde yaklaşımlar demanslı yaşlı insanlar ve aileleri için gerekli hizmetin sağlanması yönündedir. Bu hizmetin gerçekleştirilmesi toplumun demans konusunda aydınlatılması ile olacaktır. Çünkü mental bozukluğu olan yaşlı insanların bakımı, geleceği görebilen tüm ülkelerde sağlık servislerinin karşı karşıya kalacağı en büyük yük olmak durumundadır.

İngilterede sağlık bütçesinin %30–40 ‘ının 65 yaş üzerindeki bireylerin tedavi ve bakımına harcandığı, bunun da önemli bir kısmının demans hastalarına ayrıldığı tahmin edilmektedir. ABD’de demans hastalarına yılda harcanan para 50–100 milyar dolardır.

Demans populasyonun büyük çoğunluğunu Alzheimer ve vasküler demans oluşturur. Son yıllarda Alzheimer’li hastaların bilişsel işlevleri üzerinde etkili olduğu kanıtlanan tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır. Asetil kolinesterazı inhibe eden bir grup ilacın Alzheimer hastalarının bilişsel işlevlerini bir miktar düzelttikleri gösterilmiştir. Aynı grup ilaçlar son yıllarda vasküler demanslı hastalar üzerinde de denenmektedir.

Dünya nüfusuna paralel olarak ülkemizde de yaşlı nüfus artmaktadır. Bu çalışmanın amacı huzurevi populasyonunda demans, hafif kognitif bozukluk (HKB) prevalansını saptamak, tedavi edilebilen demansların erken tanınmasını sağlamak, yaş, cins, eğitim düzeyinin, huzurevinde kalış süresinin demans üzerine etkilerini araştırmak, hasta ve yakınlarına yaşamlarını kolaylaştıracak kapsamlı bilgi ve eğitim vermektir.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2.1-BELLEK TANIMI, NÖROKİMYASI ve ANATOMİSİ**

Bellek beynin bilgileri öğrenme, depolama ve geri çağırma yeteneğidir ve yüksek kortikal fonksiyondur. Öğrenme ve bellek içiçe kavramlardır. Öğrenme yeni bilgiyi edinme süreci, bellek ise öğrenilen bilginin tutunabilme yetisidir.

Bellek; anlık, yakın ve uzak bellek olmak üzere 3 bölümden oluşur (46).

#### **2.1.1.Anlık bellek**

Bilginin çok kısa süre için depolanıp, aktif memorizasyon gerektirmeden, ardından hemen geri çağırılmasıdır. Dakikalar, saniyeler ile sınırlı olması ile karakterizedir. Anlık belleğin anatomik lokalizasyonu prefrontal korteks ve ARAS'dır. Dikkat bozuklukları, Broadman 8 ve 9 u etkileyen fokal superior frontal korteks lezyonları anlık belleği bozar. Anlık bellek için kullanılan isimler konunun dağılması ile unutulur.

#### **2.1.2.Yakın bellek**

Birkaç saate dek uzayarak bazı sözcük veya olayların kaydedilme ve geri çağırılma yeteneğidir. Bazı araştırmacılar anlık belleği yakın bellek, yakın belleği de uzak bellek olarak kabul ederler. Medial hipokampus ve parahipokampal alanın fonksiyonudur. Bu alanlar bilginin depolanması ve çağırılmasından sorumludurlar. Bu yapılara komşu olan amigdala kısa bellek için özellikle spesifiye olmuş bir alan olmamakla birlikte spesifik olaylara ait emosyonel durumların anımsanmasından sorumludur.

#### **2.1.3.Uzak bellek**

Geçmişe uzanan bilgileri kapsar. Örneğin; çocukluğu, okul yaşamı, geçmişte yaşanan olaylar ve deneyimler gibi kapsar. Uzak belleğe kayıtlanan bilgi konuşma ya da okuma ile sürekli tekrarlanır. Neokorteksin işlevidir. Bilgi depolandıktan sonra diğer bellek tiplerinden farklı olarak medial temporal lezyonlarda etkilenmez. Neokorteksin etkilendiği durumlarda kaybolur. Hipokampal sistemin uzak bellek fonksiyonunda primer olarak etkili olmadığı düşünülmektedir. Anlık, kısa, uzak bellek insanın kompleks bellek sistemini tanımlamakta yeterli değildir.

Uzak bellek tipleri ikiye ayrılır:

a.Dekleratif bellek: Öğrenilmiş bilgileri, gerçekleri, kişisel bilgiler, lokalizasyonlar, olaylar şeklinde bilinçli bilgileri içerir. Örneğin; geçen yaz Bodrum'a gittim (episodik bellek). Ya da; İzmir Türkiye'nin batısındadır (semantik bellek). Lokalizasyonu hipokampus, medial temporal lobdur.

b.Non-Dekleratif bellek (Procedural): Bir şeyin nasıl yapıldığına dair bilinç dışı bilgidir (bisiklet binmeyi öğrenmek gibi). Kişi bisiklete biner ama nasıl bindiğini bilemez. Alışkanlıklar, beceriler gibi. Hipokampal sistemden bağımsızdır. Serebellum, bazal ganglionlar, amigdala ya da neokorteks lezyonlarında etkilenir.

#### **2.1.4.Belleğin biyolojik temelleri**

Öğrenme ve hatırlamamızı sağlayan temel süreçlerin yineleyen deneyimlerle bağlantısı vardır. Bu deneyimler nöral sinapslarda kalıcı yapısal değişikliklere neden olur. Son yıllarda bu süreci açıklayan en dikkat çekici model "sinaptik plastisite modeli", "uzun süreli potansiyalizasyon" (LTP) olmuştur. LTP, postsinaptik eksitatuvar yanıtların sinapsa özgü olarak saniyelerle uyarılması sonucunda saatler hatta haftalar sürebilen yanıtlar oluşturmasıdır. Yani sinapsa özgü bellek dir. NMDA tip glutamat reseptörlerinin LTP de önemli rolü vardır. Ana transmitter glutamattır. Tetanik uyarılma sonucunda NMDA ve NMDA dışı reseptörler uyarılmaktadır. NMDA reseptörlerinin uyarılması sonucu hücre içine kalsiyum girer.

Özetle LTP modeli ile dış uyarının başlattığı nöral aktivasyon, hücresel düzeyde yapısal değişime neden olarak, bir tür plastisite oluşturduğu ve böylelikle kalıcılığın sağlandığı öne sürülmektedir.

#### **2.1.5.Belleğin nörokimyası**

Canlı bireyin öğrenme işlevlerinde RNA'nın rolü büyüktür. RNA ve protein sentezi bilginin uzun süre depolanmasında birincil rol oynar. Diğer önemli faktör nörotransmitterlerdir. Asetil kolin bunlardan en önemlisidir. Yaşlı birey ve Alzheimer hastalığında ( AD ) serebral korteks hipokampusta asetilkolin sentez enzimi kolinasetil transferaz ileri derecede azalmıştır. Asetilkolinesteraz'da benzeri fakat daha az derecede azalır.

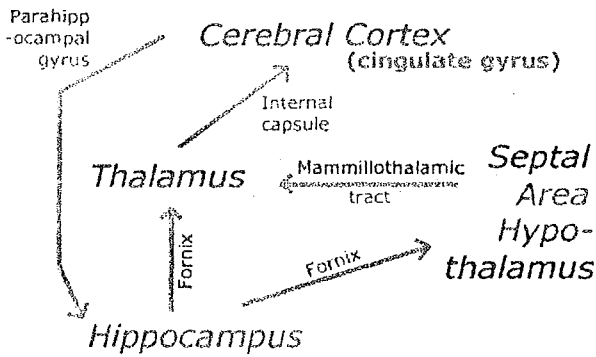
Vazopressinin bellek üzerine kolaylaştırıcı etkileri; serotonin ve katekolaminlerin etkilerini modüle etmekte ve dönüşümlerine etkili olabilmektedir. Alzheimer hastalığı'nda 5 - OH Triptamin ve katekolamin azalır.

ACTH ve MSH' nin seçici dikkati artırdığı amaca yönelik motivasyonu etkilediği ve bu yolla bellek üzerinde olumlu etki oluşturduğu kabul edilmektedir (4).

Beta-endorfin, enkefalin gibi endojen opioidlerin davranış öğrenme ve bellek üzerine etkili olduğu anlaşılmıştır.

### 2.1.6. Bellek nöroanatomi

Bellek nöroanatomisinden sorumlu yapılar Papez siklusu olarak anılır. Bu döngü içindeki en önemli yapı hipokampal formasyondur. Hipokampus kendi içinde ve çevresindeki yapılarla sıkı bağlantılara sahiptir. Hipokampal formasyon (HF) "ammon boynuzu" denen bölgede CA1, CA2, CA3 hücreleri, dentat girüsdeki CA4 hücrelerinden oluşur. Entorhinal korteks diğer kortikal alanlardan hipokampusa bilgi taşır. HF Alzheimer demansda en erken etkilenen yapıdır. Bir anlamda hastalarda diğer kortikal yapılarla HF un ilişkisi kopmuştur. Her bir taraftaki hipokampus forniks aracılığı ile septal nükleuslara (bazal frontal nuc), korpus mamillareye, oradan talamusun dorsomedial nükleuslarına, oradan yukarı çıkarak frontal lobda bulunan singulat gyrusa ve tekrar hipokampusa projekte olur (temporal-frontal-diensefalon talamik yapılar).



Şekil1: Papez döngüsü

Papez siklusu kısa belleğin kayıtlama ve geri çağırılmasından sorumludur. (Septal nükleuslar: nuc akumbens, Broca'nın diagonal bandı, paraventriküler hipotalamik gri cevher). Bu siklusun ekstrapokampal kısmını içeren lezyonlarda da amnezi gelişir. Örneğin Wernicke Korsakoff sendromunda lezyon korpus mamillare ve dorsomedial talamik nükleuslardadır. Diğer bir örnek anterior komminikan arter anevrizması sonucu gelişen amnestik sendromdur, burada septal nükleusları'da içine

alan frontal etkilenme olur. Frontal ya da temporal alanları etkileyen kafa travmalarında amnestik sendrom gelişir.

MS, temporal, frontal yada talamik tümör, demans da da hipokampus, bazal frontal nükleus, neokorteksin etkilenmesi sonucu amnezi gelişebilir ama bu tablolarda amnezi izole bir semptom değildir.

Hastaların çoğunda bilateral hipokampal hasar vardır. Diğer yüksek kortikal fonksiyonların sağlam olması demans'dan amnestik sendromu ayırır. Motor bellek korunur. Yer, zaman desoryantasyonu ve konfabulasyon tipiktir. Hastalar konuşurlar, iletişim kurarlar ama ardından hiçbir şeyi anımsamazlar. Amnestik bir hastaya IQ yapılırsa yüksek puan alırlar ama test bittikten sonra test uygulandığını anımsamazlar. Tanıma ve geri çağırma hipokampusun ama depolama neokorteksin fonksiyonudur. Yani bilgiler depolandıysa hipokampal lezyon olsa bile kişi hatırlar ama yeni bilgileri kayıtlayamaz (1, 2, 3).

## 2.2. YAŞLILIKTA KONGNİTİF FONKSİYONLAR

İnsan gelişiminin fizyolojik bir dönemi olan yaşlılık, beyin başta olmak üzere bütün sistemlerin yapısında değişikliklerle beraber fonksiyonlarda azalma ve yetersizliklerin olduğu bir durumdur.

Bazı araştırmalar 50 yaş ve daha sonrası için kongnitif fonksiyonların önemli derecede azaldığını göstermiştir.(11) Bazı çalışmalara göre bu fonksiyon değişikliklerinin başlaması 60 yaş sonrasıdır.(5,6)

İnsan beyni yeni doğanda 350 gr. iken, 20 yaşında 1400 gr. ve 90 yaşında 1000 gr. kadardır. Beyin volümü 50 yaştan sonra hızla azalır. Kortikal atrofinin 50 yaştan sonra görülmeye başladığı, gyruslarda daralma ve ventriküler gelişmenin ilerleyen yaşlarda daha belirgin olduğu görülmüştür (6). Bunun dışında sinir lifleri sayısında %40, sinir iletimi hızında %10 azalma olur.

Beyinde ortalama 10-16,5 milyar nöron vardır. 20 yaşından sonra nöron kaybı başlar, günde ortalama 50 bin nöron yok olur. Yaşla birlikte bu sayı artar. 60 yaşından sonra günde ortalama 100 bin nöron kaybolur (7). 80 yaş civarında total nöronların %3-10'u kaybolmuştur.

Nöronal dejenerasyon ve gliosis; Lokus seroleus, frontal korteks, hipokampus, substansia nigra daha fazla olmak üzere beynin her yerinde

olmaktadır. Granülovakuoler değişiklikler, lipofüksin granülleri, nörotik plak ve nörofibriller içcikler; frontal, singular ve süperior temporal korteks, hipokampus amigdalooid bölgelerde, talamusta daha belirgindir.

Yaşlılığa bağlı olarak; frontal korteks, prefrontal alanlarda daha çok olmak üzere inferior temporal, posterior, süperior temporal ve oksipital kortekste perfüzyon azalması olmaktadır. Beynin elektriksel aktivitesinde yaşlanmayla beraber yavaşlama olduğu belirtilmiştir. Özellikle temporal bölgelerde delta ve teta aktivitesinde artış görülebilir (8).

Yaşlılarda; entorhinal kortekste nörofibriller yumaklar, amiloidler, neokorteks ve hipokampusta senil plaklar görülmüştür. 55 yaş üzerinde görülmeye başlayan bu bulgular hiç bir zaman Alzheimer hastalığındaki kadar değildir.

Yaşlılarda asetilkolin, dopamin ve adrenerjik sistemle ilgili hücrelerde değişiklik görülür. Asetilkolin öğrenme süreçleri ve bilgi hatırlamasını etkilediği, noradrenalinin dikkatle ilgili süreçlerde, dopaminerjik sistemin uyanıklık ve dikkat gibi çaba gerektiren bellekte etkili olduğu görülmüştür.

Yaşlılıkta oksidatif fosforilasyon azalır (9). Süperoksit dismutaz aktivitesi azalır. Bu durum serbest radikallerin birikimi ile sonuçlanır.

Yaşlılarda kalsiyum hücre membranını daha kolay geçerek hücre hasarını artırır. Bazal ön beyinde, kolinerjik nöronlarda daha çok olmak üzere, sinir büyüme faktörü yetersizdir.

Yaşlılarda en sık görülen kongnitif fonksiyon bozukluğu bellek azalmasıdır. Yaşa bağlı bellek azalması 40 yaşında % 3 – 6, 65 yaş üzerinde % 7 – 8 arasındadır. Vizüel bellek de azalma, verbal bellek den daha erken dönemde olur. İşitsel, taktil, spasyal bellek’de azalma bunları izler.

Yaşlılarda akılda tutma, okuduğunu hatırlama, karşılaştırma gibi daha çok yakın hafızayla ilgili anormallikler bulunur (10,55). Öğrenme performansı düşmüştür. Uzak hafıza ile ilgili bozukluklar daha azdır. Demans’dan farklı olarak hatırlatma veya ipuçları hatıraların geri gelmesini sağlayabilir.

Bellek bozukluğu; demansın ilk belirtilerindendir. Konfobulasyon (hatırlanamayan kısımların uydurulması) da önemli bir bellek bozukluğudur. Bellek bozukluğundan daha çok çevrenin şikayet etmesi, hastanın umursamaz gözükmesi demans lehinedir.

### 2.3.HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK

Sağlıklı yaşlılar arasında kognitif durumda progresif bir azalmaya maruz kalacak grubu tanımlayabilmek pratik açıdan çok önemlidir. Kısa dönemde bu bireyleri tanımlamak hasta ve aileleri için değerli prognostik bilgiler sağlar. Bu bireylerin tanımlanmasında anahtar özellik normal yaşlanma ile demans arasındaki dönemde kognitif düşüş aşamasının tanınmasıdır.(12) Entellektüel yetilerde sosyal ve mesleki açıdan fonksiyonu bozacak kadar progresif kayıp olduğunda demans ortaya çıkar. Demans olarak tanımlamaya yetmeyen kognitif bozukluğu olan bireyler vardır. Bu bireyler, bir tarafta normal yaşlanma sürecindeki bireyler ile bir taraftan da demansı olan bireyler arasında bir ara bölgeyi oluşturmaktadır(14,16).

Bu bireyler, anlamlılığı subjektif bellek bozuklukları bildirir ya da sadece nicel testlerde yaşı ve eğitimi ile uyumlu olmayan belirsiz bir bozukluk gösterilebilir. Diğer kognitif fonksiyonları normaldir. Sosyal ve mesleki becerileri etkilenmez. Günlük yaşamlarını bağımsız sürdürürler. Özellikle işlevsel bozukluk olmadan bu kişileri ne tam olarak normal, ne de demanslı kabul etmek zordur. Selim yaşlılık, yaşla ilintili bellek bozukluğu ve son yıllarda kullanılmaya başlanan hafif kognitif bozukluk (HKB) bu durumu tanımlamaktadır. HKB'li kişiler normal yaşlanma ile demans arasında bir ara bölgeyi oluşturmaktadır (14,16,32). Yanıtlanamayan iki soru vardır: 1. MCI izole bir bellek bozukluğu olarak mı kabul edilmeli? 2. MCI AD'ın prodrom dönemi midir?

HKB'de sadece bellek bozukluğu vardır ve diğer yüksek kortikal fonksiyonlar korunmuştur, mesleki ve sosyal beceri kaybı yoktur. Ancak bellek bozukluğu normal yaşlanmaya göre daha ağırdır (13.33.117). Günümüzde HKB tanısı almış kişilerin ne kadarının demansa döneceğine dair çok az sayıda veri toplanmıştır. HKB tanılı az sayıda olgunun otopsisinde erken dönem AD'a ait histopatolojik özellikler saptanmıştır (12, 17, 34). Klinik gidiş ilerleyici, stabil ya da düzelme şeklindedir. Birinci yıl sonunda yaklaşık %15, 3. yıl sonunda %45 in de AD gelişir (44.45).

Diğer bir deyişle normal populusyona göre HKB'li hastalarda AD gelişimi 10 kat artmıştır. Her HKB olgusunda AD gelişecek diye bir kriter yoktur. Chertkow ve ark. 90 olgunun %25 inin 10 yıllık takibe rağmen halen dönüşmediğini göstermiştir. Ritchie ve ark.8 yıllık takipte olguların yalnız %22 sinin dejeneratif demansa



dönüştüğünü, Daly ve ark.3 yıllık takipte 123 olgunun sadece %19'unun demansa döndüğünü göstermiştir.

Gerileme oranındaki farklılıklar çalışmalarda yaş, eğitim düzeyi, takip aralıkları, HKB li olguların semptomlarının kapsam ve şiddetindeki değişkenliğe dayanmaktadır (19, 20, 24, 25, 26, 35).

HKB prevalansı 65 yaş üzerindeki popülasyonda %17 dir (12, 36, 42, 43). Kognitif bozulmanın saptanması için çeşitli global değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar AAMI (Age-associated memory impairment), ARCD (Age related cognitive decline), Global Deterioration Scale (GDS) stage 3, Clinical Dementia Rating (CDR) 0,5, MMSE: 24 puan HKB için karakteristiktir (21, 22, 27, 37).

Episodik bellek özellikle verbal bellek bozukluğu (isimlendirme, verbal akıcılık) olan HKB'li hastalarda AD gelişme riski daha yüksektir.

Hafif kognitif bozukluktan'dan Alzheimer demans'a geçişi hızlandıran parametreler;

- Nörokognitif testlerde verbal bellek bozukluğu
- İsimlendirme
- Dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma
- Yakın bellek bozukluğu
- İleri yaş
- Ailede demans
- Düşük eğitim
- Vasküler hastalık
- Stress faktörleri
- MRG: Hippokampal atrofi
- BOS: Azalmış Abeta 42 ve artmış tau düzeyi
- ApoE E4 alleli pozitifliği
- PET: Medial temporal lop ve singulat gyrusda metabolik değişiklikler (17.18.31.38).
- HKB tanısında Petersen kriterleri esastır.

### Petersen kriterleri:

- Hastanın bellek kaybının subjektif olması
- Semptomların hasta yakını tarafından doğrulanması
- Günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel defisit olmaması
- Yaş ve eğitim durumuna göre bellek bozukluğunun saptanması
- DSM-4 e göre demansın olmaması (23, 39).

Tam anlamıyla kanıtlanmış bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte HKB tedavisindeki potansiyel amaçlar ve semptomları iyileştirmek veya ilerlemeyi yavaşlatmaya dayanır (15, 29, 30, 40, 41).

## **2.4.DEMANS TANIMI**

Dementia terimi ilk kez M.S. 1. yüzyılda Celsus tarafından kullanılmıştır. XX. yüzyıl başlarına kadar bir akıl hastalığı tanımının karşılığı olarak kullanılmış ve 1906 'da Alzheimer ve 1908 'de Pick'in otopsi raporlarından sonra demans, organik bir beyin hastalığının tanımı olarak halen günümüzde kullanılmaktadır.

Dilimizde popüler kullanımıyla bunama adı verilen demans kelimesi, Latince akıl anlamına gelen *mens* kelimesinden türemiştir ve *demens* aklın yitirilmesi anlamına gelir.

En önde gelen bozukluk bellek kusurudur. Demans yaşlılığın bir sonucu değil, altta yatan bir patolojinin göstergesidir. En güvenli klinik belirtisi kognitif fonksiyon bozukluğudur. Yeni bilgilerin öğrenilmesinde yetersizlik ve eski bilgilerin hatırlanmasında güçlük vardır. Demansta kognitif fonksiyon bozukluğu: oryantasyon ve bellek fonksiyonları da dahil olmak üzere, bilmeye ve kavramaya ait bütün yetenekleri (algılama, yargılama, soyutlama, dikkat, hesaplama, gerçeği değerlendirme) kapsar. Kognitif bozukluk mesleki veya toplumsal işlevlerde bozulmaya neden olacak kadar ağır olmalıdır. Normal yaşlılık ayırımında bu önemli bir özelliktir (58).

### **2.4.1.Demans sınıflandırması**

#### **I. Primer dejeneratif demanslar**

A. Temporo-parietal baskınlık:

1. Alzheimer demans

B. Fronto-temporal baskınlık:

1. Pick demans

2. Frontal lob dejenerasyonu
3. Primer progresif afazi
4. Semantik demans
5. Motor nöron hastalığı ve demans

C. Subkortikal baskınlık:

1. Kortikobazal dejenerasyon
2. Progresif supranükleer paralizi
3. Progresif subkortikal gliozis
4. Pallidopontonigral dejenerasyon
5. Demans-Parkinsonizm-Amyotrofi sendromu

D: Diğer baskınlıklar:

1. Lewy cisimcikli demans
2. Parkinson hastalığı ve demans
3. Huntington hastalığı
4. Wilson hastalığı
5. Multisistem atrofi
6. Hallervarden-Spatz hastalığı

**11.Vasküler demanslar**

1. Multiinfarkt demans
2. Stratejik konumlu infarkt ve demans
3. Subkortikal küçük damar hastalığı: Multipl laküner infarktlar, Binswanger hastalığı
4. İskemik-hipoksik demans
5. Genetik özellikli vasküler demans
6. Tek ya da multipl serebral hemorajik lezyonlara bağlı demans
7. Mikst tip demans: AD+Vasküler demans

**111.Sekonder demanslar:**

1. Metabolik demanslar:

- i. Hiperglisemi, hipoglisemi

- ii. Hipotiroidi, hipertiroidi
- iii. Hiperkalsemi
- iv. Addison hastalığı, Cushing hastalığı gibi endokrin hastalıklar
- v. Renal yetmezlik ve dializ
- vi. Hepatik yetmezlik
- vii. Herediter metabolik bozukluklar
- viii. Entoksikasyonlar

## 2. İnfeksiyonlar

## 3. Tümörler

## 4. Normal basınçlı hidrosefali

## 5. Kafa travması (subdural hematom)

## 6. Paraneoplastik sendrom

## 7. Kronik inflamatuvar ve demyelinizan hastalıklar

## 8. Diğer: Epilepsi, Sneddon sendromu

### IV. Çeşitli demans tiplerinin kombinasyonu:

#### A. Parkinson+AD

#### B. Parkinson+Vasküler demans

#### C. Lewy cisimcikli demans+AD

#### D. AD+Vasküler demans

#### E. AD+ B12 eksikliği

#### F. Kronik alkolizm+kafa travması (54).

### 2.4.2. Demans epidemiyolojisi

Demans insidansı genel sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ile yaşlı popülasyonun artışına paralel artış göstermektedir. Ülkemizde 1995 yılında yapılan istatistiklere göre 63 milyon olan nüfusun ortalama % 4,7'sini, 65 yaş ve üstü kişiler oluşturmaktadır.

Demans prevalansı ilerleyen yaşla orantılı olarak artış gösterir. Altmış yaşında %1 olan prevalans, sonraki her beş yılda ikiye katlanmaktadır (53). Prevalansı belirleyen en önemli etmenler, çalışmaların yapıldığı yaş grupları (emeklilik dönemindeki kişiler gibi..) ve çalışmaların yapıldığı (bakımevleri gibi..) yerlerdir. Emeklilik grubunda bu oran %50 iken, bakımevleri ve hastanelerde yaşayan yaşlılar da göz önüne alındığında %54'e kadar çıkmaktadır. Ancak rastgele toplanan 65 yaş üstü kişilerde oran %11,5 - %18,4 arasında bulunmuştur (46).

Hayat şartlarının giderek daha iyiye gitmesine paralel olarak özellikle ileri toplumlarda yaşam süresi uzamaktadır. Bu da yıllar geçtikçe daha çok demans olguları ile karşılaşacağımızın sinyallerini vermektedir. Demans arasında en sık görülen Alzheimer hastalığı'nın 85 yaş üzerindeki yıllık insidansının, 65-69 yaş grubuna göre 14 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir (49).

Demansın % 50 kadarını Alzheimer ve Pick hastalığı gibi primer dejeneratif beyin hastalıkları oluşturur (50, 53).

#### 2.4.3. Alzheimer demans

Tüm demansların 2/3'ünü oluşturur. 65 yaş üzerindeki popülasyonun %5-10'unu etkiler. AD başta yeni bilgi depolanmasını etkileyen limbik tipte bir amnezi ile karakterize kronik nörodejeneratif hastalıktır. Dikkat, lisan, görsel-mekansal ve yürütücü işlevler gibi diğer kognitif alanlar hastalık ilerledikçe bozulur ve sonuç olarak global bir demans ortaya çıkar.

AD tanı kriterleri:

- Birden fazla kognitif defisit gelişimi
- Bellek bozukluğu
- Aşağıdakilerden en az biri:
  - Afazi
  - Apraksi
  - Agnozi
  - Yürütücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama, organize etme, soyutlama..)
- Kognitif ve fonksiyonel açıdan progresif kötüleşme
- Sosyal ve mesleki becerilerde bozulma
- Diğer nedenlerin dışlanması (medikal, psikiyatrik, nörolojik)
- Deliryum ve bilinç bozukluğunun olmaması (54)

NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) ve ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri:

- Muayene ve objektif testlerle gösterilebilen demans
- İki ya da daha fazla kognitif alanda bozukluk

- Bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda progresif kötüleşme (oryantasyon, dikkat, lisan, praksi, gnozi, vizuospanyal yetenekler, kalkülasyon, yargılama, soyutlama, algılama)
- Bilinç bozukluğu yok
- Başlangıç 40–90 yaşlarında (en çok 65)
- Diğer nedenlerin dışlanması (medikal, psikiyatrik, nörolojik)
- **Tanı aşağıdakiler ile desteklenir:**
  - Dil, motor yetiler ve algıda progresif bozulma
  - Günlük yaşam aktivitelerinde ve davranış tarzında bozulma
  - Benzer bozukluklara ilişkin aile öyküsü
  - Uyumlu laboratuvar bulguları (nöroradyolojik incelemelerde kortikal atrofi vb.)

NINCDS/ADRDA kriterleri AD tanısını standartlaştırmış, tanı doğruluğunu arttırmış ve tedavi öncesi ile sonrasını kıyaslama olanağı sağlamıştır. Kesin, muhtemel ve mümkün AD olarak üçe ayırır.

**Muhtemel AD:** Sinsi başlangıç ve ilerleyici seyir, muayene ve testlerle en az iki kognitif alanda bozulma ve demans nedeni olabilecek diğer hastalıkların olmaması durumudur. DSM-4 kriterlerine eşdeğerdir.

**Mümkün AD:** Demanstan primer olarak sorumlu olmadığı düşünülen ancak potansiyel olarak demansa neden olabilecek bir hastalığın (serebral enfarkt vb) eşlik ettiği ya da demansın kliniğinde varyasyonların izlendiği (hastalığın erken döneminde beklenmeyen lisan bozuklukları vb.) durumdur.

**Kesin AD:** Klinik olarak AD tanısının otopsi ya da beyin biyopsisi ile desteklenmesidir (51,56).

#### 2.4.3.1. Alzheimer demans kliniği

AD 'ın klinik değerlendirilmesi:

##### Kognitif

1. Oryantasyon: kişi, yer, zaman

2. Dikkat

3. Yürütücü işlevler: Algılama–kavrama, yargılama, problem çözme, soyutlama

4. Bellek

5. Lisan

Okuma, yazma, matematik

6.Konstrüksiyonel yetenekler

7.Vizuospasyal yetenekler

8.Gnozi

9.Praksi

Davranıssal

Kişilik değişikliği, ilgi azalması, izolasyon, apati, asosyal davranışlar, anksiyete, affekt değişiklikleri, ajitasyon, agresyon, illüzyon, hallüsinasyon

Günlük yaşam aktiviteleri

Ev yaşamı, kişisel bakım, sosyal ve iş yaşamı

#### 2.4.3.1.1.Alzheimer demansta bellek bozukluğu

Mental bozuklukların başlaması çok sinsidir. Ne aile ne de hasta tam hatırlayabilir. Nadiren febril hastalığı, operasyonu, ilaç kullanımı ya da kafa travmasını takiben alışılmamış bir konfüzyon dikkati çekebilir. Bazı hastaların baş dönmesi, ağrı gibi somatik yakınmaları olabilir. Başlangıçta yakın bellek etkilenirken uzak bellek göreceli olarak korunur. Progresif bellek bozukluğu ana semptomdur (79,80). Günlük olaylar, az kullanılan isimler-sözcükler, randevular unutulur.

Başlangıç semptomları, yaşı, seyri, süresi, ilerleme hızı, klinik bulgular hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bir mental fonksiyon diğerinden daha belirgin bozulabilir. Ancak sinsi başlangıç, progresif seyir, bellek bozukluğu ile birlikte diğer kognitif ve yürütücü işlevlerde, sosyal ve mesleki becerilerde bozulma tipiktir.

Erken dönem AD: Bu dönemde hastalar tümüyle normal görünebilirler ve davranabilirler. Dolayısıyla hasta yakınlarının verdikleri bilgiler olmaksızın hasta ile yapılan görüşmeler demans şüphesi yaratmayabilir. Yine bu dönemde kullanılan nöropsikolojik testler demansın erken dönemlerine duyarlı olmayabilir. Kişilerin nicel test performansları; eğitim düzeyleri, etnik ve sosyokültürel durumları ve öğrenme yetileri ile ilişkilidir. Örneğin, hafif demansı olan yüksek eğitilmiş kişiler mini mental durum muayenesi'nde normal skorlar alırken, eğitim düzeyi düşük ancak demansı olmayan kişiler düşük skor alabilirler. Dolayısıyla sınır değerlerin demans tanısı için referans alınmaması önerilmektedir. Ancak mental durumu takip etmek açısından önemlidirler. Bu dönemde daha ayrıntılı test bataryalarına

gereksinim vardır. Hastalık sinsi başlar ve sıklıkla başlangıç kesin olarak söylenemez.

**Bellek bozukluğu:** Erken evrede en önemli bozukluktur. Tipik olarak eşyaların yerini hatırlayamama, yanlış yerlere koyma, konuşulanları unutma, soru ve konuşmaların sık tekrarlanması şeklindedir. Yeni öğrenilen bilginin kaydedileme ve geri çağırılmasında bozukluk söz konusudur (yakın bellek bozukluğu), buna karşın geçmişte edinilen bilgiler rahatlıkla anımsanabilir (uzak bellek korunur, ancak ayrıntılı test bataryaları ile bu dönemde uzak belleğin de etkilendiği saptanabilir). Unutkanlık arttıkça diğer kognitif fonksiyonlar ve yürütücü işlevlerde bozukluk ortaya çıkmaya başlar.

**Oryantasyon:** Yer ve zaman oryantasyonu hafifte olsa bozular. Hasta iyi bildiği yerleri hatırlamak için yönlendirmeler ve hatırlatmalara gereksinim duyar. Muhakeme etme, problem çözme, iç görü bozulmuştur. Alet kullanma, araba sürme, ev işlerini yapma gibi günlük aktivitelerinde daha az verimli hale gelir. İlgisizlik, sosyal izolasyon gibi kişilik değişiklikleri sık görülür.

**Lisan:** Kelime bulma zorluğu, duraklayarak konuşma, konuşulanları anlayamama, yazılı ifadenin bozulması, adlandırılmama (anomi), parafazi ve ekolali, diskalkuli görülür ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte akalkuli dikkat çeker.

Kişisel bakımlarını genellikle bu evrede yardıma gereksinim duymadan yerine getirebilirler. Araba kullanma, yemek yapma, arkadaş ve ailesiyle olan ilişkilerini alışılan düzeyde olmasa da sürdürebilirler.

Erken evrede nörolojik bakı sıklıkla normaldir ve nadiren psikiyatrik bozukluklar olabilir.

**Orta evre:** Tipik olarak hastalığın başlangıcından itibaren 4-7 yıl sonra hasta orta evreye girer. Giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı olur.

**Bellek bozukluğu:** Yeni öğrenilen bilgiler hızla unutulmaktadır. Eski olaylar anımsansa da aşık kusurlar saptanır. Hasta akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir.

Yargılama ve problem çözme belirgin olarak bozular.

**Vizuospanyal oryantasyon:** Hasta iyi bildiği yerlerde bile kaybolabilir. Yer ve zaman desoryantasyonu belirginleşir. Arabayı park edemez. Yolunu kaybeder.

Araba kullanma, ev işleri gibi beceri gerektiren kompleks aktiviteler bozulmuştur.



Lisan bozukluğu belirginleşir. Tanımlanamayan ve boşluklar içeren cümleler kurulur. Cümle yapısı ve içeriği bozulur. İdeomotor ve ideasyonel apraksi gelişir. Agnosi belirir.

Non-kognitif semptomlar yani psişik semptomlar orta evrede ortaya çıkar. Ajitasyon, huzursuzluk, gece-gündüz desoryantasyonu, uyku bozuklukları, sözel ve fiziki saldırganlık, hezeyanlar, aşırı şüphecilik, hallüsinasyonlar ortaya çıkabilir. Hijyen ve kendine bakım çok belirgin bozulmuştur.

Geç evre: Tümüyle bakıma muhtaç olduğu dönemdir. Sadece bellek parçacıkları kalır. Eş ve çocuklarını emosyonel olarak tanıyabilir ama kimliklerini belirleyemez. Konuşma kısa cümleler ya da sözcüklerin tekrarıyla sınırlıdır, anlamsız ve parafazikdir. Kişilik özellikleri tümüyle kaybolur. Nörolojik bulgular ortaya çıkar. Hasta inkontinans, fleksiyon deformiteleri nedeniyle yatağa bağımlıdır. Pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon ve beslenememe nedeniyle fatalite olur.

İlginç olarak kortikospinal, kortikosensoryel, serebellar, görme keskinliği, görme alanı korunur. DTR'ler normal ya da hafifçe değişmiştir. Çok nadiren geç evrede myoklonik jerkler ve koreatetoz bildirilmiştir.

#### **2.4.3.1.2.Psişik (non-kognitif) semptomlar:**

AD' de psikiyatrik belirtilerin prevalansı %10-73 'dür.

Duygu durum bozuklukları: Depresyon, anksiyete, emosyonel labilite, düşünce yavaşlaması, irritabilite, apati, hüzün, enerji kaybı, sosyal izolasyon, somatizasyon, suicidal düşünceler, suçluluk.

Hezeyanlar

Halüsinasyonlar

Davranış bozuklukları görülür.

Non-kognitif davranışların değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler

Hamilton depresyon skalası

Hamilton anksiyete skalası

Geriatric depresyon skalası

Kornel skalası (50).

### 2.4.3.2.Prognoz:

Yaklaşık hastalığın başlangıcından ölüme kadar geçen süre 7-10 yıldır (1-20 yıl). AD'de kognitif fonksiyon kaybının hızını göstermede hastalığın erken dönemlerinde görülen lisan bozukluğu temel kabul edilmektedir. Lisan bozukluğu ön planda olan hastalarda kognitif kayıp daha hızlı olmaktadır. Oldukça fazla değişkenlik olmasına karşın ortalama seyir 9-10 yıl arasındadır. İlerleme hızını etkileyen faktörler demansın ağırlığı, ekstrapiramidal semptomlar, psikoz ve lisan bozukluklarıdır.

### 2.4.3.3.Etyopatogenez:

#### Genetik mutasyonlar:

Erken başlangıçlı familial Alzheimer demans (FAD) genetiği; 21. kromozomdaki amiloid prekürsör protein (APP) geninde, 14. kromozomdaki presenilin-1 (PS 1) geninde, 1.kromozomdaki presenilin-2 (PS 2) geninde bulunmuştur.

Bu mutasyonlar erken başlangıçlı (<60 yaş), otozomal dominant AD ile ilişkilidir. Tüm AD hastalarında izlenmez.

21. kromozom APP gen defekti tüm FAD hastalarının çok az kısmını oluşturur. Yaklaşık olarak 50 yaşlarında başlar. FAD'lı hastaların %80 nini 14. kromozom PS1 gen defekti, %20 'sini 1. kromozomdaki PS2 oluşturur.

Geç başlangıçlı FAD genetiği; 19. kromozomdaki apolipoprotein E (ApoE) genindeki polimorfizm saptanmıştır.

ApoE geninin 3 tane alleli vardır: E2, E3, E4. E4 alleline AD'de daha sık rastlanmaktadır. E4 allelinin hastalığın gelişme riskini arttırdığı ve daha çok geç başlangıçlı AD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (85, 86, 87).

#### 2.4.3.3.1.Alzheimer demans için risk faktörleri:

**Yaş:** Bildirilmiş en önemli risk faktörüdür. 65 yaşın üzerindeki kişilerde %5 oranındadır. 85 yaşın üzerindeki yaşlıların %30-50'sinde demans vardır.

**Ailede AD öyküsü:** 1. derecede akraba öyküsü varsa risk, ailede öykü olmayan kişiye göre 3,5 kat artmaktadır.

**ApoE4**

**Cinsiyet:** AD kadınlarda daha sık izlenir

**Eğitim:** Düşük eğitim düzeyi kimi araştırmalara göre riski arttırmaktadır.

**Kafa travması:** Kafa travması olasılıkla gevşek amiloid plak oluşumuna neden olmaktadır. Bu saptamaya destek olabilecek gözlem 'dementia pugilistica' dır. Boksörlerde subkortikal nörofibriler yumakların yanısıra neokortikal gevşek plaklara da rastlanmaktadır.

**Vasküler risk faktörleri:** Koroner kalp hastalığı ve MI geçirenlerde AD riski artmaktadır. Apo E4' ün koroner kalp hastalığı ile ilişkisi vardır. ApoE4 kolesterol taşıyan lipoproteindir. ApoE4 homozigot taşıyıcılarda kolesterol düzeyi daha yüksek bulunmuştur (88, 89, 90).

#### 2.4.3.3.2. Alzheimer demans genetiği

FAD tüm olguların %1' inden azdır. Monozigot ikizlerde risk dizigotlara göre artmıştır. FAD kliniği ve nöropatolojisi sporadik AD'den farksızdır. Nöropatolojik bulgular en ağır PS1 mutasyonu olan hastalarda izlenir. Beynin AB42 amiloid miktarı PS1 mutasyonu olanlarda en fazlayken, PS2 mutasyonunda daha az, sporadik olgularda en az saptanır. 60 yaşın altındaki başlangıç erken başlangıç kabul edilmektedir. PS1 mutasyonu olan aileler erken başlangıçlı olma eğilimindedir. PS2 mutasyonu olan ailelerde çok daha geniş bir başlangıç yaşı (40-75) vardır (91, 92, 93).

#### 2.4.3.4. Demans tanısı

1. Klinik
2. Nörokognitif testler
3. Patoloji
4. Yardımcı yöntemler: MRG, SPECT/PET, EEG
5. Laboratuvar: Hemogram, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, HIV, sifiliz testleri

BOS: APP, A-beta 42, tau, 14-3-3

Kan: APP

Genetik inceleme(8,16).

#### 2.4.3.5. Laboratuvar

İdeal bir tanı kriteri yoktur.

Genetik inceleme: 21. kromozomdaki APP geni, 14. kromozomdaki presenilin-1 geni ve 1. kromozomdaki presenilin-2 geni, ApoE4 genotipi

Amiloid beta-42 (APP'nin proteolitik ürünü) ve tau düzeyi: ELISA ile ölçülür. Nöropatolojik değişiklikleri de içerdiğinden umut verici bir gelişme olarak görülmektedir. AD'de BOS Abeta-42 düşük, tau yüksektir. Bu oranın tanısal sensitivitesi %60-90, spesifikliğı %70-96'dır. Ancak diğer taupatilerde de benzer sonuç verebilir. Günümüzde antemortem AD tanısında en duyarlı test olarak kabul edilir. Amiloid beta ve APP hem serum hem de BOS 'ta bakılabilir.

BOS ubiquitin ve tau proteini yükselir ancak diğer nörodejeneratif hastalıklarda da yükselir.

BOS'da nöronal yumak proteini: Hastalığın ilerlemesi ile belirgin artar.

MRG: Hipokampal atrofi (medial temporal atrofi-MTA) izlenir. Hipokampal atrofi demansın erken döneminde başlar ve ilerlemesiyle artar. MRG, MTA'yı göstermede başarılıdır. MTA bellek bozukluğunun şiddeti ile koreledir.

Fonksiyonel MRG: Daha çok deneysel amaçla kullanılmaktadır. İyonize radyasyon içermemesi, invazif olmaması nedeniyle güvenilirdir. Zihinsel etkinlik halindeki beynin işlevsel haritasını çıkarır. Dolayısıyla kognitif ve motor işlevler fMRG ile incelenebilir.

PET ve SPECT: Bilateral temporoparietal hipometabolizma ve hipoperfüzyon saptanır. (59,60).

MMSE: Yıllık 4-5 puan düşme gözlenir. 24'ün altı demans kabul edilir.

NINCDS/ADRDA

#### 2.4.3.6. Demanslı bir hastaya yaklaşım

1. Anamnez: Hasta yakınlarından hastalığın başlangıcı, seyri, toksik madde, ilaç kullanım öyküsü, depresyon sorgulanır.
2. Kognitif alanları değerlendiren mental testler: MMSE, ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale), NINCDS/ADRDA
3. Kan: Hemogram, elektrolit, BUN, KCFT, Ca, glukoz, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12-folik asit düzeyi, HIV, sifiliz serolojisi.
4. MRG: Tümör, inme ve hidrosefali ayrımı için.
5. EEG: AD'de geç dönemde yaygın yavaşlama saptanır.
6. BOS: AD'de normal ya da hafif protein artar.
7. Serebral biyopsi: Granulomatöz anjiit için.

#### 2.4.3.6.1. Genetik danışmanlık

DNA analizi: Otozomal dominant geçiş varsayıldığında AD'lilerin çocukları için risk %50'dir. APP, PS1, PS2 genlerindeki mutasyonu görmek için presemptomatik dönemde DNA analizi yapılmaktadır.

ApoE 4 alleli: E4 alleli heterozigotlar için risk %20, homozigotlar için %30 dur. ApoE4 geç başlangıçlı FAD ve sporadik AD için risk faktörüdür (100).

#### 2.4.3.7. Patoloji

AD 'de izlenen nöropatolojik değişiklikler:

- Amiloid plaklar (senil plaklar)
- Nörofibriler yumaklar
- Nöropil iplikleri
- Amiloid anjiyopati
- Hirano cisimcikleri
- Granülovakuoler dejenerasyon
- Nöron kaybı
- Sinaptik değişiklikler

#### Makroskopik değişiklikler:

Leptomeninkslerde amiloid anjiyopati, ventrikül dilatasyonu, kortikal atrofi (özellikle frontotemporal alanları en çok hipokampus ve parahipokampal girusta) belirgindir. Beyin ağırlığı 1000–1100 gr.dır. Kranial sinirler normaldir ancak olfaktor sinir belirgin atrofiktir. Diğer kranial sinirler normaldir. Locus sereleus ileri derece atrofik ve soluktur (81,82).

#### Mikroskopik değişiklikler

Nöropatolojik değişiklikler klinik belirtiler başlamadan 20–30 yıl önce başlar. AD; neokortikal atrofi, yaygın nöron ve sinaps kaybı, senil plaklar ve nörofibriler yumakların aşırı birikimiyle karakterize ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır. Kortikal atrofi yaşla birlikte kaçınılmazdır. Ancak normal yaşlılıkta klinik bozukluğa neden olmaz. Nöropatolojik değişikliklerin zamansal gelişimi tam olarak bilinemese de bu nörodejeneratif değişiklikler en sık hipokampus (CA1) ve komşu medial temporal korteks (enthorhinal korteks), parahipokampal girus, amigdala ve subikulumda başlar. Daha sonra frontal, temporal ve parietal lobların assosiasyon alanlarının etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca Meynert'in bazal nukleusu

(kolinerjik), Broca'nın diagonal bandı, talamusun anterior nukleusu ve lokus sereleusda nöron kaybı olur. Bu da kolinerjik ve noradrenerjik nörotransmitterlerin neokortikal düzeylerinde de azalmaya yol açar. Diğer bir tercih alanı parietal lobdur. Diğer kortikal alanlar (motor, duysal korteks) ve subkortikal yapılar (bazal ganglion) etkilenmez ya da geç evrede etkilenir. En çok kayıp büyük kortikal nöronlar ve daha küçük internöronlardadır. Büyük nöron (>90 mm) kaybı, sinaps kaybı, amiloid plak ve nörofibriler yumak sayısı, asetilkolin kaybı ile kognitif defisitler arasında uyum vardır (83, 84).

#### 2.4.3.8. Alzheimer demans nörokimyası

Nörotransmitter değişiklikleri nöron ve sinaps kaybının getirdiği sekonder sonuçlardır.

Asetilkolin: Öğrenme, bellek, dikkat, uyku-uyanıklık, mood ve affekt ile ilişkilidir. Kolinerjik defisit senil plak gelişimini arttırır. Bazal ön beyin ve beyin sapındaki bazı yapılar özellikle Meynert'in bazal nukleusu ve Broca'nın diagonal bandı kolinerjik nöronlar içermektedir. Kolinerjik lifler en fazla temporal lobdaki amigdala, hipokampus, singulat girus ve entorinal kortekse projekte olur. Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotiniktir. Ach'nin sentezlenmesinden sorumlu kolinasetil transferaz (ChAT) enzimi ve Ach belirgin azalmıştır. ChAT sadece presinaptik bölgede, AchE ise hem presinaptik hem de postsinaptik bölgede bulunur. Nöron kaybı bütün bazal beyin kolinerjik nöronlarında, kolinerjik innervasyon kaybı da limbik, paralimbik ve assosiasyon alanlarında izlenir. AD'da kognitif kayıp nedeni serebral kolinerjik denervasyona bağlanmakla birlikte tek neden değildir. Kolinerjik defisit çok ılımlı olarak normal yaşlılarda da izlenir.

Somatostatin: Serebral kortekste somastatin ve reseptör sayıları azalır.

CRP: Serebral kortekste oranı azalır, ancak kompensatuar olarak reseptör sayıları artar.

VIP ve CCK: Bu iki peptid senil plaklarda bulunur. Konsantrasyonlarının kortikal internöronlarda değişmediği otopsi çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Vazopressin: Hipokampusta azalma, hipotalamusta ise artış gösterilmiş.

Nöropeptid Y: SSS'de en yaygın bulunan nöropeptiddir. Bazı çalışmalara göre düzeyi değişmez, bazılarında ise azalır.

Biyojenik nöroaminler (serotonin, NA, dopamin, GABA, glutamat): AD'de belirgin azalır. Glutamat ve GABA bazı otopsi çalışmalarında azalmış, bazılarında normal bulunmuştur.

#### **2.4.3.8.1. Apoptozis**

AD gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöronlarda apoptozis olur. Apoptozis yaşlanma sürecinde de vardır ancak AD'da kritik düzeye ulaşır. Amiloid toksisitesi, APP, oksidatif reaksiyonlar, glukoz metabolizmasındaki azalma, eksitotoksik mekanizmalar, genetik mekanizmalar (PS1 ve 2 ekspresyonu) apoptozisi başlatabilir. AD'de dramatik nöron kaybı olduğu açıktır. Ancak bu nöron kaybının nekrotik mi yoksa apoptotik mi olduğu kesinlik kazanmamıştır. (94, 95).

#### **2.4.3.8.2. Nörotrofik faktörler**

AD'de önemli miktarda nöron kaybı mevcuttur. Hipokampus ve entorhinal kortekste nöron kaybı en belirgindir.

Trofik faktörler nöronun yüzeyindeki spesifik reseptörleri uyararak veya nöron tarafından içeri alınarak nöron canlılığını ve aktivitesini arttıran maddelerdir. NGF, BDNF (Brain Derived NF), FGF (Fibroblast Growth Factor) hipokampus, bazal önbeyin ve neokortikal hücrelerin sağ kalımını sağlar. AD'de nörotrofik faktörler azalır.

#### **2.4.3.8.3. Enflamasyon**

AD'de kronik enflamasyon vardır. Mikroglialar fagositik hücrelerdir. Çok sayıda aktive olmuş mikroglia vardır ve lezyonların çevresinde bulunurlar. AD'de beyinde ve BOS'da mikroglialar tarafından üretilen enflamatuar sitokinler (TNF, IL 1, 6, 10, 15, gama IF) saptanmıştır. Enflamasyon markerları olan akut faz reaktanları (alfa-makroglobulin, antikromotopsin) artar. CD4, CD8 lenfositler ve reaktif mikrogliaların ortamda bulunması AD'de hücrel immunitenin varlığını düşündürür. Son yıllarda senil plaklarda kompleman bulunmuştur (97, 98).

#### **2.4.3.8.4. Oksidatif Reaksiyonlar**

AD'de Al, Br, Cd, Cl, Fe, Pb, Hg, Na ve Zn nin bulunduğu birçok eser elementin dengesizliği bildirilmiştir. En çok dikkat çekenler Al, Fe ve Zn'dir. Bu elementler oksidatif reaksiyona yol açarak amiloid agregasyonunu arttırırlar. Fe serbest radikal oluşumunda katalizatör rol oynar. Al çok popüler olmasına karşın

etkisi kanıtlanamamıştır. İntraserebral A1 enjeksiyonu tavşanlarda NFY gelişimine neden olmuştur. Çinko ve bakır da serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Yaşlanmayla birlikte beyinde serbest radikallerde artış olur.

Beyin yüksek O2 tüketimi, bol lipid içeriği ve diğer organlarla kıyaslandığında antioksidan enzimlerin azlığı nedeniyle serbest radikallerin yarattığı oksidatif hasara duyarlıdır. Oksidasyon lipid, protein ve DNA oksidasyonu şeklindedir. AD'da mitokondrial işlev bozukluğu vardır (95, 96).

#### 2.4.3.9.Tedavi

Tedavi ikiye ayrılabilir. Birincisi bellek bozukluğu, depresyon veya ajitasyon gibi belirtilere yönelik tedavidir. Bunun temelinde nörotransmitter kökenli tedavi yatar. Mevcut nörodejeneratif süreç üzerinde bir etkisi yoktur ve semptomatik iyileşmeye yöneliktir. İkinci tedavi yöntemi ise; hastalık sürecini yavaşlatmaya veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirmeye yönelik tedavilerdir. Günümüzde hala semptomatik tedaviler yapılmakta, sürece yönelik tedaviler hakkında çalışmalar devam etmektedir.

##### 2.4.3.9.1 Semptomatik tedavi

AD'de kortikal ve hipokampal asetilkolinesteraz ve kolinasetil transferaz ileri derecede azalır. Butirilkolinesteraz artar. Kolinerjik aktivitenin azalması ile demans ağırlığı arasında ciddi bir korelasyon bulunmuştur.

Kognitif fonksiyonlara yönelik tedavi:

#### Kolinerjik ajanlar

a. Prekürsörler:

Kolin ve Lesitin

b. Ach salınımını arttıranlar:

Linopiridin

#### Kolinesteraz inhibitörleri:

Takrin

Rivastigmin

Donepezil

Galantamin

Metrifonat

#### c. Muscarinik agonistler:



Xanomelin, Milamelin

d.NMDA reseptör antagonistleri

Memantin

#### **2.4.3.9.1.1. Antikolinesterazlar**

Kolinesteraz inhibitörleri postsinaptik reseptörlerde Ach hidrolizini önleyerek sinaptik aralıkta Ach birikimi sağlayarak etki yaparlar. Semptomatik tedavi Meynert'in bazal nukleusu ve projekte olduğu medial temporal lobda kolinerjik hücre kaybı sonucu gelişen Ach eksikliği ve buna bağlı kognitif ve davranış bozukluğu semptomlarına yöneliktir. Kolinesteraz inhibitörleri erken ve orta devrede önerilmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri davranış ve psikiyatrik semptomların tedavisinde de yararlı olmaktadır.

Takrin (Tetrahidroaminoacridine) : Asetilkolin esterazın reversibl inhibitörüdür. Hafif ve orta şiddetteki AD'de kognitif fonksiyonlarda azalmaya etkilidir. Sinaps aralığında kolinerjik aktiviteyi artırır, ayrıca K kanallarına etki ederek asetil kolin salgılanmasını artırır. MAO inhibisyonu yaparak NA, seratonin ve dopaminin geri alımını engeller. En yüksek günlük doz 160 mg /gün dört eşit dozda verilir. Hastalarda %10-40 arasında olumlu yanıt alınır. Hastalığın seyri üzerine etkisi yoktur. En önemli yan etkisi hepatotoksitesidir. Geri dönüşümlüdür. Diğer yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, miyalji, ataksi, uykusuzluk, baş ağrısı ve sersemliktir (70).

Donepezil hidroklorid: Asetilkolin esteraz enziminin reversibl, selektif inhibitörüdür. Hafif ve orta şiddetle Alzheimer tedavisinde kullanılır. 5 mg/gün veya 10 mg/gün dozlarında kullanılır. Yan etkiler 10 mg/gün dozda daha fazladır. Yüksek oranda proteine bağlanır, uzun yarılanma ömrü vardır (48-72 saat). Günde tek doz alımı yeterlidir. KC'de sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilir ve yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar. İlaça 6 hafta ara verilirse etkinliği kaybolur. En önemli yan etkileri; bulantı, kusma, diyare, uykusuzluk, kas krampları, yorgunluk, anoreksi, anemi, trombositopeni, baş ağrısı, yüzde kızarmadır.

**Kullanım avantajı:** Günde tek doz kullanımı ve transaminazları yakın takip gerektirmemesi, simetidin, warfarin, digoksin, teofilin ile etkileşime girmemesidir.

**Kontrendikasyonları:** Mide kanaması geçirmiş vakalar, astım, bradikardi, epilepsi ve diğer kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalarıdır.

**Kullanırken dikkat edilmesi gereken hususlar:** Gastrit, astım bronşiale ya da

prostat hipertrofisi olanlarda semptomların artışına neden olabilir (61, 62, 63).

**Rivastigmin:** Santral sinir sisteminde en çok korteks, hipokampus, korpus striatum, pons, medullada daha selektif olmak üzere asetilkolin esterazı psödoirreversibl inhibe eder (76). Aynı zamanda AD'de artan butirikolin esterazı inhibe eder. Amiloid plak formasyonunu da önlediği ifade edilir (75). Hem asetilkolinesteraz hem de butirikolinesteraz enzimleri MSS'de asetilkolin yıkımında yer almaktadır. Normal insan beyninde butirikolinesteraz toplam kolinesteraz aktivitesinin %10'unu oluşturur. Alzheimer hastalığı ilerledikçe kortikal nöronlar kaybolup asetilkolinesteraz aktivitesi %45 oranında azalırken butirikolinesteraz aktivitesi belirli beyin bölgelerinde (örn.serebral korteks) %40-90 oranında artar.

Butirikolinesteraz inhibisyonunun rolü tamamen aydınlatılmış olmamasına rağmen rivastigminin ikili enzim inhibisyonu asetilkolinesterazlara özgün ilaçların yaptıkları ile karşılaştırıldığında beyinde daha belirgin bir kolinesteraz inhibisyonuna neden olabilir. Her iki enzim de amiloid plaklarda bulunur.

Günde iki kez alınmalıdır. Plazma yarılanma ömrü 2 saat, etki süresi 10 saattir. Karacigerde N-demetilasyon ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olur ve böbrekler aracılığı ile atılır. Proteinlere az bağlanır. İlaç 3 mg/gün'den başlanır, 2 haftada bir 3 mg/gün artırılarak 12 mg/gün'e çıkarılır.

**Kontrendikasyonları:** DM, pulmoner hastalık, üriner obstrüksiyon, parkinson hastalığı, gebelik, renal ve hepatik yetmezlik, diğer asetilkolin esteraz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

**Yan etki:** Ajitasyon, uykusuzluk, bulantı, kusma, ishal, myalji, atrial fibrilasyondur (66, 67).

**Galantamin (Reminyl):** Reversibl, kompetitif kolinesteraz inhibitörü (CI) dür. CI'nin ek olarak nikotinic reseptör üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Presinaptik nikotinic reseptörler, glutamat, serotonin, gama amino butirik asit gibi diğer nörotransmitterlerin de salınımını düzenleyebilmektedir. Bu nörotransmitterlerin MSS'de tükenmesi Alzheimer hastalığı ile birliktelik gösteren dikkat eksikliği, agresyon, cinsel kontrolsüzlük gibi psikotropik belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar.

Galantamin bu nörotransmitterlerin seviyelerini dolaylı yoldan düzenleyerek daha fazla klinik etkinlik elde etmeyi sağlar. Oral alımından sonra hızlı bir şekilde emilir, donepezile göre en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı kısadır fakat bu parametre rivastigmine benzerdir. Günlük doz ikiye bölünerek 16-24 mg/g kullanılır. Sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilir (64,65).

**Metrifonat:** Bir öncül ilaç olup, enzimatik olmayan yollarla asetilkolinesteraz inhibitörü haline dönüşür. 2,5 mg/kg gibi yüksek dozlarda, GIS ve çizgili kaslar üstüne yan etkisi görülse de 1,5 mg/kg dolayındaki dozlarda bu yan etkiler oldukça azdır. Davranışsal problemler üzerinde etkindir.

#### **2.4.3.9.1.2.Kolinerjik agonistler**

**Muskarinik agonistler:** Korteks ve hipokampusta yaygın muskarinik reseptör olduğu bilinmektedir. APP 3 proteaz tarafından metabolize edilirler (alfa, beta, gama sekretaz). En akılcı terapötik yaklaşım risk altındaki kişilerde hastalığın olabildiğince erken döneminde A beta 42 üretimi, birikimi ve nörotoksitesini engellemeye çalışmaktır. Bu bir kaç yolla başarılabilir. Bunlardan biri AAP'yi aşırı ya da uygun olmayan biçimde bölen proteolitik enzimlerin inhibisyonudur. Burada amaç beta ve gama sekretazları inhibe ederek, çözünebilir non-amiloidojenik (A beta 40) proteinlerin üretimini sağlayan alfa-sekretazları arttırmaktır. A beta 40 çözülebilir yani toksik etkili olmayan amiloiddir. Beta ve gama sekretaz ise APP'yi A beta 42'ye parçalar. Bu toksik olan yani çözülebilir olmayan amiloiddir. Beta ve gama sekretaz inhibitörleri henüz araştırılmaktadır ama alfa sekretaz arttırıcıları bulunmuştur. Bu alfa sekretaz aynı zamanda muskarinik reseptör agonistidir. Muskarinik agonistler hem amiloid metabolizmasını hem de tau fosforilizasyonunu azaltmaktadır.

**Nikotinik reseptör agonistleri:** AD'de nikotinik reseptörler azalır. Ancak nikotinik reseptör agonistleri dikkati düzeltmekle birlikte bellek üzerine etkisiz bulunmuşlardır (72).

#### **2.4.3.9.1.3.NMDA antagonistleri**

AD'de glutaminerjik piramidal nöronlarda kayıp olduğu halde glutamatin bağlandığı NMDA reseptör sayısında azalma olmaz. NMDA ve non-NMDA reseptör uyarılması eksitotoksitesite ve nöron ölümüne neden olur. NMDA eksitotoksitesitesi nöron ölümünden başka, amiloid birikimi ve tau fosforilizasyonu da ilgilidir. NMDA ve AMPA reseptör antagonizması AD'da etkili olabilir. Düşük potensli bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin çalışmaları orta ve ağır AD, vasküler demansta fonksiyonel ve kognitif bozulmayı geciktirdiği şeklindedir. Ağır demansta ve özellikle Cl ile birlikte kullanıldığında etkinliği yüksektir. Önerilen başlangıç

Yapılan çalışmalarda postmenapozal dönemde östrojen kullanımının AD gelişme riskini %29 azalttığı bildirilmiştir. Bu kullanım süresinin uzunluğu ile de ilgilidir (73).

#### **2.4.3.9.2.2. Antiinflamatuvar ilaçlar**

Epidemiyolojik bir çalışmada artrit gibi inflamatuvar hastalığı olanlarda AD riskinin daha az olduğu bildirilmiştir. Bir çok çalışmada NSAID kullanımının riski %50 azalttığı belirtilmiştir (71).

Bu koruyuculukta kullanım süresi uzunluğu da önemlidir. Ancak AD ile NSAID arasındaki bu koruyucu etki tüm çalışmalarda desteklenmemiştir. NSAID akut faz reaktanları gibi inflamatuvar süreçleri baskılamaktadır. NSAID'lerin asıl etkisi PG sentezi ya da glutamat eksitotoksitesini ve serbest radikal oluşumunu azaltan siklooksijenaz aktivitesi üzerinedir.

NSAID'ler siklooksijenaz enziminin her iki izoformunu (COX1 ve 2) inhibe ederler. COX1 gastrik ve renal toksisiteden sorumludur. COX2 inhibitörleri GIS yakınması yapmaz. COX2 nörodejenerasyonu artırır ve AD'de yükselir. Bu nedenle antioksidanlar ve NSAID'ler AD'de nörodejenerasyonu azaltarak nöroprotektif etki gösterirler.

#### **2.4.3.9.2.3. Antioksidanlar**

E vitamini, C vitamini, Koenzim Q, Ginkgo biloba bilinen antioksidanlardır. SSS bol miktarda lipid içerdiğinden lipid peroksidasyonuna duyarlıdır. AD'de beyin MAO-B aktivitesinde artış saptanmıştır. Beyin MAO-B artışı lipid peroksidasyonuna yol açarak serbest radikal birikimine neden olabilir. Bu amaçla MAO inhibitörü selegiline tedavide denenmiştir. Yüksek doz E vitamini (2000 IU/g) fonksiyonel kötüleşmeyi yavaşlatmaktadır.

MAO inhibitörü selejilin ve E vitamini kombinasyonu kullanılmış ve tek başına kullanıma göre üstünlük sağlamamıştır. E vitamini progresyonu yavaşlatmada selejilin ve kombine tedaviden hafif üstündür. E vitamini sadece lipid peroksidasyonunu engeller ancak DNA ve protein oksidasyonunu engelleyemez. Bu nedenle etkisi kısıtlıdır. KoenzimQ serbest O<sub>2</sub> radikali temizleyicisi antioksidandır. Lipid peroksidasyonunu da önler. Hafif GIS yakınması, irritabilite ve baş ağrısına yol açabilir (99).

#### 2.4.3.9.2.4.Nörotrofik faktörler

Çok az sayıda olguda parenteral ya da intratekal olarak denenmiş ve etkinlik sağlanamamıştır. Hayvan deneylerinde olumlu sonuç alınmasına karşın, klinik deneyler sonuçsuzdur. (74).

#### 2.4.3.9.2.5.Diğer tedavi seçenekleri

Ca kanal blokerleri, statinler, asetil-L- karnitin, nootropikler, melatonin

Tau agregasyonunun ve fosforilizasyonunun engellenmesi (Lityum): Tau agregasyonunu önleyecek ilaçlar henüz belirlenmemiştir. Tau fosforilizasyonunda rol oynayan GSK-3 enziminin inhibe edilmesi önemlidir ve GSK-3 enzimini lityum inhibe etmektedir. Etkin dozda lityum tau fosforilizasyonunu engelleyebilmektedir.

#### 2.4.3.9.3.Demansta davranış semptomlarının tedavisi

i- Ajitasyon ve psikotik semptomlarda: Klozapin, risperidon, olanzapin, haloperidol, lityum, benzodiazepin

ii- Depresyon: Fluoksetin, paroksetin, sertralin, trazodon.

Trisiklik antidepresanlar antikolinerjik olduğu için kontrendikedir.

iii- Hiperaktivite ve agresif davranışlar için: Karbamazepin ve valproik asit verilir.

#### 2.4.4.Vasküler demans

Vasküler demans tüm inme olgularının %26'sında gelişir. AD'den sonra en sık görülen demanstır. Tüm demanslı hastaların yaklaşık %50'sini AD oluştururken, VaD %10-20 olguda izlenir. Mikst tip demans (AD+VaD) 3. sıklıktadır (102).

İnme sonrası lezyonlara sekonder gelişen, kognitif fonksiyonlarda kayıpla seyreden klinik sendromdur. Tüm iskemik, hemorajik, hipoksik beyin lezyonları demansa neden olabilir. Arterden artere embolizm, kardioembolik inme, laküner infarkt, vaskülit, serebral hipoperfüzyon, intraserebral hemoraji, subaraknoid kanama, amiloid anjiyopati demansa neden olabilir. Asfiksi, entoksikasyon, dejeneratif hastalıklar dışlanmalıdır.

Vasküler demans için klinik demans bulgularının yanında nörolojik bakı ve laboratuvar bulgularıyla serebral vasküler bir lezyonun varlığı ve inmeyi takiben ortalama 3 ay içinde demans bulgularının başlaması gereklidir. Kortikal ve

subkortikal alanlarda 100 ml civarında doku kaybı demansa neden olur. Doku kaybı yani enfarkt volümünün yanısıra lezyonun lokalizasyonu da önemlidir. Frontal, temporal, bazal ganglionlar ve beyaz cevher lezyonları daha sık demansa neden olur (103).

Vasküler demans gelişiminde risk faktörleri:

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Aterosklerotik faktörler: hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, myokard enfarktüsü, sigara
- Genetik faktörler
- İnfarkt sayısı
- İnfarkt lokalizasyonu
- Kayıp serebral doku volümü
- Serebral atrofi/ventrikül boyutları
- Periventriküler beyaz cevher lezyonları
- Sessiz beyin infarktları
- Eşlik eden dejeneratif patolojiler

Demans Risk Faktörlerinin Dağılımı (101)

-HT:%72	-KKY:%11
-DM:%49	-Kolesterol yüksekliği:%20
-MI:%13	-Sigara:%44
-AF:%10	-GİA:%13

#### 2.4.4.1. Klinik tablo

Tipik olarak serebrovasküler olaya bağlı olarak gelişen akut başlangıç, olasılıkla yeni tekrarlayan inme atakları sonrası basamaklı kognitif bozulma söz konusudur. Ani başlangıçlı bellek bozukluğu ile birlikte geçici konfüzyon ve nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bellek bozukluğu AD'den daha hafiftir. Diğer kognitif bozukluklarda yamalı bir bozulma tipikdir. Yürütücü işlevler bozulur. Fokal nörolojik bulgular; piramidal bulgular, küçük adımlarla yürüme, parkinson bulguları, disartri, yutma-çiğneme bozuklukları, ortostatik hipotansiyon eşlik eder. Nörolojik bulgular demansı gölgeleyebilir. Öyküde inme ve nöroradyolojik olarak lezyonların görülmesi tanıyı doğrular.

Stratejik önemi olan tek bir infarkt da VaD'ye yol açabilir. Nükleus kaudatus başı, kapsula interna genu, medial ve anterior talamus, angular gyrus, hipokampus, medial temporal lob ve frontal lob da yerleşik enfarktlar VaD'ye neden olur.

Talamusun anterior ve paramedian alanları bellekle ilgilidir. Kaudat nükleusun kortikal uyarıları taşıyan bir konneksiyon işlevi vardır. Nükleus kaudatus'un anterolateral lezyonlarında orbitofrontal bölge, posterior lezyonlarında inferior temporal ve oksipital lobla ilişki kesilir. Dolayısıyla görsel bellek bozukluğu ortaya çıkar. Korpus striatum lezyonlarında anlama, lisan, öğrenme, dikkat, bozukluğu olur.

Roman ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışma sonucu, vasküler demans için gerekli kriterleri şu şekilde tanımlamışlardır:

A: Gerekli şartlar

1. Bellek bozukluğu ve en az iki diğer kognitif fonksiyonlarda kayıp ve bu durumun kişinin günlük yaşamını etkilemesi
2. Serebrovasküler hastalığın varlığı
3. Aşağıdaki bulgular tarafından desteklenmesi:
  - a. İnme ve demans arasında zamansal ilişki
  - b. Mental fonksiyonlarda ani ya da giderek artan bozulma ya da flüktüasyonlar
  - c. Nöroradyolojik olarak yüksek kortikal fonksiyonları etkileyecek alanların tutulması

B. Klinik özelliklerle desteklenmesi:

1. İnme risk faktörü (HT, DM, hiperlipidemi, sigara vb.)
2. Erken dönemlerde yürüme bozukluğu, sık düşme
3. Erken görülen inkontinans ya da ürolojik hastalık olmaması
4. Frontal lob ya da bazal ganglionlara ait semptomlar

### **NINDS-ARIEN (Vasküler demans tanı kriterleri)**

1. Demans varlığı (bilinç bozukluğu, deliryum, ağır afazi, ağır duysal-motor bulgu eşlik etmemeli)
2. Serebrovasküler hastalık varlığı (iskemik, hemorajik, hipoperfüzyon, hipoksik-iskemik)
3. Klinik seyir: Akut, basamaklı-progresif ya da flüktüasyon

4. Hastalığın erken döneminde nörolojik bulgular (yürüyüş bozukluğu, sık düşmeler, inkontinans, davranış ve mood değişiklikleri, fokal motor, duysal bulgular, psödobulber bulgular)
5. Strok ile demans arasında zamansal ilişki (SVH'yi takiben ilk 3 ayda demans bulguları ortaya çıkar)
6. Nöroradyolojik incelemelerde vasküler lezyonun varlığı (tek stratejik alan, multipl geniş arter, multipl laküner, yaygın beyaz cevher değişikliği)
7. Nöropsikolojik testlerde en az iki multipl kognitif yıkımın gösterilmesi: oryantasyon, dikkat, lisan, praksi, gnozi, vizuospanyal yetenekler, kalkülasyon, yargılama, soyutlama

DSM 4 ve NINDS ARIEN mikst tip demansı ayırmada başarısızdır.

Vasküler Demansların dejeneratif demanslardan ayırımında "Hachinski İskemik Skoru" kullanılmaktadır.

#### Hachinski İskemik Skalası

1. Ani başlangıç	2
2. Adım adım kötüleşme	1
3. Flüktüasyonlu gidiş	2
4. Noktürnal konfüzyon	1
5. Kişiliğin rölatif korunması	1
6. Depresyon	1
7. Somatik yakınmalar	1
8. Emosyonel inkontinans	1
9. Hipertansiyon öyküsü	1
10. İnme öyküsü	2
11. Ateroskleroz varlığı	1
12. Fokal nörolojik semptomlar	2
13. Fokal nörolojik bulgu	2

TOPLAM 18 puan

7 ve üzeri VaD, 4 ve altı AD, 4-7 arası izlem

#### Vasküler Demansın DSM-IV Kriterleri

A. Birden fazla kognitif defisit gelişimi



Bellek bozukluğu

Aşağıdakilerden en az biri:

- Afazi
- Apraksi
- Agnozi
- Yürüttücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama, organize etme, soyutlama..)

B. Sosyal ve mesleki becerilerde bozulma

C. SVH düşündüren fokal nörolojik bulgu ve laboratuvar bulguları

D. Bu bozuklukların deliryumun gidişi sırasında olmaması

#### 2.4.4.2. Tetkikler

Nörokognitif testler: Hachinski (toplam 18 puan), NINDC-ARIEN, DSM-4 BI/MRG, SPECT, PET, Transkranyal Doppler ile yapılan çalışmalarda serebral kan akımında azalma saptanır. Kesin tanı koydurucu kriter fokal serebral kan akımının azalmasıdır.

#### 2.4.4.3. Vasküler demans nedenleri

1. Multiinfarkt demans
2. Stratejik tek alan demansı
3. Subkortikal infarktlar (küçük damar tıkanıklığına bağlı demans)
4. Binswanger hastalığı (subkortikal arteriosklerotik lökoansefalopati)
5. CADASIL
6. Hemorajik demans
7. İskemik-hipoksik lezyonlar (hipoperfüzyon) (104).

##### 2.4.4.3.1. Stratejik tek enfarkt demansı

Orta serebral arter, posterior serebral arter, anterior serebral arter tıkanmalarına bağlı bellek fonksiyonlarıyla ilgili stratejik önemi olan alanlarda tek lokalize infarkt gelişimi sonucu ortaya çıkar. Talamus, angular girus, kaudat nükleus, hipokampus, medial temporal ve frontal loblar gibi dorsolateral frontal-subkortikal ve hipokampal-hipotalamik-talamik çemberleri ya da korteksin assosiasyon alanlarını etkileyen lezyonlarda ortaya çıkar.

#### **2.4.4.3.2.Orta serebral arter infarktı**

Angular girus lezyonları, AD bulgularına benzer bulgulara neden olur. Angular girus infarktı sonucunda sensoriyel afazi, apraksi, aleksi ile agrafi, vizüospasyal dezoryantasyon, konstrüksiyonel yeteneklerde bozulma, bellek bozukluğu meydana gelir.

Medial frontal girus, medial temporal girus ya da inferior parietal lobülün (heteromodal assosiasyon korteksi) etkilendiği durumlarda konfüzyon meydana gelir. Dikkat kaybı, ilgi eksikliği, ajitasyon olabilir.

#### **2.4.4.3.3.Anterior serebral arter infarktı**

Özellikle frontopolar ve kallosomarginal damar tıkanıklığı sonucu apati, ilgisizlik, davranış, kişilik değişikliği, taklit ve utilizasyon davranışı, abuli, apraksi, transkortikal motor afazi ve bellek bozukluğu ortaya çıkar.

#### **2.4.4.3.4.Posterior serebral arter infarktı**

Mediotemporal lob, hipokampus, oksipital lob, talamik ve mezensefalik hasara yol açar. Görme alan defektleri, vizüel agnozi, palinopsi, prosopagnozi, vizüel hallüsinasyonlar izlenir.

#### **2.4.4.3.5.Subkortikal infarktlar**

Laküner enfarktlara bağlı gelişir. Unilateral talamik infarktlarda, dikkat eksikliği, bellek, lisan ve soyut düşünce bozukluğu meydana gelebilir. Bilateral olunca bilinç bozukluğu, oküler felç ve ardından demans gelişir. Kaudat nükleus başı enfarktlarında apati, abuli olur.

Kapsula interna genu infarktlarında apati, dikkatte flüktüasyon, psikomotor retardasyon olur. Laküner enfarktlarda demans daha sık gelişir (normal populasyondan 5 kat fazla). Özellikle sessiz, yani klinik olarak asemptomatik lakünlerin kümülatif etkisi ileri yaşlarda demansa yol açmaktadır.

#### **2.4.4.3.6.CADASIL**

Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal enfarktlar lökoansefalopati. Otozomal dominant (19q) geçişli familyal anjiopatidir. Subkortikal laküner enfarktlarla birlikte subkortikal beyaz cevherde MRG'de hiperintens alanlar izlenir. 30 yaş civarında başlar. Asemptomatik ya da semptomatik inme

atakları ve ardından vasküler demansla karakterizedir. MRG 'de subkortikal laküner infarktılar, simetrik sinyal dansitesinde artma olur. U lifleri korunmuştur.

#### **2.4.4.3.7. Multiinfarkt demans**

En çok görülen vasküler demanstır. Bilateral multipl, supratentoriel kortikal ve subkortikal geniş arter infarktlarına bağlı gelişir. Basamaksal bir bozulma vardır. Her yeni strok atağında yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulma daha belirgin hale gelir. Hem büyük kortikal enfarktılar hem de lakünerler vardır. Demanslı hastaların %50'si AD, %20'si multiinfarkt demans, %10'u miks tiptir. Bölgesel kan akımı ölçümü tanı koydurucudur. Demans ile birlikte psödobulber paralizi, hemiparezi, dizartri, küçük adımlarla yürüme, akinezi, rijidite, duysal bozukluk gibi fokal nörolojik bulgular vardır. Hastalarda vasküler risk faktörleri vardır. Nöroradyolojik olarak multipl kortikal ve subkortikal zamansal açıdan farklı infarktılara ek olarak lökoariozis ve kortikal atrofi izlenir.

#### **2.4.4.3.8. Binswanger hastalığı (subkortikal arteriosklerotik lökoansefalopati)**

Beyaz cevherin derin perforan dallarının tıkanmasına bağlı multipl derin infarkt, subkortikal arteriopati, hiyalinizasyon, demyelinizasyonla karakterizedir. Olguların çoğunda kaudat nukleus, talamus, pons ve kapsüla internada laküner infarktılar vardır. Kortikal yapılar korunmuştur. Sadece radyolojik görüntülerin olduğu asemptomatik hastalar olabilir. Tanı kriteri olarak yavaş progresif demans vardır. Demans daha hafif subkortikal demans özelliğindedir. Başlangıç bulgusu değildir. Hastalığın başlamasından 3-7 yıl sonra ortaya çıkar. Vasküler risk faktörleri olmalıdır. Etiyolojide ateroskleroz ve HT en önemli bulgulardır (%80-95). Fokal subkortikal nörolojik bulgular vardır. BT'de bilateral lökoariozis, MRG'de bilateral, büyük, multipl, diffuz beyaz cevher değişiklikleri vardır.

Binswanger tanı kriterleri (Caplan1995):

- İnme risk faktörleri (HT, amiloid anjiyopati, CADASIL)
- 55-75 yaş
- Demans (hafif subkortikal)
- Subakut başlangıçlı fokal subkortikal nörolojik bulgular: gegenhalten, rijidite, küçük adımlarla yürüme, inkontinans, akinezi, abuli

- BT’de bilateral lökoariozis
- MRG’de bilateral, multipl, diffuz subkortikal beyaz cevher değişiklikleri (T2 de artmış intensite) ve subkortikal laküner infarktlar
- Nöroradyolojik olarak multipl ve bilateral kortikal lezyon olmaması

#### **2.4.4.3.9.Hemorajik demans**

Kronik subdural hematoma, subaraknoid kanama, arteriovenöz malformasyon, amiloid anjiyopati dahil olmak üzere vasküler nedenli serebral hematomlara bağlı gelişen demansdır.

#### **2.4.4.3.10.İskemik-hipoksik lezyonlar**

Kardiyak arrest, ağır hipotansiyon gibi hipoksik-iskemik lezyonlarda veya ağır karotis stenozuna bağlı hemodinamik değişiklikler sonucu sınır bölge alanındaki iskemiler neden olur. Ancak asfiksi, solunum yetmezliği, CO<sub>2</sub> siyanür entoksikasyonu bunun dışında tutulur.

#### **2.4.4.4.Alzheimer demanstan farkları ve benzerlikleri**

Afazi, apraksi, agnozi, agrafi, akalkuli gibi kortikal bulgular lezyon lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte daha net ve belirgin olarak görülür.

Demans AD kadar ağır değildir. Ancak diğer kognitif kayıplar daha belirgindir. Sağ hemisfer enfarktlarında dikkat azalması, neglekt, vizyospasyal yeteneklerde kayıp, sol hemisfer enfarktlarında afazi, apraksi, agnozi, akalkuli, agrafi, aleksi ön plandadır.

VaD’de fokal nörolojik bulgular erken dönemden itibaren vardır.

Başlangıç anidir ve gidiş basamaklıdır.

Vasküler demanslarda klinik daha çok subkortikal yapılara aittir.

Nöropsikolojik testler ile ayırım yapılır.

AD kadınlarda, VaD erkeklerde daha sıktır.

AD yaşlılarda, özellikle 65 yaş üzerinde daha sık iken, VaD kısmen daha gençlerde izlenir.

Ach ve ChAT aktivitesinde azalma AD’de daha belirgindir.

VaD’de erken değişiklikler, oteregülasyonda bozulma, geç dönemde bölgesel kan akımında ve O<sub>2</sub> tüketiminde azalmadır. AD’de bölgesel kan akımında ve O<sub>2</sub> tüketiminde azalma vardır, ancak serebral oteregülasyon bozulmaz.

Depresyon, ansiyete gibi psişik bozukluklar hem AD hem de VaD' de izlenir ancak VaD'de daha siktir.

VaD' de inme risk faktörleri vardır.

ApoE E4 alleli, HT, ateroskleroz ve yaş iki patoloji için de ortak risk faktördür. AD'nin önemli bölümünde serebral infarkt, amiloid anjiopati, hyalinozis, laküner enfarktlar izlenir.

#### **2.4.4.5.Tedavi**

Öncelikle stroktan primer korunma esastır.

##### **2.4.4.5.1.Antitrombotik ajanlar**

Bir antitrombotik ajan olan ASA'nın inmede sekonder korumada etkinliği kanıtlanmıştır. VaD'deki kognitif gerileme üzerinde de olumlu etkileri olabilir (105, 106, 112).

##### **2.4.4.5.2.Kalsiyum kanal blokerleri**

Nimodipin küçük damarlarda çalma fenomenine yol açmaksızın vazodilatasyon yapar ve depolarize nöronlara kalsiyum girişini azaltır. Subkortikal VaD'de dikkati ve psikomotor performansı artırdığına dair bulgular vardır. (107, 119, 111).

##### **2.4.4.5.3.ACE inhibitörleri**

Perindopril stroktan sekonder korumada ve strok sonrası demanstan primer korumada etkilidir; ama başlamış durumda olan VaD'de etkisiz gibi görünmektedir (109).

##### **2.4.4.5.4.Antioksidanlar**

İdebenon antioksidan özellikleri olan bir benzokinon türevi olup VaD'de kognitif fonksiyonlar ve global olarak fonksiyonel durum üstünde ılımlı bir yararının olduğuna dair bazı çalışmalar vardır. (110).

##### **2.4.4.5.5.Nootropik ajanlar**

Bir ergo alkaloidi olan Nisergolin VaD'de kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üstünde yararlı gibi görünmektedir (107, 111). Pirasetam ve Oksitirasetam'ın ise VaD'de herhangi bir yararı gösterilememiştir (107).

#### **2.4.4.5.6.Hemoreolojik ajanlar**

Buflomedil ve bir ksantin derivativesi olan Pentoksifilin vazodilatör ve antiagregan özelliklere sahiptir. VaD'de kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu bir yararları vardır (107, 108).

#### **2.4.4.5.7.Asetilkolin esteraz inhibitörleri**

AD + VaD hastalarında kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkileri vardır ve bağımlılığı azaltmaktadır (107, 113, 114, 118).

#### **2.4.4.5.8.Östrojen**

VaD tedavisi için kullanımının herhangi bir yararlı etkisi olmadığı gibi, tromboembolik olayların insidansını artırmaktadır (115).

#### **2.4.4.5.9.Gingo biloba ekstresi**

Gingobiloba yapraklarından elde edilir. Trombosit aktivatorünü inhibe eder ve antioksidandır. VaD' de genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu yararı olduğuna dair bazı çalışmalar vardır (116).

Özetle henüz tanı kriterleri tam olarak oturmamış olan VaD'nin farklı alt tipleri bildirilmektedir. Bu yüzden tedavi yaklaşımlarının farklılık göstermesi mümkündür. Bu amaçla şu ana kadar birçok aynı mekanizma üzerinden etki gösteren ilaçlar denenmiş; ancak yararlarının sınırlı olduğu gösterilmiştir.

### 3. MATERYAL ve METOD

Huzurevi popülasyonunda demans ve hafif kognitif bozukluk prevalansını saptamak, tedavi edilebilen demansların erken tanısını sağlamak, yaş, cins, eğitim düzeyi ve huzurevinde kalış süresinin demans üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Nöroloji Kliniği tarafından 01.06.2003 ile 01.08.2005 tarihleri arasında yaşları 60 ile 98 arasında değişen 57 erkek, 45 kadın toplam 102 olgu çalışmaya alınmıştır.

Çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na onaylandı. Katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Kişilerin kimlik bilgileri, eğitim durumları sorgulandı. Hiç okula gitmemiş veya ilkokul diploması olmayanlar (5 yıldan az eğitim alanlar) eğitimsiz, ilk ve ortaokul öğrenimi dahil diploması olanlar ise (5 yıldan fazla eğitim alanlar) eğitilmiş olarak kabul edildi. Katılımcılara, eğitim durumlarına uygun olarak eğitilmiş ve eğitimsizler için hazırlanmış Standardize Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) testi uygulandı. MMSE puanının 25 ve üzerinde olduğu değerler normal, 24-25 puanları hafif kognitif bozukluk, 24 puan altı ise demans olarak değerlendirildi. Demans tanısı için DSM IV tanı kriteri kullanıldı. MMSE sonucuna göre demans düşünülen olguların bakıcı ve yakınlarından ayrıntılı öykü alındı. Fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hemogram, sedimentasyon, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, vitamin B12, folik asit düzeyi, ve tiroid hormon düzeyleri araştırıldı. EKG çekimleri yapıldı. Manyetik rezonans görüntüleme; "General Electric Vectra Model 0,5 Tesla" ile yapıldı. Geriatrik depresyon skalası (GDS) uygulanarak depresyon varlığı dışlandı (Ek.8.4). GDS puanının 0-11 arasındaki değerleri normal, 14 ve üzerindeki değerleri ise depresyon varlığı ile uyumlu olarak değerlendirildi, 11 ile 14 arası değerler ise klinik izleme alındı. Depresyon tanısı alan 5 olgunun tedavisi yapıldıktan sonra testleri tekrarlandı.

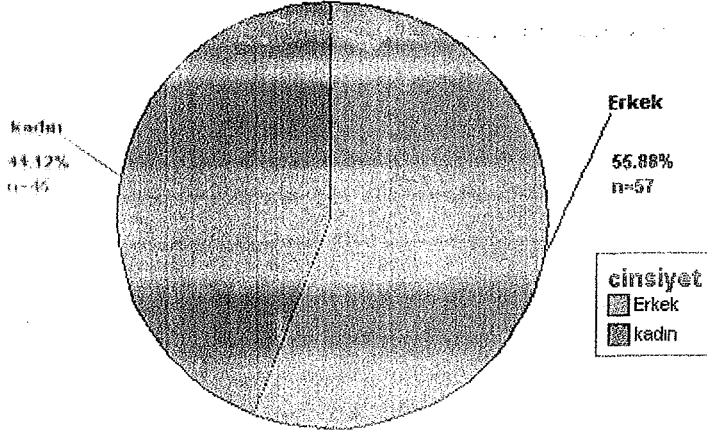
Demans saptanan olguların 10 yıllık yaş gruplarına göre dağılımı hesaplandı. Demans saptanan olguların eğitim seviyeleri ile karşılaştırıldı. Demansı olan ve olmayan olguların huzurevinde kalış süreleri karşılaştırıldı. Demans saptanan olgularda, eşlik eden sistemik hastalıklar araştırıldı.

Çalışmanın amacını oluşturan bulgular ve istatistiksel anlamlılıkları, "SPSS 8.0" programı ile %95 güven aralığında değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı.



## 4.BULGULAR

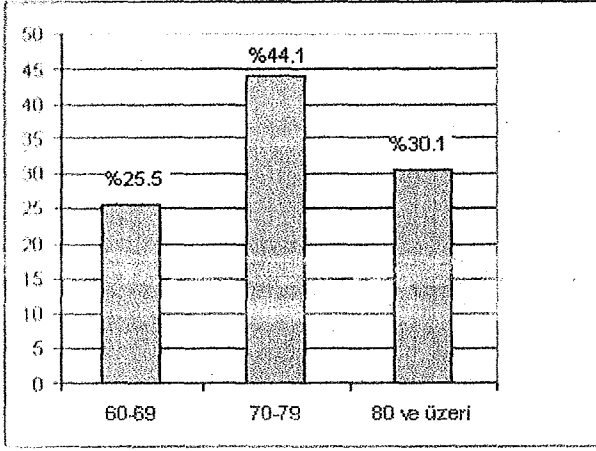
Çalışmaya alınan 102 olgunun 57'si (% 55,9) erkek, 45'i (% 44,1) kadın idi.



Şekil 1; Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı.

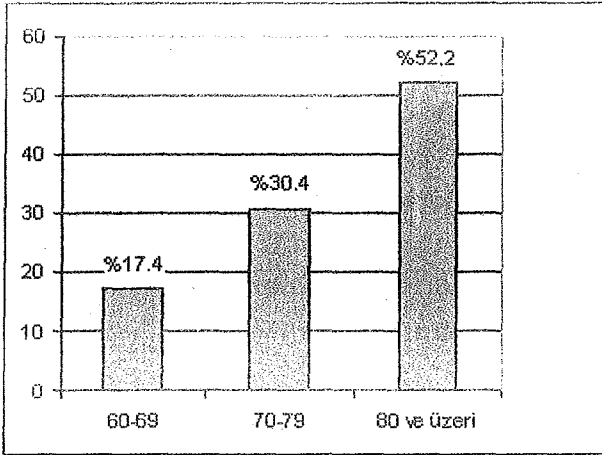
Çalışma grubunun yaş ortalaması 74.81 ( $\pm 8,27$ ), demans saptanan grubun yaş ortalaması 77,96 ( $\pm 9,83$ ), demans olmayan grubun yaş ortalaması 72,62 ( $\pm 7,89$ ) olarak bulundu. Demans saptanan grubun yaş ortalamasının, demansı olmayan gruptan daha yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Çalışma grubu, 10 yıllık yaş dilimlerine ayrılarak yaş dağılımı incelendi. Yaş grupları 60-69, 70-79, 80 ve üzeri olarak belirlendi. 60-69 yaş grubunda 26 (% 25.5) olgu, 70-79 yaş grubunda 45 (% 44.1) olgu, 80 yaş ve üzerinde 31 (% 30.4) olgu vardı.



Grafik 2; Çalışma grubunun yaş dilimine göre dağılımı.

Demansı olan olguların yaş dilimlerine göre dağılımı incelendi. 60-69 yaş grubunda 4 (% 17.4) olgu, 70-79 yaş grubunda 7 (% 30.4) olgu, 80 yaş üzerinde 12 (% 52.2) olgu vardı.

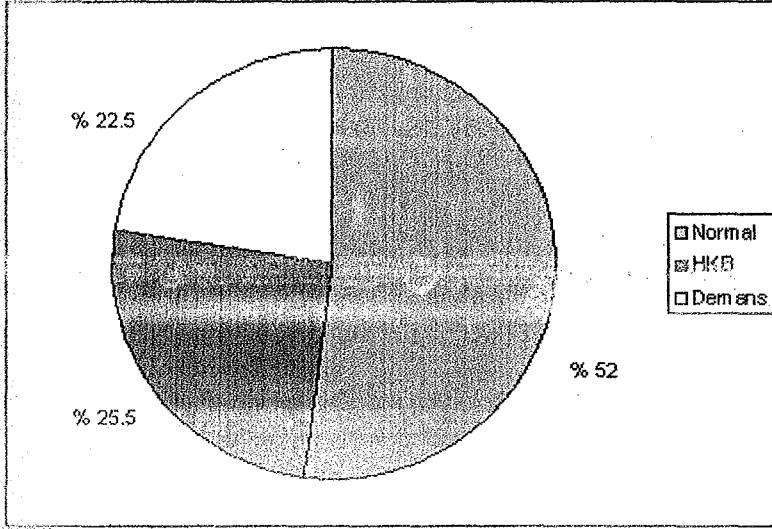


Grafik 3; Demans saptanan olguların her bir 10 yıllık yaş dilimine göre dağılımı.

İleri yaş grubunda demans sıklığının artmış olduğu gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0,05$ )

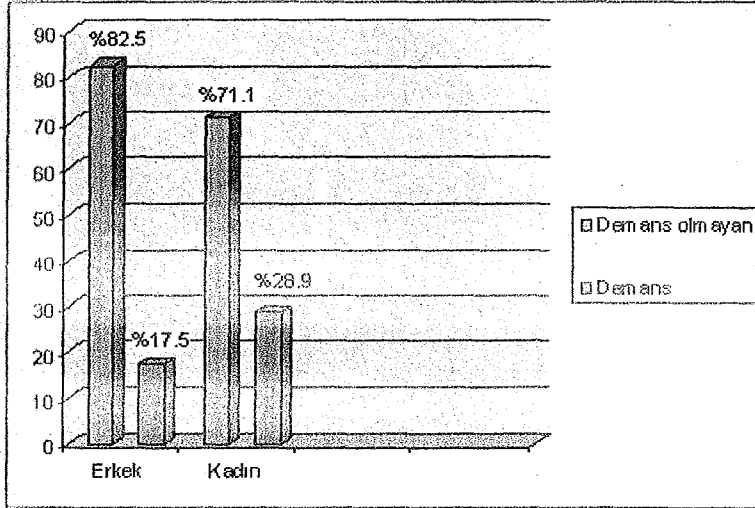
102 olguya yapılan MMSE ve DSM IV kriterlerine göre 23 kişiye demans, 26 kişiye hafif kognitif bozukluk tanısı konuldu.

Çalışılan bölgede demans prevalansı %22,5, hafif kognitif bozukluk prevalansı %25,5 olarak tespit edildi.



Grafik 4; Demans ve hafif kognitif bozukluk prevalansı.

Cinsiyete göre demans sıklığı karşılaştırıldığında erkeklerin (10) %17,5'i, kadınların (13) %28,9'unda demans saptandı fakat bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,262$ ).

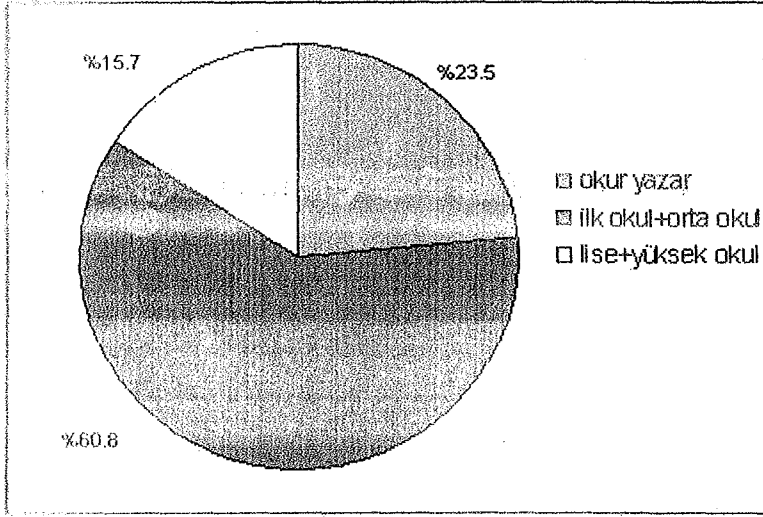


Grafik 6; Cinsiyete göre demans oranı.

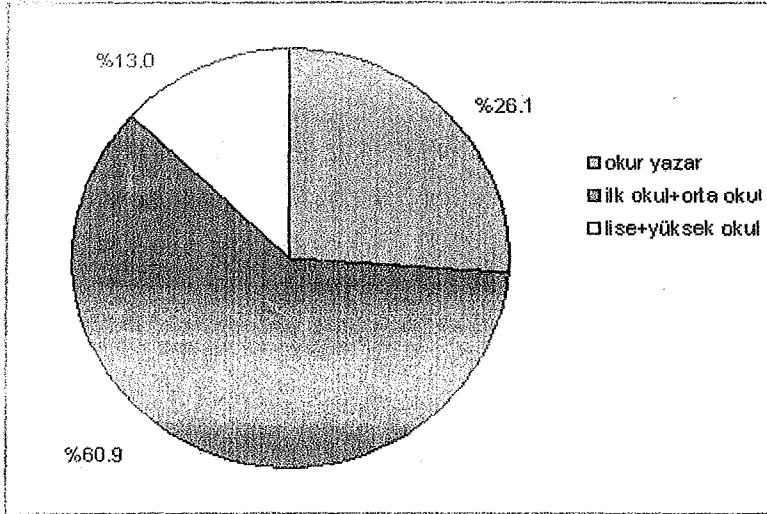
Çalışma grubunun 24'ü (%23,5) okur yazar, 62'si (%60,8) ilkokul + ortaokul, 16'sı (%15,7) lise+ yüksek okul mezunundan oluşmaktaydı.

Demans saptanan gruplar eğitim durumlarına göre karşılaştırıldığında okur-yazar 6 (%26,1), ilkokul+ortaokul 14 (%60,9), lise ve yüksek okul 3 (%13,0) olarak saptandı. Demans olmayan gruplarda ise okur yazar 18 (22,8), ilkokul+ortaokul 48 (%60,7), lise ve yüksek okul 13 (%16.5) olarak saptandı.

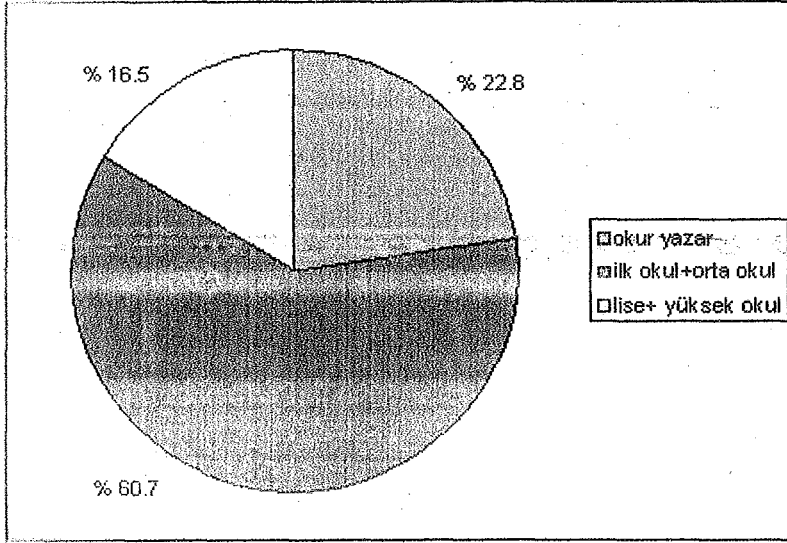
Eğitim açısından demansı olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmadı  
( $p=0,898$ ).



Gratik 7; alışma grubunun eğitim durumu

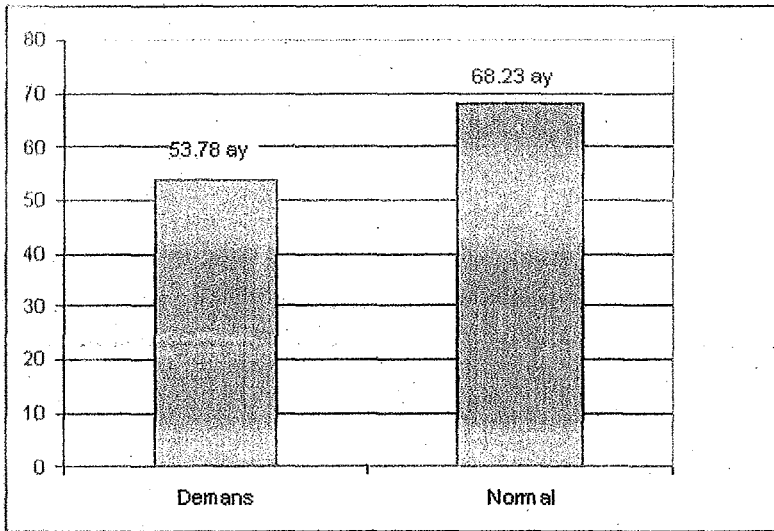


Gratik 8; Demans saptanan grubun eğitim durumu



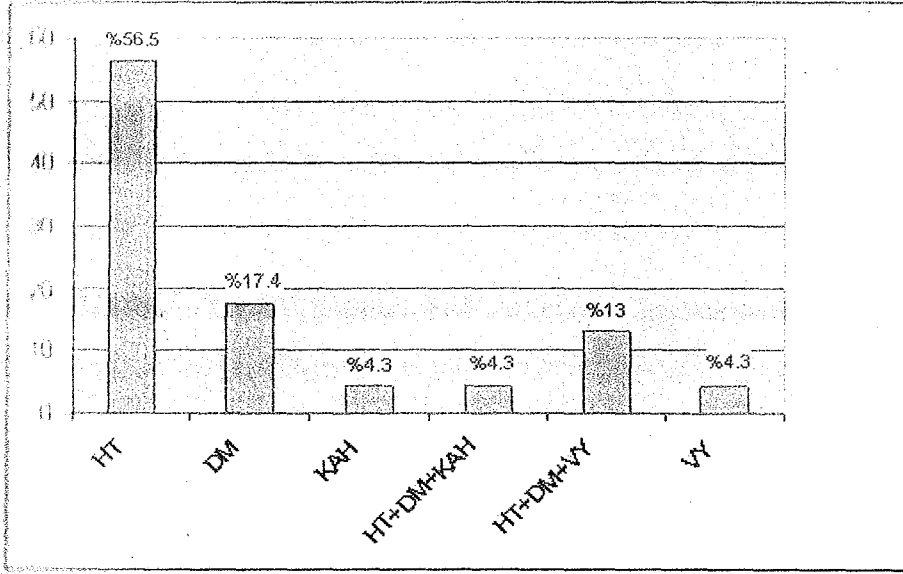
Grafik 9; Demans olmayan grubun eğitim durumu

Mann-Whitney Test ile demansı olan ve olmayan grup, huzurevi kalış süreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,535$ ). Normal grubun ortalama huzurevinde kalış süresi 68,23 ay, demanslı grubu ortalama kalış süresi 53,78 ay olarak saptandı.



Grafik 10; Demans ve normal grubun huzurevinde kalış süresi

Demans saptanan olgularda saptanan eşlikçi hastalıklar arasında, 13 (%56,5)'ünde hipertansiyon, 4 (%17,4)'ünde diabetes mellitus, 1 (%4,3)'inde koroner arter hastalığı, 1 (%4,3)'inde vasküler yetmezlik, 1 (%4,3)'inde hipertansiyona ilaveten diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı, 3 (%13)'ünde hipertansiyona ilaveten diabetes mellitus ve vasküler yetmezlik ek olarak eşlik ediyordu.



Grafik 11; Demans saptanan olgularda saptanan eşlikçi hastalıklar

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Demans genellikle ileri yaşlarda görülen, mental fonksiyonlarda, sosyal ve mesleki işlevsellikte ilerleyici bozulma ile seyreden nöropsikiyatrik bir sendromdur. Alzheimer hastalığının kesin tanısı yalnızca otopsi ile konabildiğinden epidemiyolojik veriler, varsayılan klinik tanıya dayanmaktadır. Mevcut veriler, Alzheimer hastalığının en azından gelişmiş ülkelerde major bir sağlık sorunu oluşturduğuna işaret etmektedir. Lunby İsveç'te AD için yaşa spesifik prevalans oranlarının 1949-1959 yılları arasında en az iki kat arttığını saptamıştır. Bu artış, medikal bakımın iyileşmesi sonucu, ortalama hastalık süresindeki artışa atfedilmiştir (125). Hem yaşlı popülasyondaki artış hem de hastalıkla yaşam süresindeki artış, özellikle gelişmiş ülkelerde demansın toplumsal bir problem haline gelmesine yol açmıştır.

Bindokuzyüzlerin başlarına kadar oldukça genç sayılabilecek olan dünya nüfusu, bu yıllardan itibaren hızla yaşlanma eğilimine girmiştir (121). Hollanda'da 75 yaş ve üzerindeki insanların sayısı son 20 yılda %65 artmıştır (120). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1960 yılından günümüze kadar 65 yaş ve üzeri nüfus %89 artarken, genel nüfusta artış yalnızca %39 oranında olmuştur (122). Avrupa ülkelerinde de buna paralel bir artış gözlenmiştir (106). Ülkemizde de Devlet İstatistik Enstitüsü'nün yaptığı araştırmalara göre 1995 yılında toplam nüfusun ortalama %4,7'si 65 yaş ve üzerinelilerden oluşurken, 2000 yılında bu oran %5,7'ye yükselmiştir (123). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre, 2050 yılında Türkiye nüfusunun %20'sini yaşlılar oluşturacaktır (138).

Yaşlı hastalarda hafif kognitif bozukluk (HKB) prevalansı %5,3 ile %36 arasında değişmektedir (27, 33). İlerleyen yaş ile birlikte, HKB prevalansında belirgin artış olmaktadır. Yasevage ve arkadaşları, 60 yaşında %1 olan HKB prevalansının 85 yaşında %42'ye yükseldiğini saptamışlardır (26). Boeve ve arkadaşları, 90-100 yaşları arası 111 kişiyi nöropsikolojik testler ile değerlendirmişler ve çalışmanın sonucunda bu kişilerin %50,5'de kognitif açıdan anormallik saptanmazken, %11,7'de HKB, %37,8'de ise demans olduğu belirlenmiştir (35). Yaş ortalaması 74,8 olan çalışma grubumuzda HKB prevalansı %25,5 olarak bulundu. Genel prevalansla uyumluydu.

Gelişmiş ülkelerde, yaşlı popülasyondaki artış ve hastalıkla yaşam süresinin uzaması demansın önemli bir sağlık sorununa dönüşmesine yol açmıştır. Batı Avrupa ve ABD’de 1989’dan beri yapılan prevalans çalışmaları sonuçları, 65 yaş ve üzeri popülasyonda demans prevalansının %3,6 ile 10,3 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (130, 131). 65 yaş üzerinde %2,2 ile 8,4 arasında değişen demans prevalansı, 75 yaş ve üzerinde %10,5–16’ya ve 85 yaş ve üzerinde %15,2–38,9’a çıkmaktadır (133).

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde demans ve benzeri yaşlanma ile ilişkili bozukluklarla ilgili yeterli sayıda prevalans çalışması mevcut değildir. Dolayısıyla, bu ülkelerde AD ve diğer demansların halk sağlığı yükünün boyutu henüz aydınlatılamamıştır. Chandra ve arkadaşlarının Kırsal Hindistan popülasyonunda yaptıkları çalışmada, AD prevalansı 55 yaş ve üzeri popülasyonda %0,62; 65 yaş ve üzerindekilerde ise %1,07 oranında bulunmuş, Kentsel Hindistan popülasyonunda ise 65 yaş ve üzeri AD prevalansı %1,5 olarak bildirilmiştir (130). Saptanan prevalans oranlarının düşük oluşunun olası nedenlerini; düşük yaşam beklentisi, hastalıkla birlikte sağkalım süresinin kısa oluşu ve daha yüksek prevalans oranları olan ülkelerle karşılaştırıldığında risk faktörleri ve koruyucu faktörlerin dağılımındaki farklılığa bağlı olarak yaşa spesifik insidansın düşük oluşu şeklinde yorumlamışlardır (140).

Ülkemizde demans prevalansını araştıran toplum tabanlı çalışmalardan edinilen veriler, çalışılan popülasyonun özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Bulut ve arkadaşları tarafından, Elazığ’da yapılan çalışmada, 65 yaş ve üzerindekilerde demans prevalansı % 7,3 olarak saptanmıştır (127).

Çalışmamızda demans prevalansı % 22,5 olarak bulunmuştur. Bu oranın, Elazığ çalışmasında edinilenden daha yüksek oluşunun nedeni, çalışma popülasyonumuzun huzur evinde kalan yaşlılardan oluşturulması olabilir. Bugüne dek yapılan çeşitli çalışmalarda, bakım evlerinde kalan kişilerde demans prevalansının, toplum içinde yaşayan yaşlılarından anlamlı düzeyde daha yüksek olup, % 47,6 ile % 84 arasında değiştiği bildirilmiştir (132, 133, 135, 137). Skoog ve arkadaşları İsveç’te 85 yaşındaki 494 kişilik örnekte, demans olmayanların %1,7’sinin; AD olanların %37,5’unun; vasküler demans saptananların %62,3’ünün ve diğer nedenlere bağlı demansı olanların %28,6’sının bakımevlerinde yaşadığını tespit etmişlerdir (126).

Yüksek demans prevalansı ile düşük eğitim düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ott ve arkadaşları, AD için, düşük eğitim seviyesinin artmış



risk ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (106). Ülkemizde, eğitim düzeyi ile demans prevalansı arasında ilişki olmadığının bildirilmiş olmasına karşın (127), Keskinoglu ve arkadaşları, İzmir’de eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük, 65 yaş ve üzerindeki kişilerden oluşan bir populasyonda demans prevalansının %22,9 olduğunu bildirmişlerdir (139). Bu çalışmada elde edilen oranın, huzurevi tabanlı çalışmamızda saptanan demans prevalansından daha yüksek oluşunun olası nedenleri arasında, çalışılan popülasyonun düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyine sahip olması olabilir. Ancak, çalışmamızda, demansı olan ve olmayan gruplar arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Bütün demans tipleri için en önemli risk faktörü yaştır. Birçok çalışmada ilerleyen yaş ile birlikte demans sıklığının arttığı gösterilmiştir (129, 131, 106). Broe ve arkadaşları, yaş ile birlikte prevalans oranlarında dik bir artış olduğunu bildirmiştir (124). Alzheimer ve diğer demanslar için yaşa spesifik prevalans oranları, her beş yaş artış ile yaklaşık olarak ikiye katlanmaktadır (106). Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak, ilerleyen yaş ile birlikte demans prevalansının arttığı ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $P<0,05$ ).

Yapılan çalışmaların çoğunda, kadınlarda özellikle AD olmak üzere demans prevalansının erkeklerden %30 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (106, 124, 130, 131), Kaneko Avrupa bulgularının aksine Japonya’da demans prevalansının erkeklerde daha yüksek olduğunu bulmuştur (124). Bununla birlikte demans prevalansı ile cinsiyet arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (126, 106). Ülkemizde, İzmir ve Elazığ çalışmalarında da, demans prevalansının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (127, 139). Çalışmamızda da, demans prevalansının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gözlemlendi, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıyordu ( $p>0,05$ ).

Ayrıca, çalışmamızda huzurevinde kalış süresi ile demans varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

## 6. ÖZET

Dilimizde popüler kullanımıyla bunama adı verilen demans kelimesi, Latince Akıl, anlamına gelen *mens* kelimesinden türemiştir ve *demens* zihnin yitirilmesi anlamına gelir.

Demans da kognitif fonksiyon bozukluğu; oryantasyon ve bellek fonksiyonları da dahil olmak üzere, bilmeye ve kavramaya ait bütün yetenekleri (algılama, yargılama, soyutlama, dikkat, hesaplama, gerçeği değerlendirmeyi) kapsar. Kognitif bozukluk mesleki veya toplumsal işlevlerde bozulmaya neden olacak kadar ağır olmalıdır.

Hafif kognitif bozuklukta sadece bellek bozukluğu vardır ve diğer yüksek kortikal fonksiyonlar korunmuştur, mesleki ve sosyal beceri kaybı yoktur. Ancak bellek bozukluğu normal yaşlanmaya göre daha ağırdır.

Bu çalışmanın amacı huzurevi popülasyonunda demans, hafif kognitif bozukluk prevalansını saptamak, tedavi edilebilen demansların erken tanınmasını sağlamak, yaş, cins, eğitim düzeyinin, huzurevinde kalış süresinin demans üzerine etkilerini araştırmak, hasta ve yakınlarına yaşamlarını kolaylaştıracak kapsamlı bilgi ve eğitim vermektir.

Çalışmaya alınan 102 olgunun 57'si (% 55,9) erkek, 45'i (% 44,1) kadın idi. Katılımcılara, eğitim durumlarına uygun olarak eğitilmiş ve eğitimsizler için hazırlanmış Standardize Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) testi uygulandı. MMSE puanının 25 ve üzerinde olduğu değerler normal, 24-25 puanları hafif kognitif bozukluk, 24 puan altı ise demans olarak değerlendirildi. Demans tanısı için DSM IV tanı kriteri kullanıldı.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 74.81 ( $\pm 8,27$ ), demans saptanan grubun yaş ortalaması 77,96 ( $\pm 9,83$ ), demans olmayan grubun yaş ortalaması 72,62 ( $\pm 7,89$ ) olarak bulundu. Demans saptanan grubun yaş ortalamasının, demansı olmayan gruptan daha yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İleri yaş grubunda demans sıklığının artmış olduğu gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

102 olguya yapılan MMSE ve DSM IV kriterlerine göre 23 kişiye demans, 26 kişiye hafif kognitif bozukluk tanısı konuldu. Çalışılan bölgede demans prevalansı %22,5, hafif kognitif bozukluk prevalansı %25,5 olarak tespit edildi.

Cinsiyete göre demans sıklığı karşılaştırıldığında erkeklerin (10) %17,5'i, kadınların (13) %28,9'unda demans saptandı fakat bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Eğitim açısından demansı olan ve olmayan gruplar arasında fark saptanmadı.

Demansı olan ve olmayan grup, huzurevi kalış süreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Normal grubun ortalama huzurevinde kalış süresi 68.23 ay, demanslı grubu ortalama kalış süresi 53.78 ay olarak saptandı.

Demans saptanan olgularda saptanan eşlikçi hastalıklar arasında, 13 (%56,5)'ünde hipertansiyon, 4 (%17.4)'ünde diabetes mellitus, 1 (%4.3)'inde koroner arter hastalığı, 1 (%4.3)'inde vasküler yetmezlik, 1 (%4.3)'inde hipertansiyona ilaveten diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı, 3 (%13)'ünde hipertansiyona ilaveten diabetes mellitus ve vasküler yetmezlik ek olarak eşlik ediyordu.

Dünyadaki yaşlı kişilerin çoğu batıda yaşamaktadır. Gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında, gelişmekte olan ülkelerde bugüne kadar, demans ve benzeri yaşlanma ile ilişkili bozuklukların prevalansı güvenilir bir biçimde saptanamamıştır. Dolayısıyla gelişmekte olan ülkelerde Alzheimer ve diğer demanslar tarafından meydana getirilen halk sağlığı yükünün boyutu henüz aydınlatılamamıştır. Dahası demans gelişimine yatkınlık sağlayan risk faktörleri ya da koruyucu faktörler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde birbirlerinden farklı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Demans, hafif kognitif bozukluk, prevalans

## 7. KAYNAKLAR

1. Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci* 1997;20:451–559.
2. Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain–behavior research: a critical review. *Brain* 1996;119:1775–1790.
3. Marcowitsch HJ. The limbic system. In Wilson R and Keil: *The MIT Encyclopedia of Cognitive Science*. Cambridge MA. 1999; 472–475.
4. Katzman R. The aging brain. *Arch Neurol* 1988;54:1201–1205.
5. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawasc, et al: Age-specific norms for the Mini-Mental State Examination. *Neurology* 1988;38:1565–1568.
6. Erkinjuntti T, Laaksonen R, Sulkava R, et al. Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1986;74:393–403.
7. Haught H. Are neurons of human cerebral cortex really lost during aging? In Traper J, Gisben WH. *Senile dementia of the Alzheimer type*. New York. Spinger. 1985;150–161.
8. Polich J. EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalography Clin Neurophysiol*. 1998;104:244–256.
9. Davis M, Whitely T, Turnbull DM, et al. Selective impairments of mitochondrial respiratory chain during aging and ischemic brain damage. *Acta Neurochir* 1997;70:58–68.
10. Aggleton JP, Shaw C. Amnesia and recognition memory: A re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*.1996;34:51–62.
11. Beard CM, Kokmen E, O’Brien PC, Kurland LT. Are patients with Alzheimer’s disease surviving longer in recent years? *Neurology* 1994;44:1869–1871.
12. Golomb J, Cluger A, Garrard P, et al. *Clinician’s Manual on Mild Cognitive Impairment*. London UK, Science Press. 2001.
13. Ritchie K, Touchon JA. Mild Cognitive Impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225–228.
14. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002;15:401–407.
15. Sherwin BB. Mild cognitive impairment: Potential pharmacological treatment options. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:431–441.
16. Petersen RC, Smith GE, Waring SC. Mild cognitive impairment: Clinical

- characterisation and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–308.
17. Dekosky ST, Ikonomic M, Cochrane E. Cholinergic upregulation in hippocampus in mild cognitive impairment relation to Alzheimer neuropathology. *Neurology* 2002;58:A239.
  18. Kantarci K, Jack JR, Xu YC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: a 1 H MRS study. *Neurology* 2000;55:210–217.
  19. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm* 1998;54:31–50.
  20. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59:198–205.
  21. Dick MG, Jonker C, Bouter LM. Apo E e4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology* 2000;54:1492–1497.
  22. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412–2414.
  23. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Washington, DC. 1994.
  24. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, et al. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:168–179.
  25. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793–1796.
  26. Yesevage J, Kraemer H, Noda A, et al. MCI: epidemiology and risk factors. Presented at the European Winter Conference on Brain Research. Villars sur Ollon, Switzerland, April 2000.
  27. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:775–782.
  28. Dave B, Procter A, Philpot M. Concepts of mild cognitive impairment in the elderly and their relationship to dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7:473–479.
  29. Sherwin BB. Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment options. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:431–441.
  30. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*

1999;341:1670–1679.

31. Jack JR, Petersen RC, Xu YC. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–1403.
32. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsuzaki S, Yamauchi H, Nabatame H, Matsuda M. Factor structure of a modified version of the wisconsin card sorting test: an analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia Geriatr Cognitive Disorders* 2003;16(2):103–112.
33. Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand* 2003;108:71–81.
34. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003;2:15–21.
35. Boeve B, McCormick J, Smith G, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2003;11:477–480.
36. Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the memory and medical care study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:174–182.
37. Isella V, Villa ML, Frattola L, Appollonio I. Screening cognitive decline in dementia: preliminary data on the Italian version of the IQCODE. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):79–80.
38. Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002;14,360:1963–1965.
39. Grigsby J, Kaye K, Shetterly SM, et al. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among the elderly: findings from the San Luis Valley Health and Aging Study. *Neuroepidemiology* 2002;21:213–220.
40. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002;15:401–407.
41. Yesavage JA, O'Hara R, Kraemer H, et al. Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2002;36:281–286.
42. Mavrogiorgou P, Mergl R, Tigges P, et al. Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;70:132–142.

43. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry* 2003;182:449–454.
44. Artero S, Tierney MC, Touchon J, Ritchie K, et al. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:390–393.
45. Gı̇mzal A, Yazgan Ç. Hafif Bilişsel Bozulma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15:309–316.
46. Frierson RL. Dementia, delirium and other cognitive disorders. WB. Saunders Company, St. Louise. 1997;896–917.
47. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995;45:211–218.
48. Cummings JL, Reichman WE. Dementia Practice of Geriatrics. WB. Saunders Company, St Louis 1998;267–278
49. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age spesific incidence of Alzheimer's disease in community population. *JAMA* 1995;273:1354–1359.
50. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–1124.
51. Petersen RC, Corey-Bloom J. Differential diagnosis of dementia. *Neurology* 2001
52. Pruitt AA. Evaluation of dementia. Primary care medicine. Lippincott Williams-Wilkins, Hagerstown. 2000;956–959.
53. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-ARIEN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–260.
54. Santacruz KA, Swagerty D. Early diagnosis of dementia. *Am Fam Physician* 2001;63:703–713.
55. Small SA, Stern Y, Tang M, et al. Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology* 1999;52:1392–1396.
56. Peterson RC. Diagnosis of dementia: Diagnostic criteria, rating and early detection. *Neurology* 2000;52:52.
57. Peterson RC, Steven JC, Ganguli M, et al. Practice paramater: early detection

- of dementia: mild cognitive impairment. Report of the Quality Standards subcommittee of American Academy of Neurology 2001;56:1133–1142.
58. Morris JC. The nosology dementia. *Neurol Clin* 2000;18:773–788.
59. Camargo EE. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med* 2001;42:611–623.
60. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2004;2:611–623.
61. Jones R. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:7–13.
62. Cummings J. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:131–145.
63. Hogan D, Patterson C. Progress in clinical neurosciences: treatment of Alzheimer's disease and other dementias-review and comparison of the cholinesterase inhibitors. *Can J Neurol Sci* 2002;29:306–314.
64. Lilienfeld S. Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2002;8:159–176.
65. Lyketsos CG, Reichman WE, Kershaw P, Zhu Y. Long term outcomes of galantamine treatment in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:473–482.
66. Mesulam M, Guillozet A, Shaw P, et al. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* 2002;110:627–639.
67. Polinsky R. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:634–647.
68. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Mobius H. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:227–232.
69. Danysz W, Parsons C. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:23–32.
70. Desmond DW, Moroney JT. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000;54:1124–1131.



71. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609–1611.
72. Harries MH, Samson NH, Ciliaj, et al. The profile of sabcomeline (SB-202026), a functionally selective M1 receptor partial agonist, in the mormoset. *Br J Pharmacol* 1998;124:109–415.
73. Gibbs RB. Estrogen and nerve growth factor-related systems in brain. Effects on basal fore brain cholinergic neurons and implications for learning and memory processes and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1994;43:165–199.
74. Dekker AJ, Gage FH, Thal LJ. Delayed treatment with nerve growth factor improves acquisition of a spatial task in rats with lesions of the nucleus basalis magnocellularis: evaluation of the involvement of different neurotransmitter system. *Neuroscience* 1992;48:111–119.
75. Laura PS, Katsz I, Sneider L. Assessing individual patients for cognitive benefits from acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:26–34.
76. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine, a new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:634–647.
77. Dingemans J, Wood N, Jarga K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of the MAO-B inhibitor lazabemide in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:41–47.
78. Güngen C, Ertanhan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenirliliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273–281.
79. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996;165 (suppl):63–71.
80. Ippen CG, Olin JT, Schneider LS. Can caregivers independently rate cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients: a longitudinal analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:321–330.
81. Graham DI, Lantos PL. *Greenfield's Neuropathology* Arnold 2002; p200-226.
82. Ellison D, Seth L. *Neuropathology*. 1998; Mosby 31–34.
83. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000;20:8–22.
84. Shi J, Perry G, Smith MA, et al. Vascular abnormalities: the insidious

- pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:357–361.
85. Harkany T, Abraham I, Konya C, Nyakas E, Zarandi M, et al. Mechanism of beta amyloid neurotoxicity. Perspectives of pharmacotherapy. *Rev Neurosci* 2000;1:329–382.
86. Racchi M, Govoni S. The pharmacology of amyloid precursor protein processing. *Exp Gerontol* 2003;38:145–157.
87. Torreilles F, Touchon J. Pathogenic theories and intrathecal analysis of the sporadic form of Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2002;66:191-203.
88. Henderson S. Epidemiology of dementia. *Ann Med Interne* 1998;149:181–186.
89. Almedia OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor of Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15–28.
90. Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, Slooter AJ, Van Duijn CM, Hofman A, et al. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1959–1962.
91. Bird TD: Ailevi Alzheimer hastalığının klinik genetiği, Alzheimer hastalığı. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS(Ed) Gürvit H (çeviri editörü). *Yelkovan yayıncılık*. 2001;57–66.
92. Tsuboi Y, Josephs KA, Cookson N, Dickson DW. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, AD pathology and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;60:240–245.
93. Jannssen JC, Beck JA, Campbell A, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, et al. Early onset familial Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;60:235-239.
94. Cotman CW, Ivins KJ, Anderson AJ. Alzheimer hastalığında apoptosis (çeviri Şahin HA) *Alzheimer hastalığı 2.baskı* 2001:347–357.
95. Pratico D. Alzheimer's disease and oxygen radicals: new insights. *Biochem Pharmacol* 2002;63:563–567.
96. Perry G, Cash AD, Srinivas R, Smith MA. Metals and oxidative homeostasis in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2002;56:293–299.
97. Robert E. Interleukin-1 and the immunogenetics of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59(6): 471–476.
98. Licastro F. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases *J Neuroimmunol* 2000;103:97–102.
99. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch*

Neurol 2000;57:1265–1270.

100. Nalbantoğlu J, Gulfix BM, Bertrand P, et al. Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer dementia; results of on autopsy series and on analysis of several combined studies. *Ann Neurol* 1994;36:889–895.

101. Desmond DW, Moroney JT. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000;54:1124–1131.

102. Hofman A, Ott A, Bretler MMB, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997;349:151–154.

103. Varpetian A, Gonthier R, Chui H. Natural history of vascular dementia, vascular cognitive impairment. T Erkinjuntti, S Gauthier (Ed). London Martin Dunitz 2002;541–555.

104. Leys D, Englund E, Erkinjuntti T. Vascular dementia. Evidence-based dementia practice. 2.baskı. H.Chii ve ark. Oxford, Blackwell Science. 2003;260–267.

105. Richards M, Meade TW, Peart S, et al. Is there any evidence for a protective effect of antitrombotic medication on cognitive function in men at risk of cardiovascular disease? Some preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:269–272.

106. Ott A, Breteler MMB, Harskamp FV, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam Study. *BMJ* 1995;310:970–973.

107. Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntti T. Prevention and treatment of vascular dementia. *Vascular Cognitive Impairment*. London, Martin Dunitz 2002;s:587–595.

108. Flicker R. Pentoxifiline. Evidence Based Dementia Practice, 2.baskı. H.Chii ve ark. Oxford, Blackwell Science. 2003;600–602.

109. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al (PROGRESS Collaborative Group). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.

110. Hashimoto K. Idebenone. Evidence Based Dementia Practice.2.baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. Oxford, Blackwell Science 2003;530–535.

111. Emre M. Drugs in development and experimental approaches. Evidence Based Dementia Practice. N.Qizilbasch, LS Schneider, H Chui ve ark. Oxford, Blackwell

- Science. 2003.
112. Williams PS, Spector A, Orrell M, et al. Aspirin for vascular dementia  
Cochrane Database Syst Rev 2000, 1296.
  113. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable  
vascular dementia and Alzheimer disease combined with cerebrovascular disease.  
Lancet 2002;359:1283–1290.
  114. Moretti R, Torre P, Antonella RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular  
dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up.  
Eur J Neurol 2001;8:361–362.
  115. Massaud F. Estrogen. Evidence Based Dementia Practice. N Qizilbash LS  
Schneider, H Chui ve ark. Oxford, Blackwell Science 2003;523–526.
  116. Oken BS. Gingo biloba. Evidence-Based Dementia Practice, N Qizilbash, Ls  
Schneider, H Chui ve ark. Oxford Blackwell Science 2003;518–523.
  117. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's  
disease? Stroke 2002;Aug;33(8):1981-5.
  118. Marro F, Mendez MD, Fargol L, et al. Use of donepezil for vascular dementia:  
preliminary clinical experience. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999;11:268–270.
  119. Lopez-Arieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and  
vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev: 2000 (2).
  120. Netherlands Central Bureau of statistics. The Hague: Gravenhage 1994.
  121. An overview of current concepts of Alzheimer's disease, senile dementia and  
age-associated cognitive decline. Alzheimer's Disease. Ed. New York, Free Press  
Reisberg B 1988;s 3–15.
  122. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry-Behavioral Science and  
Clinical Psychiatry New York. Mass Publishing 1998;s:14.
  123. Göka E, Aydemir Ç. Yaşlıya ve demanslı hastaya yaklaşım. Demans dizisi.  
2000;2:5–26.
  124. Walter A, Rocca MPH, Amaducci MD. Epidemiology of clinically diagnosed  
Alzheimer's disease. Ann Neurol 1986;19:415–429.
  125. Gruenberg EM: Epidemiology of senile dementia. In schoenberg BS  
(ed).Neurological Epidemiology: principles and clinical applications. New york:  
1988 Raven 437–457.
  126. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al. A population based study of the  
dementia in 85 years-olds. N Engl J Med 1993;328:153–158.

127. Bulut S, Ekici İ, Polat A. Elazığ ili Abdullah Paşa bölgesinde demans prevalansı ve demans alt grupları. *Demans dergisi* 2002; 5:2.
128. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, et al. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:168–179.
129. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:4–9.
130. Chitcot JV, Pinto C, Noronha S. Prevalence of dementia in an Urban Indian population. *International psychogeriatrics* 2001;13:439–450.
131. Lobo A, Launer LJ, Anderson K, Di Carlo K. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:4–9.
132. Helena F, Clarfield AM, Brodsky J. An estimate of the prevalence of dementia among residents of long-term care geriatric institutions in the Jerusalem area. *International psychogeriatric association* 2006;18:643–652.
133. Wertman E, Brosky J, King Y. Elderly people with dementia: prevalence, identification of unmet needs and priorities in the development of services. 2005
134. Jakop A, Busse A, Reidel-Heller SG. Prevalence and incidence of dementia among nursing home residents and residents in homes for the aged in comparison to private homes. *Z Gerontol Geriatr* 2002;35:474–481.
135. Matthews F, Dening T. UK Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Prevalence of dementia in Institutional care. *Lancet* 2002;360:225–226.
136. Baiyewu O, Adeyemi J, Ogunniyi A. Psychiatric disorders in Nigerian nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:1146–1150.
137. Margolis S, Reed R. Institutionalized older adults in a health district in the United Arab Emirates: health status and utilization rate. *Gerontology* 200;47:161–167.
138. T.C Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. 2000 genel nüfus sayımı, nüfusun sosyal ve ekonomik nitelikleri. Ankara. DİE matbaası. 2003.
139. Keskinoglu P, Giray H, Pıçakçıefe H. The prevalence and risk factors of dementia in elderly population in a low socio-economic region of İzmir, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:93–100.
140. Chandra V, Ganguli M, Johnston J. Prevalence of Alzheimer's disease and

other dementias in rural India. *Neurology* 1998,51:1000–1008.

## 8.EKLER

### 8.1. EK. STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

#### I-ORYANTASYON

##### A) ZAMAN

- |                        |        |
|------------------------|--------|
| 1. Hangi yıldayız?     | 1 puan |
| 2. Hangi mevsimdeyiz?  | 1 puan |
| 3. Hangi aydayız?      | 1 puan |
| 4. Bugün ayın kaçı?    | 1 puan |
| 5. Bugün günlerden ne? | 1 puan |

##### B) MEKAN

- |                                 |        |
|---------------------------------|--------|
| 6. Hangi ülkede yaşıyoruz?      | 1 puan |
| 7. Hangi kentteyiz?             | 1 puan |
| 8. Bulduğunuz semtin adı nedir? | 1 puan |
| 9. Bulduğunuz bina neresidir?   | 1 puan |
| 10. Kaçınıcı kattayız?          | 1 puan |

#### II-KAYIT HAFIZASI

Hastaya üç kelime söylenir ve bitirdikten hemen sonra tekrarlaması istenir birazdan yeniden tekrar sorulacağı belirtilir.

Mavi Bayrak Elbise 3 puan

#### III-DİKKAT ve HESAPLAMA

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gitmesi ve işlemi durduruncaya kadar devam etmesi istenir.

Her doğru işlem 1 puan

#### IV-HATIRLAMA

Biraz önce söylenen 3 kelimenin neler olduğu sorulur.

Her doğru yanıt 1 puan

#### V-LİSAN

##### A) ADLANDIRMA

- |  |        |
|--|--------|
| Kol saati gösterilip ne olduğu sorulur | 1 puan |
| Kalem gösterilip ne olduğu sorulur     | 1 puan |

## B) TEKRARLAMA

"Eğer ve fakat istemiyorum" cümlesinin tekrarlanması istenir. 1 puan

## C) OKUMA

Üzerinde "Gözlerinizi kapayın" yazan kağıt hastaya verilir ve yazıyı okuyup isteneni yapması söylenir. 1 puan

## D) ÜÇ AŞAMALI KOMUT

Hastaya sağ yada sol el tercihi sorulur. El tercihine göre cümledeki sağ yada sol el değiştirilir, örneğin hasta sağ elini kullanıyorsa "Bu kağıdı sol elinize alın" diye başlanır.

Bir kağıt sayfası hastaya uzatılır ve şöyle söylenir: "Bu kağıdı sağ/sol elinize alın, tam ortadan bir kez ikiye katlayın ve yere bırakın" 30 saniye süre tanınır.

Kağıdı doğru tutuyor 1 puan

İkiye katlıyor 1 puan

Yere bırakıyor 1 puan

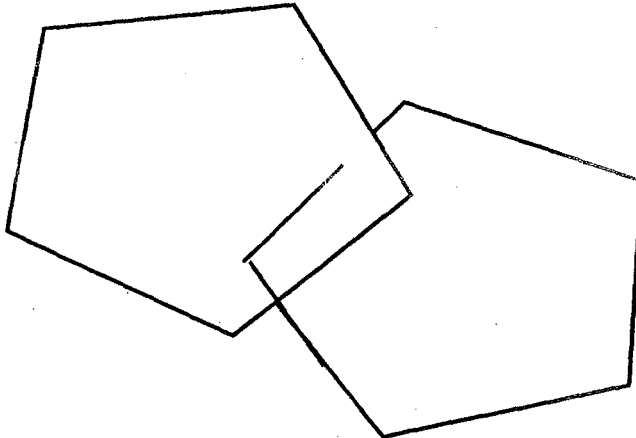
## E) YAZMA

Hastadan bir kağıda herhangi bir cümle yazması istenir, 30 saniye süre tanınır. Harf eksikliği tarzındaki hatalar ihmal edilir. 1 puan

## F)YAPILANDIRMA

Hastadan aşağıdaki şekli önündeki kağıda kopya etmesi istenir, en fazla 1 dakika süre tanınır.

Doğru kopyalıyor



1 puan



Tam puan 30'dur.

Değerlendirme: 24-30 puan normal sınırlar.

## 8.2. EK. EĞİTİMSİZLER İÇİN STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

### I-ORYANTASYON

#### A) ZAMAN

1. Hangi yıldayız? 1 puan
2. Hangi mevsimdeyiz? 1 puan
3. Hangi aydayız? 1 puan
4. Hangi gündeyiz? 1 puan
5. Şuan sabah mı, öğle mi, akşam mı? 1 puan

#### B) MEKAN

6. Hangi ülkede yaşıyoruz? 1 puan
7. Hangi kentteyiz? 1 puan
8. Bulduğunuz semtin adı nedir? 1 puan
9. Bulduğunuz bina neresidir? 1 puan
10. Kaçınıcı kattayız? 1 puan

### II-KAYIT HAFIZASI

Hastaya üç kelime söylenir ve bitirdikten hemen sonra tekrarlaması istenir ve birazdan tekrar sorulacağı belirtilir.

Mavi Bayrak Elbise 3 puan

### III-DİKKAT ve HESAPLAMA

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru sayması istenir. Hastanın 5 günü sayması gerekir, her biri için 1 puan Toplam 5 puan

### IV-HATIRLAMA

Biraz önce söylenen 3 kelimenin neler olduğu sorulur.

Her doğru yanıt 1 puan

### V-LİSAN

A) Kol saati gösterilip ne olduğu sorulur 1 puan

Kalem gösterilip ne olduğu sorulur 1 puan

B)"Eğer ve fakat istemiyorum" cümlesinin tekrarlanması istenir.

1 puan

C) Hastaya şöyle söylenir: "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, ikiye katlayın ve yere bırakın" 30 saniye süre tanınır.

Kağıdı doğru tutuyor 1 puan

İkiye katlıyor 1 puan

Yere bırakıyor 1 puan

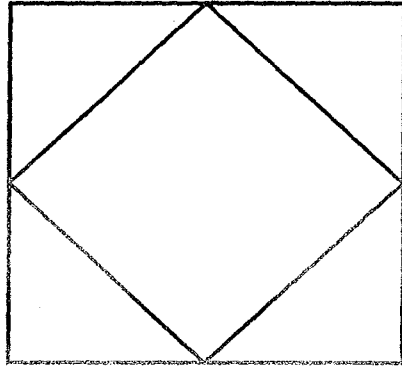
D) Hastanın uygulayıcının yüzüne bakması ve yaptığıın aynısını yapması istenir. 1 puan

E) Hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesi istenir.

Anlamlı cümle 1 puan

F) Hastadan aşağıdaki şeklin aynısını çizmesi istenir.

Kenar sayısı tam şekil 1 puan



Tam puan 30'dur.

Değerlendirme: 24-30 puan: normal sınırlar

### 8.3. EK. SAAT ÇİZME TESTİ

Saat çizme testinde, hastadan önceden çizilmiş bir daire içerisine rakamları, akrep ve yelkovanı yerleştirmesi ve saate çizerek gösterdiği zamanı söylemesi istenir.

Değerlendirme:

- Saat kadranının tepesine 12 yazılmış ise 2,
- 12 rakamın hepsi tam olarak yazılmış ise 1,
- Birbirinden ayırt edilebilen 2 saat kolu var ise 2,
- Saat kadranı üzerine çizili olan zaman rakamlarla doğru şekilde yazılmış ise 2 puan verilir.

Test puanının 6-7 olması normal bilişsel fonksiyonu yansıtırken, 0 ile 5 arasında olması planlama ve vizüokonstrüksiyon alanlarında bozulma olduğunu gösterir.

#### 8.4. EK. GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (GDÖ)

Hastalardan, yaşamlarının son bir haftasında kendilerini nasıl hissettiklerine ilişkin aşağıdaki soruları kendileri için uygun olan yanıtı işaretleyerek yanıtlamaları istenir (Evet-Hayır).

- 1) Yaşamınızdan temelde memnun musunuz?
- 2) Kişisel etkinlik ve ilgi alanlarınızın çoğunu halen sürdürüyor musunuz?
- 3) Yaşamınızın bomboş olduğunu hissediyor musunuz?
- 4) Sık sık canınız sıkılır mı?
- 5) Gelecekte umutsuz musunuz?
- 6) Kafanızdan atamadığınız düşünceler nedeniyle rahatsızlık duyduğunuz olur mu?
- 7) Genellikle keyfiniz yerinde midir?
- 8) Başınıza kötü bir şey geleceğinden korkuyor musunuz?
- 9) Çoğunlukla kendinizi mutlu hissediyor musunuz?
- 10) Sık sık kendinizi çaresiz hissediyor musunuz?
- 11) Sık sık huzursuz ve yerinde duramayan biri olur musunuz?
- 12) Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaktansa, evde kalmayı tercih eder misiniz?
- 13) Sıklıkla gelecekte endişe duyuyor musunuz?
- 14) Hafızanızın çoğu kişiden daha zayıf olduğunu hissediyor musunuz?
- 15) Sizce şu anda yaşıyor olmak çok güzel bir şey midir?
- 16) Kendinizi sıklıkla kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?
- 17) Kendinizi şu andaki halinizle değersiz hissediyor musunuz?
- 18) Geçmişle ilgili olarak çokça üzülüyor musunuz?
- 19) Yaşamı zevk ve heyecan verici buluyor musunuz?
- 20) Yeni projelere başlamak sizin için zor mudur?
- 21) Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?
- 22) Çözumsuz bir durum içinde bulunduğunuzu düşünüyor musunuz?
- 23) Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?
- 24) Sık sık küçük şeylerden dolayı üzülür müsünüz?
- 25) Sık sık kendinizi ağlayacakmış gibi hisseder misiniz?
- 26) Dikkatinizi toplamakta güçlük çekiyor musunuz?

- 27) Sabahları güne başlamak hoşunuza gidiyor mu?
- 28) Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınır mısınız?
- 29) Karar vermek sizin için kolay oluyor mu?
- 30) Zihniniz eskiden olduğu kadar berrak mıdır?