

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

142 357

**ALZHEİMER TİP VE VASKÜLER TİP DEMANSTA RİSK
FAKTÖRLERİ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa CANKURTARAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Servet ARIOĞUL

Ankara

2004

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür ederim.

Tez danışmanım olan Prof. Dr. Servet Arıoğul çalışmanın her aşamasında katkı ve yardımlarını esirgememiştir.

Hacettepe Üniversitesi Geriatri Ünitesinden Dr Meltem Khalil, Dr Burcu Balam Yavuz ve İç Hastalıkları AD Geriatri rotasyonu yapan asistanları ve internleri çalışmaya alınan hastaların kayıt ve takiplerinde yardımcı olmuşlardır.

Hacettepe üniversitesi İstatistik bölümü uzmanları çalışmanın tüm analizlerinin yapılmasında katkıda bulunmuşlardır.

Çalışmanın tüm aşamalarında destek ve katkılarda bulunan eşim Dr. Eylem Şahin Cankurtaran'a içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Cankurtaran, M., **Alzheimer tip ve vasküler tip demansta risk faktörleri araştırılması**”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Geriatri yan dal Tezi, Ankara, 2004. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri ünitesi polikliniklerine 2 yıllık bir süreçte başvuran 1216 kadın, 724 erkek toplam 1940 yaşlının yapılan geriatrik değerlendirmeleri sonunda kognitif kapasiteleri; Alzheimer hastalığı (203 hasta, %10.5), vasküler demans (73 hasta, %3.8), hafif kognitif bozukluk (504 hasta, %26) ve normal kognitif fonksiyon (1160 hasta, %59.8) olarak gruplandırılmıştır. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları, koroner arter hastalığı, sigara ve alkol öyküsü, NSAİD öyküsü, vitamin kullanım öyküsü, anemi varlığı, CRP yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, lipoprotein-a, Apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, ferritin yüksekliği, demir düzeyi, homosistein düzeyi, serebrovasküler hastalık öyküsü, kalp yetmezliği, depresyon varlığı, besin puanı ve çinko düzeyi gibi 34 adet kanıtlanmış, ilişkilendirilmeye çalışılmış veya bu çalışma ile ilk kez ilişkilendirilmeye çalışılan kognitif disfonksiyon risk faktörleri yönünden incelemeler ve değerlendirmeler yapıldı. AH için yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kalp yetmezliği, anemi, depresyon risk faktörü; ikili nsaid kullanımını ve multivitamin kullanımını koruyucu faktör olarak bulunmuştur. VD hastalarında da 34 risk faktörü incelendikten sonra sigara, LDL kolesterol, koroner arter hastalığı, alkol öyküsü ve depresyon gibi 5 risk faktöründe istatistiksel anlamlı fark çıktığı saptandı. Lojistik regresyon analizinde kadın cinsiyet, yaş, vitamin kullanımı, depresyon varlığı diğer faktörlerden bağımsız olarak sırasıyla 1.5 kat, 1.2 kat, 1.2 kat, 1.4 kat AH gelişim riskini arttırıyordu. LDL kolesterol ve depresyon varlığı VD için bağımsız risk faktörü olarak saptandılar ve sırasıyla 1.4 ve 1.2 kat risk artışı sağladıkları saptandı.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, vasküler demans, risk faktörü, geriatri

ABSTRACT

Cankurtaran, M., ‘Evaluation of risk factors in Alzheimer type and vascular type dementia’, Hacettepe University Medical Faculty Department of Internal Medicine Division of Geriatric Medicine, thesis in Geriatric Medicine, Ankara, 2004. In this study, 1216 women and 724 men, total 1940 elderly patients’ cognitive status were grouped as Alzheimer disease (Alzheimer disease, %10.5), normal cognitive function (1160 patients, %59.8), vascular dementia (73 patients, %3.8), and mild cognitive impairment (504 patients, %26. All these patients were evaluated for 34 different risk factors of cognitive dysfunction. The risk factors are age, sex, family history of dementia, body mass index, education status, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, thyroid diseases, coronary heart disease, smoking and alcohol history, NSAID and vitamin useage history, C-reactive protein and eritrosit sedimentation rate, anemia, vitamin B12- folat- homocysteine levels, ferritin-zinc levels, total-HDL-LDL cholesterol and triglyceride levels, lipoprotein-a, Apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B levels, history of cerebrovascular events, cardiac failure, depression, mininutritional assesment point. Age, women sex, family history of dementia, depression, cardiac failure, anemia were found to be risk factors and NSAID useage and vitamin useage were protective factors for Alzheimer dementia. Smoking, LDL cholesterol, coronary heart disease, alcohol and depression were found to be risk factors for vascular dementia with chi-square statistics. After the logistic regression method was applied to these risk factros; women sex, age, depression and vitamin useage history were found to be statistically sinificant and

independent risk factors for Alzheimer disease and LDL cholesterol and depression for vascular dementia.

Keywords: Alzheimer disease, vascular dementia, risk factors, geriatrics.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanımlar ve epidemiyoloji	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Hastalık hakkında genel bilgiler	4
2.2. Kesinleşmiş Risk faktörleri	11
2.2.1.Yaş	12
2.2.2. Cinsiyet	13
2.2.3. Genetik yatkınlık ve aile öyküsü	13
2.2.4.Down Sendromu	16
2.3.Muhtemel Risk Faktörleri	16
2.3.1.Düşük eğitim düzeyi	16
2.3.2.Kafa travmaları	17
2.3.3. Apolipoprotein E (Apo-E)	18
2.3.4.Nörotoksinler	19

2.3.5. Radyasyon ve elektromanyetik saha etkisi	22
2.3.6. Depresyon	22
2.3.7. Dislipidemi	23
2.3.8. Vasküler faktörler ve hipertansiyon	26
2.3.9. Homosistein yüksekliği	29
2.3.10. İnflamasyon ve antiinflamatuar ilaçlar	31
2.3.11. Menapoz ve Estrojen eksikliği	34
2.3.12.İnfeksiyonlar	36
2.3.13. Oksidatif hasar ve Beslenme	36
2.3.14.Sigara	38
2.3.15.Alkol	39
2.3.16. Stroke	40
2.3.17. Diyabetes Mellitus(DM)	40
2.3.18.Parkinson hastalığı ve lewy cisimcikli demans	41
2.3.19.Tiroid hastalıkları	41
2.3.20. Diğer risk faktörleri	42
GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Hasta grubu	43
3.1.1. Genel Özellikler	43
3.1.2. Hastalara Yapılan Bazal Tetkikler ve Değerlendirmeler	43
3.2. Hasta Takibi ve Çalışmanın Akışı	45
3.3. İstatistiksel Analiz	45
BULGULAR	46

4.1. Geriatri kliniğine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik sonuçları ve risk faktörleri	46
4.2. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik sonuçları ve kognitif yetersizlik yönünden risk faktörleri	53
4.3. Alzheimer hastalığı risk faktörleri açısından Alzheimer tanısı alan hastalardaki sonuçların istatistiki değerlendirmesi	55
4.4. Kognitif Yetersizlik risk faktörleri açısından VD olan hastaların özellikleri	63
4.5. Alzheimer hastaları ile VD hastalarının kognitif risk faktörleri yönünden karşılaştırılması sonuçları	66
4.6. Alzheimer hastalarında ve VD hastalarında risk faktörlerinin etkisi bir model olarak gösterilebilir mi?	68
TARTIŞMA	70
SONUÇ ve ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

SD	Standart deviasyon
MR	Magnetik rezonans
BT	Bilgisayarlı tomografi
PET	Pozitron emisyon tomografi
Apo-E	Apolipoprotein-Epsilon
MMSE	Minimental durum değerlendirmesi
LDL	Düşük densiteli lipoprotein
HDL	Yüksek densiteli lipoprotein
TG	Trigliserid
Mg	Mikrogram
DM	Diyabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
gr	Gram
TNF	Tümör nekrozis faktör
IL	Interlökin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
A β	Amiloid beta
MCI	Hafif Kognitif Bozukluk
ICAM	Intraselüler Adezyon Molekül
Ig	Immunglobulin

RR	Relatif Risk
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
HLA	Human Lökosit Antijen
TSH	Tiroksin Stimulan Hormon
TRH	TSH serbestleştirilen hormon
NMDA	N metil D Aspartat
Lip-a	Lipoprotein-a
APP	Amiloid prekürsor protein
PS	Presenilin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
HRT	Hormon replasman tedavisi
PG	Prostaglandin
MNA	Mini nutrisyonel değerlendirme testi
CRP	C reaktif protein
AH	Alzheimer hastalığı
VD	Vasküler demans
Apo-E	Apolipoprotein epsilon
NMDA	N metil D Aspartat
KAH	Koroner arter hastalığı
CD	Cluster of differentiation
Cox	Sikloloksigenaz
GYA	Günlük yaşam aktiviteleri
EGYA	Enstrumental günlük yaşam aktiviteleri
AH	Alzheimer hastalığı

ŞEKİLLER**Şekil**

Şekil: 1: Hastaların kognitif tanılarının yüzdelere göre dağılımı

53



TABLolar**Tablo**

Tablo-2-1: Alzheimer Hastalığı DSM-IV Tanı Kriterleri	5
Tablo-2-2: Alzheimer Hastalığı Klinik Özellikleri	7
Tablo-2-3: Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri	7
Tablo 4.1. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili demografik özellikleri	47
Tablo 4.2. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili geriatrik sendromlar yönünden özellikleri	49
Tablo 4.3. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili laboratuvar bulguları	51
Tablo 4.4. Çalışmada incelenen AH kesin ve olası risk faktörlerinin Alzheimer hastaları ve normal kognitif fonksiyonlu grup arasındaki istatistiksel ilişkileri	63
Tablo 4.5. Çalışmada incelenen AH kesin ve olası risk faktörlerinin VD hastaları ve normal kognitif fonksiyonlu grup arasındaki istatistiksel ilişkileri	64

1.GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH) dünya nüfusunun yaşlanmasıyla giderek artan bir sıklıkta tanı konulan ve toplumsal bir sağlık sorunu haline gelen bir hastalıktır. Hastalık sadece kognitif kapasitede azalma ile değil; davranış bozuklukları, erken tanı ve tedavisindeki güçlükler ve klasik yanlış bilgilenmeler, bakım ve bakıcı yükü ve maliyeti, tedavi zorlukları ve maliyeti nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde yaşlıyı, yaşlının yakınlarını ve bakıcısını, resmi ve özel sigorta sistemlerini ve ekonomileri etkileyen bir hastalık haline gelmiştir. Dünyada kanser ve kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte son 10 yılda üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıkların başında gelmektedir (1).

AH yaşlanmayla sıklığı artan ancak tüm yaşlılarda görülmeyen bir klinik tablodur (2). Bu sebeple özellikle tedavi ve bakım maliyeti ve güçlükleri, yaşam kalitesine ileri dönemlerde hastalığın olumsuz etkileri sebebi ile AH risk faktörlerinin ortaya konması üzerinde çalışmalar son yıllarda artmıştır. Hangi insanların yaşlanmakla AH için daha fazla risk taşıdığı saptanması ve risk taşıyan bu insanların daha sık değerlendirilmesi ve erken tanıya ısrar edilmesi gibi konular giderek önem kazanmaktadır (3). Yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, Down sendromu gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra; hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, alüminyum-demir-bakır-kurşun gibi nörotoksinlere maruziyet, estrojen eksikliği, menapoz, inflamasyon, oksidatif hasar, beslenme yetersizlikleri, homosistein yüksekliği, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, Parkinson hastalığı, stroke (inme), infeksiyonlar gibi çok sayıda minor risk faktörü son yıllarda tanımlanmaya başlanmıştır. Risk faktörlerinin dağılımında genetik, çevresel faktörler, ekonomik ve eğitim durumu, vasküler risk faktörleri, beslenme önem kazandığından ve her ülkeden gönderilen çalışmalarda farklılıklar olduğundan ülkemizde de hangi yaşlıların AH için risk faktörlerine sahip oldukları, hangi risk faktörlerinin daha fazla görüldüğü gibi kesitsel ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye’de 65 yaş üstü nüfus 2000 verilerine göre %5.4’dür ve ülkemizde yaklaşık 4 milyon 65 yaş üstü yaşlının olduğu bilinmektedir. 65 yaş üstü kişilerde %10-15 sıklıkla görülen AH için ülkemizde tahminen 300.000 Alzheimer hastası olması beklenmektedir. Ancak kayıtlı demans hastası sayısı onbinlere ulaşmamıştır. Yaşlıya, yakınlarına, hekime ait faktörler sebebiyle sıklıkla gözden kaçan AH’nın ülkemizde ki sıklığı ve prevalansı ortaya çıkarılmalı, tanısı için hangi risk faktörlerinin daha fazla olduğu belirlenmeli ve klinikte bu risk faktörleri olan hastaların Alzheimer açısından kognitif kapasiteleri daha detaylı incelenmelidir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri ünitesi polikliniklerine 2 yıllık bir süreçte başvuran yaşlıların yapılan geriatrik değerlendirmeleri sonunda kognitif kapasiteleri; AH, Vasküler demans (VD), hafif kognitif bozukluk ve normal olarak gruplandırılmıştır. Yapılan detaylı geriatrik değerlendirmede yukarıda değinilen ve genelde uluslararası literatürden alınan risk faktörlerinden hangilerinin hastalarımızda olduğunun ortaya çıkarılmaya çalışılması amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışmayla Türkiye için AH ve risk faktörleri için genel bir rakam ve risk faktörleri ilişkisi söylenemese de, ülkemiz yaşlılarının kognitif kapasiteleri ve AH risk faktörleri ile ilgili önemli bilgiler ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji

2.1.1. Tanımlar

Demans öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize, sosyal ve iş hayatını etkileyen, merkezi sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. AH tüm demans vakalarının %50-80'ini oluşturmaktadır (4). Bu sebeple demans tanısı düşünüldüğünde, başta AH akla gelmeli, ancak bu tanının depresyon, vasküler demanslar, frontal lob demansları ve nadir görülen diğer demans türleri ile ayrımı yapılmalıdır (5). AH'na yol açan etyolojik faktörlerin ve predispozisyon yaratan risk faktörlerinin saptanması hastalığın önlenmesinde ve tanınmasında ve tedavisinde yarar sağlamaktadır. Bu amaçla her ulus kendi yaşlılarında bu hastalık için olası risk faktörlerini ortaya çıkarmalıdır. Koruyucu faktörler ortaya çıkartılırsa ve koruyucu faktörlerden biri AH başlangıç yaşını 5 yıl geciktirebilirse hastalığın insidansı ve prevalansında yarı yarıya azalma olabileceği bildirilmiştir (6, 7). AH oranları incelendiğinde, kültürler arası farklılıklar, değişik genetik ve biyolojik risk faktörleri, demansın tanımı ve kognitif değişikliğin algılanmasında sorunlar, farklı çevresel risk faktörleri, kognitif testlerdeki çeşitlilik-duyarlılık her ülkenin kendi verilerini çıkartma zorunluluğunu getirmiştir (8). Etnik ve ırksal farklılıklar ve kültürler arası Alzheimer araştırmaları son yıllarda yapılmaktadır (7, 9). AH risk faktörleri ve koruyucu faktörler açısından her ülke kendi yaşlısının profilini ortaya çıkarmalıdır. 20 yıl içinde gelişmiş ülkelerde demans ve özellikle AH olan yaşlıların sayısının 3 kat ve gelişmekte olan ülkelerde 5 kat artacağını bildiren yayınlar vardır (7, 10). AH'nın yıllık ekonomik maliyeti hakkında sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 300 milyar dolar gibi rakamlar tahmin edilmektedir (10, 11).

2.1.2. Hastalık hakkında genel bilgiler

İlk kez 1906 yılında Alois Alzheimer ilerleyici şuur kaybı, kişilik değişikliği, aldatma hezeyanları, konuşma bozukluğu ve apraksisi olan bir vaka olan Frau D'nin kliniğini yayınladığı için hastalık onun adıyla anılmaktadır (12). AH'nın kesin tanısı progresif demans bulguları olan vakalarda otopsi sonrası nörofibriller yumaklar, sinaps kaybı, granulovaluolar dejenerasyon, nörotik senil amyloid plaklar, Meynert'in bazal nukleusunda kolinerjik hücre kaybı, Hirano cisimciği, kongofilik anjiyopatiler gibi hastalığa özgü patolojik bulguların saptanması ile konur (13). Ancak otopsi veya beyin biyopsisi olmadan tanı konma zorunluluğu olması kliniklerde tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu sebeple hastalık için Tablo-2-1'de gösterilen tanı kriterleri geliştirilmiştir (14)



Tablo-2-1: Alzheimer Hastalığı DSM-IV Tanı Kriterleri

A-Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması ile belirli çoğul kognitif defisit gelişmesi
1-Bellek bozukluğu (Yeni bilgiler öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri anımsama yetisinde bozulma)
2-Aşağıdaki kognitif bozukluklardan birinin ya da daha fazlasının bulunması
a-Afazi (Dil bozukluğu)
b-Apraksi (Motor işlevlerde bozukluk olmamasına rağmen motor aktiviteleri yerine getirmede bozukluk)
c-Agnozi (Duyu işlevlerinde bozukluk olmamasına karşın nesnelere tanıyamama ya da tanımlayamama)
d-Yönetimsel işlevlerde bozukluk (Organize etme, sıraya koyma, tasarlama, soyutlama)
B-A1 ve A2 tanı ölçütlerindeki kognitif bozuklukların kişinin toplumsal, sosyal ve günlük işlevselliğinde bozulmaya ya da önceki işlevsellik düzeyinde azalmaya sebep olması
C-Hastalığın yavaş, sinsi, aşama aşama oluşu ve sürekli bir kognitif azalma
D-Hastanın kognitif kapasitesindeki azalmanın santral sinir sistemini ilgilendiren hastalıklara (Serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı, subdural hematoma, beyin tümörü, hidrosefali..), demansa yol açabilecek sistemik durumlara (Hipotiroidizm, vitamin B 12 eksikliği, hipoglisemi,..) ya da madde bağımlılığına bağlı olmaması
E-Hasta deliryum tablosunda olmamalı
F-Hastanın klinik durumu başka bir psikiyatrik bozuklukla (Şizofreni, major depresyon,..) açıklanamamalıdır.

65 yaş ve üzeri kişilerde demans görülme prevalansı %10-15, 80 yaş ve üzerinde demans sıklığı ise %50'dir (1, 3, 7, 15). Bu sebeple dünyada 15 milyon, ABD'de 4 milyon, Türkiye'de de tahmini 300.000 demans hastası olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin giderek arttığı

düşünüldüğünde, demans hasta sayısının da artacağı kolaylıkla tahmin edilebilir. Demans kesin tanısı yalnızca histopatolojik inceleme ile sağlanır. Ancak bunun zorluğu sebebi ile tanı genelde klinik olarak muhtemel Alzheimer hastalığı olarak konulmaktadır. Hiçbir radyolojik, nöropsikolojik veya diğer laboratuvar araştırmaları hastanın mental ve fiziksel durumunu değerlendirmenin yerini tutmaz (2, 3, 4). İlerlemiş demans tanısı kolayca konurken erken demansın tanısı zorlayıcıdır. Bazı bireyler, test sonuçları uygun yaş aralığında olmasına rağmen, performanslarının önceki düzeyinden büyük düşüş ortaya koyabilirler. Bu kişiler özellikle her zaman yaptıkları işler için daha fazla güç ve zaman sarfederler. AH risk faktörleri ve hastalığın genel klinik özellikleri tablo-2-2 ve 2-3'te gösterilmiştir (2, 4, 7, 8, 16).



Tablo-2-2: Alzheimer Hastalığı Klinik Özellikleri

Sessiz başlangıç ve progresif kötüleşme
Hafıza başta olmak üzere çok yönlü kognitif kötüleşme, yakın hafızanın ve yeni kayıt hafızasının etkilenişi belirgin
60 yaştan sonra başlangıç sık ve yaşla sıklık artıyor
Diğer tedavi edilebilir kognitif fonksiyonda azalma yapan nedenlerin dışlanması gerekliliği
Nörolojik muayene ve yürümenin normal oluşu ancak çok ileri hastalık evresinde pozitif muayene bulguları

Tablo-2-3: Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

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

Hastalığın özellikle başlangıcında hasta hastalığını tanımaz. Yakınlarından mutlaka bilgi almak gerekir. Demans tanısı şu faktörlerle de desteklenmelidir (17):

1-Kognisyon, davranış, kişilik, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız bir gözlemcinin desteklediği persistan ve ilerleyici yıkım

2-Yaş ve eğitim olarak uygun aralıkta 1 veya daha fazla nöropsikolojik testlerde veya standart tarama testlerinden minimal durum değerlendirme testinde (MMSE) bozulma

3-Başlangıç puanları normal aralıkta olmasına rağmen 6-12 aylık test-tekrar test döneminde herhangi bir alanda değişikliğin 1 standart deviasyonu(SD) aşması. MMSE'de 24'ün (30 üzerinden) altına düşmek sıklıkla bir anormalliği gösterir. Fakat kesme puanı ya da sınır normal puan yaş, eğitim ve ırkla değişmektedir. MMSE ve benzer kısa kognitif testlerin duyarlılığı düşük olması sebebiyle erken ve orta evre demansların teşhisini zorlaştırmaktadır.

Hastaya demans tanısı koymadan önce aşağıdaki reversible kognitif bozukluk sebepleri ekarte edilmelidir (1, 2, 3, 18):

1-İlaçlar:Antihipertansifler, antipsikotikler, antikolinerjikler, santral sinir sistemi depresanları, steroidler, digoksin, opioidler, fenytoin...

2-Endokrin ve metabolik hastalıklar:Kronik adrenokortikal yetmezlik, Cushing hastalığı, elektrolit dengesizliği, hepatik yetmezlik, hipoglisemi, renal yetmezlik, tiroid fonksiyon bozuklukları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, vitamin eksiklikleri, görme ve işitme bozuklukları

3-Psikiyatrik hastalıklar: Anksiyete bozukluğu, şizofreni, depresyon, psikozlar

Son yıllarda demans tanısının incelendiği çalışmalarda daha sık doktor kontrolleri, erken tanı ve geri dönüşlü faktörlerin daha fazla bilinmesi gibi faktörlerin etkisiyle reversible risk faktörleri ile ilişkili demansın azaldığı gösterilmiştir (18).

Tanıda hikaye en önemli kaynaktır. Hastanın kendisinden ve hasta ile ilgili bir ya da birkaç yakınından öykü alınmalıdır. Genel medikal hikaye, nonkognitif ve davranışsal hikaye, psikiyatrik hikaye, toksik ilaç ve nutrisyon öyküsü, aile hikayesi mutlaka alınmalıdır. Objektif fizik ve nöropsikiyatrik muayene yapılmalıdır.

Demans tanısında laboratuvar testleri genelde diğerk hastalıkları dışlamaya ve tedavi edilebilir demans nedenlerini ortaya çıkarmaya yöneliktir. Vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, karaciğerk ve böbrek fonksiyon testleri, plazma glukozu, elektrolitler, risk altındaki hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır (19). Beyin omurilik sıvısı incelemesi rutin uygulamada gerekmemektedir.

Demans tanısında görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır. Ancak klinik olarak iyi değerlendirilmiş ve demans düşünölmüş her hastada bir radyolojik yöntem uygulanması gerekemeyebilir (19). Fokal nörolojik bulgular varsa, 60 yaştan daha erken başlayan demansta, hızlı klinik seyreden kişilerde mutlaka radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Her Alzheimer ya da demans hastasında tanı konmadan önce 1 kez radyolojik görüntüleme yapılmalıdır görüşünü savunanlar son yıllarda belirgin olarak artmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT), Magnetik rezonans görüntüleme(MR), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemler kullanılabilir. Temelde diğerk demans nedenlerinin dışlanmasında yararlıdır (2, 4, 5). İlk planda ekonomik avantajı ve kolay ulaşılabilirliği nedeni ile BT tercih edilebilir. Serebral kortikal atrofi, parankim hacminin önemli ölçüde azalması, ventriköler genişlemeler, beyin omurilik sıvısı miktarında artış dışında bir patoloji genelde yoktur (20). MR ile hipokampus volümünde azalma ve kortikal atrofi daha iyi değerlendirilir. PET ile ilgili beyindeki glukoz ve oksijen metabolizmasını ve kan akımını gösteren çalışmalar sürmektedir (19, 20).

Nöropsikolojik testler, başta MMSE olmak üzere demans tanısında her hekimin uygulayabileceği testlerdir ancak zaman almaktadır (19). MMSE, bilgi hafıza dikkat testi, demans oran skalası (Dementia rating scale), nörodavranışsal kognitif durum değerlendirmesi, saat çizdirme testi, Alzheimer Disease's Scale (Adas-cog) testleri kullanılabilir (2, 4,8, 12). MMSE yaklaşık 8-10 dakika zaman almaktadır. MMSE ile mental değerlendirme, oryantasyon, dil fonksiyonları, hesaplama, isimlendirme, yazma, okuma, konuşma, anlama,

planlama, hafıza değerlendirilmektedir (12). Hastalarda ayrıca depresyon başta olmak üzere diğer olası hastalıklar yönünden psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır (1, 2, 8).

Hastalık süresi 1.5-15 yıldır. Tanı konularının %50'si 3.5 yıl yaşar. Bu sürenin ortalama 8 yıla kadar olduğunu bildiren yayınlar vardır (21). AH klinik olarak 3 evreye ayrılır (6, 7):

I-Erken evre: Kelime bulmada zorluk, unutkanlık, kişilik değişikliği, hesaplamada zorluklar, eşyaları kaybetme, soru veya cümlelerin tekrarı, hafif oryantasyon bozukluğu gibi klinik bulgular vardır.

II-Orta evre: Bellek kaybında artış, uygunsuz kelime kullanma, basit kendine bakım yeteneklerinde bozulma, kişilik değişiklikleri, gece ve gündüzü karıştırma, geceleri artan huzursuzluk ve uykusuzluk, uzak akraba ve arkadaş hatırlayamama, iletişim zorluğu, gezinme, halüsinasyon, ajitasyon bulguları vardır.

III-İleri Evre: Beslenme bağımlılığı, yatağa bağımlılık, inkontinans, konuşamama ön plandadır.

Ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar düşünülmelidir:

- 1-Minimal(hafif) kognitif bozukluk (MCI)
- 2-Depresyon ve buna bağlı pseudodemans
- 3-Lewy cisimcikli demans
- 4-Vasküler demanslar
- 5-Frontotemporal demanslar
- 6-Frontol lob demansı
- 7-Reversible kognitif bozukluklar
- 8-Parkinson demansı
- 9-Normal basınçlı hidrosefali
- 10-Supranükleer palsy

11-İnfeksiyonlar

12-Reversible kognitif bozukluk sebepleri

2.2. Kesinleşmiş risk faktörleri

AH için risk faktörleri arasında ileri yaş, genetik ve aile öyküsü, cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, kısa çalışma süresi, kafa travması, apolipoprotein Epsilon-4 (Apo-E4), alkol, yağlı diyet, sistolik hipertansiyon, serebrovasküler olay öyküsü, lipid metabolizma bozuklukları, nörotoksik maddeler, oksidatif stres, inflamasyon yer almaktadır (2, 6, 7, 22). Ancak yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur. Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile ilgili yapılan "Oregon Brain Aging" çalışmasında yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, Apo-E4 varlığı, yürüme zamanının gecikmesi kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (23). Yaşlanmayla geri çağırma, kayıt etme ve yakın hafıza da yavaşlamalar, algılama ve psikomotor performansta azalma olur. Yaşlanmakla erkeklerde algılama ve kelime hafızası etkilenirken, kadınlarda dikkat ile ilgili alanlarda yaşa bağlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir (24). Düşük eğitim düzeyi bu yaşa bağlı değişiklikleri daha da belirginleştirir (7, 24). Kişinin premorbid kişilik özellikleri de AH gelişimini belirleyebilir (25). Yaşlanmaya bağlı değişikliklerin belirgin olduğu kişilerde yüksek intraselüler adhezyon molekül (ICAM)-1 ve interleukin(IL)-6 ekspresyonunun varlığı hafıza değişikliklerinin immunolojik bir temeli olabileceğini düşündürmektedir (24).

2.2.1. Yaş

Yaş ve genetik AH için en çok kabul edilen ve çalışmalarla ispatlanmış risk faktörleridir. AH için yaş kesin bir belirleyici olmamakla birlikte yaşın ilerlemesi ile birlikte AH'nın prevalansı ve insidansının çok arttığı gözlenmektedir (26). Buradaki temel sorun ileri yaş mı yoksa beynin daha hızlı yaşlanması mı AH'na sebep olmaktadır sorusudur. Bütün yaşlılarda görülmemesi yaşın tek faktör olmadığını göstermektedir. Avrupa'da ve Amerika'da

AH insidansı 65 yaş için %0.5, 85 yaş için %3 olarak belirtilmiştir ve 85 yaş üstü yaşlılarda insidansın, 65 yaş öncesine göre 14 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (2, 5, 7). 65 yaş üzerindeki popülasyonun her yıl %2.6 kadarında yeni AH geliştiği bildirilmiştir (5, 7). 60-65 yaş sonrası her 5 yılda bir AH prevalansı iki katına çıkmaktadır (27). 65-75 yaş arasında %5-10 sıklığında bulunan bu hastalık, 75-85 yaşları arasında %20, 85 yaş üzerinde %40-50 seviyelerine yükselmektedir. 85 yaşından sonraki ve özellikle 95 yaşından sonraki veriler tüm yaşlıların Alzheimer demansı olmadığını göstermektedir. Yaş belirgin bir risk faktörü olmakla birlikte tek risk faktörü değildir. 85 yaş sonrası demans oranları farklı ülkelerden farklı sonuçlarla %40-70 arasında değişen şekilde bildirilmektedir (28, 29). İnsidans ve prevalans rakamları o ülkedeki ortalama yaşam beklentisinden etkilenmektedir. Türkiye’de demans ile ilgili ileri yaşı çalışmaları son derece azdır. Fransızların yaptığı 75 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada demans oranı %38 ve demansların içinde %79.6 AH olarak bildirilmiştir (30).

AH olgularının büyük çoğunluğu geç başlangıçlı (60 yaş sonrası) iken, %5’i erken başlangıçlıdır (60 yaş öncesi). Erken başlangıçlılarda örneğin presenilin-1(PS) mutasyonunda ortalama başlangıç yaşı 45 iken, presenilin 2 mutasyonunda ortalama başlangıç yaşı 52’dir (31). 65 yaşından itibaren AH prevalansı %2 den %43’lere kadar çıkmaktadır (7).

2.2.2. Cinsiyet

Birçok çalışmada kadınlarda AH’nın daha sık görüldüğü (2:1) rapor edilse de karşıt yayınlarda mevcuttur (32, 33). Hatta AH’nın kadınlarda daha sık görülmesinin, kadınların daha uzun yaşamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (34). Yine hastalığın kadınlarda daha sık görülmesinin göreceli olarak kadınlarda eğitim seviyesinin daha düşük olmasına da bağlayan yayınlarda da vardır (6). Vasküler hastalıklar erkeklerde daha sık görüldüğünden, VD erkeklerde daha sıktır (M5). Japonya’da erkeklerde vasküler risk faktörleri daha sık görüldüğünden, vasküler demans riski Japon erkeklerinde daha sıktır. Kadınlarda AH’nda X linked dominant

geçişle bağılı kadın cinsiyet sıklığını açıklayabilecek bir teori üstünde çalışılmıştır ancak genel kabul görmemiştir (35). Ülkeler arasında cinsiyet açısından değerlendirildiğinde sonuçlar benzerdir.

AH siyah kadınlarda daha sık görülmektedir. Şanghay çalışmasında kadın cinsiyet bağımsız risk faktörü iken, Framingham çalışmasında insidanslara arasında her iki cinsiyet arasında fark yok, prevalans kadınlarda daha fazla olarak saptanmıştır (6, 7, 27, 32). Kadınlarda daha uzun yaşadıkları için prevalans yerine insidans rakamlarının daha geçerli olması beklenmektedir. Kadınlarda yıllık demans insidansı erkeklerden daha fazla olarak birçok çalışmada saptanmıştır (6, 7, 27) Ancak yaş ve eğitim lojistik regresyon metoduyla elimine edildiğinde dahi birçok çalışmada kadınlarda demans daha fazla olarak gösterilmiştir. Estrojen eksikliği, menapoz yaşı üzerinde de durulmuş ancak açıklamamamıştır.

2.2.3. Genetik yatkınlık ve aile öyküsü

Birinci dereceden akraba, anne-baba ya da kardeşte AH varlığının demans gelişme riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (6, 7). Relatif risk(RR) artışı genelde RR 3.5, 60-69 yaşlarında başlayan hastalıkta RR 5.3, 70-79 yaşları arasında başlayanlarda 2.3 olarak saptanmıştır (36). AH kırklı, ellili yaşlarda başladığında aile öyküsü belirgindir. İki ya da daha fazla primer akrabasında demans öyküsü olanlarda RR 7.3 olarak bildirilmiştir. Erken başlangıçlı tüm olgularda tabii ki aile öyküsü tek neden değildir, tek yumurta ikizlerinde sadece %40-60 konkardans vardır. Mesulam'a göre dominant geçiş %5, nondominant herediter geçiş ve herediter olmayan geçiş %95'tir. Dominant geçişte 1,4 21; nondominant geçişte 19 nolu kromozomlar rol oynayabilirler (37).

60 yaştan önce başlayan vakalarda Alzheimer hastalığının %50'sinden fazlasında aile hikayesi rapor edilmiştir (38). Vakaların en az yarısında bu geçişin otozomal dominant olduğu saptanmıştır (6, 7,27). Erken başlangıçlı AH'nda genetik faktörler daha belirgin ve geçiş nadir de olsa, Mendelian genetiğine uygun olsa da; 60 yaş sonrası ya da geç başlangıçlı Alzheimer

hastalığında genetiğin ve aile öyküsünün rolü tartışmalıdır. AH olanların akrabalarında Down sendromu ve AH olma riski daha fazladır.

AH'nın %2'sini ailevi AH oluşturur. Literatürde otozomal dominant geçişli AH olan ailelerin olduğu bildirilmiştir (39). Ancak tek yumurta ikizlerinde AH konkordansının %100'den az olması, hastalıkta genetik faktörlerin tek başına rol oynamadığı; çevresel faktörlerin ve başka risk faktörlerinin önemli olduğunu göstermektedir.

Amyloid prekürsör protein (APP) ve PS genlerinde mutasyonların varlığının saptanması ile hastalık patofizyolojisi anlaşılmaya başlanmıştır. En sık görülen genetik anormallik 21. kromozomdadır (6, 40). 21, 14 ve 1. kromozomlarda mutasyonlar ile sırasıyla APP, PS-1 ve PS-2 oluşmaktadır (39, 40). Ayrıca 19. kromozomda Apo-E geni için yatkınlık faktörü bulunmaktadır (41).

PS-1 geninin 14. kromozomun uzun kolunda, PS-2 geninin ise 1. kromozomun kısa kolunda yer aldığı bildirilmektedir. AH vakalarının %70'inde PS-1 geni bulunmaktadır. Erken başlangıçlı vakaların %50'sinde PS-1 mutasyonu vardır (40, 41, 42). Presenilin 1-2 proteinleri hücre membranından nukleusa sinyallerin ulaşmasını engelleyen bir reseptör görevi görerek, proteinlerin intrasellüler hareket ve resiklusunda rol oynarlar, APP proteininin hareket ve intrasellüler uyumunu etkilerler. PS mutasyonu olanlarda amiloid beta ($A\beta$)-42 üretiminde artış bildirilmiştir. PS etkileri özellikle hipokampal formasyon, serebellar granüller, az sayıda da kortekste ve beyin sapında gösterilmiştir.(6, 27, 27, 40)

Erken başlangıçlı Alzheimer vakalarında APP geninde mutasyon daha fazla gösterilmiştir (6, 39, 40). Ortalama 50 yaş civarı demanslarda ve erkeklerde bu mutasyon daha belirgindir. Normal APP'ye oranla hücre transfer sentezi 6-7 kat daha fazladır. Bir görüşe göre APP ile oluşan $A\beta$ -40 ve 42 peptidlerinin beyinde depolanması ile AH oluşmaktadır (41, 42). $A\beta$ -42 proteini demansın erken dönemlerinde artmakta ve kognitif kapasitedeki azalmayla korelasyon göstermektedir (43). Bu proteinlerin nöronlarda birikimi

senil plaklar, nörofibriller yumaklar ve nöron kaybına sebep olmaktadır. Nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda sinaptik disfonksiyon, asetilkolin eksikliği, dejeneratif değişiklikler gelişmektedir (6). Amyloid kaskat hipotezinde sekretaz enzimleri önemli yer oynamaktadır. Ancak bu hipotezde tek başına hastalığın patofizyolojisini açıklayamamıştır. Amiloid birikimi sonrası oksidatif hasar, inflamasyon, serbest oksijen radikal hasarı geliştiği bildirilmiştir (7).

Erken başlangıçlı AH olgularında kesinleşmiş 3 gen defekti mevcuttur (39). Kromozom 14'teki PS-1, kromozom 1'deki PS-2 ve kromozom 21'deki APP. Geçişler %58 otozomal dominant yolladır (6). Tüm Alzheimer hastalarının %5-10'unu bu vakalar oluşturmaktadır (6, 27).

Geç başlangıçlı AH için kanıtlanmış tek gen Apo-E4'dür (6, 7, 39). Apo-E4 geç başlangıçlı AH için önemli bir risk faktörüdür. Kolesterol depolanması, taşınması ve metabolizmasında görev alan en önemli serum proteini olan Apo-E'nin 2, 3 ve 4 diye adlandırılan 3 alleli bulunmaktadır (44).

AH olgularının yaklaşık %50'sinde ApoE-4'ün saptanmamış olması diğer genetik faktörlerin de mevcut olabileceği düşüncesini getirmiştir (26, 45). Bu bağlamda ki çalışmalarda; kromozom 12'deki alfa 2-makroglobulin geninin AH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26, 39). Bu genin varlığı Alzheimer riskini 3.5 kat arttırmaktadır. Bu ilişkinin biyolojik temeli de mevcut olup, alfa 2-makroglobulin'inin A β fibril oluşumunu azalttığı, AB yıkımını etkilediğini, Apo-E reseptörü olduğu bilinen ve AH ile ilişkilendirilmiş olan düşük densite lipoprotein reseptörü ile interaksiyona girdiği bilinmektedir.

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

Antijen (HLA)-A2 alleli ve yine Apo-E4 etkileşimi olan bleomisin hidrolaz'ın birer risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Genetik faktörlere ait gelişmelerden birisi de kromozom 10'daki bir loküs'ün varlığı olup, etki Apo-E'den bağımsızdır (46).

Erken başlangıçlı AH'nın sık olarak görüldüğü ailelerde aile fertlerinde genetik danışmanlık verilmelidir. Ancak geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yakınları için böyle bir genetik danışmanlık ya da Apo-E genetik incelenmesine gerek yoktur (M46).

2.2.4.Down Sendromu

APP proteininin ve Down sendromunda ki defektin 21.kromozomda bulunması ilginç bir beraberliktir (6, 7). Down sendromlu hastaların çoğunluğu 40 yaşlarına geldiklerinde AH'nın tüm klinik ve nöropatolojik bulgularına sahip olmaktadır. Down sendromu ile hem erken hem de geç başlangıçlı AH'nın ailesel birikim gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır. Klinik bilgi verilmeksizin patoloğun bir spesimene bakarak AH Down sendromu ayırımını yapabilmesi olanaksızdır (6, 7, 47). Down sendromu toplumda AH'na göre daha az sıklıkla görüldüğünden, Down sendromu olanlar ve yakınları takip edilmeli; tüm demanslarda Down sendromu araştırılmamalıdır (6, 7).

2.3.Muhtemel Risk Faktörleri

2.3.1.Düşük eğitim düzeyi

75 yaşında eğitimsiz biri aynı yaşta olup en az 8 yıl eğitim almış birine göre AH gelişimi açısından iki kat daha fazla risk altındadır (6,7 ,26). Çalışmaların çoğunluğunda düşük eğitim düzeyi AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (48). Ayrıca eğitim düzeyi fark etmeksizin fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışan düşük kognitif fonksiyonlu kişiler AH için risk taşırlar (27). Ancak bazı yayınlarda eğitimsiz kişilerdeki yaşam boyu bazı aktivite ve kapasitelerdeki kısıtlılığın yanlışlıkla demans olarak algılanabileceğini bildirilmiştir (7). Temel eğitimin dışında ileri yaşlardaki eğitim ve kognitif aktivitelerin yararlı olabileceği ancak istatistiksel ispatlarının yapılamadığı bilinmektedir (6, 7, 32).

Düşük eğitim düzeyi sadece AH için değil, VD için de bir risk faktörüdür (49, 50). Topluma dayalı çalışmalarla eğitim konusu araştırıldığında düşük eğitim düzeyi ve AH ilişkisi gösterilememiştir (31, 32, 47). AH'nın eğitim düzeyi yüksek kişilerde daha erken evrede tanılabildiği bilinmektedir. Eğitim ve öğrenmenin neokortikal sinaptik densiteyi arttırarak koruyucu olabileceğine dair yayınlar vardır (6, 7).

2.3.2.Kafa travmaları

Kafa travması ile AH ilişkisinin varlığını destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda tersi gösterilse de, çalışmaların çoğunluğunda geçmişte kafa travması öyküsü olanlarda (boksörler ve 2. dünya savaşı gazilerinin çalışmalarında olduğu gibi) AH riskinin arttığı gözlenmektedir (47, 51). Kafa travması AH gelişmesi açısından göreceli risk oranı ikiden fazla olan bir risk faktörüdür (1, 2, 6, 7). Komaya sokacak tek kafa travması veya multiple kafa travmaları AH'na yakalanma riskini arttırmaktadır. Tekrarlı mikrotravmalar yanında major kafa travmalarında da sonraki 5-7 yıl içinde AH risk artmaktadır (6, 7).

Boksörlerde oluşan dementia pugilistica tablosu ile AH arasında benzerlikler gösterilmesi, bu durumlar için travmanın rol oynadığı ortak bir patogenez olabileceği hipotezini desteklemiştir. Dementia pugilistica da nörofibriller yumaklar varken, senil plaklar görülmez. Aile öyküsü olmayanlarda travmanın etkisi, aile öyküsü olanlara göre daha belirgindir (7). Apo-E4 için taşıyıcı olan ve kafa travması ile birlikte senkop öyküsü olanlarda bu riskin daha da artmış olduğu bildirilmiştir (27, 31, 32, 37). Deneysel bir çalışmada travma sonrası beta amyloid ve interlökinlerin arttığı ve AH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (47, 49). Kafa travması, gevşek plak üretimine yol açar. Travmalar öykülerde demans ile ilgili hep hatırlanma eğiliminde olduğundan travma ve demans ilişkisi çalışmalarının sonuçlarının yanıltıcı olabileceği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada ise 40 yıla yakın süreli takiplerde travma ile AH riski artışı bildirilmemiştir (6, 7).

2.3.3. Apolipoprotein E (Apo-E)

Geç başlangıçlı sporodik veya ailesel Alzheimer olgularında %99 oranında Apo-E4 allelinin bulunduğunu bildiren yayınlar vardır (52). Apo-E4 alleli bulunan ve bulunmayan demanslı hastalar arasında patolojik farklılıklar bulunmazken, demans başlangıç yaşı arasında belirgin farklar vardır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) ve Avrupa'daki karışık beyaz ırkta Apo-E allellerinin oranları ApoE2 %8, ApoE3 %80 ve ApoE4 %12'dir. Apo-E4 artmış AH riski ile ilişkili iken, Apo-E2 azalmış risk ile ilişkilidir (39). Apo-E2/2 genotipi en az risk taşıırken, Apo-E4/4 tipi en fazla risk taşımaktadır (5). Apo-E genotipi bilinmeyen 65 yaşında bir hasta için yaşam boyu AH riski %6.3 erkekte ve %12 kadında belirtilmiş iken; Apo-E4 taşımayan erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %9.3; Apo-E4 homozigot erkeklerde %35 ve kadınlarda %53 olarak gösterilmiştir (46).

Apo-E Alzheimer demansında prediktif olarak yeterli bir test değildir ve minimal diagnostik değeri vardır (46). Apo-E4 amiloid plakta gösterilmiş ve beyinde amiloid birikimini arttırdığı saptanmıştır. Apo-E4 için tek allel taşınması AH riskini 3.5 kat artırırken, iki allele sahip olunması riski 9-34 kat arttırmaktadır (53). Yine hafif kognitif bozukluğu olan kişilerin %55'inin 4-5 yıl içerisinde AH'na dönüştükleri ve Apo-E4 taşıyıcılığının bu dönüşümde 4 kat fazla risk oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak Alzheimer hastalarının %35-60'ı Apo-E4 alleli taşımazken ve homozigotlar hastaların ancak %2-12'inde bulunurken; tüm riski ApoE-4'e bağlamak yeterli olmamaktadır.

Apo-E4 AH patogenezinde tek başına yeterli olmayan ama kesin bir risk faktörü olup, Apo-E yokluğunda insan APP'nin AH mutasyonuna uğramış tiplerini sentezleyen transjenik farelerde, Apo-E taşıyan farelere kıyasla çok daha az beta amiloid birikimi gözleendiği bildirilmiştir. Apo-E senil plağın ortasında bulunur ve inflamatuvar proseslerden etkilenir, polimorfik bir gendir, beyinde özellikle glial hücrelerden izole edilmektedir. Apo-E ile ilişkili

nörofibriller dejenerasyon gelişmektedir. Apo-E4 antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır (54). Apo-E2 ve E3 kan beyin bariyerini geçemezken, E4 senil plakta-beyin omurilik sıvısında (BOS) ve nörofibriller yumakta saptanmıştır. Apo-E4 amiloid birikimini artırır, aynı zamanda amiloid oluşturan ve izoenzimleri ve öncü maddeleri de artırır, senil plakların oluşumunu hızlandırır (37). Apo-E4 kolin asetil transferaz düzeyini azaltarak asetil kolin miktarının sentez döneminde azalmasına sebep olmaktadır (55). Apo-E4'ün AH için atfedilen toplam riskin %30'undan sorumlu olabileceği şeklinde yayınlar vardır (6). Apo-E4 frekansının Japonlarda ve Çinlilerde az olması ve yine aynı toplumlar da demansın sıklıkla AH yerine VD olması; Apo-E4'ün önemini vurgulamaktadır (46). Apo-E gen polimorfizmi kişilerin yaşam sürelerini ve AH ilaçlarına cevaplarını etkileyebilir (56).

Apo-E demans tanısında rutin olarak bakılmamaktadır. Hastalığın başlangıç yaşını, korteks ve hipokampustaki senil plakların oluşumunu, bazal gangliadaki kolinerjik nöron yoğunluğunu, hipokampus volümünü etkiler (26, 27, 32, 46, 57). Apo-E4 alleli riski artırır ve başlangıç yaşını göreceli olarak düşürür; Apo E2 aleli ise riski azaltır ve başlangıç yaşını göreceli olarak artırır. İki genotip arasında başlangıç yaşı açısından belirgin fark vardır. Apo-E4 taşıyanlarda başlangıç yaşı 60'dan yukarı, Amiloid beta plak yoğunluğu ve vasküler faktörlerde artış vardır. Apo-E4 alelinin varlığının kolinomimetik ilaçlara yanıtı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. BOS'ta Tau protein ve A β -42 protein ölçümleri de araştırma amaçlı bakılmaktadır. Erken başlangıçlı AH olanların ve ailesinde birden fazla AH olanların yakınları yakın klinik takibe alınmalı ve genetik danışmanlık verilmelidir. Apo-E4 incelenmesi etik açıdan rutin bir test olarak önerilmez. Bu tiplendirme ile başlangıç yaşını tahmin etmek, hastalık riskini tam olarak ortaya koymak mümkün değildir (46).

2.3.4.Nörotoksinler

Alüminyum, glutamat, organik solventler, endüstriyel boyalar ve demir-bakır-çinko gibi bazı metallerin AH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 7, 58, 59). Deferoksamin ile

alüminyum şelasyonunun bir dönem plasebo kontrollü bir çalışmada AH progresyonunda yavaşlama sağladığı bildirilmiştir (60).

Alüminyum ve AH ilişkisi araştırılırken alüminyum toksisitesi, alüminyumun Alzheimer hastalarının beyinlerinde yüksek oranda bulunması ve içme suyunda yüksek alüminyum düzeyleri olan bölgelerde daha sık Alzheimer hastasının saptanması dikkat çekmiştir (47). Alüminyum'un demir, bakır ve çinkonun yanısıra plaklarda gösterilmesi ve nörotoksik olduğunun bilinmesi bu vurguyu arttırmaktadır. Alüminyum toksisitesinin sebep olduğu plaklar Alzheimer'dan farklı olarak normal nörofibriler demetlerden oluşur. Diyalizde görülen alüminyum ensefalopatisiyle Alzheimer kliniği birbirine benzememektedir (61). Normalde yaşla birlikte beyinde alüminyum konsantrasyonu artar. Sonradan yapılan kontrollü çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde alüminyum artışı saptanmamıştır ve alüminyum hipotezinden uzaklaşmıştır (61). Dışarıdan verilen Alüminyum Alzheimer hastalarında görülen spesifik değişiklikleri yapmaz. Vücutta ve beyinde alüminyum miktarını azaltan faktörlerin AH tedavisinde başarısız olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Alüminyum konsantrasyonu litrede 100µg (mikrogram)'ın üstünde ise AH riski 2.5 kat artar şeklinde yayınlar vardır (47). Özellikle içme suyu ile ilgili olarak 13 epidemiyolojik çalışmanın 9'unda bu ilişki vurgulanmaktadır (47). İçme suyundaki alüminyum miktarının, alüminyum hidroksid içeren antiasidlerin fazla alınmasının AH için bir risk faktörü oluşturduğu ileri sürülmüştür (62). Ancak kontrollü çalışmalarda yüksek dozlarda alüminyum içeren antiasitlerle AH riskinin artmadığının gösterilmesi alüminyum hipotezinin geçerliliğini yitirmesine sebep olmuştur.

Glutamat eksituar toksik bir aminoasittir ve AH için önemli risk faktörleri arasında gösterilir ve patogeneizde yer almaktadır. Glutamatın, N-metil D aspartat (NMDA) ve kainetin reseptörleri ile hücre içine kalsiyum geçişini düzenlediği ve fazla glutamat ile daha

fazla kalsiyum ve suyun hücre içine girerek nöron toksisitesi yaptığı; organik solventlerin de glutamarjik toksisiteyi kolaylaştıracağı üzerinde çalışmalar vardır (6, 7).

Kurşun teması ile AH riski ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Kurşun maruziyetinde sıklıkla davranışsal sorunlara rastlanmaktadır. Kurşun dikkat eksikliği, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu yapabilir. Kurşun ensefalopatiye sebep olabilir. AH için kurşun potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (7, 47).

İskandinav ülkelerinde organik solventler ve endüstriyel boyalara kronik maruz kalanlarda daha yüksek oranlarda demans oranları bildirilmiştir (6, 7, 47). Mesleki olarak çözücü maddelerle temas edenlerde AH riski incelendiğinde yapıştırıcılar ve peptidlere maruz kalanlarda risk artışı olduğu bildirilmiştir (47). Benzen, toluen, alkoller ve ketonlar ile temasta bulunanlarda da artmış risk bildirilmiştir. Ancak bu ilişkiler ispatlanamamış ve patogenezi açıklanamamıştır (57, 58).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest oksijen radikal oluşumunu kolaylaştıran, antioksidan eksikliğine yol açan ve amiloid beta agregasyonunu arttıran metallere demir, alüminyum, bakır ve çinko düzeyleri yüksek bulunmuştur (63).

Alzheimerli beyinlerde +2 değerlikli demirin yüksek konsantrasyonda oluşu, nörofibriler yumaklarda ve plaklarda +2 değerlikli demirin yüksek konsantrasyonda gösterilişi demirin AH'nda bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (64, 65). Deneysel çalışmalarda bakır veya demir eklendiğinde amiloid beta toksisitesinde artış olması, deferroksamin ile bu toksisitenin azalması yüksek demir düzeyi ile AH ilişkisini desteklemektedir (57, 65).

Çinko amiloid betanın stabilizasyonunu bozar ve fibrin oluşumunu artırır. Senil plaklarda ve nörofibriler yumaklarda çinko artışı gösterilmiştir (66). APP bu metallere bağlanarak serbest radikaller açığa çıkarmaktadır. Bu metallere primer bir sebepten çok, süreci hızlandırıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir.

2.3.5. Radyasyon ve elektromanyetik saha etkisi

AH'nın risk faktörleri arasında radyasyon ve elektromanyetik sahaya maruziyetin olduğu çeşitli vaka raporlarında belirtilmişse de (67, 68); Japonya'da 2. dünya savaşı sırasında atom bombası saldırısına maruz kalanların uzun süre takipleri ve manyetik sahaya maruz kalanların takipleri inandırıcı bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır. Bu arada ortaya çıkan ilginç bir sonuç manyetik sahaya kronik maruziyetin Parkinson hastalığı için bir risk faktörü olabileceğinin ortaya çıkmasıdır (47, 67).

2.3.6. Depresyon

Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyon AH için risk faktörüdür. Özellikle demans semptomlarının başlangıcından itibaren 10 yıl içinde tedavi edilmiş depresyon, AH için risk faktörü olarak kabul edilirken, 10 yıldan daha önce ortaya çıkmış depresyon bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (69). Yaşlılıkta ortaya çıkan depresyon tek başına depresyon, kognitif bozuklukla birlikte pseudodemans veya AH'nın bir belirtisi olarak klinikte karşımıza çıkabilir. Yaşının değerlendirilmesinde klinik tanı ve tecrübe önemlidir.

Alzheimer hastalarının %10-25'inde major depresyon olduğu görülmektedir (2, 6, 7, 10, 27). Depresyon sıklıkla AH'nın erken evresinde ve hatta öncesinde bulunmaktadır. Ailesinde depresyon öyküsü olanlarda AH riski daha fazladır. Depresyonun AH için bir risk faktörü olduğunu saptayan Mirage çalışması gibi çok sayıdaki çalışmaların yanısıra daha az sayıdaki olguyu toplayan ve öyküde depresyonun bir risk faktörü olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (70, 71). Ancak bugün kabul gören görüş, depresyon öyküsünün bir risk oluşturduğu, hatta yaşlı bireylerde depresyon ortaya çıktığında, ileride AH için daha dikkatli olunması gerekliliğidir.

Depresyon öyküsü ile AH riski üç görüşle açıklanmaya çalışılmıştır (47, 71): Antidepresanların özellikle trisikliklerin antikolinergik yan etkileri, her iki hastalıkta benzer

nörotransmitter bozuklukları, depresyon hastalarında görülen pseudodemans tablosunun depresyon düzeldikten sonrada demans için bir zemin yaratıyor olması.

2.3.7. Dislipidemi

Kolesterol AH'ndaki amiloid plaklarının formasyonu ile yakından ilgilidir. Kolesterol seviyesi ile APP prosesi ve A β -40 toksisitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (72, 73). APP oluşturan enzimlerin yüksek kolesterollü bir ortamda daha aktif çalıştıkları gösterilmiştir. Bu da kolesterolün AH'nda tetikleyen bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (74). Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra antioksidan etkileri, nitrik oksid üzerinden etkiler, antiinflamatuvar ve antiplatelet etkileri ile Alzheimer demansını önleme de etkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (75). Kolesterol seviyelerinin statinlerle düşürülmesinin AH gelişim riskini %70 azalttığını bildiren çalışmalar vardır (74). Orta yaşta hiperkolesterolemi varlığının, AH için bir risk faktörü olduğunu, hatta olguda hafif kognitif bozukluk ile birlikte hiperkolesterolemi de mevcut ise özellikle risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, hiperkolesterolemi ile AH insidansı arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (76, 77). Statinlerin demansın progresyonunun azaltabileceği ancak demansı olmayan kişilerde risk azaltımı sağlayamayacağını savunan yazılar vardır (78).

Framingham çalışmasında 5290 kişi 8 sene takip edilmiş ve 77 kişide demans geliştiği saptanmış ve AH gelişiminde total kolesterol seviyesinin bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (76, 77) ve bu çalışma statinlerle AH riskinin azalmasının lipid düşürücü etki dışında başka statin etkilerden kaynaklandığını savunmaktadır.

Statin kullanan kişilerde AH insidansında belirgin azalma gözlenmesi, bazı statinlerin hipokampal nöronlar ve mikst kortikal nöron kültürlerindeki A β -42 ve A β -40'ın intraselüler ve ekstraselüler düzeylerini azaltmaları kolesterolün AH insidansında önemli rol oynadığını göstermektedir (79). 2305 yaşlı ile yapılan bir çalışmada lipid düşürücü ilaçların kullanımının AH gelişimini özellikle 80 yaş altı kişilerde azalttığı bildirilmiştir (80). Statinler ve demans

ilişkisi araştırılırken, 3-hidroksi metil glutamyl-coA reduktaz mRNA'sının AH ve normal beyinlerdeki ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada her iki grup arasında mRNA ekspresyonu yönünden bir fark olmadığı tespit edilmiştir (73).

44 Alzheimer hastasında yapılan bir çalışmada 80 mg/gün simvastatin verilen hastalarda erken evre AH olan grupta BOS AB-40 düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (76). 284 demans hastası ve 1084 kontrol hastasında yapılan bir çalışmada statin alan hastalarda retrospektif olarak demansın (Alzheimer değil) daha az görüldüğü bildirilmiştir (72, 74, 76). İlginç bir çalışmada; plazma total kolesterolü yüksek olan bireylerde trombositlerden A β çıkışlarının fazla olduğu, kolesterolü normal düzeyde olanlarda ise çıkışın normal olduğunu gözlenmiştir (73).

Primer son noktası stroke olan ve sadece yaşlı hasta grubunda yapılan Prosper çalışmasında, pravastatin verilen grupta MMSE ile değerlendirilen kognitif skorlarda daha fazla korunma saptanmıştır (81). Pravastatin ile yapılan bir başka çalışmada glioma hücre kültürlerinde pravastatin eklenen grupta AB-42'nin proinflamatuvar aktivetelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (81). Ancak statinlerin pleiotrofik etkileri yararlı gibi görüldüğü de AH'nda risk faktörü olarak kabul edilen hiperlipideminin tedavisinin AH'nı önleyebileceği ya da tedavi edebileceği ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (73)

Koroner arter hastalığı ve AH'nın her ikisinde de yüksek kolesterol seviyesinin belirleyici olabileceği çalışmalarda bildirildikçe, kolesterol ve AH ilişkisi üzerine çalışmalar artmıştır (75). Yüksek kolesterol seviyesinin ratlarda amiloidojenik peptidlerin üretimini arttırdığı tespit edilmiştir ve ratlarda kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile APP'nin beta metabolizmasının inhibe edildiği gösterilmiştir (73, 74). Statinlerin APP'nin vazoaktivitesini, endotelin aracılı vazokonstriksiyonu, APP'nin inflamatuvar etkilerini azaltarak demansı önleyebileceği veya tedavi edebileceği ile ilgili çalışmalar vardır (82). Statinlerin nörofibriller yumak oluşumunu azalttığı bir çalışmada gösterilmiştir (82). Lovastatin ile yapılan bir

çalışmada hücre kültürlerinde kolesterol seviyesinin düşürülmesinin, APP'yi yıkan proteinlerin aktivitesini arttırarak APP oluşumunu ve etkilerini azalttığı gösterilmiştir (73, 82). Kan beyin bariyerini geçen statinlerin kullanılması gerekliliği hayvan deneylerinde ortaya çıkmıştır. Statinler ve AH ilişkisi konusunda daha fazla plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (83).

Yüksek (LDL) düşük yoğunluklu lipoprotein, düşük (HDL) yüksek yoğunluklu lipoprotein), yüksek Lipoprotein-a (Lip-a) VD için risk faktörü olarak bilinmektedir ve bu faktörlerin Alzheimer hastalarında da risk faktörü olabileceği konusunda çalışmalar vardır (84). Oksidatif hasara bağlı lipid peroksidasyonu AH progresyonunda önemli rol oynar. Alzheimer hastalarının BOS sıvılarındaki lipoproteinlerinin normal kişilerinkine göre oksidasyona daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (85). 65 yaş üstü hastalarda lipid düzeylerinin daha sıklıkla ölçülmesini öneren yayınlar vardır (86). İleri yaşlı hastalarda Alzheimer hastası olanlarda LDL kolesterol seviyeleri, AH olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (87). Lip-a düzeyi yüksek hastalarda ateroskleroz daha erken gelişmektedir, Lip-a ile AH arasında bir risk ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (87). Vasküler demansı olanlarda lip-a düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir (88). Özellikle Apo-E4 taşıyan kişilerde Lip-a yüksekliğinin AH için bir risk faktörü olabileceği şeklinde çalışmalar vardır (88). Yakın zamanda bir başka çalışmada Apo-E den bağımsız olarak Lip-a ve AH arasında bir risk ilişkisi olduğu gösterilmiştir (88). Lip-a kronik inflamatuvar olaylarda arttığı gösterilmiş bir proteindir.

Alzheimer hastalarında HDL düşüklüğünün ve Apo-AI düzeyi düşüklüğünün demansı olmayan yaşlı popülasyona göre daha düşük olması; düşük HDL kolesterol düzeyinin AH için bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir (73, 85, 86). 85 yaş üstü 561 hastada yapılan bir çalışmada düşük HDL kolesterol seviyesinin yaş, eğitim, ateroskleroz varlığı ve stroke varlığından bağımsız olarak AH ve kognitif kapasitede bozulma için bir risk faktörü

olduğu gösterilmiştir (85, 86) Aterosklerotik hastalık, demans ilişkisi incelendiğinde, ateroskleroza olanlarda, demansı olanlarda, her iki hastalığı olanlarda; demansı ve ateroskleroza olmayanlara göre LDL değerleri daha yüksek ve HDL değerleri daha düşük saptanmıştır (89). Aterosklerotik hastalığı olmayan ve demansı olanlarda yüksek LDL ve düşük HDL'nin görülmesi bu iki lipid parametresinin AH için risk faktörü olabileceğini dşndrmştir. Trigliserid (TG) ykseklieği aterosklerotik kalp hastalığı olmayan demans hastalarında risk faktörü olarak aynı çalışmada gösterilememiştir (85, 86, 89).

2.3.8. Vasküler faktörler ve Hipertansiyon

Vasküler faktörler ve AH ilişkisi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Postmortem incelemelerde vasküler değişikliklerin Alzheimer hastalarında sık görülmesi, radyolojik incelemelerde klinik Alzheimer hastalarında çok sayıda vasküler değişikliklerin görülmesi, Alzheimer hastalarında detaylı incelendiğinde vasküler faktörlerinin ön planda oluşu ve klinik olarak vasküler olay geçirmemiş olmaları, AH ve VD'in iki ayrı antiteden çok vasküler etyolojili benzer hastalıklar olabileceği düşüncesi, Apo-E4'n hem AH hem de serebrovasküler hastalık için risk faktörü olması gibi çok sayıda faktör vasküler etyoloji ve vasküler risk faktörlerinin AH'nda da önemli rol oynadığını düşündürmektedir (90). AH'nda hipokampal atrofi ve kortikal atrofi dışında çok sayıda mikrovasküler yapıda, kan beyin bariyerinde ve serebral kan akımında vasküler değişiklikler gösterilmiştir. Ayrıca Alzheimer hastalarında serebral amyloid anjiyopatisi sık görülmektedir. Alzheimer vakalarında beyaz cevher lezyonları ve küçük damarların infarktları sık gösterilmiştir (91). Vasküler lezyonları olan Alzheimer hastalarında klinieğin daha ağır olduğu gösterilmiş ve NUN çalışmasında vasküler infarktları olan Alzheimer hastalarında daha düşük MMSE skorları varlığı; hastalıkların birlikte seyrinin belki de tek bir hastalıkla açıklanabileceğini dşndrmştir (92).

Serebral kan akımının Alzheimer hastalarında PET ile yapılan incelemelerde kontrol grubuna göre daha fazla azaldığı gösterilmiştir (93). Azalmış kan akımı AH'nın sebebi mi yoksa hastalık sırasında ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu bilinmemektedir. Serebral hipoperfüzyon mitokondriyal hasar, oksidatif hasar ve hücre iyonlarının geçişlerinde düzensizlikler yaparak nörofibriler yumaklar ve senil plaklar oluşumuna katkıda bulunur.

Vasküler risk faktörleri AH'na sebep olabileceği gibi, AH'nın varlığı da özellikle stroke için bir risk faktörü olabilir (94).

Tansiyon ve AH ilişkisi arasında farklı çalışmalar vardır. Bunun en önemli sebepleri hipertansiyon süresi, çalışma öncesi tansiyon regülasyonu dönemi, antihipertansif tedavilerde farklılıklar ve kan basıncı kontrolündeki farklılıklardır. Launer ve arkadaşlarının yaptığı Honolulu kalp sağlığı programının bir devamı olan uzun süreli çalışmada kişiler 25 yıl takip edilmişler ve AH için hipertansiyon varlığını diğer risk faktörleri istatistiksel olarak eşitlendiğinde bağımsız risk faktörü olarak göstermişlerdir (95). Haas cohort çalışmasında 218 Alzheimer hastasının otopsileri incelendiğinde hipertansiyonu olan hastalarda istatistiksel anlamlı daha fazla sayıda senil plaklar ve düşük beyin volümü bulmuşlardır (96). Hipertansiyon ile AH arasında ilişki ve risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar genelde kesitsel çalışmalardır (97).

75-101 yaşlarında Alzheimer hastalarının takibinde bir çalışmada hipertansiyonun risk faktörü olduğu ancak yapılan başka bir çalışmada AH'nın başlangıç ve erken dönemlerinde hipotansiyona yatkınlık olduğu bunun da gelişen serebral atrofiye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (98). Bazı çalışmalarda ise tansiyon ile kognitif kapasite arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (99). Sistolik tansiyondaki her 10 mmHg artışın kognitif kapasitede %9 azalma yapacağı bildirilmiştir (99). Hipertansif hastalarda amiloid senil plak ve nörofibriller yumak sayısının normotensiflere göre daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır (90).

Prospektif iki çalışmada demansı olmayan kişiler 15 yıl ve 21 yıl izlendiğinde AH gelişenlerde gelişmeyenlere göre hipertansiyon daha sık görülmektedir (49, 100). Hipertansiyon (HT) lakunar enfarktlar, kortikal enfarktlar, periventriküler beyaz cevher hasarı, lokal serebral kan akımı değişiklikleri, beyaz cevher hipodensiteleri (Leukoarariosis) gibi durumlara Alzheimer hastalarında sıklıkla sebep olmaktadır (47). SHEP çalışmasında hipertansiyon kontrolünün demans gelişimini azaltmadığı, Syst-Eur çalışmasında ise Nitrendipin ile efektif kan basıncı kontrolünün AH gelişimini azalttığı bildirilmiştir (101, 102).

Genetik olmayan AH ve VD'nin risk faktörlerinin ve patogenezinin benzer olduğu ve AH'nın nörodejeneratif olmaktan çok vasküler kökenli bir hastalık olduğu ve serebral hipoperfüzyonun belirleyici bir rolü olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (90). VD için risk faktörü olan HT, DM, hiperlipideminin AH için de risk faktörü olabileceği bildirilmiştir ancak bu risk faktörlerinin rolü ve patogenezini net olarak aydınlatılamamıştır (6, 7, 47, 90). Alzheimer hastalarında da ateroskleroz ile ilişkili lezyonlar olan beyaz cevher frekansında artış görülmektedir (47, 90).

Miyokard infarktüsü geçirmiş olma kadınlarda AH için bir risk faktörü olabilir (6, 7, 47, 90). Koroner arter hastalığı(KAH) sebebi ile ölmüş demansı olmayan yaşlıların otopsilerinde KAH olmayanlara göre daha fazla gevşek senil plaklar saptanmıştır (7). Alzheimer hastalarında KAH sıklığı kontrol grubuna göre daha fazladır. Sol ventrikül disfonksiyonu Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre 7 kat daha fazladır. Yine Apo-E4 taşıyanlarda kolesterol seviyesi daha yüksek olarak saptanmıştır. Rotterdam çalışmasında HT, atrial fibrilasyon, sigara, ateroskleroz ve DM AH için risk faktörü olarak bildirilmiştir (32, 47, 90). Cerad raporlarında kardiyovasküler hastalıklarda demansın %34 oranında olduğu, kesin serebrovasküler olay olanlarda daha sonra AH'nın daha kolay ortaya çıktığı gösterilmiştir

(103). Alzheimer hastalarının otopsi incelemesinde bir çalışmada %60 hastada Binswanger hastalığı ile uyumlu beyaz cevher değişiklikleri tespit edildiği bildirilmiştir (6, 7)

VD için HT'un çok belirgin bir risk faktörü olmasına karşılık, HT genel olarak AH riskinde 1.4 RR artışına sebep olmaktadır (2, 3, 7, 47, 90). AH'nda hipertansiyonun etkisine ait çalışmalar farklı gözlemler getirmektedir (104). Bu çalışmaların bir kısmında HT bir risk faktörü olarak gözükmez iken, bazı çalışmalarda yüksek sistolik kan basıncı, düşük diyastolik kan basıncı öyküsünün riski arttırdığı rapor edilmiştir (105, 106). Bir çalışmada 40-55 yaşları arasında hipertansiyonun AH için predispozan faktör olduğu, 55 yaşından sonra ise HT ve demans arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (46, 47). Demansı olan hastalarda ortalama tansiyon değerlerinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (107). HT küçük damar hastalığı ve beyaz cevher hasarı yaparak demansa sebep olabilir.

Anjiotensin I konverting enzim genindeki mutasyonların ve polimorfizmin Alzheimer demansı gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar vardır (108). Alzheimer hastalarında beyinde çeşitli bölgelerde enzim düzeylerinde ve ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (108).

2.3.9. Homosistein yüksekliği

Alzheimer hastalarında kontrol gruplarındakilerden belirgin olarak daha yüksek homosistein düzeyleri vardır. Alzheimer hastalarında genelde ortalama folat ve vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktür (109). Özellikle DM hastalarındaki artmış homosistein düzeylerinin kognitif kapasitede azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (107). Framingham çalışma grubundaki takiplerde homosistein bazal değerleri 14 mikromol/L'in üzerinde bulunanların AH riskinin, normal bazal değerlerde olanlara göre 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (110). Bu gözlem diğer çalışmalarda da teyid edilmiş olup, homosistein yüksekliğinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (111).

Homosistein iyi bilinen bir vasküler risk faktörüdür ve VD'da, aterosklerotik plak oluşumunda, karotid aterosklerozunda, kardiyovasküler ölümlerde, KAH'da ve AH'nda patogeneizde yer alır (107). Aterosklerotik vasküler hastalık ve AH arasındaki bağlantıyı sağlar. Folat, pridoksin ve veya B12 vitamin eksikliklerinde düzeyi yükselir (107). Sadece metilasyon siklusundan üretilir ve diyetle alınmaz.

Hiperhomosisteinemi subkortikal serebral ensefalopati için bağımsız bir risk faktörüdür (112). Homosistein arteriollerini belirgin olarak etkilemektedir. Endotel disfonksiyonu, oksidatif hasar, bozulmuş nitrikoksit aktivitesi ve serebral mikroanjyopati ile ilişkilidir (113). Prospektif olarak vitamin B12 ve folat replasmanı ile homosistein düzeylerinin azalabildiği gösterilmiş ancak AH gelişimi riskinin azaltılabileceği gösterilememiştir (110). Homosistein yüksekliği kesitsel ve tek ölçüm çalışmalarda azalmış kognitif performansla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Framingham çalışmasının bir alt kolunda demansı olmayan kişilerde 8 yıllık takip sonunda AH geliştirenlerde homosistein yüksekliği önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (110). Her 1 SD homosistein artışı, AH riskini 1.4 kat arttırmaktadır. Plazma homosistein düzeyindeki 5 µmol/lit artış, AH gelişimini aynı prospektif çalışmada %40 arttırmıştır (110).

Vitamin B12 eksikliği yaşlanmayla atrofik gastritin sıklığının artması, R protein reseptörlerindeki değişikliklere bağlı yaşlılıkta B12 emilim sorunları sebebi ile sıklıkla gözlemlenen bir hipovitaminozdur (114). Vitamin B12 eksikliğinde subakut kombine dejenerasyon gelişir, artan homosistein düzeylerine bağlı endotel toksisitesi, NMDA reseptörlerinin inhibisyonu gerçekleşir. Yaşlılıkta Vitamin B12 düzeyleri düşük olmasına rağmen sıklıkla hemoglobin değerleri bundan etkilenmez. Demansı olanlarda Vitamin B12 eksikliği varsa replasmanı ile klinik düzelmeler ve demansın progresyonunda azalmalar gösterilmiştir.

Vitamin B12 eksikliği reversible demanslar arasında yer alır (115). Vitamin B12'nin demans için bir risk faktörü olmadığını bildiren yayınlar vardır (115). Demansı olmayan kişilerde Vitamin B12 replasmanı kognitif fonksiyonlarda bir miktar düzelme sağlarken, demansı olanlarda ise sadece hafif kognitif bozuklukta ve erken evre demansta yararlı olabileceğini bildiren yayınlar vardır. Yaşlıda vitamin B12 düzeyi ve homosistein düzeyi mutlaka demans etyolojisi araştırılırken ve ilk geriatrik değerlendirilmenin bir parçası olarak bakılmalıdır (115).

Deney hayvanlarında ortam homosisteinden zengin hale getirildiğinde, A β aracılı nörotoksitenin arttığı, bu arada hidrojen peroksidin daha fazla oluşturularak olumsuzluğun daha da arttığı gösterilmiştir (26).

2.3.10. İnflamasyon ve antiinflamatuar ilaçlar

AH'nın patogenezinde inflamatuvar olaylar deneysel çalışmalarda sıklıkla yer almaktadır. Viral bir etiyojiden bazı yayınlarda bahsedilse de izole edilebilmiş bir ajan saptanamamıştır. AH'nda T hücrelerinde Immünglobulin(Ig) M artışı, T hücre interferon gamma bağlanmasında azalma, aktif T hücrelerinde artma, tümör nekrozis faktör(TNF), IL-1, IL-6 artışı, C reaktif protein (CRP) artışı, (Cluster of differentiation)CD 8 hücrelerinde artma, supresor/sitotoksik oranında artma, lenfositlerde asetilkolinesteraz ve butirilikolinesteraz düzeylerinde azalma, lenfositlerde aktin azalması ve proteolitik aktivitenin azalması, lenfositlerde oksidatif hasar ve lenfosit sayısında azalma, Ig M ve Ig A artışı, akut faz reaktanlarında artış gibi immün sistemle ilgili pek çok değişiklik bildirilmiştir (6, 7). IL-1 ve IL-6 AH progresyonunda rol oynayan önemli sitokinlerdir (116) ve Alzheimer hastalarının kortekslerinde IL-6 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir.

Prostoglandin (PG)-E-1 ve E-2 astrositlerden IL-6 sekresyonunu uyarırlar ve araşidonik asit metabolizması ile AH patogenezi arasındaki ilişkiyi sağlarlar. AH'nda oluşan amiloid plaklar ve ekstraselluler yumaklar kompleman aktivasyonu, mikroglialarda reaktif inflamatuvar

değişiklikler ve nörotoksik ürünlerin ortaya çıkmasını başlatır. Kompleman aktivasyonu temel nörodejeneratif hasar mekanizmalarındandır (6, 7). Bu nörotoksik ürünler serbest oksijen radikalleri, membran atak kompleksleri ve yüksek düzeyde glutamat konsantrasyonudur (117). Progresyonda inflamasyon önemli rol oynadığından non steroid antiinflatuar ilaç (NSAID) kullanımı AH için bir risk azaltıcı faktör olarak düşünülmektedir (117).

AH'nda inflamatuvar ve immunolojik köken üzerinde son yıllarda sık durulmaktadır. Dolaşan anti-beyin antikorlarda artış olduğu bir çalışmada bildirilmiştir. Plaklarda akut faz reaktanları bulunmuştur. BOS ve serumda serum TNF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Endotel disfonksiyonuna ve insülin rezistansına yol açan TNF'deki gözlenen hafif artışların, AH için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (26, 27). Kronik bir inflamasyon sürecinde akut faz reaktanlarının mikroglial reaksiyonlara ve plak oluşuma yol açabileceği üzerinde durulmaktadır (5, 6, 7, 47). Ayrıca özellikle romatoid artrit ve osteoartrit sebebi ile NSAID kullananlarda retrospektif analizlerde daha az AH ortaya çıkmasının antiinflatuarların AH riskini azalttığı şeklinde bir sonuç olması doğurmuştur (47). Ayrıca Alzheimer hastalarında patolojik bir bulgu olan nörotik plakların oluşunda mikroglial aktivasyon, kompleman aktivasyonu ve akut faz proteinlerinin rol aldığı ve inflamasyonun AH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

AH patogenezi incelendiğinde mikroglialar tarafından üretilen akut faz proteinlerinde artış dikkati çekmektedir (118). Bu akut faz proteinlerinin tetikleyicisi olan IL-6 ekspresyonunun senil plaklar içerisinde arttığı bildirilmiştir. IL-6 özellikle erken plak formasyonu döneminde etkili bir sitokindir. IL-6 AH'nın erken evrelerinde saptanmamıştır. Hastalığın progresyonunda plak etrafındaki immunoreaktiviteyi düzenlediği düşünülmektedir (6, 7). AH'nda akut faz proteinlerinden özellikle antikomotripsin düzeyinde artış gösterilmiştir. Ayrıca TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin Alzheimer hastalarında beyinde seviyeleri artmış olarak gösterilmiştir. Alfa sinuklein ve CD-40 düzeyleri ile deneysel çalışmalarda AH

riski üzerinde çalışmalar vardır (5, 7, 118). IL-1 beyinde mikroglialar ve astrositlerden salınır. IL-1-A aleli AH riskini 2 kat arttırırken, erken başlangıçlı AH'nda belirleyici olduğu üzerinde çalışmalar vardır. AH olan yaşlılarda IL-1 artmış oranlarının amiloid depozitlerinde gösterildiği bildirilmiştir. IL-1 aracılı nöronal hasar ile nöron kaybı olur (32, 33 118). IL-1 APP salınım regülasyonunu bozar, apolipoprotein ekspresyonunu arttırır ve diğer inflamatuvar olayları indükler (6, 7)

Periferik kanda ya da BOS'ta sitokin düzeylerinin ölçümü ve takibi ile AH teşhisi, tedavisi ve takibi üzerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda sitokin düzeylerinin incelenerek risk altındaki grubun belirlenmesi çalışmaları sürmektedir (118)

AH olgularında CRP'nin yüksek bulunduğu ve ayrıca normal düzeylerde bulunduğu çalışmalar olsa da, CRP'nin en yüksek bulunduğu takip gruplarındaki AH insidansının, en düşük seviyede bulunanlara göre 3 kat fazla olduğu gözlemlendiği bildirilmiştir (26). Bu gözlemler; AH'nda inflamatuvar prosesin varlığı, NSAID ve siklooksigenaz (Cox)-2 inhibitörlerinin uzun süre kullanılmasıyla AH riskinin belirgin olarak azaldığı gözlemleri ile de uyumludur (6, 7, 26, 118). Cox-2 düzeylerinin AH'nda arttığı bildirilmiştir (47). FK506, siklosporin, selektif cox-2 inhibitörleri gibi ilaçların AH'nda APP ekspresyonunu azaltarak koruyucu ya da tedavi edici bir etki yapabileceği üstünde çalışmalarda NSAID'ler ile soluble APP miktarının arttığı ve APP'nin toksik formlarının azaldığı gösterilmiştir (121).

NSAID kullanımını demansta üç rasyonel temele dayanmaktadır: Retrospektif çalışmalarda demans insidansında azalma, AH'nda beyinde ortaya çıkan inflamatuvar olaylar ve plasebo kontrollü bir çalışmada indometasin ile Alzheimer hastalarında kognitif kapasitenin 6 ay süre ile korunduğunun gösterilmesi (122). Tüm NSAID ve demans azaltımı çalışmaları retrospektif ispatlardır ve ilaç kullanımının riski %50 azalttığı bildirilmiştir (122). Baltimore çalışmasında 1681 hastada NSAID kullananlarda AH riskinin daha az olduğu,

NSAID kullanım süresinin 2 yıldan daha fazla olduğu kişilerde koruyuculuğun daha fazla olduğu, asetaminofen kullanımı ile AH arasında böyle bir koruyucu ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (123).

6989 demansı olmayan 55 yaş üstü hastada yapılan bir çalışmada ise NSAİD süresi ve AH riski araştırılmıştır. 7 yıllık takip sonunda 293 hastada Alzheimer ve 56 hastada vasküler demans geliştiği görülmüş; ve AH gelişiminin relatif riski kısa dönem (1 aydan az) kullananlarda 0.95, orta dönem(1ay-24 ay) kullananlarda 0.83 ve 2 yıldan uzun süreli kullananlarda 0.20 olarak saptandığı bildirilmiştir (117). AH risk azaltımı yaşla ve Apo-E genotipi ile etkilenmemiş ve NSAID'lerin vasküler demansta bir risk azaltımı yapmadığı aynı çalışmada bildirilmiştir. NSAID kullananlarda kısa taşınabilir mental durum testinde düzelmeler olabileceği bildirilmiştir (6). Diklofenak-Misoprostol kombinasyonu Alzheimer hastalarında prospektif amaçlı verildiğinde MMSE, günlük yaşam aktiviteleri(GYA), global detoriasyon ölçeği, klinik global değişim skalası (Clinical global impression of changing) puanlarında plaseboya göre fark gösterilememiştir (118). Prednisone gibi potent bir antiinflamatuvar ilaç ile yapılan prospektif çalışmada prednison AH tedavisinde etkisiz bulunmuştur (124). Cox 2 inhibitörleri ile önleme ve tedavi çalışmaları sürmektedir. Bugün için AH tedavisinde NSAİD'ların yeri yoktur, endikasyonu olan hastalarda koruyucu etkileri üzerine prospektif çalışmalar sürmektedir (118).

2.3.11. Menapoz ve Estrojen eksikliği

Estrojenler nöronların organizasyonunu, sinir büyüme faktörünün etkilerini, asetilkolin fonksiyonunu, Apo-E ekspresyonunu, APP parçalanmasını, akut inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini, serebral kan akımını, oksidatif hasarı, hipotalamus-hipofiz aksını düzenler (125, 126). Estrojen hipokampal nöronları amyloid betadan, oksidatif hasardan toksik etkilerden korur ve nöronal hasarı geciktirir (127).

Estrojen verilmesi özellikle hafıza ve reaksiyon zamanlarında pozitif etki yapmaktadır. Estrojen görsel ve mekansal hafızaya olumlu etkiler yapmaktadır. Postmenapozal estrojen verilmesi duygudurumu düzeltir ve psikolojik destekleme ile kognitif artış gerçekleşir (128). Estrojen verilen grupta depresyon daha az, kognitif performans daha iyi, nöropsikolojik performans daha yüksek olarak bildirilmiştir (129). Estrojen bellek defisitlerinin başlangıcını geciktirerek etkili olabilir (128). Postmenapozal estrojen paragraf ve özel isim çağrışımlarında düzelmelere sebep olurken, bir ko-hort çalışmada hormon replasman tedavisi (HRT) alan ya da almayan kadınlarda desen kopyalama, desen akıcılığı, kavramsal bellek, sözel olmayan bellekte fark görülmediği bildirilmiştir (32, 33, 34, 128). Estrojenin uykuya ve duyguduruma olumlu etkilerinin kognitif faydalar getirebileceği ileri sürülmüştür. Menapoz yaşı sporadik Alzheimer olgularında Alzheimer riskini etkilemezken, ailevi olgularda düşük menopoz yaşı AH riskinde artışa sebep olmaktadır (5, 7, 128). Daha yüksek eğitilmiş kadınların daha sık HRT kullanıyor olması sonuçları etkileyebilmektedir.

Estrojen eksikliğinin ve menopozun, AH'ndaki rolü tartışmalıdır. Bazı yayınlarda estrojen eksikliğinin serebral kan akımını, nöronların stimülasyonunu, glial hücrelerin gelişimini ve Apo-E ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir (6, 47). Hem olgu kontrol hem de ko-hort çalışmalarda estrojen kullanımının demans gelişimini azalttığı bildirilmiştir (7). Kesitsel bir gözlem çalışması olan ILSA çalışmasında 1991 yaşlı İtalyan kadından %12'si postmenapozal estrojen replasmanı almaktaydı ve HRT alan grupta demans gelişimi daha azdı (130). Kawas ve arkadaşlarının çalışmasında 472 kadın 16 yıl izlendiğinde estrojen kullanımının AH gelişiminde %54 risk azaltımı sağladığı bildirildi (131).

50 Alzheimer hastası kadına 3 ay süre ile prospektif izlemde konjuge estrojen-progesteron verildiğinde klinik nöropsikolojik testler uygulandığında estrojen alanlarda kognitif performans, kliniğin ağırlığı, duygudurum ve serebral perfuzyonda bir fark olmadığı

bildirilmiştir (6, 7, 32, 33, 47). Estrojen kullanımının geç ya da erken başlangıçlı AH'nda koruyucu olabileceği konusunda çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar vardır (5, 7, 128, 131).

Estrojen ApoE-4 heterozigot insanlarda E4'ün ekspresyonunu inhibe ederek demans başlama yaşını geciktirir. Estrojen replasmanının AH'ndan korumadığı ancak AH başlangıç yaşını geciktirebileceği ileri sürülmüştür (127, 128). Bazı çalışmalarda ise estrojen kullanımının demanstan korumadığı saptanmıştır (5, 47). Prospektif çalışmalarda estrojen verilmesinin AH olanlarda tedavi edici rolünün olmadığı bildirilmiştir (129). Bugün için kardiyovasküler risk artışı, meme ve endometriyum kanseri risk artışı nedenleri ile estrojen eksikliği kognitif bir risk faktörü olsa da estrojenlerin demanstaki kullanımı sınırlıdır (127, 128, 129). Prospektif çalışmalar sürmektedir. Ancak estrojenlerin tüm nöromodülatuar ve Alzheimer önleyici etkilerine rağmen, AH'ndan korunma ya da tedavi amacıyla kullanımı gibi bir endikasyonu yoktur (132). Yine de menapoz ve östrojen eksikliği kadınlarda demansın sık görülmesinin en önemli risk faktörlerinden biridir (2, 5, 7, 128).

2.3.12. İnfeksiyonlar

Klamidya pnomonia ve Herpes simpleks tip I'in AH için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (133). Herpes simpleks labialisin Apo-E4 taşıyan kişilerde yaşlılarda subklinik latent reaktivasyonlarının AH için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (134). AH'nda gözlenen kronik inflamasyonun infeksiyon ile daha da uyarılıyor olması olasıdır. İlginç bir yön olarak; difteri, tetanoz, polio ve influenza aşılımları yapılmış kişilerde AH insidansının daha düşük bulunmuş olmasıdır (26). Ancak infeksiyon ve AH ilişkisi için daha fazla kanıtlara ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.13. Oksidatif hasar ve Beslenme

Beslenme ve kognitif fonksiyon ilişkisi belirgindir ancak bu alanda prospektif kontrollü çalışma yapmanın zorlukları vardır. Kognitif kapasite ile ilişkili olarak bazı maddelerin subklinik eksikleri önemli rol oynamaktadır. Vitamin E, vitamin C, karoten, vitamin B12,

folat gibi maddelerin yetersizlikleri; hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, HT ve tuz fazlalığı, DM gibi klinik durumlar nutrisyon ve kognitif fonksiyon ve AH ilişkisinde önemlidir (26, 107, 135). Yüksek yağlı diyetin AH için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (107).

Vitamin E, selenyum, vitamin C gibi antioksidan içeren gıdaların ya da ilaçların alınması ile AH tedavisinde daha iyi sonuçlar alınması ve hastalıkta oksidatif hasarın önemli rol oynadığının düşünülmesi ile beslenmenin AH'nın engellenmesinde önemli olabileceği şeklinde yayınlar vardır (119). JAMA'da yayınlanan Rotterdam çalışmasında 5395 demansı olmayan 55 yaş üstü kişinin katıldığı bir çalışmada 5 yıllık takipte 197 hastada demans (146'sı Alzheimer) gelişmiş ve beslenme özellikleri incelendiğinde yüksek E vitamini ve C vitamini, beta karoten alan kişilerde diğer faktörler elimine edildiğinde demans gelişim riskinin daha az olduğu görülmüştür (136). Alzheimer hastalarında plazma vitamin C düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (135).

Serbest oksijen radikalleri aracılı oksidatif hasar AH'ndaki temel nörodejeneratif mekanizmalardandır. Tüm beynin özellikle nörofibrilleri yumakların yoğun bir oksidatif stresle karşılaşması AH'nın patogenezinde yer almaktadır (7, 66). AH'nda beyinde serbest radikal kaynakları +2 değerlikli demir, aktive mikroglialar, amiloid beta peptisidi, ileri glikozilasyon ürünleri, mitokondrial anormallikler olarak yer almaktadır. Glutamat etkisini NMDA üzerinden yapan ve intrasellüler serbest radikalleri arttıran bir eksitoksidindir (66, 136). Alzheimer hastalarında artmış glutamerjik hipotezde patogenezi açıklamaktadır. Risk faktörü olarak antioksidan vitaminlerin besindeki eksikliği ve serbest oksijen radikali potansiyeli olan metallerin fazlalığı önem taşımaktadır.

AH'nda kolinerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda kayıp vardır ve bu patolojinin serbest radikal birikimi, lipid peroksidasyonu ve nöronal hasar ile gerçekleştiği ve oksidatif faktörlerin beslenme başta olmak üzere bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (137).

Multiple antioksidan kullanımının AH'nda koruyucu ve tedavi edici rolünün olduğunu savunan yayınlar vardır (138). Selejilin 10mg/gün ve alfa-tokoferol (Vitamin E) 2000 IU/gün gibi antioksidanların verilmesi ile orta ve ileri evre Alzheimer hastalarında hastalık progresyonun azaltıldığı, günlük yaşam aktivitelerinde düzelme olduğu ve bakım ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (137). Ancak E vitamini ve demans çalışmalarının meta analizinde E vitamini verilmesinin AH'nda tedavi edici yönünü desteklemediği ortaya çıkmıştır (139). Ginkobiloba ekstreleri gibi antioksidan özellikleri bilinen ilaçlarla da 1 yıllık kullanımda Alzheimer hastalarında kognitif performansta düzelme ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (140). Yine Ginkobiloba Egb761 ekstresinin APP'ye bağlı amyloid plak oluşumunu inhibe ettiği hücre kültürlerinde gösterilince antioksidan etki tekrar önem kazanmıştır (141). Ancak N asetil sistein ile yapılan çalışmada MMSE skorlarında ve günlük yaşam aktivitelerinde düzelme olmaması oksidatif hasarın tek başına yeterli bir risk faktörü olamayabileceğini de düşündürmüştür (141).

Serum azalmış Vitamin E düzeyleri ile bellek kusurları arasında paralellik saptanmış, Vitamin A, C, selenyum düzeyleri ile arasında paralellik saptanmamıştır. (6, 7, 47, 140, 142). AH olan olgularda serum Vit-A düzeyinin belirgin olarak düşük bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda 2003 yılında son yapılan bir çalışmaya göre diyetle veya dışarıdan Vitamin A, C ve E vitaminlerinin alınması AH riskini azaltmamaktadır (143).

2.3.14.Sigara

Sigara içenlerde AH riskinin arttığını, değişmediğini ve azaldığını bildiren çalışmalar vardır (M5-35). Bir meta analizde sigara içenlerde AH riskinin azaldığı bildirilmiştir (5, 6, 7, 47). Alzheimer hastalarında sigara içme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (7, 32, 33). Sigara içiminin az olmasının nikotidik reseptörlerin aktif kalmasını sağlayarak demans riskini azaltabileceği üstünde durulmuştur (6, 7).

Prospektif olarak yapılan Eurodem çalışmasında ise sigaranın AH için koruyucu olmadığı, sigara içenlerde daha fazla AH geliştiği bildirilmiştir. (59). Kanada sağlık çalışmasında ve Rotterdam çalışmalarında sigara AH için risk faktörü olarak bildirilmiştir (90, 134). Sigaranın Apo-E4 ekspresyonunu azalttığı ve bu sayede Alzheimer riskini azalttığını bildiren yayınlar vardır (5, 6, 90). Deneysel çalışmalarda nikotinin kognitif fonksiyonları arttırabildiği gösterilmiştir (7, 47). Deneysel çalışmalarda nikotin blokajının kognitif bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak nikotin verilerek klinik iyileşme olduğu kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Nikotin A β peptid agregasyonunu inhibe ederek AH'na karşı koruyucu ve tedavi edici bir rol üstlenebilir (144). Tedavide kullanılan galantaminin nikotik reseptör modülasyonu yapması bu patogenezi desteklemektedir.

Sigara içenlerde Parkinson hastalığı ve AH sıklığı azalırken, vasküler demans sıklığı artmıştır. Eğer nikotin gerçekten koruyucu bir faktör ise bunun nikotinic asetilkolin reseptörleri aracılığı ile olması beklenir. Sigara içenlerde stroke oranı yüksek olduğundan demans geliştiğinde vasküler demans tanısı daha kolay alırlar.

2.3.15.Alkol

Düşük oranda ve miktarda alınan alkolün, özellikle şarabın kardiyovasküler hastalık ve stroke için koruyucu olabileceği çalışmaları, alkol alımı ve AH riski arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmaları da etkilemiş ve çelişkili sonuçlara sebep olmuştur (5, 6, 7, 47). AH tanı kriterlerinde yüksek alkol alan kişiler dışlandığından, alkol ve Alzheimer riski ilişkisi net değildir. Prospektif bir saha çalışması olan Eurodem çalışmasında alkol Alzheimer için risk faktörü olarak saptanmamıştır (90, 134) Günde 1 kadeh şarabın demans gelişimini azaltabileceğine yönelik bir çalışma vardır (5, 6, 7) Rotterdam çalışmasında 5395 kişinin 6 yıllık takibinde günde 1-3 içki içenlerde Alzheimer riskinin ve vasküler demans riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (145). Alkol bağımlılığının AH riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Alkol ve AH ilişkisi ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.16. Stroke

İskemik strok sonrası demans yaşlılarda strokların %20-30'undan sonra gelişebilir ve bunların 1/3'ünden AH sorumludur (6, 7, 47). VD ve AH ayrımı önemlidir. Strok geçirmeden önce hastaların yaklaşık 1/6'sında prestrok demans varlığı tespit edildiği ve demans ve stroke ilişkisinin önemli olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır (146, 147). Stroke öncesi demans varlığı ya da stroke sonrası demans gelişimi mortalite ve morbiditeyi belirgin arttırmaktadır (148). Stroke hastalarında yaş, HT, stroke derecesi ve stroke öncesi AH varlığı veya stroke sonrası demans gelişimi prognozu belirleyen faktörlerdir. Stroke öncesi demansın stroke hastalarında sık olmasına; demanslı ve Alzheimerli hastaların tedaviye uyumlarının ve stroke risk faktörlerinin elimine edilmesinin zorlukları ve hekimlerin Alzheimer hastalarının stroke için değerlendirmelerindeki ihmallerinin sebep olabileceği öne sürülmüştür. Alzheimerli hastalarda da vasküler risk faktörleri vardır ve stroke önlenmesi için primer ve sekonder koruma önlemleri alınmalıdır (148). Hachinski iskemik skorlaması her iki demans tipini her hastada ayırtedemeyebilir (5, 6, 7, 147, 148). Hastada serebrovasküler olay öyküsünün olması tek başına vasküler demans tanısını koydurmaz, hastada Alzheimer demansı da olabilir. Stroke varlığı AH içinde önemli bir risk faktörüdür.

2.3.17. Diyabetes Mellitus(DM)

DM en sık görülen vasküler hastalıklardandır. DM'un AH için bir risk oluşturmadığını ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi, düşük bir risk oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. (149, 150, 151). Örneğin DM'da AH için risk 1.6 iken(bazı çalışmalarda 1.9),vasküler tip demans riski 3.6'dır. Tip 1 DM'da AH riski, tip 2 DM'den daha fazla bulunmuştur. Son dönemde yapılmış birçok prospektif çalışmada ve kesitsel çalışmada DM varlığının AH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (90, 134). Rotterdam çalışmasında ve Mayo Clinic ko-hortunda DM varlığı, AH için risk faktörü olarak gösterilmiştir (152, 153). Özellikle insülin kullanan hastaların aynı çalışmalarda daha fazla risk altında olduğu

bildirilmiştir. DM metabolik sendromun bir parçası olarak bulunuyorsa, AH için daha fazla risk oluşturduğu şeklinde yayınlar vardır (90, 134).

Hipergliseminin amiloid depolanmasını ve agregasyonunu arttırabileceği, nörofibriller yumaklarda ileri glikozillenmiş son ürünlerin varlığı gibi vasküler faktörler ile DM ve AH ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır (154, 155). İleri glikozillenmiş proteinler amiloid toksisitesini arttırabilir ve nörofibriller yumakların oluşumu kolay olabilir (156). Hiperglisemi glukozun beyindeki kullanımını etkileyerek asetilkolin üretimini baskılar. Ayrıca diyabetiklerde gelişen sık hipoglisemilere bağlı da nöronal hasarın demans gelişimini kolaylaştıran bir faktör olabileceği bildirilmiştir (90, 134).

Prospektif çalışmaların bir kısmı DM'un AH için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (157, 158). DM olanlarda AH, olmayanlara göre 2 kat daha fazladır. DM gerçekten risk faktörü mü yoksa diyabetin yarattığı vasküler sorunlar ve sıklıkla eşlik eden HT ve dislipidemi mi bu riski sağlıyor bilinmemektedir (159). DM olan 53 yaşlı hastanın 3 yıllık takibinin yapıldığı bir çalışmada demans gelişiminde risk faktörünün sadece diyastolik ve ortalama HT varlığı olduğunu ortaya koymuştur (159). Aynı çalışmada DM olan yaşlılarda kognitif performansta %50'ye yakın azalma gösterilmiştir.

2.3.18.Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans

Her üç hastalıkta da Lewy cisimciklerinin varlığı gösterilmiştir (160). Parkinson hastalığında da hastalığın seyrinde demans gelişebilmektedir. Bu üç hastalığın ortak genetik bir kökenden gelebileceği hipotezleri vardır (6, 7, 47) Ancak AH ile Parkinson hastalığı arasında ilişki bulunmadığını bildiren yayınlarda vardır (32, 33, 47).

2.3.19.Tiroid hastalıkları

Hipotiroidizm reversible bir demans nedenidir. Ayrıca hipotiroidizimli hastalarda AH riskinin arttığı bildirilmiştir (161). AH riskinin Graves hastalarında azaldığı, miksödem öyküsü olanlarda arttığı bildirilmiştir (162). Subklinik hipertiroidizmin (kendini özellikle TSH

artışı ile gösteren) AH riskini 3 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (163). Alzheimer hastalarının hipokampüsünde TSH serbestleştirilen hormon (TRH) konsantrasyonunda azalma saptandığı, TRH'nın hipokampüste proteinlerin fosforilasyonunu regule ettiği ve AH patogenezinde yeri olabileceği ileri sürülmüştür (47).

2.3.20. Diğer risk faktörleri

Annenin doğum esnasındaki yaşı, babalık yaşı, çocuk sayısı, doğduğu mevsim gibi faktörler bazı az sayıdaki olguyu içerisine alan çalışmalarda risk faktörü olabileceği ileri sürülmüşse de, fazla olguyu içeren çalışmalarda bu faktörlerin kanıtlanmış risk faktörleri olmayacağı ortaya konmuştur (164, 165, 166). Eurodem çalışma grubunun sonuçlarına göre hem erken hem de geç anne yaşı AH için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (36). Anne ve baba yaşı ile ilgili farklı sonuçlar vardır (5, 7, 32,47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

3.1.1. Genel Özellikler

Bu çalışma 1 Şubat 2002 ve 30 Nisan 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Geriatri Ünitesine başvuran 65 yaş ve üstü 1940 hastanın yapılan geriatrik değerlendirmeleri ve kayıtları tutularak yapıldığı prospektif bir gözlem çalışmasıdır. Hastalar Geriatri ünitesine herhangi bir sebeple başvuran tüm yaşlı hastalardır. Sık ve önemli bir geriatrik sendrom olan Alzheimer hastalığı için 2002 yılında tezi yürüten araştırmacı tarafından kurulan ve yürütülen bir kayıt sistemi ile kliniğe başvuran tüm yaşlıların demans açısından değerlendirmeleri ve diğer geriatrik sendromlarda olduğu gibi yapılmış ve alınan tüm sonuçlar ve dosya bilgileri bilgisayar ortamında kayıt edilmiştir.

3.1.2. Hastalara Yapılan Bazal Tetkikler ve Değerlendirmeler

Geriatri ünitesine başvuran tüm hastalar 2001 yılı sonunda hazırlanan 15 sayfadan oluşan bir değerlendirme formu ile poliklinik rotasyonu yapan asistanlar ve internler tarafından araştırmacının denetiminde değerlendirilmiştir. Hastaların şikayetlerine yönelik değerlendirmeler dışında, yaşının sosyal yaşantısı, sosyoekonomik düzeyi, medikal ve sosyal özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, detaylı fizik muayeneleri, kendisi şikayet etmese dahi demansa yönelik testler, depresyona yönelik testler, inkontinans-düşmeler-osteoartrit-osteoporoz-uyku düzeni-beslenme-meme ve prostat sorunları, konstipasyon, mental durum, duygudurum, fiziksel sağlık değerlendirmeleri tüm geriatrik sendromları içerecek şekilde testler uygulanmıştır.

Tüm hastalara Folstein Minimental durum değerlendirmesi (MMSE) (klasik ve eğitimsizler için iki ayrı şekilde), 15 puanlık Yesevage geriatrik depresyon skalası, saat çizdirme testi, mininutrisyonel değerlendirme testi (MNA), günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, mobilite değerlendirmeleri, detaylı ilaç öyküsü,

koruyucu hekimlik uygulamaları, davranışsal bozukluklar ile ilgili sorular, uyku değerlendirmeleri gibi çeşitli değerlendirme testleri uygulanmıştır.(167, 168, 169)

Alzheimer hastalığı tanısının konmasında Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV ve NINCDS-ARDRA KRİTERLERİ (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) kullanılmıştır (170).

Vasküler demansta Hachinski skorlaması ve vasküler demans kriterleri, hafif kognitif bozukluk tanısının konmasında Peterson tanı kriterleri uygulanmıştır. Demans düşünülen tüm hastalarda tanı öncesi MR ile beyin görüntüleme yöntemi uygulanmıştır. Gerekli görülen vakalarda psikiyatri ve nöroloji konsültasyonları istenmiştir.

Geriatri ünitesine başvuran hastalarda klinik geriatrik değerlendirme ve nöropsikolojik testlerin yanı sıra tam kan sayımı, vitamin B12 , folik asit, homosistein, serbest tiroid hormonları, tiroksin stimulan hormon (TSH), total kolesterol, trigliserid, (yüksek densiteli lipoprotein) LDL, düşük densiteli lipoprotein (HDL), Lip-a, açlık kan plazma glikozu, C reaktif protein (CRP), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, Ig A-G-M düzeyleri için incelemeleri yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların 12 saatlik açlık sonrasında oturur pozisyonda antekübital venden turnike kullanılarak 30cc kan örneği alınmıştır. Tüm laboratuvar incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarlarında analiz edilmiştir. Kranial magnetik rezonans (MR) incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalında ya da yoğunluğun olduğu dönemlerde bu anabilim dalı tarafından önerilen merkezlerde yapılmıştır.

Çeşitli laboratuvar incelemelerinde normal sınırlar homosistein için 15 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altı, vitamin B12 için 160 pg/ml 'nin üstü, folik asit için 3 ng/mL 'nin üstü, ferritin için her iki cinsten 15 ng/ml 'nin üstü, CRP 0.0-0.8 mg/dl , TSH için 0.35-4.94 uIU/ml , serbest T3 için 2.62-5.69 pmol/l , serbest T4 için 9-19.04 pg/ml , Hb için kadınlarda 12 gr/dl ve erkekte 13

gr/dl üstü, total kolesterol için 200 mg/dl'nin altı, trigliserid için 200 mg/dl'nin altı, LDL için 130 mg/dl'nin altı, HDL için 40 mg/dl'nin üstü, sedimentasyon hızı için 20mm/saat'in altı, lipoprotein-a için 30 mg/dl'nin altı, Apolipoprotein-A için 115-210 mg/dl ve Apolipoprotein B için 55-135 mg/dl değerleri kabul edilmiştir.

3.2. Hasta Takibi ve Çalışmanın Akışı

Geriatric polikliniğine başvuran tüm hastalara aynı geriatric değerlendirme uygulandı, laboratuvar sonuçları ve nöropsikolojik testler araştırmacı tarafından değerlendirildi ve hastaların çalışmayı yapan grup tarafından tüm verileri bilgisayar ortamına aktarıldı. Geriatric ünitesine başvuran aynı süre içindeki 150 kadar hastanın kayıtları uygun tutulmadığı için çalışmada incelenmedi ve toplam 1940 hastanın kayıtları üzerinden çalışma tamamlandı. Hastalara klinik olarak normal, hafif kognitif bozukluk, vasküler demans, Alzheimer hastalığı tanıları konularak dört gruba ve Alzheimer hastalığı ve normal grup, vasküler demans ve normal grup olarak ikili gruplara ayrılarak hastalar karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların değerlendirmelerinden sonra tüm dosya bilgileri "statistical package for social sciences (SPSS) version 11.0 for Windows" kullanılarak komputere edilmiş ve kayıtları tutulmuştur. Yine aynı program kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Öncelikle tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri yapılmış ve verilerin dağılımları, frekansları, ortalamaları hesaplanmıştır. Grup içinde verilerin birbiri ile ilişkisi için ki-kare testi kullanılmıştır. Alzheimer hastalığı ve diğer grupların kontrol grubu ile ilişkilerinde ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin bağımsız etkilerini anlayabilmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Çalışmanın istatistik aşamasında HÜTF İstatistik Bölümü ile işbirliği yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Geriatri kliniğine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik sonuçları ve risk faktörleri

Çalışma süresi içerisinde Geriatri ünitesine başvuran ve kayıtları veri programına aktarılan toplam 1940 hastanın ortalama yaşı 71.85 olup, 59 ve 108 arasında değişiyordu. Hastaların geriatrik değerlendirmesindeki özelliklerine göre demografik özellikleri kategorize edilerek tablo-4.1.'de, geriatrik sendromların sıklığı ve ilişkileri tablo-4.2'de ve laboratuvar sonuçları tablo-4.3'de kategorize edilerek gösterilmiştir. Her üç tabloda da materyal metotta belirtilen AH risk faktörleri açısından hastaların özellikleri yer almaktadır. Hastalar kriterlere göre kognitif açıdan AH (203 hasta, %10.5), VD (73 hasta, %3.8), hafif kognitif bozukluk (504 hasta, %26) ve normal kognitif fonksiyon (1160 hasta, %59.8) olarak 4 gruba ayrıldığındaki klinik dağılım şekil-1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili demografik özellikleri

Klinik Parametre		Tüm Hastalar (1940)	%	Alzh. Hasta (203)	%	Alzh.Dışı Demans (73)	%
Cinsiyet	Erkek	1216	62,7	63	31	29	39,7
	Kadın	724	37,3	140	69	44	60,3
Yaş	<75	1289	66,4	121	59,6	42	57,5
	75-84	569	29,3	65	32	27	37
	≥85	82	4,2	17	8,4	4	5,5
Eğitim	Okuryazar değil	448	23,1	72	19,7	21	28,8
	Okuryazar	433	22,3	43	12,3	13	31,5
	İlkokul mezunu	515	26,5	42	21,2	18	24,7
	Ortaokul mezunu	146	7,5	13	6,4	2	2,7
	Lise mezunu	222	11,4	17	8,4	5	6,8
	Üniversite mezunu	176	9,1	16	7,9	4	5,5
Bakan kişi	Kendi	1055	55,4	105	51,7	35	47,9
	Eşi	490	25,3	50	24,6	25	34,2
	Çocuk, aile	301	15,5	44	21,7	10	13,6
	Huzurevi	94	4,8	4	2,0	3	4,3
Ailede demans öyküsü		201	10,3	34	16,7	7	9,6
Sigara >10 paket/yıl		260	13,4	21	10,3	12	16,4
Alkol öyküsü, klinik önemli		34	1,7	5	2,5	1	1,4

Egzersiz		600	30,9	66	32,5	24	32,9
SVO öyküsü		134	6,9	15	7,4	7	9,6
Vücut kitle indeksi	< 25	598	30,8	73	36	19	26
	25-30	1059	54,6	103	50,7	44	60,3
	> 30	283	14,6	27	13,3	10	13,7
Besin puanı MNA	12-14	1356	70,9	130	64	51	69,9
	10-11	490	25,3	62	30,5	19	26
	9 ve altı	94	4,8	11	5,5	3	4,1
NSAİD	Var, 1, düzenli			33	15,8	14	19,2
	Var, 1, düzensiz			22	10,8	10	13,7
	Var,>2, düzenli			3	1,5	2	2,7
	Var , >2,düzensiz			4	2,0	1	1,30
	Yok			142	70	46	63,1
Vitamin kullanımı	Düzenli, multi	307	22	49	24,1	16	21,9
	Düzensiz, multi	160	12	12	5,9	8	11
	İzole B vit	53	4	8	3,9	2	2,7
	Sadece D vit	88	6	22	10,8	4	5,5
	Sadece E vit	24	2	1	0,5	2	2,7
	Yok	731	54	111	54,7	41	56,2

Tablo 4.2. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili geriatrik sendromlar yönünden özellikleri

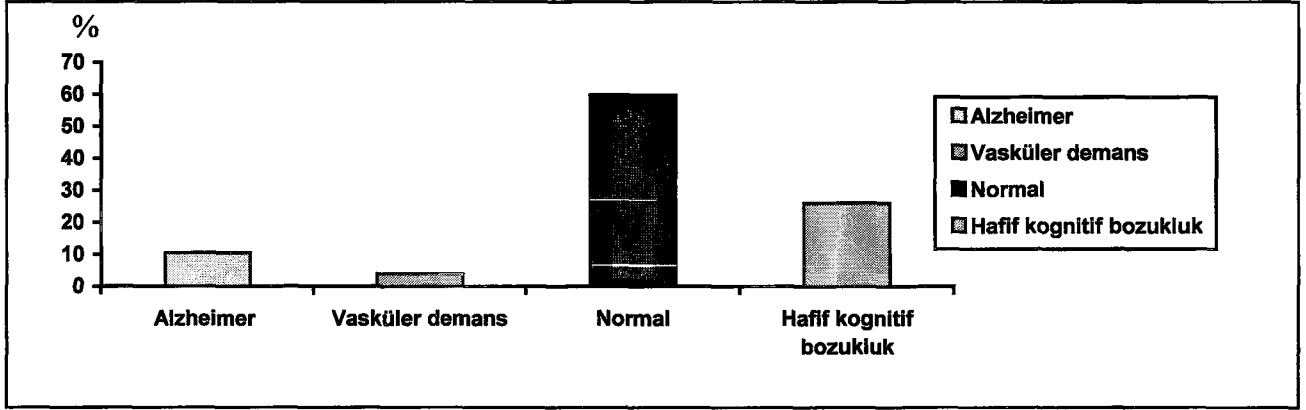
Klinik Parametre		Tüm Hastalar (1940)	%	Alzh. Hasta (203)	%	Alzh.Dışı Demans (73)	%
Üriner inkontinans	var	617	27,8	94	46,3	53	72,6
	yok	1327	68,2	109	53,7	20	27,4
Kırık öyküsü	var	300	15,5	30	14,8	12	16,4
	yok	1640	84,5	173	85,2	61	83,6
Düşme öyküsü	var	554	28,6	55	27,1	33	45,2
	yok	1386	71,4	148	72,9	40	54,8
İşitme sorunu	var	656	33,8	80	39,4	31	42,4
	yok	1284	66,2	123	60,6	42	57,6
Görme sorunu	var	902	46,5	109	53,7	48	65,7
	yok	1038	53,5	94	46,3	25	24,3
Mobilizasyon sorunu	var	245	12,7	24	11,9	11	15,1
	yok	1695	87,3	79	88,1	62	84,9
GYA	≤ 2	1643	84,7	160	78,8	53	72,6
	3-5	199	10,3	34	16,7	10	13,7
	≥ 6	98	5,0	9	4,4	10	13,7
EGYA	≥ 15	1060	54,6	95	46,8	33	45,2
	10-14	716	36,9	89	43,8	29	39,7
	≤ 14	164	8,5	19	9,4	11	15,1

Unutkanlık	var, etkilemiyor	856	44,1	74	36,5	16	21,9
	var, etkiliyor	684	35,3	125	61,6	52	71,2
	yok	400	20,6	4	2	5	6,8
Osteoporoz	var	1118	57,6	124	61,1	47	64,3
	yok	822	42,4	79	38,9	26	25,7
Parkinson hastalığı	var	37	1,9	4	2	8	10,9
	yok	1895	98,1	199	98	65	89,1
Depresyon tanısı	var	446	23	61	30	35	47,9
	yok	1494	77	142	70	38	52,1
Kalp yetmezliği	var	150	7,7	29	14,3	6	8,2
	yok	1790	92,3	174	85,7	67	91,8
Koroner arter hastalığı	var	569	29,3	75	36,9	20	27,4
	yok	1371	70,7	128	63,1	53	72,6
Hipertansiyon tanısı	var	1462	75,4	143	70,4	54	74
	yok	478	24,6	60	29,6	19	26
DM tanısı	var	459	23,7	48	23,6	15	20,5
	yok	1481	76,3	155	76,4	58	79,5
Tiroid hastalığı tanısı	var	258	13,3	32	15,8	7	9,6
	yok	1682	86,7	171	84,2	66	90,4

Tablo 4.3. Hastaların genel olarak ve hastalık gruplarında kognitif yetersizlik risk faktörleri ile ilişkili laboratuvar bulguları

Klinik Parametre	Tüm Hastalar (1940)	%	Alzh.	%	Alzh.Dışı	%
			Hasta (203)		Demans (73)	
Albümin bazal değeri <3.5mg/dl	57	2,9	9	4,4	8	10,9
≥3.5mg/dl	1883	97,1	194	95,6	65	89,1
HDL bazal değeri <40 mg/dl	278	14,3	27	13,3	16	21,9
≥40 mg/dl	1662	85,7	176	86,7	57	78,1
LDL bazal değeri ≤130 mg/dl	1063	54,8	138	68,5	39	54,4
>130 mg/dl	877	45,2	65	31,5	24	45,6
TG bazal değeri <200mg/dl	1599	82,4	167	82,3	61	83,6
≥200mg/dl	341	17,6	36	17,7	12	16,4
Kolesterol bazal değeri <200mg/dl	740	38,1	78	38,4	30	41,1
≥200mg/dl	1200	61,9	125	61,6	43	58,9
Apo-A bazal değeri ≤110 mg/dl	979	50,5	111	54,7	45	61,6
>110 mg/dl	961	49,5	92	45,3	28	38,4
Apo-B bazal değeri <135 mg/dl	1937	99,8	203	100	72	98,7
≥135 mg/dl	3	0,2	0	0	1	1,3
Lipoprotein-a bazal değeri ≤ 30mg/dl	1670	86,1	165	81,3	62	84,9
>30mg/dl	270	13,9	38	18,7	11	15,1

Anemi var	var	180	9,3	31	15,3	8	11
	yok	1760	90,7	172	84,7	65	89
Sedim	20 mm/saat	1174	60,5	110	54,2	45	61,6
	>20	766	39,5	93	45,8	28	38,4
CRP	≤ 0.8	1795	92,5	183	90,1	49	67,1
	> 0.8	145	7,5	20	9,9	24	32,9
Vitamin B 12	≤ 160	126	6,5	189	93,1	65	89
	>160	1814	93,5	14	6,9	8	11
Folat	≤ 3ng/ml	21	98,9	201	99	1	1.3
	>3ng/ml	1919	1,1	2	1	72	98,7
Homosistein	≤ 15	797	41,1	84	41,4	26	35,6
	> 15	1143	58,9	119	58,6	47	64,4
Serum Demiri	≤ 45µg/dl	63	3,2	198	97,5	70	95,9
	> 45 µg/dl	1877	96,8	5	2,5	3	4,1
Ferritin	≤ 15 ng/ml	130	6,7	188	92,6	69	94,5
	> 15 ng/ml	1810	93,3	15	724	4	4,1



Şekil-4-1: Hastaların kognitif tanılarının yüzdelerine göre dağılımı

4.2. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik sonuçları ve kognitif yetersizlik yönünden risk faktörleri

Çalışmaya alınan 1940 hastanın 203'ünde klinik geriatrik değerlendirme, materyal metotda belirtilen kognitif fonksiyon testleri, laboratuvar bulguları, beyin görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, 63 kadın, 140 erkek toplam 203 hasta Alzheimer hastalığı tanısı aldı. Alzheimer hastalarının %60'ı erken evre, %30'u orta evre ve %10'u ileri evre olarak değerlendirildi.

203 Alzheimer hastasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi, HT, DM, tiroid hastalıkları, KAH, sigara ve alkol öyküsü, NSAİD öyküsü, vitamin kullanım öyküsü, anemi varlığı, CRP yüksekliği, eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) yüksekliği, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, Lip-a, apolipoprotein-A, apolipoprotein-B, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, ferritin yüksekliği, demir düzeyi, homosistein düzeyi, serebrovasküler hastalık (SVO) öyküsü, kalp yetmezliği, depresyon varlığı, MNA puanı (mini nutrisyonel değerlendirme puanı) ve çinko düzeyi gibi 34 adet kanıtlanmış, ilişkilendirilmeye çalışılmış veya bu çalışma ile ilk kez ilişkilendirmeye çalışılan kognitif disfonksiyon risk faktörleri yönünden incelemeler ve değerlendirmeler yapıldı. Bu risk faktörleri ve hastaların diğer özellikleri üç ayrı tabloda gösterilmektedir. Hastaların geriatrik değerlendirilmesinde ki özelliklerine göre demografik özellikleri kategorize

edilerek tablo-4.1.'de, geriatrik sendromların sıklığı ve ilişkileri tablo-4.2'de ve laboratuvar sonuçları tablo-4.3'de gösterilmiştir. Her üç tabloda da yukarıda belirtilen Alzheimer hastalığı risk faktörleri açısından hastaların özellikleri yer almaktadır. Alzheimer hastalığı için genetik risk faktörü olan Apo-E 2-3-4 analizleri bu çalışma içinde yer almamıştır.

Geriatri ünitesine nereden duyarak başvurdukları sorgulandığında 74 hasta (%36.5) dahiliye diye gelmiş, 34 hasta (%16.7) yakını tarafından getirilmiş, 33 hasta (%16.3) başka hastadan duyarak gelmiş, 27 hasta(%13.3) doktoru tarafından yönlendirilmiş, 16 hasta(% 7.9) personel tarafından getirilmiş, 11 hasta (%5.4) başka bölümlerden sevk edilmiş, 8 hasta(%4) basın ve televizyondan duyarak gelmişti. Alzheimer hastalarının 77'si(% 37.9) eşi ile, 20'si(%9.9) eş ve çocuklar ile, 35'i(%17.2) çocuklar ile, 37'si(%18.2) yalnız, 20'si(%9.9) huzurevinde, 14'ü(% 6.9) akrabaları ile yaşıyordu.

Alzheimer hastalarının başvuru şikayetleri incelendiğinde temel ilk şikayet 57 hastada (28.1) unutkanlık, 37 hastada kas iskelet sisteminde ağrı, 23 hastada gastrointestinal sistem yakınması, 16 hastada tansiyon yüksekliği, 9 hastada nefes darlığı, 2 hastada uykusuzluk, 4 hastada kan şekeri yüksekliği, 6 hastada baş dönmesi ve diğer hastalarda da genel halsizlik ve kontrol olduğu görüldü. Alzheimer hastalığı tanısı alanların sadece 1/3 ünde başvuru şikayeti unutkanlıktı. Yaşlıların genelde nonspesifik şikayetlerle başvurdukları görüldü. Alzheimer hastalarının 54'ünde (%26.6) iştahsızlık ve 29'unda son 6 ayda vücut ağırlığının %5 inden daha fazla kilo kaybı vardı. 11(% 5.4) Alzheimer hastasında fekal inkontinansta vardı. 20 Alzheimer hastasında gecede 1 kez ve 107 (% 52.7) Alzheimer hastasında ikiden fazla noktüri vardı. Ağız sağlığı açısından değerlendirdiklerinde 8 hastada (%3.9) kötü, 93 hastada (%45.8) orta düzeyde sonuçlar vardı. 37 hastada (%18.2) uykusuzluk, 46 hastada(%22.7) uykuya başlamada güçlük şikayetleri vardı. Alzheimer hastalarının 17'sinde ajitasyon (%8), 9 hastada (%4.4) halüsinasyon öyküsü, 13 hastada(%6.4) belirgin anksiyete olduğu saptandı.

Alzheimer hastalarının 66'sında (%32.5) sık ağlama, 67'sinde (%33) 'ünde isteksizlik şikayetleri vardı.

Günlük yaşam aktiviteleri(GYA) puanı açısından karşılaştırıldığında AH'larında günlük yaşam aktiviteleri puanı ortalaması normal gruptan daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (p=0.08). Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri(EGYA) puanı açısından karşılaştırıldığında AH'larında günlük yaşam aktiviteleri puanı ortalaması normal gruptan daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.03). Hastaların günlük yaşam aktiviteleri detaylandırıldığında hastaların 118(%58)'inin banyo yaparken, 166(%81.8)'sının giyinirken, %87.7'sinin tuvalet ihtiyacını giderirken, 140(%69)'ünün idrar kontrolünde, 180'inin(%88.7) beslenmede, 110'unun telefon kullanırken, 135'inin alışverişte (%66), 145'inin yemek yerken (%71.4), 141'inin(%69.5) ilaçlarını alırken ve 132'sinin (%65) alışveriş yaparken tam bağımsız olduğu görüldü. Alzheimer hastalarının ilk başvurularında 96'sı(%47.3) 2 ve daha az, 66'sı(% 32.5) 3-5 ilaç, 41'i(%20.2) 6 ve daha fazla ilaç kullanırken; değerlendirme sonrasında da ilaç kullanımı 88 hastada 2 ve az, 68 hastada 3-5 ilaç, 51 hastada 6 ve daha fazla ilaç şeklindeydi.

4.3.Alzheimer hastalığı risk faktörleri açısından Alzheimer tanısı alan hastalardaki sonuçların istatistiki değerlendirmesi

203 Alzheimer hastasının ve ve 1160 kognitif fonksiyonları normal hastanın kognitif yetersizlik yapabilecek klinik, demografik ve laboratuvar risk faktörleri karşılaştırıldı.

Kesinleşmiş risk faktörü olduğu bilinen cinsiyet açısından ki-kare testi ile değerlendirildiğinde Alzheimer hastalarının %69'u kadın iken, normal grupta kadın oranı %60.6'tıydı ve kadınlarda Alzheimer oranı(%16.6, 140/843) erkeklere göre (%12.1, 63 erkek, 520 de), istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı (p=0.024).

Hastalar 74 yaş ve öncesi(924 hasta, %67.8), 75-85 yaş arası(377 hasta, %27.7) ve 85 yaş sonrası(62 hasta, %4.5) üç gruba bölündüğünde Alzheimer hastalarının daha yaşlı olduğu

istatistiksel olarak gösterildi ($p=0.003$). 85 yaş üstü grupta Alzheimer hastalarının %8.4 ü yer alırken, normal grupta bu oran %3.4'dü. 75 yaş altı grupta ise Alzheimer hastalarının %59.6'sı yer alırken, normal grupta bu oran %69.2'di. Yaş arttıkça Alzheimer hasta sayısı artıyordu. 75 yaş altı grupta %8, 65-75 yaş arası grupta %12 ve 85 yaş üstü grupta %18 AH tespit edildi.

Ailede birinci derece yakınlarında demans öykü açısından hastalar değerlendirildiğinde; Alzheimer hastalarının %9.9'unda ve normal gruptaki hastaların %6.7'sinde ailede demans öyküsü vardı ancak fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.11$). Ailede demans öyküsü olanların %20.4'ünde, olmayanların %14.5'inde AH vardı ancak fark istatistiksel anlamlı değildi.

Alzheimer hastalığında belirleyici olabileceği gösterilmiş eğitim düzeyi açısından hastalar karşılaştırıldığında Alzheimer hastalarımızda eğitim düzeyinin belirgin olarak daha düşük olduğu gösterildi ($p=0.001$). Alzheimer hastalarının %35.5'i okuryazar değilken, normal grupta bu oran %21'di. Okuryazar olmayan hastaların (316 hasta) 722'sinde (%22.8) AH tespit edilmişken, üniversite mezunu olan hastalar arasında AH oranı %13'(16 hasta)'tü.

Sigara kognitif fonksiyon açısından risk faktörü mü yoksa koruyucu mu olduğu tartışmalı bir klinik parametredir. Alzheimer ve normal grupta 10 paket yıldan daha fazla sigara öyküsü olanların (200 hasta) %21'inde AH tespit edilirken, hiç sigara içmeyenlerde (975 hasta) bu oran %14.9 ve 10 paket yıldan daha az sigara öyküsü olanlarda bu oran %10.9'du ve bu oranlar istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.191$). AH olanlarda 10 paket yıldan fazla sigara öyküsü %10.3 iken, olmayan grupta da bu oran 15.3'tü ve fark istatistiksel anlamlı değildi. Sigara ile AH arasında negatif ya da pozitif istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Hastaların alkol kullanım öyküleri değerlendirildiğinde her iki grupta hiç alkol içmemiş hastalarda (1206 hasta) Alzheimer hastalığı oranı %14.9 iken, heavy drinker (klinik belirgin

alkol içici) olarak kabul öyküsü olan ama alkolü bırakmış hastalarda %21.1 ve halen heavy drinker olarak içen hastalarda bu oran %10.0'dı ve farklar istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.915$). Alzheimer hastalarının %2.5'inde heavy drinker öyküsü varken, bu oran normal grupta da %2.1'di ve fark istatistiksel anlamlı değildi. Hiç alkol kullanmayanların oranı Alzheimer hastaları arasında %88.7 ve normal grupta %88.4 dü ve fark istatistiksel anlamlı değildi.

NSAİD ilaçların kullanımının Alzheimer hastaları açısından koruyucu olabileceğine dair veya etkilemediğine dair çalışmalar vardır. Hastalarda NSAİD kullanım öyküsü kaç ilaç kullandığı düzenli veya düzensiz kullanım açısından gruplandırıldı. Her iki grupta (Alzheimer ve normal grup) 244 hasta düzenli bir NSAİD kullanırken (%17.9), 166 hasta düzensiz bir NSAİD, 45 hasta düzenli iki farklı NSAİD, 21 hasta düzensiz 2 NSAİD kullanmaktaydı ve 887 hasta (%65.1) NSAİD ilaç kullanmıyordu. Alzheimer hastalığı olanlar ve normal kognitif fonksiyonu olanlar karşılaştırıldığında NSAİD düzenli olarak 1 tane kullanan hastaların %13.1'inde, düzensiz bir tane kullananların %13.3'ünde, düzenli 2 tane kullananların %6.7'sinde, hiç kullanmadığını söyleyenlerin %16'sında Alzheimer hastalığı saptandı ve gruplara arasındaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.34$). Düzensiz iki ilaç kullanımında sonuçlar Alzheimer hastalığının daha az olduğunu gösterse de sonuç istatistiksel anlamlı değildi. Sadece düzenli iki ilaç kullanan grupla hiç kullanmayalar karşılaştırıldığında düzenli iki ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığı oranı daha azdı ve fark istatistiksel anlamlıydı ($p=0.03$)

Vitaminlerin AH'ı açısından koruyucu olabileceği görüşlerinden ve çalışmalarından yola çıkarak iki gruptaki hastalar düzenli multivitamin kullanımı(307 hasta, %22), düzensiz multivitamin kullanımı(160 hasta, %11.7), izole B vitamini kullanımı (53 hasta, %3.9), sadece D vitamini kullanımı(88 hasta, %6.5), sadece E vitamini kullanımı(24 hasta, %1.8) ve hiç vitamin kullanmayan(731 hasta, %53.6) grup olarak 6 gruba ayırdı. Düzenli multivitamin

kullananlarda Alzheimer hastalığı %6.2, düzensiz multivitamin kullananlarda Alzheimer hastalığı %7.5, izole B vitamini kullananlarda %15.1, sadece D vitamini kullananlarda %25, sadece E vitamini kullananlarda % 4.2 ve hiç vitamin kullanmayanlarda %15.23'tü. Bu sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.006$). Multivitamin düzenli kullanımının ve E vitamini kullanımının koruyucu olabileceği gösterildi. E vitamin dozu 20-200 IU arasında değişmekteydi. Hastalarda çinko düzeyi de çalışıldı. Çinko düzeyi Alzheimer hastaları veya VD için risk faktörü olarak gösterilemedi.

VD'nin tanısında önemli yol gösterici olan SVO öyküsü gruplararası karşılaştırıldığında AH'larının %7.4'ünde, normal kognitif fonksiyonlu grubun %7.7'sinde SVO öyküsü vardı ve fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.55$).

VD için bir risk faktörü olduğu bilinen HT açısından hastalar karşılaştırıldığında; Alzheimer hastalarının %70'inde, normal gruptaki hastaların %75'inde HT vardı ve fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.297$). HT olan hastaların (1017 hasta) %14'ünde AH varken, olmayan hastaların %17.4'ünde AH vardı ve farklar istatistiksel anlamlı değildi.

VD için bir risk faktörü olduğu bilinen DM (333 hasta) açısından hastalar karşılaştırıldığında; Alzheimer hastalarının %23.6'sında DM varken, normal grupta bu oran %24.6'ydı ve istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.597$). DM olan hastaların %14.8'inde AH varken, DM olmayan hastalarında %14.8'inde Alzheimer hastalığı vardı ve fark istatistiksel anlamlı değildi.

Alzheimer hastaları ve normal grup vücut kitle indeksleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı($p= 0.204$).

Hipertiroidizmin ve hipotiroidizmin AH açısından bir risk faktörü olabileceği yönünde pilot çalışmalardan yola çıkarak, tiroid açısından hiper yada hipotiroidizmi olan hastalarda Alzheimer hastalığı riski gelişiyor mu şeklinde istatistik yapıldığında; hipertiroidizm veya hipotiroidizmi olan hastalarla olmayan hastalar arasında AH oranları açısından istatistiksel

anlamli fark yoktu. Hipertiroidizmi olanların (61 hasta (%4.5)) %18'inde, hipotiroidizmi olanların(61 hasta, %4.5) %14.8'inde ve ötiroid olan hastaların %14.4'inde Alzheimer hastalığı vardı ve fark anlamlı değildi. AH olanların %5.4'inde hipertiroidizm ve %4.4 ünde hipotiroidizm varken; AH olmayanlarda aynı oranlar sırasıyla %4.3 ve %4.5'ti ve istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.27).

VD için bir risk faktörü olduğu ileri sürülen KAH varlığı araştırılırken hastalar MI öyküsü, stable yada anstable anjina, bypass öyküsü, PTCA –stent öyküsü ve kardiyovasküler açısından dan değerlendirildiğinde AH olan grupta %20.2 hastada (41 hasta), normal grupta %21 hastada KAH olduğu saptandı. Yine her iki grupta KAH olanların(285 hasta) %16'sında ve olmayanların %15'inde AH saptandı ve fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0.19).

Kalp yetmezliği varlığının AH için risk faktörü olabileceği konusunda az da olsa yayınlar vardır. Alzheimer hastalarında %14.3, normal grupta %7.3 kalp yetmezliği tanısı vardır ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.001). Kalp yetmezliği olanların %25.4'ünde, olmayanların %13.9'unda AH tanısı olması, kalp yetmezliğinin AH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalara uygulanan geriatrik depresyon skalası, klinik geriatrik değerlendirme sonucunda Alzheimer hastalarının %30'unda, normal kognitif fonksiyonlu grubun %19.7'sinde depresyon varlığı depresyonun AH için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (p=0.001). Depresyon tanısı olanların %21'inde, olmayanların %13.2'sinde AH tanısı saptanmıştır.

Malnutrisyon ile kognitif fonksiyon ilişkisi bilinmemektedir. Mininutrisyonel değerlendirme testi ile hastalar 14 puan üzerinden değerlendirildiğinde, 12-14, 10-12 ve 9 ve altı gibi gruplandırmalar yapıldığında, beslenme puanı ile AH tanısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.118).

Anemi varlığı AH için bir risk faktörü olabilir mi sorusu incelendiğinde, Alzheimer hastalarının %15.3'ünde, normal kognitif fonksiyonlu hastaların %8.5'inde anemi vardı. Anemi açısından erkeklerde 13, kadınlarda 12 gr/dl alt sınır olarak kabul edildi. Anemisi olan hastaların %23.8'inde, olmayan hastaların %13.9'unda AH vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003). Alzheimer hastalarında serum demir düzeyi 45'in altında olanlar %2.5 (5 hasta) iken, normal kognitif fonksiyonlu yaşlılarda %3(35 hasta) olarak saptandı ve serum demir düzeyinin Alzheimer hastaları ve normal grupta istatistiksel farklı olmadığı görüldü (p=0.66). Alzheimer hastalarında serum ferritin düzeyi 15 ng/ml'in altında olanlara %7.4(15 hasta) iken, normal kognitif fonksiyonlu yaşlılarda %7.3(85 hasta) olarak saptandı ve serum ferritin düzeyinin Alzheimer hastaları ve normal grupta istatistiksel farklı olmadığı görüldü (p=0.97).

İnflamasyon göstergeleri ve AH arasındaki olası ilişkiden yola çıkarak hastaların tanı aldıklarındaki CRP ve ESR düzeyleri incelendi. CRP yüksekliği olanların % 16.7'sinde AH varken, CRP normal olanlarında 14.2'sinde AH vardı. Alzheimer hastalığı olanların %32.5'nde, olmayanların %28.4'ünde Alzheimer hastalığı vardı ve her iki farkta istatistiksel anlamlı değildi(p=0.229). Alzheimer hastalarının % 45.8'inde, normal kognitif fonksiyonlu kişilerin %39.8'inde ESR yüksekliği saptanmasında rağmen fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0.090).

Alzheimer hastalarının %38.4'ünde (78 hasta, toplam 203 hasta), normal kognitif fonksiyonlu hastaların %38.4'ünde (445 hasta-toplam 1160 hasta) total kolesterol yüksekliği saptandı. Total kolesterol değerleri açısından Alzheimer hastaları ile normal kognitif fonksiyonlu yaşlılar arasında fark yoktu (p=0.98).

Alzheimer hastalarının %17.7'sinde (36 hasta, toplam 203 hasta), normal kognitif fonksiyonlu hastaların %16.2'sinde (188 hasta-toplam 1160 hasta) trigliserid yüksekliği

(>200mg/dl) saptandı. Trigliserid değerleri açısından Alzheimer hastaları ile normal kognitif fonksiyonlu yaşlılar arasında fark yoktu (p=0.588).

Alzheimer hastalarının %31.5'inde , normal kognitif fonksiyonlu hastaların %45.9'unda (628 hasta, 1160 hastada) 130 mg/dl'nin üzerinde LDL kolesterol değerleri ve VD için temel risk faktörü olan LDL kolesterol ile AH arasında bir risk faktörü ilişkisi çalışmada gösterilemedi(p=0.99).

Alzheimer hastalarının %13.3'ünde (27 hasta-203 hastada), (628 hasta, 1160 hastada) 40mg/dlnin altında HDL kolesterol değerleri saptandı ve VD için olası risk faktörü olan HDL kolesterol düşüklüğü ile AH arasında bir risk faktör ilişkisi bu çalışmada gösterilemedi (p=0.82).

Lip-a ile ilgili literatürdeki çalışmaların azlığından yola çıkılarak lip-a ve demans ilişkisi incelenmiştir. Alzheimer hastalarının %18.7'sinde, normal grubun %14.1'inde lip-a yüksekliği saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir (p=0.09). Lip-a yüksekliği olan yaşlılarda %18.8'sinde AH varken, lip-a normal olan yaşlıların %14.23'sinde Alzheimer hastalığı vardır ve fark istatistiksel anlamlı değildir. Apolipoprotein-A sonuçları karşılaştırıldığında Apo-A yüksekliği AH'larının %45.3'ünde, normal grubun %47.7'sinde saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.53). Apo-B düzeyleri incelendiğinde hastaların Apo-B düzeyleri Alzheimer grubunda tüm hastalarda, normal grupta 1 hasta dışındaki tüm hastalarda normal saptanmıştır ve fark yoktur.

Vitamin B12 düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde Alzheimer hastalarının %6.92'unda (14 hasta), normal kognitif fonksiyonlu hastaların %13.9'unda(67 hasta) vitamin B12 düzeyi 160 pg/dl'nin altında saptandı ve istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi. Vitamin B12 düzeyi normal olanların %14.7'sinde, düşük olanların %17.3'ünde Alzheimer hastalığı saptanmasında rağmen fark istatistiksel anlamlı değildi (p=0.53). Folik asit eksikliğinin hastaların genelinde az görüldüğü saptandı, Alzheimer hastalarının sadece 2

sinde (%1) ve demansı olmayanların 10'unda (%0.9) folat eksikliği saptandı ve istatistiksel anlamlı fark yoktu. Homosistein düzeyleri 15 üstü ve altı olarak ikiye ayrıldığında Alzheimer hastalarının %41.4'ünde(84 hasta), normal kognitif fonksiyonlu hastaların %41.5'inde (481 hasta) homosistein düzeyi 15'in üstünde saptandı ve homosistein yüksekliğinin Alzheimer hastaları ve normal kognitif fonksiyonlu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü. (p=0.98).

Tablo 4.4.'te AH risk faktörlerinden hangilerinin istatistiksel olarak anlamlı çıktıkları gösterilmiştir.



Tablo 4.4. Çalışmada incelenen AH kesin ve olası risk faktörlerinin Alzheimer hastaları ve normal kognitif fonksiyonlu grup arasındaki istatistiksel ilişkileri

Cinsiyet	p=0.024*	Ailede demans öyküsü	p=0.11
Yaş	p=0.003*	Sigara 10 paket yıl	p=0.191
Eğitim düzeyi	p=0.001*	Alkol öyküsü	p=0.915
Depresyon	p=0.001*	Tek NSAİD	p=0.34
İki NSAİD	p=0.03*	SVO öyküsü	p=0.55
Multivitamin	p=0.006*	HT	p=0.297
Kalp yetmezliği	p=0.001*	DM	p=0.597
Anemi	p=0.003*	Vücut kitle indeksi	p=0.204
Serum ferritin	p=0.97	Hiper-hipotiroidizm	p=0.27
MNA puanı	p=0.118	KAH	p=0.19
ESR	p=0.09	Serum demir	p=0.66
CRP	p=0.229	Trigliserid	p=0.588
Total kolesterol	p=0.98	HDL kolesterol	p=0,82
LDL kolesterol	p=0,99	Lipoprotein-a	p=0,09
Apolipoprotein-A	p=0,53	Apolipoprotein-B	p=0,98
Vitamin B12	p=0,53	Folat	p=0,97
Homosistein	p=0,98		

4.4. Kognitif Yetersizlik risk faktörleri açısından VD olan hastaların özellikleri

Çalışmaya alınan 1940 hastanın 73 'ü (%3.8) VD tanısı almıştır. VD'ı olan hastalar içinde literatürde risk faktörleri öne sürülmüştür. Genel bilgiler bölümünde de belirtildiği gibi bu risk faktörlerinin bazıları ile AH risk faktörleri benzerdir ve her iki hastalık için ortak bir hastalığın benzer risk faktörleri ile oluşan farklı klinik tabloları olarak yorumlayan yayınlar

vardır. Bu çalışmada AH açısından incelenen 34 risk faktörü açısından VD olan hastalar ile normal kognitif fonksiyonlu yaşlılar (1160 hasta) arasında risk faktörleri açısından farklılıklar var mı incelemesi de yapılmıştır. Kognitif disfonksiyon risk faktörleri açısından VD hastalarının normal grupta karşılaştırılması sonucu risk faktörlerinin istatistiksel sonuçları tablo 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmada incelenen AH kesin ve olası risk faktörlerinin VD hastaları ve normal kognitif fonksiyonlu grup arasındaki istatistiksel ilişkileri

Cinsiyet	p=0.95	Ailede demans öyküsü	p=0.34
Yaş	p=0.113	Sigara 10 paket yıl	p=0.002*
Eğitim düzeyi	p=0.139	Alkol öyküsü	p=0.007*
Depresyon	p=0.0001*	Tek NSAİD	p=0.85
İki NSAİD	p=0.22	SVO öyküsü	p=0.608
Multivitamin	p=0.81	HT	p=0.93
Kalp temezliği	p=0.77	DM	p=0.34
Anemi	p=0.47	Vücut kitle indeksi	p=0.576
Serum ferritin	p=0.97	Hiper-hipotiroidizm	p=0.44
MNA puanı	p=0.908	KAH	p=0.017*
ESR	p=0.848	Serum demir	p=0.60
CRP	p=0.408	Trigliserid	p=0.959
Total kolesterol	p=0.64	HDL kolesterol	p=0,057
LDL kolesterol	p=0,017*	Lipoprotein-a	p=0,825
Apolipoprotein-A	p=0,122	Apolipoprotein-B	p=0,97
Vitamin B12	p=0.072	Folat	p=0,42
Homosistein	p=0,325		

AH için temel risk faktörleri olan kadın cinsiyet, ileri yaş, eğitim ve bu çalışmada farklı çıkan multivitamin kullanımı, ikili NSAİD kullanımı, anemi ve kalp yetmezliği gibi faktörler açısından değerlendirildiğinde VD hastalarında normal gruba göre fark saptanmamıştır. VD hastalarında sigara, LDL kolesterol, KAH, alkol öyküsü gibi faktörler normal gruptan farklıdır ve risk faktörü olarak görünmektedir. Depresyon her iki grupta da normal gruptan farklı çıkmıştır ve hem Alzheimer hastalığı hem de VD için risk faktörüdür

VD hastalarının %74'ünde, normal gruptaki hastaların %75.3'ünde HT tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlı değildir. HT olan hastaların %5.8'inde ve olmayan hastaların %6.3'ünde VD tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlı değildir (0.93).

VD hastalarının %20.5'inde, normal gruptaki hastaların %24.6'sında DM tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlı değildir. DM olan hastaların %5'inde ve olmayan hastaların %6'sında VD tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlı değildir (p=0.34)

VD hastalarının %27.4'ünde, normal gruptaki hastaların %21'inde KAH tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlıdır (p=0.017). KAH olan hastaların(264 hasta) %5.5'inde ve olmayan hastaların %8.4'ünde VD tanısı vardır ve fark istatistiksel anlamlıdır.

Vasküler olayların temel risk faktörlerinden sigara açısından incelendiğinde VD hastalarının %15.4'ünde, normal gruptaki hastaların %8.2'sinde 10 paket yıldan daha fazla sigara kullanımı öyküsü vardır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002). Alkol kullanımı açısından hastalar değerlendirildiğinde de VD hastalarının %11.6'sında, normal grubun %1.4'ünde alkol kullanımı öyküsü vardır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.007).

LDL kolesterol değerleri açısından incelendiğinde VD hastalarının %45.9'unda ve demans olmayan hastaların %31.9'unda LDL kolesterol değeri 130 mg /dl ve üzerinde bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.017).

SVO öyküsü olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında VD tanısı açısından fark saptanamamıştır. VD olan hastaların %9.6'sında, normal grubun %6.9'unda SVO öyküsü bulunmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı değildir.

VD'ı olan hastaların %47.9'unda, olmayan hastaların %19.7'sinde depresyon tanısı vardır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0001$).

4.5. Alzheimer hastaları ile VD hastalarının kognitif risk faktörleri yönünden karşılaştırılması sonuçları

Çalışmada yer alan 203 Alzheimer hastası ve 73 VD hastası 34 kognitif fonksiyon risk faktörü klinik parametre açısından karşılaştırıldı.

Cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında AH olanların %69'u kadın iken, VD hastalarının %60.3'ü kadındı ancak her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.177$).

Yaş açısından karşılaştırıldığında AH olanların %8.4'ü 85 yaş ve üzeri ve %32'si 75-85 yaş arası iken; VD hastalarının %5.5'i 85 yaş ve üzeri ve %37'si 75-85 yaş arası idi ancak yaş açısından her iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0.598$).

Eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığı olanlarla VD'ı olanların eğitim düzeyi sonuçları arasında fark yoktu ($p=0.368$). Her iki grup arasında ailede demans öyküsü açısından karşılaştırdıklarında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

VD'ı olan hastaların %20.5'inde ve AH olanların %23.6'sında DM tanısı saptanmasına rağmen her iki grup arasında DM yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.781$). VD'ı olan hastaların %74'ünde ve AH olanların %70.4'ünde HT tanısı saptanmasına rağmen her iki grup arasında HT yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.567$). Alkol kullanımı açısından VD hastaları ve AH olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.01$).

Her iki grup arasında vücut kitle indeksleri, karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.285$). Her iki grup arasında hipertiroidizm yada hipotiroidizm tanıları

açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu($p=0.162$). Normal grupla karşılaştırıldığında VD hastalarında KAH daha fazla olmasına rağmen VD hastaları ve AH olanları KAH yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.213$). Her iki grup arasında kalp yetmezliği tanısı olması ($p=0.182$) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur. VD hastalarında %47.9 ve AH olanlarda %30 depresyon tanısı vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$).

VD olan hastalarda 10 paket yıldan daha fazla sigara kullanımı öyküsü Alzheimer hastalarından istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı ($p=0.040$). VD hastaları ve AH olanlar arasında tekli yada ikili NSAİD kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.573$). VD hastaları ve AH olanlar arasında multivitamin kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.496$).

VD ve AH olanlar arasında anemi varlığı ($p=0.364$), vitamin B12 düzeyleri ($p=0.272$), folik asit düzeyleri ($p=0.395$), serum demir düzeyleri ($p=0.472$), serum ferritin düzeyleri ($p=0.580$) CRP düzeyleri ($p=0.955$), ESR düzeyleri ($p=0.271$), total kolesterol düzeyleri ($p=0.688$), trigliserid düzeyleri ($p=0.802$), mininutrisyonel değerlendirme puanları ($p=0.66$) açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde AH olanların %13'ünde HDL düşüklüğü saptanırken, VD hastalarının %21.9'unda HDL düşüklüğü vardı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.082$) LDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde VD hastalarında LDL yüksekliği istatistiksel anlamlı şekilde AH olanlara göre fazlaydı ($p=0.34$).

AH ve VD için ortak bir risk faktörü olabileceği düşünülen homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında AH ve VD gruplarında homosistein yüksekliği sırasıyla %41.4 ve %35.6 saptanmıştır ancak her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır.

Bu çalışmada ilk kez her iki grupta da çalışılan lip-a düzeyleri açısından değerlendirildiğinde VD grubunda %15.1 ve AH grubunda %18 lip-a yüksekliği saptanmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.484). Yine bu çalışmada ilk kez çalışılan Apo-A (p=0.303) ve Apo-B (p=0.98).düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır.

Klasik olarak VD hastalarında SVO sıktır. AH ve VD hastaları SVO açısından karşılaştırdıklarında VD hastalarında %9.6 ve AH olanlarda %7.4 SVO öyküsü olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (p=0.790).

Sonuç olarak VD ve AH arasında LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri, depresyon varlığı, sigara kullanımı öyküsü ve alkol kullanımı öyküsü açısından istatistiksel anlamlı farklar vardı.

4.6. Alzheimer hastalarında ve VD hastalarında risk faktörlerinin etkisi bir model olarak gösterilebilir mi?

Alzheimer hastalarında 34 risk faktörü incelendiğinde bunların 8 tanesinin istatistiksel anlamlı etkisi olduğu görülmüştü. Burada bu faktörlerin birbirini de etkileyebileceği göz önüne alındığında bu faktörlerin ve diğer olası faktörlerin hangilerinin bağımsız olarak Alzheimer hastalığı riskini ne kadar arttırabileceği ile ilgili bir model oluşturmak amacı ile çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Bu analizlere p değeri 0.05'ten küçük olan risk faktörleri, p değeri 0.20'den küçük olan ve klinikte önemli olduğu düşünülen risk faktörleri alındı. Cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi, HT, sigara öyküsü, ailede demans öyküsü, vitamin kullanımı, NSAID kullanımı, ESR düzeyi, lipoprotein-a, kalp yetmezliği, beslenme puanı ve depresyondan oluşan faktörlerle bir model geliştirilmeye çalışıldı. Lojistik regresyon modeli 5 . aşamada oluşturuldu. Sonuçlarına göre kadın cinsiyet, yaş, vitamin kullanımı, depresyon varlığı diğer faktörlerden bağımsız olarak sırasıyla 1.5 kat, 1.2 kat, 1.2 kat, 1.4 kat AH gelişim riskini arttırıyordu.

VD hastalarında da 34 risk faktörü incelendikten sonra sigara, LDL kolesterol, Koroner arter hastalığı, alkol öyküsü ve depresyon gibi 5 risk faktöründe istatistiksel anlamlı fark çıktığı saptandı. Yaş, cinsiyet, sigara, alkol öyküsü, hipertansiyon, LDL, HDL, B12 vitamini, KAH, depresyon varlığı, eğitim düzeyi, lipoprotein-a gibi faktörlerle bir çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Sonuç olarak 7 aşamada bir model oluştu. Güvenilirlik aralığı düşük olmasına karşın LDL kolesterol ve depresyon varlığı VD için bağımsız risk faktörü olarak saptandı ve sırasıyla 1.4 ve 1.2 kat risk artışı sağladıkları saptandı.



5. TARTIŞMA

İnsan ömrünün uzamasıyla beraber yaşlı sağlığını tehdit eden ve yaşam kalitesine bozan hastalıklar grubunda AH ve VD gibi kognitif yetersizlikler önemli yer tutmaya başlamıştır (6, 7). Bizim çalışmamızda %10.5 hastada AH ve %3.8 hastada VD saptanması literatürdeki verilerle benzerdir. Bu oranlar genel nüfusa uyarlandığında 70 milyon nüfuslu ve yaklaşık 4 milyon 65 yaş üstü insanın yaşadığı ülkemizde yaklaşık 300.000 Alzheimer hastası, 100.000 civarında VD hastası olması beklenmektedir. Ancak hastalık hakkındaki bilgi eksiklikleri ve uygulamadaki yetersizlikler sebebi ile bu oranlar oldukça düşüktür. İç Hastalıkları AD içerisinde kurulan Geriatri bilim dallarının sayılarının artmasıyla AH rakamları gerçekte olması gereken rakamlara yaklaşacaktır. AH erken, orta ve ileri evrelere ayrılır. Evre ilerledikçe yaşam kalitesi, mortalite, maliyete, bakıcı sorunları ve yetersizlikleri, enfeksiyon ve malnutrisyona bağlı sorunlar, ajitasyon-halüsinasyon ve çeşitli davranış bozuklukları artar. Çalışmamızda ajitasyon, halüsinasyon ve davranış bozuklukları oranları düşüktür, bu da hastaların çoğunun erken evrede tanınmasından kaynaklanmaktadır. AH olanlarda yaşam kalitesi her evrede etkilenmektedir. Çalışmamızda da yaşam kalitesinde azalma erken evrelerde de gösterilmiştir. Bu sebeplerle AH erken teşhis edilmeli, tüm klinisyenler ve halkın hastalık hakkındaki bilgileri ve tecrübeleri artırılmalıdır. Yaşlılar hafıza problemleri ile ilgili olarak sık doktora başvurmazlar. Geriatri bölümlerinde başka sebeplerle başvurduklarında bu yönden sorgulanmaları gerekir. Yaşlılar, geriatri bölümlerinden çalışmada görüldüğü gibi yakınları ve dahiliye sekreterleri tarafından haberdar olmaktadır. Basın yayın ve hekim yönlendirmeleri sonuçları bu konudaki eksiklikleri göstermektedir. AH için en önemli risklerden biri de yaşlıların kendilerine yönelik sağlık hizmetlerinden haberdar olmamasıdır.

Hastalığın erken teşhisi ve hatta önlenmesi için hangi yaşlıların Alzheimer hastası olacağı önceden bazı klinik risk faktörleri ile anlaşılabilir. Bunun için AH risk faktörlerinin belirlenmesi gerekir. Bugün için yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü ve düşük eğitim

düzeyi dışında kesinleşmiş risk faktörleri yoktur. Ancak literatürde otuza yakın risk faktörü üzerinde araştırmalar sürmektedir (32, 33, 47, 57, 58) Ayrıca risk faktörleri ile ilgili çalışmalarda çalışma dizaynı, yapıldığı ülke, hastaların özelliklerine göre çok farklı sonuçlar yayınlanmaktadır (6, 7, 26, 27, 39). Muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile risk faktörlerinin farklı ülkelerde dağılımı ve AH ile ilişkisi değişmektedir. Bu nedenle her ülkenin kendi yaşlı grubunda AH ve buna paralel olarak VD risk faktörlerinin belirlemesi gerekir. Bu risk faktörleri saptandıktan sonra özellikle birinci basamakta ve İç Hastalıkları hekimlik uygulamalarında ve geriatristlerin akademik katkılarıyla ve önderliğinde AH ve VD hastalıklarının önlenmesinde ve teşhisindeki yetersizlikler ve eksiklikler giderilebilecektir. Yine bu risk faktörlerinin ortaya çıkarılması ile vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm, folat eksikliği gibi reversible kognitif fonksiyon bozukluklarının tespiti ve tedavisindeki eksiklikler giderilebilecektir.

Bu çalışmada da bu sebeplerle AH ve VD hastalarındaki literatürde yer alan ve birkaç yeni risk faktörü bir Geriatri polikliniğine başvuran yaşlılarda iki sene süre ile incelenmiştir ve prospektif ancak kesitsel planda bir çalışma olmuştur. Uzun dönem bir ko-hort çalışma olmaması sebebi ile risk faktörlerinin bağımsız etkilerinde ve ilişkilerinde iddialı ifadelerden kaçınılmakla beraber, risk faktörleri alanında ülkemizde bu denli geniş kapsamda yapılan ilk çalışma olması sebebi ile türkçe literatüre ve lipoprotein-a, sigara, alkol, homosistein, lipidler, kardiyovasküler risk faktörleri gibi literatürde de tartışmalı konulara yeni bir boyut katacağı için uluslararası literatüre katkılar yapacaktır.

Bu çalışmada yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, DM, tiroid hastalıkları, KAH, sigara ve alkol öyküsü, NSAİD öyküsü, vitamin kullanım öyküsü, anemi varlığı, CRP yüksekliği, sedim yüksekliği, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, lip-a, apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B, vitamin B 12 eksikliği, folat eksikliği, ferritin yüksekliği, demir düzeyi,

homosistein düzeyi, SVO, kalp yetmezliği, depresyon varlığı, MNA puanı, çinko düzeyi gibi 34 risk faktörü değerlendirilmiştir. Ancak Apo-E4, presenilin 1-2 gibi genetik belirleyiciler ve hastaların daha önceki premorbid kişilik özellikleri, kafa travma öyküsünün varlığı, radyasyon ve elektromanyetik saha etkisi, menopozy ve östrojen etkisi, klamidya ve herpes simpleks patojenleri gibi risk faktörleri çalışılmamıştır.

Tüm bu risk faktörleri hem AH hem de VD hastalarında incelenmiştir. Bunun sebebi olarak son yıllarda bu iki hastalığın aynı risk faktörlerinin etkisi ile oluşan bir hastalığın farklı klinik yansımaları olabileceği gerçeğinden yola çıkılarak yapılmıştır. Literatürde Alzheimer hastalarında da özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin Alzheimer hastalarında risk faktörü olabileceği sadece VD için risk oluşturmadıkları şeklinde yayınlar vardır (90, 134).

Tüm çalışmalara paralel olarak bu çalışmada da AH yaşla artıyor gözükmemektedir (6, 7, 26, 27, 47, 32, 33). 65-75 yaş arası dilime göre 75-85 arasında ve özellikle az sayıda hastada olsa 85 yaş ve üstü grupta AH tanısı istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazladır. 85 yaş sonrası hastalarda çalışmamızda %18 oranında AH teşhisi olması bu rakamın %30-70'lerde olabileceğini gösteren bazı yayınlarla çelişmektedir (11, 15, 16, 19). Ancak bu yayınlarda 85 yaş üstü grup hasta sayısı belirgin olarak daha fazladır ve hatta 95 yaş üstünde de hasta grubu oluşturulduğu görülmektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş bağımsız olarak Alzheimer riskini 1.2 kat arttırıyor şeklinde bulunmuştur bu da AH'nda yaşın temel predispozan faktör olduğunu desteklemektedir. Ülkemizde, yaş ortalaması henüz 70 civarında olduğu için 85 yaş üstü dilimde yoğunlaşma yoktur ancak önümüzdeki 10 yılda en hızlı artacağı düşünölen nüfus grubudur. Bu alışma ko-hort olarak planlanmış bir çalışma olmadığından AH başlangıç yaşı ile ilgili veriler oluşturulamamıştır. Bu sebeple erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında risk faktörlerini farklı olabileceğini savunan yayınlarla karşılaştırma yapılamamıştır (6, 7, 22, 23, 32).

Literatürdeki çalışmalara paralel olarak AH kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır (22, 23, 37, 41). Burada genel olarak önerilen görüşler kadınların daha uzun yaşaması, östrojen etkisi ve belki de x kromozomuna bağlı bir geçiş paterni olabileceğidir. Bu çalışmada da geriatri kliniğine başvuran hastaların kadın erkek oranı 2:1'dir bu da kadınların daha uzun yaşadığı görüşünü desteklemektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de kadın cinsiyet AH'nı bağımsız olarak 1.5 kat arttırıyor şeklinde çıkması literatürdeki genel bulguların Türk yaşlıları içinde geçerli olduğunu düşündürmektedir. Kadın cinsiyet risk faktörü olduğuna göre yaşlanan kadınların kognitif kapasitelerin değerlendirilmesi ve takibi AH'nın önlenmesinde yararlı olacaktır (36, 41, 49)

Genetik yatkınlıkla ilgili göstergelerden Apo-E düzeyi, presenilin mutasyonları bu çalışmada yer almamıştır (27, 37, 47). Türkiye'de kognitif fonksiyonların risk haritasının çıkarılmasında Apo-E analizlerinin normal kognitif fonksiyonlu yaşlılarda çalışılması gerekmektedir. Ailede demans öyküsünün olması literatürdeki çalışmalarda AH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2, 3, 5, 7, 26, 27, 47) Ancak bizim çalışmamızda ailede demans öyküsü Alzheimer hastaları ya da VD hastaları için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bunun sebepleri düşünüldüğünde iki temel açıklama akla gelmektedir. Birincisi demans ve AH gibi hastalıkların bugün bile toplum genelinde tam olarak bilinmemesi, özellikle çalışmamızdaki yaşlı gruptan bir önceki kuşağın Alzheimer olup olmadığı, ya da hasta yakınlarının anlayacağı dille bunama olup olmadığı sorulduğunda genelde hayır cevabı alınmaktadır. Genel sağlık kontrolünün az olması, hastalık hakkındaki hasta yakınlarının bilgi azlığı ve klinisyenlerin ö dönemde AH'nı tanımamaları ailede demans öyküsü risk faktörünün çalışmamızda negatif olmasını açıklayabilir. Ayrıca aynı yaş grubunda o dönemki yaş ortalamasının 60'lar olduğu düşünüldüğünde insanların Alzheimer olmadan ölmesinden kaynaklanan bir ailede demans öyküsünde risk faktörü olamama söz konusu

olabilir. AH'na benzer genetik ve histopatolojisi olan AH'da risk faktörü olarak suçlanmıştır ancak hasta yakınlarında Down sendromu öyküsü sorgulanmamıştır (M2, M5-3,5)

Eğitim düzeyi ve kognitif fonksiyon ilişkisi literatürde tartışmalıdır ve genel olarak düşük eğitim seviyesinin AH için ve bir çalışmada vasküler demans için risk faktörü olabileceği kabul görmektedir (36, 37, 48). Bu çalışmada ise düşük eğitim seviyesi AH için riskler tek tek incelenirken risk faktörü gibi gözükse de çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bağımsız bir faktör olmamasına karşın çalışmamızda okuryazar olmayanlarda lise ve üniversite mezunlarına göre daha fazla AH olması eğitim seviyesinin AH gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir. VD hastalarında da eğitim seviyesi ile bir ilişki gösterilememesi literatürdeki bazı sonuçlar ile çelişmektedir ancak bu konuda mevcut literatürde de çalışmalar yetersizdir (2, 3, 5, 7, 47). Eğitim en önemli önlenebilir risk faktörü olarak gözükmektedir.

Nörotoksinler olarak kabul edilen alüminyum, bakır, çinko, demir gibi maddelerden bu çalışmada çinko ve demir düzeyleri incelenmiştir (M1,2, 114, 86,8). Çinko, demir düzeyi ve ferritin serum düzeyi Alzheimer veya VD hastalarında risk faktörü olarak gösterilememiştir. Bu da yakın tarihli literatürde de terk edilmeye başlanan nörotoksin hipotezinden uzaklaşan paralel bir sonuç olarak gözükmektedir. Senil plaklarda ve nörofibriller yumaklarda çinko ve demir artışı ile serum düzeyleri arasında bir korelasyon olmayabilir ve bu nedenle çalışmada demir ve çinkonun risk faktörü olarak çıkmaması açıklanabilir ve histopatoloji destekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara kullanımı Alzheimer hastalığından koruyor, etkilemiyor, artırıyor şeklinde yayınlar vardır (61, 62, 63, 64, 65). Prospektif çalışmalarda dahi sigaranın Alzheimer üzerine etkisi netleştirilememiştir. Nikotik reseptör modülasyonunun olası yararları bu karışıklığın sebebidir. Türk yaşlılarında yapılan bu çalışmada sigara kullanımı AH için bir risk faktörü olarak saptanmazken, VD gelişimi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Sigara içenlerde

stroke daha sık olduğundan demans gelişiminde VD tanısı daha kolay almaktadırlar ve bu yanıltıcı olabilir.

Alkol kullanımının AH'nı etkilemediği, azalttığı ve arttırdığı şeklinde yayınlar vardır (6, 7, 32, 37, 41, 46). Burada alkolün türü ve miktarı önemlidir. Günde 1 kadeh şarap demansı azaltabilir (6). Bizim çalışmamızda da alkol kullanımı AH için bir risk faktörü olarak saptanmazken, VD için bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Stroke olanlarda demans, demans olanlarda stroke daha sıktır şeklinde yayınlar vardır (145, 146, 147). Ancak tek başına vasküler olaylarla risk belirlenememiştir. SVO öyküsü olanlarda demans geliştiğinde VD tanısı daha sık akla gelir. Ancak bu bir ön şart değildir ve sıklıkla yanılgıya yol açabilir. Bu çalışmada SVO öyküsü olması AH içinde VD içinde bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. SVO'nun kendisinden ziyade inflamatuvar ve oksidatif başka kognitif hasar mekanizmalarının etkili olabileceği akla gelmektedir. Bu bir ko-hort çalışma olmadığından takiplerinde SVO öyküsü olan hastalarda neler geliştiği bilinmemektedir.

Depresyon ve Alzheimer hastalığı ilişkisi iç içedir. Depresyon Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olabilir, AH'nın ilk belirtisi olabilir ve AH'nın seyri sırasında ortaya çıkabilir. (32, 33, 37, 41, 47). Depresyonun bir risk faktörü olmayacağını ileri süren çalışmaların aksine çalışmamızda depresyon Alzheimer için tekli analizlerde ve çok değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak saptanmıştır (3, 5, 7, 57, 58). Depresyon oranı yaşlılarda %5-25'lerdedir. Alzheimer hastalarında genel olarak %10-25 arasında bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda %30'larda bir oran saptanması Türk yaşlısının izolasyonundan, emekliliğe özgü faktörlerden, eş ve çocuk kaybına verilen reaksiyonlardan ve sosyoekonomik sebeplerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. VD hastalarında da depresyonun tekli analizlerde ve çok değişkenli analizlerde sık rastlanması yaşlı depresyonun önemini vurgulayan ve yaşlılıkta depresyonu erken tanımanın ve tedavi etmenin önemini destekleyen bir sonuçtur. VD için bir

risk faktörü olabileceği gibi VD seyrinde de ortaya çıkan bir klinik tablodur (47, 57, 145, 147).

Lipidlerin AH patogenezinde yer aldığına dair çok sayıda çalışma vardır. Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeylerinin AH için risk faktörü olabilecekleri düşünülmektedir. Ancak serum düzeylerinden çok intrakraniyal etkileri, endotel üzerine etkileri, ateroskleroz sürecine etkileri ve plak oluşuna etkileri üzerinde durulmaktadır (76, 78, 81). Total kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyleri, LDL kolesterol düzeyi ve HDL kolesterol düzeyi çalışmamızda AH ile ilişkili bulunmamıştır ve bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür. Ancak bunun bir kesitsel çalışma olması ve süreç içerisinde hiperlipidemik hastalarda yeni Alzheimer vakaları gelişebileceği unutulmamalıdır. Yine de tekli ve çok değişkenli analizlerde bu lipid değerleri AH için risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Apo-E analizleri bilinmediğinden daha ileri bir açıklama yapılamamıştır. Ko-hort çalışmalarda total kolesterol seviyesi bir risk faktörü olarak gösterilmesine karşın prospektif planlı ancak kesitsel olan bu çalışmada risk faktörü değildir (76) Ayrıca serum düzeyinden çok, beyindeki etkileri de önemlidir ancak histopatolojik destekli çalışmanın güçlükleri sebebiyle bu konunun nedeni açıklamamıştır. Statin kullananlarda retrospektif olarak demansın az görülmesi, statinlerin olası yararlarını düşündürse de tedavide statinlerin etkisizliği statinlerin ancak koruyucu olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir (75, 77, 79, 80). Yine daha önce literatürde çok az değinilen bir konu olan lipoprotein-a, apolipoprotein A ve B gibi risk faktörlerinde bu çalışmada negatif çıkması genetik faktörlerle ve serum düzeylerinden çok olası lokal etkileriyle açıklanabilir (82, 83, 84, 85, 86). Literatürde ilk kez bu çalışma kapsamında lip-a düzeyi bu kadar fazla hasta sayısında AH ve VD için bir risk faktörü olarak çalışmaya alınmış ancak etkisiz bulunmuştur (88).

VD hastalarında ise total kolesterol ve trigliserid olmasa da LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü tekli analizlerde bir risk faktörü olarak saptanmış ve LDL

kolesterol yüksekliği çok değişkenli analizlerde de bağımsız risk faktörü olarak saptanması LDL kolesterolün sadece stroke gelişiminde değil vasküler demans gelişiminde de önemini göstermektedir. LDL kolesterolün kriterlere uygun olarak düşürülmesi ile VD gelişimi önlenabilir.

VD gelişimi için HT ve DM gibi vasküler faktörler risk faktörü olarak gösterilmekte ve AH içinde vasküler hipotezlerle aynı risk faktörlerinin etkili olabileceği ileri sürülmüştür (90, 134). HT varlığı çalışmamızda hem AH hem de VD için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Burada yanlış anlaşılması gereken konu hipertansiyon stroke için risk faktörüdür ancak stroke gelişimi ile VD gelişimi farklı olaylardır. Literatürde de hipertansiyon ile ilgili AH gelişimi konusunda tartışmalı sonuçlar vardır ve hatta hipertansiyondan ziyade hipotansiyonun Alzheimer için riskli olacağını bildiren yayınlar vardır (95, 96, 97) Ancak büyük ölçekli ko-hort çalışma dizaynlarının büyük kısmında hipertansiyon bir risk faktörüdür (98, 99, 100). Bu çalışma gibi kesitsel çalışmalarda da AH'nda HT bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (98, 103, 105). Burada farklı sonuçların sebebi, özellikle bizim çalışmamızda da olduğu gibi yaşlılarda hipertansiyonun sık rastlanmasından kaynaklanması olabilir. Bu çalışmada %70'lerde olan genel hipertansiyon oranının yüksekliği istatistiksel olarak risk faktörü olarak belirtilmesini zorlaştıran olası faktörlerdendir. Literatürde sistolik tansiyonda ya da diyastolik tansiyondaki artışların kognitif fonksiyonu azaltacağına dair çalışmalar olmasında tüm yaşlılarda bizim çalışmamızda olduğu gibi HT olduğu halde tüm hastalarda kognitif yıkıma sebep olmamıştır.(90, 134). Hipertansiyon hastalarında daha fazla laküner infarkt, periventriküler beyaz cevher hasarı, lokal serebral kan akımı değişiklikleri olmasına rağmen klinik olarak ispatlanamamıştır. Antihipertansif tedavi ile demans gelişimin azaltılabileceğini gösteren bir çalışma olmasına rağmen, bizim çalışmamızda hipertansiyon AH için bir risk faktörü olarak saptanamamıştır (90, 134).

DM yaşlılarda sık görülür, bizim çalışmamızda da %20'lerde bir oran vardır. DM ve AH ilişkisi de literatürde çelişkilidir (152, 153, 154, 157). Tek başına DM varlığının nasıl bir risk faktörü oluşturduğu bilinmemektedir. Eşlik eden hiperlipideminin ve vasküler sorunların etkisi de olabilir. Bizim çalışmamızda ise DM varlığı VD ve AH için bir risk faktörü olarak gösterilememiştir.

Çalışmamızda vücut kitle indeksi, MNA puanı AH veya VD için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Bu da nutrisyonel durumun hastalık gelişimi için bir risk oluşturmadığını ancak hastalık progresyonu ve morbiditelerini etkileyebildiğini desteklemektedir.

Homosistein kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için sıklıkla suçlanan bir faktördür. Vasküler demansın ve AH içinde risk faktörü olabileceğini belirten yayınlar vardır. Homosistein yüksekliğiyle birlikte vitamin B12 eksikliğinin ve folik asit eksikliğinin de Alzheimer için bir risk faktörü olabileceği şeklinde yayınlar vardır (109, 111, 115). Çalışmamızda homosistein düzeyi, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi. Alzheimer hastalığı için tek değişkenli yada çok değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Folat eksikliği ülkemizde az görülmektedir. Vitamin B12 eksikliği ise çalışmamızda olduğu gibi AH için bir risk faktörü olmaktan çok reversible bir kognitif fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir (112, 113, 115) Homosistein artışı kognitif yıkıma sebep olabilmesine karşın, çalışmamızda homosistein yüksekliği Alzheimer veya VD için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Hipertiroidizm ve özellikle hipotiroidizm AH ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (161, 162). Hipotiroidizm bir risk faktörü olmasından çok, önemli ve düzeltilmesi gereken bir reversible kognitif bozukluk sebebidir. Bizim çalışmamızda hiper yada hipotiroidizm varlığı AH ve VD için bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Yaşlıda demans tanısı konmadan önce tiroid fonksiyonları da değerlendirilmelidir.

Anemi varlığı tekli analizlerde Alzheimer hastalarında risk faktörü olarak görünmesine rağmen, çok değişkenli analizlerde bağımsız bir risk faktörü değildir. Anemi ile ilgili Alzheimer hastalarında çalışmalar yetersizdir. Çok değişkenli analizlerde ise anemi AH için bağımsız bir risk faktörü değildir. Anemi varlığında beynin oksijenasyonunun azalması kognitif fonksiyonu etkiliyor olabilir ve kronik anemi varlığında bu kognitif yetersizliğe sebep olabilir.

Kalp yetmezliği tanısı da Alzheimer hastalarında daha sık görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde tek başına bağımsız bir faktör olarak gösterilemese de, kalp yetmezliği AH için tetikleyici olabilir. Genel halsizlik yorgunluk ve nefes darlığı semptomları kognitif azalma ile etkilenebilir. Daha fazla sayıda kontrollü çalışma ve kardiyolojik kanıt ile bu konuda çalışmalar yapılmalıdır. KAH ise AH için risk faktörü olmayıp, VD için önemli bir risk faktörü olarak bu çalışmada gösterilmiştir.

AH patogenezinde inflamasyon önemli yer tutmaktadır Bu da ESR ve CRP gibi, inflamasyon belirleyicilerin AH'nda risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (116, 117, 118). Ancak çalışmalarda ESR düzeyi veya CRP düzeyi AH ya da VD için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Burada spot ölçüm yapılması ve hangi zamandaki inflamatuvar aktivitenin demansa gidişte etkili olacağını bilinmemesi bu sonuçlara sebep olabilir. İnterlökinler ve sitokin düzeyleri ile ilgili daha ileri inceleme bu çalışmada yer almamıştır. CRP düzeyi ile kognitif kapasitenin ilişkisi tam olarak gösterilememiştir (6, 7). Hafif kognitif bozukluk dönemindeki CRP veya ESR artışları belki kognitif yıkım sürecini gösterebilir ancak nonspesifik tetkikler olduğundan tarama ve takip amaçlı kognitif kapasite açısından kullanımı uygun değildir. İnflamatuvar etkiden yola çıkılarak NSAİD kullanımının AH'ndan koruyucu olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (119) Retrospektif analizlerde koruyucu olduğu bir çok çalışmada gösterilmesine rağmen prospektif analizlerde yetersizdir ve süre ve dozun ne olması gerektiği belli değildir (120, 121). Bizim çalışmamızda da tekli NSAİD

kullananlarda istatistiksel anlamlı olmasa da bir koruyuculuk vardır ve hatta ikili NSAİD kullanan yaşlılarda istatistiksel anlamlı olarak AH'nın daha az görülmesi NSAİD'lerin AH'nda koruyucu olduğunu destekleyen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda da doz ve süre standart değildir ve hasta ifadelerine dayanmaktadır. Bu konuda sabit doz ve süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. NSAİD kullanımı ve VD arasında ilişki gösterilememesi de AH'nda ayrı bir inflamatuvar süreç olduğunu desteklemektedir (121).

AH patofizyolojisinde oksidatif hasar önemli yer tutar. Vitamin E ve C, selenyum gibi antioksidanların koruyucu veya tedavi edici olabileceği şeklinde çalışmalar vardır (134, 139). Serum E vitamin düzeyleri ile bellek kusurlarının ilişkilendirildiği çalışmalar vardır (134, 135, 137). Bu çalışmada da multivitamin kullananlarda ve E-vitamini kullananlarda AH daha azdır. Literatürdeki çalışmada 2000 IU vitamin-E kullanılmasına rağmen bu çalışmada E vitamini kullanımı 20-200 IU'dür ve multivitamin içerikleri açısından öyküye dayalı bir bilgi olduğu için standardizasyon yoktur. Yine de bu çalışmayla multivitamin kullanımının AH açısından tekli ve çok değişkenli analizlerde koruyucu olabileceği gösterilmiştir ve prospektif standart doz ve süreli çalışmalar yapılmasının gerekliliğini göstermiştir.

Alzheimer hastalarında ve VD hastalarında günlük yaşam aktiviteleri, EGYA belirgin olarak etkilenmektedir. Çalışmadaki Alzheimer hastalarının ağırlıklı olarak erken ve orta evre olması sebebi ile bu göstergeler belirgin etkilenmemiş gözükmesine rağmen sonuçların istatistiksel anlamlı çıkması AH'nın önlenmesinin ve risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasının gerekliliğini bir kez daha göstermiştir. Unutkanlık şikayeti tek başına tanı için yardımcı değildir. Çalışmamızda da olduğu gibi Alzheimer hastalarının dahi sadece 1/3'ünün ilk başvuru şikayeti unutkanlıktır. Unutkanlığın yaşlılığın doğal bir sonucu olduğu ve hastalık olmadığı yanılığsı hastalarda, yakınlarında ve hatta sağlık personelinde sıktır. Bu nedenle başvuru şikayeti ne olursa olsun yaşlı hastalar kendileri şikayet etmeseler dahi unutkanlık varlığı, artışı, günlük yaşam olaylarına etkisi açısından detaylı kognitif değerlendirmeden

geçirilmeli ve kognitif yetersizlik şüphesi olan hastalarda ileri testler yapılmalıdır. Burada dahiliye hekimlerine risk faktörlerinin bir çoğu sebebi ile yaşlı hasta sık gördükleri için önemli görevler düşmekte ve yaşlı ve AH konusunda daha aktif görev almaları gerekmektedir..

Sonuç olarak çalışmada AH için yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kalp yetmezliği, anemi, depresyon risk faktörü; ikili NSAİD kullanımı ve multivitamin kullanımı koruyucu faktör olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet, yaş, multivitamin kullanımı ve depresyon tek başına bağımsız etkiledikleri gösterilen faktörlerdir. Lipidler, homosistein, sigara, alkol, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler faktörler risk faktörleri olarak saptanmamıştır. VD hastaları içinde LDL kolesterol, sigara, alkol, depresyon ve HDL kolesterol düşüklüğü risk faktörleri olarak saptanmıştır. Tüm Türkiye'yi yansıtmamakla birlikte 2 sene süreli ve yaklaşık 2000 hastayı içeren bu çalışma ülkemiz yaşlılarında Alzheimer ve VD risk faktörlerini saptamaya yönelik ilk çalışmadır. Daha fazla sayıda prospektif ve ko-hort planlamalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Alzheimer hastalığının ülkemizde ki sıklığı ve prevalansı ortaya çıkarılmalı, tanısı için hangi risk faktörlerinin bizim hastalarımızda daha fazla olduğu belirlenmeli ve rutin pratikte bu risk faktörleri olan hastaların Alzheimer açısından kognitif kapasiteleri daha detaylı incelenmelidir.
- Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları AD Geriatri Ünitesi polikliniklerine 2 yıllık bir süreçte başvuran yaşlılarda Alzheimer hastalığı ve vasküler demans yaş, cinsiyet, aile öyküsü, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, DM, tiroid hastalıkları, KAH, sigara ve alkol öyküsü, NSAİD öyküsü, vitamin kullanım öyküsü, anemi varlığı, CRP yüksekliği, sedim yüksekliği, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, lipoprotein-a, Apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, ferritin yüksekliği, demir düzeyi, homosistein düzeyi, serebrovasküler hastalık öyküsü, kalp yetmezliği, depresyon varlığı, mininutrisyonel değerlendirme puanı, çinko düzeyi gibi 34 risk faktörü değerlendirilmiştir.
- Alzheimer hastalığı için en önemli risklerden biride yaşlıların kendilerine yönelik sağlık hizmetlerinden haberdar olmamasıdır. Basın yayın ve hekim yönlendirmeleri sonuçları bu konudaki eksiklikleri göstermektedir.
- Alzheimer hastalığı için yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, kalp yetmezliği, anemi, depresyon risk faktörü; ikili NSAİD kullanımı ve multivitamin kullanımı koruyucu faktör olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet, yaş, multivitamin kullanımı ve depresyon gibi faktörler bağımsız risk faktörleridir.

- Lipidler, homosistein, sigara, alkol, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler ve vasküler demans risk faktörleri Alzheimer için risk faktörü olarak olarak saptanmamıştır.
- Vasküler demans hastaları içinde LDL kolesterol, sigara, alkol, depresyon ve HDL kolesterol düşüklüğü risk faktörleri olarak saptanmıştır.
- Tüm Türkiye'yi yansıtmamakla birlikte 2 yıl süreli ve yaklaşık 2000 hastayı içeren bu çalışma ülkemiz yaşlılarında yönelik Alzheimer ve vasküler demans risk faktörlerini saptamaya yönelik ilk çalışmadır.
- Kognitif kapasiteyi azaltan hastalıkların Alzheimer başta olmak üzere risk faktörlerinin ülkemiz yaşlıları içinde ortaya çıkarılması için daha fazla sayıda prospektif ve ko-hort planlamalı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- İç Hastalıkları hekimleri ve Geriatri bilim dalları Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi hastaların erken teşhisinde ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasında daha aktif rol oynamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1-Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 18(12):1121-1134.
- 2-Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am* 2004; 39(3):545-559.
- 3-Boustania M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care. *Ann Int Med* 2003; 138(11): 927-937.
- 4-Perkins P, Annegers JF, Doody RS, et al. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of retirees. *Neurology* 1997; 49: 44-50.
- 5- Small G.W. Dementia. *Geriatric Review Syllabus. A core curriculum in geriatric medicine.* 5th edition. American Geriatrics Society, Blackwell Publishing, 2002, 117-125.
- 6-Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
- 7- Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Çeviri editörü İ Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık, İstanbul, 2001.
- 8-Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Review of dementia. *Mt Sinai J Med* 2003; 70(1): 45-53.
- 9-Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve tedavisinde yenilikler. *Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri* 2002; 9(3): 128-136.
- 10- Bilgiç B. Erken evre Alzheimer ve hafif kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ile birbirlerinden ayrımı. İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi, 2002.
- 11-Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2003; 349(11):1056-1063.

- 12-Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgem Z Psychiatr Psychgerich Med* 1907; 64:146-148.
- 13-Lee HG, Casadesus G, Zhu X, et al. Perspectives on the amyloid beta cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2004; 6(2): 137-145.
- 14-Clare L. Awareness in early stage Alzheimer's disease, a review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol* 2004; 43(2): 177-196.
- 15-Skoog I, Nilson L, Palbertz B, et al. A population based study of dementia in 85 years olds. *NEJM* 1993; 328:153-158.
- 16-GJ Kennedy. *Dementia. Geriatric medicine an evidence based approach.* Cassel KC. New York Springer, 2003; 1079-1095.
- 17-Alva G, Potkin SG. Alzheimer disease and other dementias. *Clin Ger Med* 2003; 19(4): 763-776.
- 18-Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias; an update meta analysis. *Arch Int Med* 2003; 163(18): 2219-2229.
- 19-Knopman DS, KnappDJ, Gracon SI, et al. Practice parameter:Diagnosis of dementia. Report of the Quality Standarts subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
- 20-Matthews B, Siemers ER, Mozley PD. Imaging based measures of disease progression in clinical trials of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psych* 2003;.11(2): 146-159.
- 21-Berg L, McKeel DW, Miller JP, et al. Clinicopathological studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:326-335.
- 22-Kalaria RN, Ogeng JA, Sayı JG, et al. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east africans. *Brain Res Bulletin* 1997; 44(5):573-577.
- 23-Marquia BS, Moore M, Diane B, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002;59:601-606.

- 24-Elwan O, Madkour O, Elwan F, et al. Brain aging in normal Egyptians: cognition, education, personality, genetic and immunological study. *J Neurol Sciences* 2003; 211: 15-22.
- 25-Dawson DV, Welsh KA, Siegler IC. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14(1): 11-19.
- 26-Arnoğul S. Alzheimer tip demansta risk faktörleri. 5. Ulusal İç hastalıkları Kongresi kitabı 2003; 102-105.
- 27-Baysal Aİ. Alzheimer hastalığı klinik bulgular. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 181):1-6
- 28-Hebert LE, Scherr PA, Beckentt LA, et al. Age specific incidence of Alzheimer disease in a community population. *JAMA* 1995;273: 1354-1359.
- 29-Johanson B, Zarit S, Forsell Y, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 359-366.
- 30-Ramarson H, Hemler C, Barberger P, et al. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among aged 75 years and over. *Rev Neurol* 2003; 159(2):405-411.
- 31-Bowirrat A. Genetic and enviromental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli arabs. *J Mol Neuroscience* 2002; 19: 239-245.
- 32-Fujishima M. Incidence and risk factors of dementia in a defined japanese population. The Hisayama study. *Ann NY Acad Sci* 2002; 997:1-8.
- 33-Moceri V. Early risk factors and development of Alzheimers disease. *Neurology* 2000; 54: 415-420.
- 34-Scinto FM. Early diagnosis of Alzheimer's disease. Humana press, New Jersey, 2000.
- 35-Hendrie EC. Epidemiology of Alzheimers disease. *Geriatrics* 1997; 52(2): 4-8.
- 36-Van Dujin CM. Risk factors for Alzheimer's disease. Overview of EURODEM. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 4-11.

- 37-Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. Martin Dunits Ltd, 1999.
- 38-Heyman A, Fillenbaum G, Nazh F, et al. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease: The CERAD experience. *Neurology* 1997; 49(3):1-15.
- 39-Koçer B. Alzheimer hastalığında genetik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 181):32-38.
- 40-Pastor P, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6(2):125-133.
- 41-Farrer LA. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta analysis. *JAMA* 1997; 278:1349-1356.
- 42-Hass C. Presenile because of presenilin:the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology* 1996; 9: 954-959.
- 43- Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology* 1998;51(suppl 1):S45-52.
- 44-Kivipelto M. Apolipoprotein epsilon 4 allele, elevated midlife systolic pressure are independent risk factors for late life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;16:131-136.
- 45-Alzheimer's disease: mechanisms and development of therapeutic strategies. *Geriatrics and Gerontology International* 2003;3:175-178.
- 46-Liddle MB, Lovestone S, Owen JM: Genetic risk of Alzheimer disease. *British J Psychiatry* 2001;178:7-11.
- 47-Kurt GS. Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003;1(1):38-44.
- 48-Ravaglia G. Education, occupation and prevalence of dementia. Finding from the Concelice study. *Dement geriatr Cogn Disorderd* 2002;14:90-100.
- 49-Kivipelto M. Midlife risk factors and late life mild cognitive impairment. A population based study. *Neurology* 2001; 56:1683-1689.

- 50-Hall KS. Low education and childhood rural residence; risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2000;54: 95-99.
- 51-Guo Z. Head injury and the risk of AD in Mirage study. *Neurology* 2000;54:16-23.
- 52-Poirier J, Minich A, Davignon J. Apolipoprotein E synaptic plasticity and Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1996; 27: 663-670.
- 53-Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during midadult life. *Metabolism* 2003; 52: 279-281.
- 54-Slooter AJC, Tang M, van Duijn CM. Apolipoprotein E and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1997; 277: 818-821.
- 55-Stern Y, Brandt J, Albert M. The absence of apolipoprotein E 4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 615-620.
- 56-Siest G, bertrandt P, hernert B, et al. Apolipoprotein E polymorphism and concentration in chronic diseases and drug responses. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(9): 841-852.
- 57-Luchsinger J. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic co-hort. 2001; 154: 635-641.
- 58-Yamada M. Prevalance and risks of dementia in the japanese population. REFR adult heath study. *JAGS* 1999; 47: 189-195.
- 59-Launer LJ. Rates and risk for dementia and Alzheimer disease. Results from EURODEM pooled analysis. *Neurology* 1999; 52: 78-84.
- 60-Black SE, Patterson C, Feightner J. Preventing dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(suppl 1): S56-S66.
- 61-Munoz DG. Is exposure to aluminium a risk factor for the development of Alzheimer disease? *Arch Neurol* 1998; 55(5): 737-739.
- 62-Flaten T. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease with emphasis on drinking water. *Brain Res* 2001; 55; 187-195.

- 63-Perry G, Cash AD, Srinivas R, et al. Metals and oxidative homeostasis in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2002; 56: 293-299.
- 64-Deibel MA, Ehmann WSD, Markesbery WR, et al. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain lesions in Alzheimer's disease; possible relation to oxidative stress. *J Neurol Science* 1996; 143: 137-142.
- 65-Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WSD, et al. Imbalance of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998; 19: 339-346.
- 66-Bulut S. Alzheimer hastalığında oxidative stress. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(1): 54-62.
- 67-Noonon CW. Occupational exposure to magnetic fields in case referent studies to neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environment Health* 2002; 28: 42-48.
- 68-Yamada M. Association between mid life risk factors and dementia. *JAGS* 2003; 51: 410-414.
- 69-Speck CE, Kukull WA, Brenner DA, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. 1995; 6(4): 366-369.
- 70-Wetherell JE. History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer's disease in a twin sample. *Alzheimer Dis Assoc Disorder* 1999; 13: 47-52.
- 71-Green RC. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease. The mirage study. *Arch Neurol* 2003; 60: 753-760.
- 72-Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002; 59(8): 1257-1258.
- 73-Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation between plasma lipids to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 705-714.
- 74-Wolozin B. Cholesterol and Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(4): 525-529.

- 75-Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disorder* 2002; 16(83): 131-138.
- 76-Tan ZS. Plasma cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease : The Framingham study. *Arch Int Med* 2003;163: 1053-1057.
- 77-Michikawa M. Cholesterol paradox is a high total or low HDL cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease. *J Neurosci Res* 2003; 72: 141-146.
- 78-Scott HD, Lake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003160.
- 79-Austen B. Relation between cholesterol levels, statins and Alzheimer's disease in the human population. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 377-382.
- 80-Roekwood K, Kirkland S, Macnigh C, et al. Use of lipid lowering drugs, indication bias and the risk of dementia in community dwelling elderly. *Arch Neurol* 2002; 59(2): 223-227.
- 81-Blauw GJ, Shepherd J, Murphy MB, et al. Prosper study group. *Lancet* 2001; 357(9289): 881-886.
- 82-Paris D, Townsend KP, Humprey J, et al. Statins inhibit A beta neurotoxicity in vitro and A beta induced vasoconstriction and inflammation in rat. *Atherosclerosis* 2002; 161(2): 293-299.
- 83-Rockwood K, Darvesh S. The risk of dementia in relation to statins and other lipid lowering agents. *Neurol Res* 2003; 25(6): 601-604.
- 84-Giovanni Z, Alessandro BL, Rosanna ZC, et al. Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer disease. *BMC Geriatrics* 2001; 1: 1-5.
- 85- Bassett CN, Montie TJ. Lipoprotein and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. 2003; 7(1): 24-29.
- 86-Sparks DL, Connor DJ, Browne MN, et al. Should the guidelines for monitoring cholesterol levels in elderly be re-evaluated? *Humana Pres* 2002; 19(1): 209-212.

- 87-Mooser V. Lipoprotein a in Alzheimer atherosclerosis. *Rev Med Suisse Romande* 2000; 120(11): 903-906.
- 88-Solfrizzi V, Panza F, Colacico AM, et al. Lipoprotein a and apolipoprotein E genotype and risk of Alzheimers disease. *JNNP* 2002; 72: 732-736.
- 89-Suryadevara V, Storey SG, Aranow SG. Association of abnormal serum lipids in the elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia; atherosclerotic vascular disease without dementia; and dementia without atherosclerotic vascular disease and no dementia or atherosclerotic vascular disease. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2003; 58(9): 859-861.
- 90-Pansari K, Gupta A, Thomas P. Alzheimer's disease and vascular factors. Facts and theories. *Int J Clin Psychiatry* 2002; 56(3): 197-203.
- 91-Launer L. Demonstrating the case that Alzheimer disease is a vascular disease; epidemiologic evidence. *Aging Res Rev* 2002; 1: 61-67.
- 92-Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The NUN study. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 813-817.
- 93-Crawford JG. Alzheimers disease; risk factors related to cerebral blood flow. *Med Hypoth* 1996; 46: 367-377.
- 94-Gale CR, Martyn CN, Cooper C, et al. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ* 1996; 312: 608-611.
- 95-Lanuner LJ, Ross GW, Petrovich J, et al. Midlife blood pressure and dementia. Honolulu aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21: 49-55.
- 96-Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques , neurofibrillary tangles and brain weight at death. The HAAS. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 57-62.

- 97-Morris MC, Scherr PA, Hebert LA, et al. The cross sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older people. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 2000; 55: 130-136.
- 98-Skoog I, Anderson LA, Landahl S, et al. A population based study on blood pressure and brain atrophy. *Hypertension* 1998; 32: 404-409.
- 99-Kilander L, Nyman Hi Boberg M. Hypertension is related to cognitive impairment. *Hypertension* 1998; 31: 780-786.
- 100-Skoog I, Lernfoldt B, Landahl S, et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-1145.
- 101-Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia randomized double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
- 102-SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- 103-Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimers disease. CERAD. *Neurology* 1993; 43: 2457-2465.
- 104-Fujishima M, Tcushihashi T. Hypertension and dementia. *Clin Exp Hypertension* 1999; 21: 927-935.
- 105-Lindsay J. Risk factors for Alzheimer's disease. A prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-453.
- 106-Wu C. Relationship between blood pressure and Alzheimer disease in Linxian County, China. *Life Sci* 2003; 72: 1125-1133.
- 107-Gonzalaz M, Marcos A, Klaus P. Nutrition and cognitive impairment in elderly. *British J Nutrition* 2001; 86: 313-321.

- 108-Richard F, Fromentin D, Ricolfi F, et al. The angiotensin I converting enzyme susceptibility factor for dementia. *Neurology* 2001; 56: 1593-1595.
- 109-Snowdan DA; Tullay CL, Smith CD, et al. Serum folate and severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease, findings from the NUN study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 993-998.
- 110-Seshadri S. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer disease. *NEJM* 2002; 346: 476-483.
- 111-Hogervorst E. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors and cerebral white matter changes in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 787-793.
- 112-Bertsch T, Orell K, Sabine M, et al. Homocysteine in cerebrovascular disease; an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(8): 721-724.
- 113-Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *NEJM* 1998; 338: 1042-1050.
- 114- Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: role of B 12 and folate. *British med Bulletin* 1999; 55: 669-682.
- 115-Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B 12 deficiency in dementia and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 226-233.
- 116-Fiebich BL, Hull M, Lieb K, et al. Potential link between IL-6 and arachidonic acid metabolism in Alzheimer's disease. *J Neural transm suppl* 1998; 54: 268-278.
- 117-Breitner JC, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimers disease? *N Eng J Med* 2001; Nov22;345(21): 1515-1521.
- 118-İrkeç C. Alzheimer hastalığında immün sistem değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 181): 44-49.

- 119-Prasad K. Risk factors for Alzheimer disease. Role of multiple antioxidants, NSAIDs and cholinergic agents alone or in combination in prevntion and treatment. *J Am Card Coll* 2002; 21: 506-522.
- 120-Schmidt R. Early inflammation and dementia. 25 year follow up of the Honolulu asia aging study. *Ann Neurol* 2002;52: 168-174.
- 121-Lee RK, Wortman RJ. Regulation of APP synthesis and secretion by neuroimmunophilin and cyclooxygenase inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 261-268.
- 122-Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease, a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23(4): 159-169.
- 123-Stewart WF, Kawas C, Corrada M, et al. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632.
- 124-Koch HJ, Szecey A. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Nuerology* 2000; 1. 1067-1068.
- 125-Geerlings MJ. Endogenous estrodiol and the risk of dementia in women and men. The Rotterdam study. *Ann Neurol* 2003; 53: 607-615.
- 126-Zandi P. Hormone replacement therapy and incidence of AD in older women. *JAMA* 2002; 288: 2123—2129.
- 127-Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. effect of estrogen during menopause on risk and Ege of onset of AD. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
- 128-Tokçaer AB. Alzheimer hastalığında hormonlar ve menopoz. *Türkiye klinikleri nöroloji Dergisi* 2003;1(1): 49-54.
- 129-Owens CT. Estrogen replacement therapy for AD in postmenopasusal women. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7): 1273-1276.

- 130-Baldereschi M, Carlo AD, Lepore V, et al. Estrogen replacement therapy and AD in the Italian Longitudinal study on Aging. *Neurology* 1998; 50: 996-1002.
- 131-Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of ERT and the risk of developing AD. The Baltimore longitudinal study. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
- 132-Marder K, Sano M. Estrogen to treat Alzheimer's disease: too little, too late? *Neurology* 2000; 54: 2035-2037.
- 133-Pyles P. The association of herpes simplex virus and Alzheimer's disease. *Herpes* 2001; 8: 64-68.
- 134-Black SE, Patterson C, Feighter J. Preventing dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: supply1: 56-66.
- 135-Johnson KA. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Ger Med* 2002; 109: 1035-1044.
- 136-Engelheart MJ, Geerlings ME, Ruitenburg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of AD. *JAMA* 2002; 287(24): 3233-3230.
- 137-Sano M, Ernesto C, Ronald MS, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both AS treatment for Alzheimer's disease. *NEJM* 1997; 336: 1216-1222.
- 138-Prasad k, Howland AR, Cole WC, et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of AD. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(1): 2-13.
- 139-Birks T, Evans G, Orrel M. Vitamin E for AD. *The Cochrane Library* 2003;1:1-3
- 140-Le Bars P, Katz M, Berman N, et al. A placebo controlled double blind randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278(16): 22-28.
- 141-Adair C, Knoefel EJ, Morgan N. Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer disease. *Neurology* 2001; 57: 1515-1517.
- 142-Perkins AJ. Association of antioxidants with memory in a multithnic elderly sample using the third national health and nutrition examination survey. *J Epidemiol* 1999; 150: 37-44.

- 143-Luchsinger JA. Antioxidant vitamin intake and risk of AD. *Arch Neurol* 2003; 60:203-208.
- 144-Nordberg A, Lindahl A, Lee M, et al. Chronic nicotine treatment reduces beta amyloidosis in the brain of a mouse model of AD. *J Neurochem* 2002; 81(3): 655-658.
- 145-Ruitenberg A, Swieten JC, Witterman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: The Rotterdam study. *Lancet* 2002; 359(9303):281-286.
- 146-Barba R, Martinez S, Rodriguez S, et al. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31: 1494-1501.
- 147-Barba R, Castro D, Mar MM, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovascular Dis* 2001; 11: 216-224.
- 148-Barba R, Mar MM, Cemillan C, et al. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1993-1998.
- 149-Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 661-666.
- 150-Hassing LB. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia but not for AD population based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 239-248.
- 151-MacKnight A. Diabetes Mellitus and the risk of dementia, AD and vascular cognitive impairment in the Canadian study of health and aging. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2002; 14: 77-83.
- 152-Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population based co-hort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:301-308.
- 153-Ott A, Stolk RP, Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurology* 1999; 13: 159-165.
- 154-Messier C, Gagnon M. Glucose regulation and cognitive function. Relation to Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Behav Brain Res* 1996; 75: 1-11.

- 155-Sasaki N, Fakatsu R, Tsuziku R. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998; 153: 1149-1155.
- 156-Dickson DW, Sinicropi S, Yen SA, et al. Glycation and microglial reaction in lesions of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 733-743.
- 157-Gregg EW, Yaffe K, Cauley K, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline in elderly women? *Arch Int Med* 2000; 160: 174-180.
- 158-Stewart R, Liolitsa D. Type II diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetes Med* 1999; 16: 93-112.
- 159-Bruce DG, Harrington N, Davis WA, et al. Dementia and its associations in type II diabetes mellitus: The Fremantle study. *Diabetes Res Clin Practice* 2001; 53: 165-172.
- 160-Mickel SF, Broste SK, Hiner BC, et al. Lack of overlap in genetic risk for Alzheimer disease and Parkinson disease. *Neurology* 1997; 48(4):942-949.
- 161-Ewins DL, Rossor MN, Butler j, et al. Association between autoimmune thyroid disease and AD. *Clin Endocrinol* 1991; 35(1): 93-96.
- 162-Yoshimasu F, Kokmen E, Beard CM, et al. The association between AD and thyroid disease in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1991; 41(11): 1745-1747.
- 163-Kalminj S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of dementias. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2000; 53(8): 733-737.
- 164- Hemler C. Marital status and the risk of Alzheimer disease. A French population based co-hort study. *Neurology* 1999; 53: 1953-1958.
- 165- Bertram L. Paternal age as a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. *Neurogenetics* 1998; 1: 277-280.
- 166-Ptok U. Fertility and number of children in patients with Alzheimer disease. *Arch Women Mental Health* 2002; 5: 83-86.

- 167-Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189-198.
- 168-Stahelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *Int. Psychogeriatr* 1997; 9: 123-130.
- 169-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, APA. 1994.
- 170-McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944