

Geriatrik Psikiatri’de Alzheimer Hastalığı ve Önleme Stratejileri

Prof. Dr. Bilgen Taneli

Uludağ Üniversitesi¹

Prof. Dr. Bilgen Taneli, Emekli Profesör, Uludağ Üniversitesi, Bursa. Türkiye Psikiyatri Ana Bilim Dalı kurucu başkanı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1962 yılında tıp eğitimini tamamlayıp, Psikiyatri uzmanlık eğitimine başladı. Uzmanlığını, 1966 yılında gittiği Almanya Würzburg Üniversitesinde tamamladı. 1968-1976 yılları arasında Göttingen Üniversitesinde ve Max Planck Enstitüsünde çalıştı. Almanya’da on yıl kaldı 1976 yılında Türkiye’ye dönerek Bursa’da Uludağ Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalını kurdu. Türk Psikiyatri Derneği, Türk Biyolojik Psikiyatri Derneği, Türkiye Alzheimer Derneği ve Alzheimer Vakfı ve Alzheimer Derneği Bursa Şubesi kurucularındandır. Halen Türk Biyolojik Psikiyatri Derneği ve Haziran 2017’de kurmuş olduğu “Sağlıklı Yaşlanma ve Alzheimeri Önleme Derneği” Bursa Şubesi Yönetim Kurulu Başkanı’dır. 2014-2017 yılları arasında İstanbul Ticaret Üniversitesi Bursa Şubesinde Davranış Bilimleri Yüksek Lisans dersleri vermektedir. 2002 yılından bu yana Emekli Öğretim Üyesi olarak özel muayenehanesinde çalışmaktadır. İletişim: bilgentaneli@gmail.com

ÖNSÖZ

Gerontolojik yönden; Psikoloji ve Tıp Bilimleri alanlarında yaklaşık yüzyıldır bilimsel yaklaşım ile gözlemler, incelemeler, klinik ve laboratuvar araştırmaları yapılmaktadır.

Geriatrik dönemin en önemli alanlarından biri Geriatrik psikiyatridir. Geriatrik psikiyatrinin ise en önemli alanlarının başında Alzheimer hastalığı gelmektedir. Her ne kadar Alois Alzheimer tarafından, Alzheimer hastalığının anatomopatolojik bulguları olarak Amiloid Plaklar ve ve Nörofibriler Yumaklar gösterildi ise de, yüzyılı aşkın bir süredir bu hastalığın nedeninin sırrı çözülememiştir ve tedavisi de henüz yoktur. Sırrı hala çözülememiş olan bu hastalığın uzun yıllar içinde, prelinik ve klinik dönemdeki ilerleyişini izleyebilmek için son yıllarda geliştirilen biyolojik göstergeler ve görüntüleme yöntemleri bize ümit vermektedir.

Daha prelinik dönemde iken ilerleyişini durduracak ilaçları geliştirmenin yolları aranmaktadır.”Hastalığın Gidişatını Değiştiren Tedaviler” (Disease Modifying Treatments) yöntemi ile nöron kaybının ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ya da önlenmesi mümkün olacak gibi görünmektedir. (Budson &Solomon, 2012; Craig-Shapiro vd.,2010).

Epigenetik ve diğer risk faktörlerinin önlemlerini alarak Alzheimer Hastalığını önlemenin, ya da geciktirmenin mümkün olabileceği son yıllardaki bilimsel araştırmalar ile gösterilmiştir.

Not: Bu makale Bursa Tabip Odası’nın Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonunca hazırlanan kitap için, 2017 yılında Nobel Yayınevinde basılan “Gerontoloji” kitabının (Ed. İsmail Tufan ve Mithat Durak) 12. Bölümü olan “GeroPsikiyatri” bölümünün kısmen değiştirilmesi ile hazırlanmıştır.

¹ Emekli Öğretim Üyesi

Yazının İçeriği

1. Bilgen Taneli hakkında
2. nsz
3. Bölüm ile ilgili not
4. Geriatrik Psikiyatrinin Tanımı ve Tarihçesi
5. Demanslar ve Alzheimer Hastalığı
 - a. Demans Nedir?
 - b. Alzheimer Hastalığı (AH)
 - i. Alzheimer Hastalığının Klinik Belirtileri
 1. Davranış ve Psikiyatrik Bozukluklar
 2. Günlük Yşam Aktiviteleri (GYA)
 - a. Erken Evrede, Enstrümental GYA
 - b. Geç Evrede, Temel GYA
 - ii. Alzheimer Hastalığının tarihçesi ve Gelişmesi
 - iii. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi
 - iv. Alzheimer Hastalığının Prevalansı ve İnsidansı
 - v. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri
 1. Değiştirilmez Risk Faktörleri ve ve Genetik
 - a. Aile Anamnezi ve Genetik zellikler
 - i. Yaş
 - ii. Ailevi Alzheimer Hastalığı
 2. Sporadik Alzheimer Hastalığı ve Epigenetik Risk Faktörleri
 3. Değiştirilebilir Risk Faktörleri
 - a. Sigara İçmek
 - b. Yüksek Tansiyon
 - c. Diyabet
 - d. Yüksek Kolesterol
 - e. Obezite ve Fiziksel Aktivite
 - f. Homosistein
 - g. Alkol
 - h. Düşük Eğitim Düzeyi
 - i. Depresyon
 - j. Kafa Travması
 - vi. Alzheimer Hastalığının Tanı Kriterleri
 1. Preklinik Alzheimer Hastalığı
 2. Hafif Kognitif (Bilişsel) Bozukluk
 3. Alzheimer Hastalığına Bağlı HKB
 4. Alzheimer Hastalığı Demansı
 - a. Hafif Derecede Alzheimer Hastalığı (1.Evre)
 - b. Orta Derecede Alzheimer Hastalığı (2. evre)
 - c. İleri Evre Ağır Alzheimer Hastalığı (3. Evre)
 - vii. Alzheimer Hastalığına Tanı Koymada Kullanılan Ynetemler
 1. Alzheimer Hastalığında Ayırcı Tanı için Laboratuvar Tetkikleri
 2. Sık Kullanılan Nöropsikolojik Testler
 - viii. Alzheimer Hastalığında Diğer Demanslardan Ayrılması
 1. Vaskuler Demans
 2. Frontotemporal Demans
 3. Lewy Cisimcikli Demans
 - ix. Alzheimer Hastasında Multidisipliner Yaklaşım
 - x. Alzheimer Hastalığında İlaç Tedavisi
 - xi. Alzheimer Hastalığını nleme Stretejileri
6. Kaynakça

Gerartik Psikiyatrinin Tanımı ve Tarihçesi

Gerontoloji, yunanca geron=yaşlı ve logos=bilim sözcüklerinden türetilmiş olup “Yaşlı ya da Yaşlanma Bilimi” anlamına gelir. Gerontoloji, yaşlanmanın biyolojik, psikolojik, sosyal gelişimini, tarihsel ve kültürel boyutlarını inceleyen/araştıran görece genç bir bilim dalıdır. Almanca konuşulan ülkelerde ilk olarak 1933 yılında, 20. Yüzyılın önde gelen psikologlarından Charlotte Malachowski Bühler, “Der menschliche Lebenslauf als psychologisches Problem” başlığı ile çok geniş bir araştırma yayımladı. Bu araştırmada 200 bilim adamı, tekniker, sanatkar ve politikacının hayat hikayeleri analiz edilmiş ve Viyana’da ki yaşlılar evinde yaşayanların anamnezleri değerlendirilmiştir (Bühler, 1933).

Almanya’da 1938 yılında, fizyolog Emil Abderhalden ile hekim Max Bürger tarafından, “Zeitschrift für Altersforschung” adı altında ilk “Yaşlı Araştırmaları Dergisi” yayınlanmaya başlamıştır. Aynı zamanda Max Bürger, Leipzig’de “Deutsche Gesellschaft für Altersforschung” adı ile “Alman Yaşlı Araştırmaları Derneğini” kurmuştur. Bir yıl sonra derneğin adı “Deutsche Gesellschaft für Alternsforschung” (Alman Yaşlanma Araştırmaları Derneği) olarak değiştirilmiştir. Böylece bu dernek, geriatrlar tarafından oluşturulan, yaşlılık araştırmalarında, tıp oryantasyonlu ilk gerontolojik dernek olmuştur. Bugün, 1991’den bu yana Almanya’da Max Bürger’in kurduğu derneğin devamı sayılabilecek olan, “Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie” (DGGG; Alman Gerontoloji ve Geriatri Derneği) adlı bir dernek aktif olarak faaliyetlerini sürdürmektedir.

Geriatri sözünü ilk olarak, bir hekim olan Ignatz Leo Nascher, 1914 yılında yayımladığı kitapta kullanmıştır (Geriatrics: The disease of old age and their treatment).

Geriatri, ileri yaşlarda görülen birçok hastalığı içerir (Multimorbidite); bu nedenle de birçok tıp dalını kapsayan, disiplinler arası (interdisipliner) özelliğe sahiptir. Örneğin; Halk Sağlığı, Aile Hekimliği, İç Hastalıkları, Nöroloji ya da Psikiyatri Uzmanlıklarından sonra, üst uzmanlık dalı olarak, “Geriatri” alanında özelleşilebilmektedir.

“Geriatric, yaşlanan insanların bedensel ve ruhsal hastalıklarının tanı ve tedavileri ile ilgili bir tıp dalı” olarak tanımlanmaktadır. Örneğın, psikiyatri ile ilgili olarak, “Gerontopsikiyatri”, “Geropsikiyatri” ya da “Geriatric Psikiyatri” terimleri kullanılmaktadır. Ayrıca, ileri yaşlarda gelişen tüm hastalıklar/problemler (iç hastalıkları, nöroloji, ortopedi ve diğeri hastalıklarla psikolojik ve sosyal problemler) Geriatric bilim dalının kapsamına girer.

Her ne kadar Gerontoloji, yaşlanmanın daha çok psiko-sosyal yönü ile, Geriatric ise, bir bütün olarak biyo-psiko-sosyal yönü ile ilgileniyor olsa da tanımlamalardan da anlaşıldığı gibi birçok yönden birbiri ile örtüşmektedir. Bu nedenle, Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsünün (National Institute on Aging; NIA), yaşlılarda sağık ve hastalıkları araştırmak amacı ile kurulmuş olan, Geriatric ve Klinik Gerontoloji Bölümü bulunmaktadır. (Division of Geriatrics and Clinical Gerontology; NIA). Örneğın, ileri yaşların giderek artan bir hastalığı olan Alzheimer Hastalığı, biyo-psiko-sosyal yönü ile gerek hastanın ve gerekse toplumun çok yönlü büyük bir sorunu olarak, hem geriatricinin hem de gerontolojinin ortak ilgi alanı içine girmektedir.

Demanslar ve Alzheimer Hastalığı

Demans Nedir?

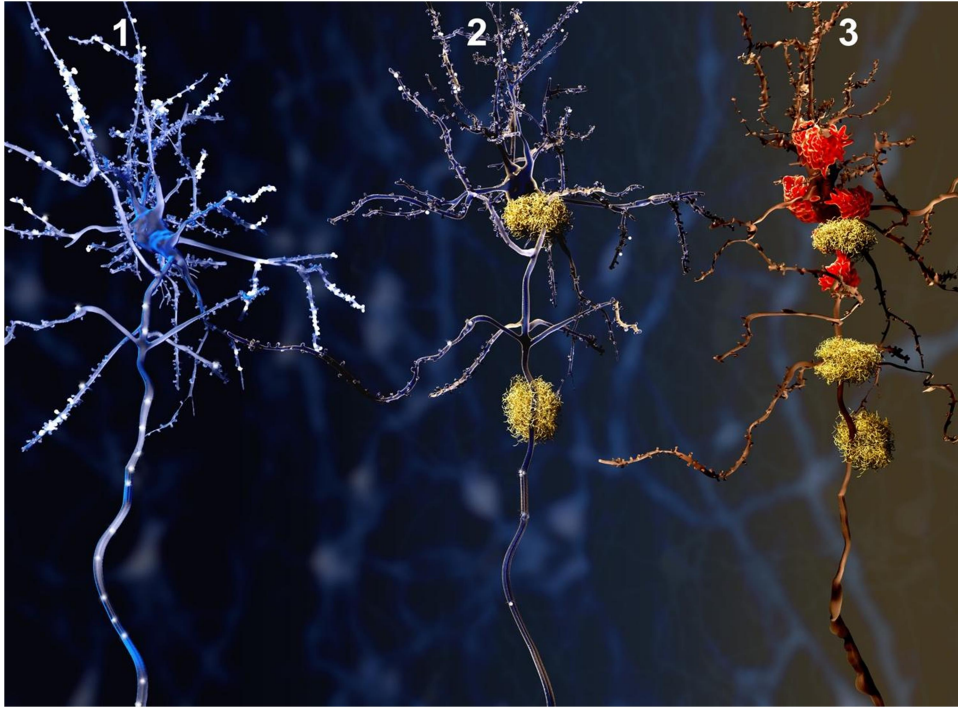
Kısaca tanımlayacak olursak demans, kognitif (bilişsel) yetiler, yargılama, muhakeme (akıl yürütme) ve iç görü kaybı ile karakterize, genel olarak yaşlı nüfusun hastalığı olan ve çok farklı nedenler ile ortaya çıkabilen bir sendromdur.

Kognitif (bilişsel) fonksiyonlar dendiğinde, geniş anlamda; dikkat, algı, hafıza, öğrenme ve düşünme becerileridir.

Alzheimer Hastalığı (AH)

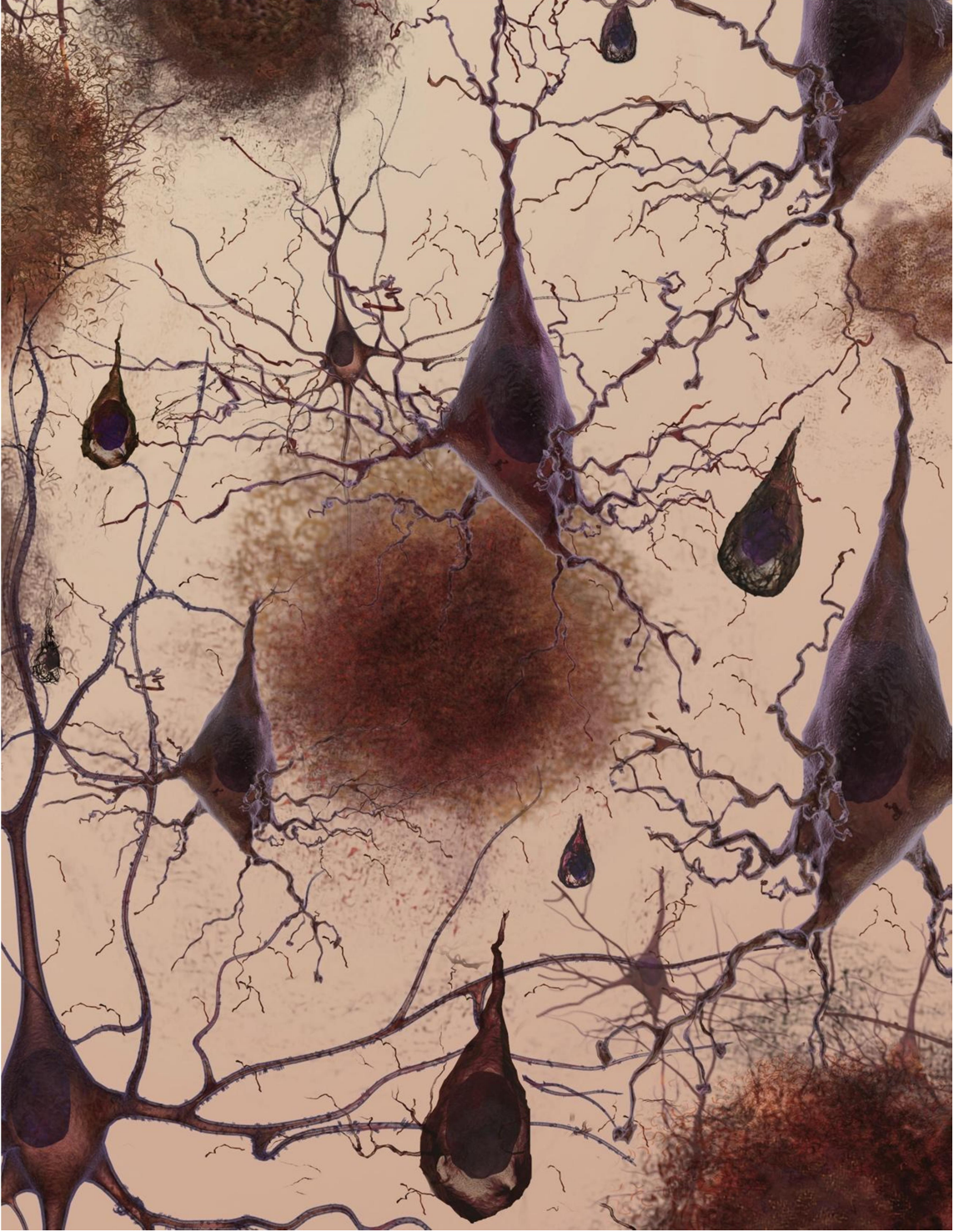
Tüm demansların yaklaşık %60-70'ini oluşturan AH:

- Beyin dokusunun incelenmesi ile saptanabilen nöro-biyolojik değişiklikleri (nöronların içinde yumakların, dışında plakların oluşması ve biyolojik göstergelerin (biomarkers) gelişmesi) olan (bkz. Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3),
- Kognitif işlevlerde bozulma ile kendini gösteren,
- Dejeneratif, ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan bir demans türüdür.
- Sinsi başlayıp uzun yıllar içinde gittikçe artan bellek kaybı,
- Günlük yaşam aktivitelerindeki giderek artan beceriksizlik,
- Davranış ve psikiyatrik bozukluklar ile karakterizedir.

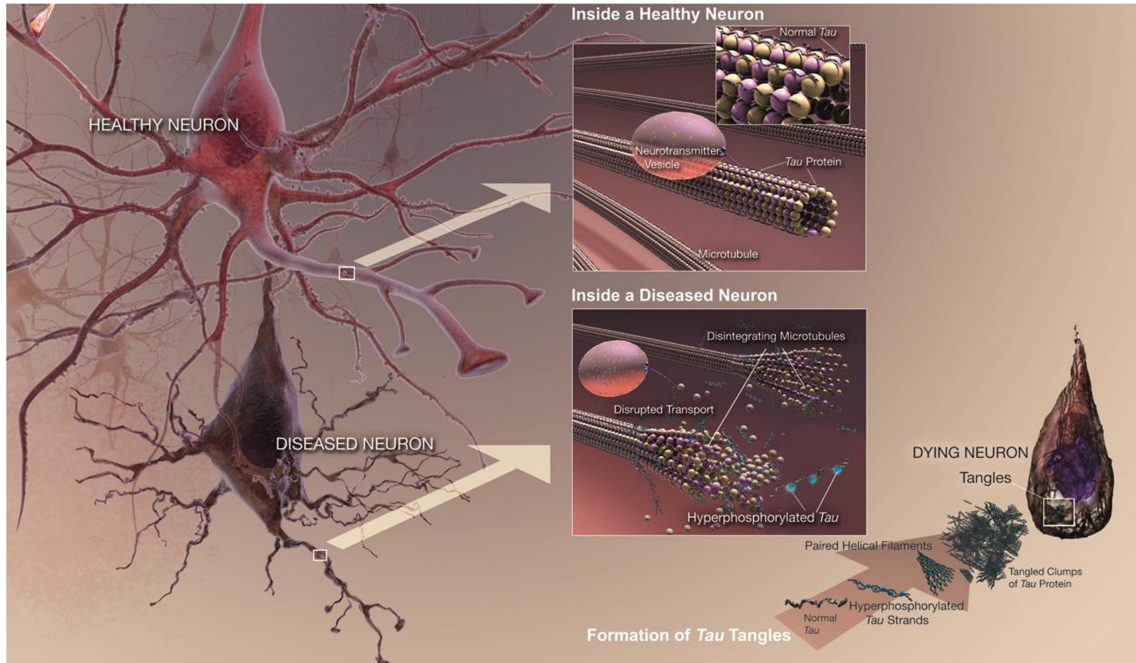


Şekil 1: Nöronlar (Kaynak: www.gereports.com/brain-changes-signal-alzheimers-20-years-before-symptoms-appear/)

1. Sağlıklı nöron
2. Amiloid plak ile nöron (sarı)
3. Mikroglia hücreleri tarafından yok edilen ölü nöron (kırmızı)



Şekil 2: Hücreler arası bağlantıların kaybolması (Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health, www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images)



Şekil 3: Sağlıklı ve hastalıklı nöronlar. Tau yumaklarının oluşması. (Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health, www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images)

Alzheimer Hastalığının başlıca klinik belirtileri:

En erken belirtisi bellek kaybıdır. Lisan, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünce ve yargılamada bozulma, kişilik/ davranış değişikliği ve psikiyatrik bozukluklar, günlük yaşam aktiviteleri ve kendine bakım yetersizliği ile gelişerek son evrede fizik işlevler tamamen kaybolur.

Davranış ve Psikiyatrik Bozukluklar:

- Paranoid ve diğer hezeyanlar,
- Halüsinasyonlar (varsanılar),
- Aktivite bozuklukları,
- Agresyon,
- Diurnal (gece-gündüz) ritminin bozulması,
- Affektif bozukluk,
- Anksiyete ve fobiler,

Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA):

Erken evrede, araçsal (instrumental) GYA:

- Alışveriş,
- Yemek hazırlama,
- Günlük ev işleri,
- Nakil araçlarını kullanma,
- Para kontrolü,
- Telefon kullanma,
- Kişisel yazışmaları yürütme,
- Durumları ve açıklamaları kavrama,
- Ev gereçlerini kullanma,
- Hobileri, boş zaman aktivitelerini gerçekleştirme.

Geç evrede, Temel GYA:

- Giyinme,
- Öz bakım,
- Banyo yapma,
- Yemek yeme, yürüme

Alzheimer Hastalığının Tarihçesi ve Gelişmesi

Dr. Alois Alzheimer, bugün “Alzheimer Hastalığı” olarak bilinen hastalığın klinik ve anatomo-patolojik bulgularını ilk olarak tanımlayan kişidir. Alois Alzheimer, 14 Haziran 1864 tarihinde, Almanya’da Würzburg şehrinin yakınlarındaki küçük bir kasabada, Markbreit’de doğdu. 19 Aralık 1915 yılında Breslau (Bu günkü adı Wroclow, Polonya) şehrinde kalp hastalığından öldü. Alois Alzheimer, tıp eğitimine Berlin’de başladı, Tübingen ve Würzburg’da sürdürdü ve 1887 yılında Tıp Doktoru unvanını aldı (Kircher & Wormstall, 1996). 1888 Aralık ayında da Frankfurt şehrindeki Akıl Hastaları ve

Epileptiklerin yatırıldığı bir sağlık kuruluşunda (Staetische Anstalt für Irre und Epileptische) asistan olarak çalışmaya başladı. Aynı zamanda, burada psikiyatri ve nöropatoloji eğitimine de başladı. Meslek olarak Tıp Doktoru ve Psikiyatrist olan Dr. Alzheimer, Nöropatoloji alanında da özelleşmiştir (Zilka & Novak, 2006).

Frankfurt'ta çalıştığı kurumda, 1901 yılında, Dr. Alois Alzheimer'in dikkatini çeken 51 yaşındaki Auguste Deter adlı hastasının ilk belirtisi, kocasını paranoid düzeyde aşırı kıskanmasıydı. Bu durum kısa sürede bellek bozukluğu, zaman ve mekan yönelim bozukluğunu (disorientation), birinin kendisini öldüreceği ya da cinsel tacize uğrayacağı şüpheleri ve işitme halüsinasyonları ile hızla gelişti. İnkontinans ile birlikte yatalak oldu ve 4,5 yıl gibi kısa bir sürede öldü.

Dr. Alzheimer, hastası Auguste D.'nin ölümünden sonra, beyin korteksinde saptadığı bulguları (Kortikal nöronların dejenerasyonu sonucu gelişen, nöronların içindeki yumaklar ve dışında oluşan plaklar), 4 Kasım 1906'da Almanya Tübingen'de bilimsel bir toplantıda sundu. Ne var ki, meslektaşlarından beklediği ilgiyi göremedi.

1907 yılında "Beyin Kabuğunun Kendine Özgü Bir Hastalığı" (Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde) adı ile "Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch- Gerichtliche Medicin " dergisinde yayınlamıştır (Alzheimer, 1907)

Münih Psikiyatri Kliniği Direktörü Prof. Dr. Emil Kraepelin, 1910 yılında yayımladığı kitabında ilk olarak "Alzheimer Hastalığı" adını kullandı. Fakat bu isim meslektaşları arasında benimsenmedi, bilim çevrelerinde büyük bir ilgi görmedi, Kraepelin de bir daha kullanmadı. Ne yazık ki Dr. Alois Alzheimer, 1915 yılında 51 yaşında öldüğü zaman bu buluşunun zaferini yaşayamadı. Yüz yıl sonra bu hastalığın, 21. Yüz Yılın önemli hastalıklarından biri olacağını ne kendi ne de çevresindekiler göremedi.

Epidemiyolojisi:

Bugün biliyoruz ki Alzheimer Hastalığı, en sık görülen demans türü olup tüm dünyada giderek artan fakat sebebi hala tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Genel olarak demans, özel olarak Alzheimer Hastalığı, genellikle yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülen ve çok yavaş olarak gelişerek bedenen ve ruhen yıpratıcı olan bir hastalıktır. Dünya çapında bir yaşlanma olgusu ile karşı karşıya olmamız nedeniyle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin hepsinde görülen Alzheimer Hastalığı, giderek büyüyen bir sağlık ve aynı zamanda sosyo-ekonomik sorundur. Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri ortaya çıkmazdan onlarca yıl önce, beyindeki dejenerasyonun 30'lu, 40'lı yaşlarda başladığı tahmin edilmektedir.

Hastalığın prelinik dönemi olan bu sessiz dönem sırasında değişik interaktif sistemler, yollar ve moleküler mekanizmalar gelişir (Hampel vd. 2011)

Prevalansı ve İnsidansı:

“Dünya Alzheimer Raporu 2015, Demansın Küresel Etkisi: Yaygınlık, İnsidans, Maliyet ve Eğilim Analizi” (The World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends) raporunda belirtildiğine göre; 2015 yılında, tüm dünyada 46.8 milyon olan demans hastasının, 2030 yılında 74.7 milyon, 2050 yılında da 131.5 milyon olacağı tahmin edilmektedir (Prince vd. 2015).

Demans prevalansının, tüm dünyada böyle patlamasının nedeni toplumun yaşlanmasıdır. 2006 yılında dünya nüfusunun % 8'i, yani 500 milyon kişi, 65 yaşın üzerinde iken, 2030 yılında %13 'ünün 65 yaşın üzerinde olacağı tahmin edilmekte. Gelişmekte olan ülkelerdeki yaşlı nüfusun artışının dramatik şekilde bir patlama göstererek %140 artacağı, buna karşın bu artışın gelişmiş ülkelerde %51 olacağı tahmin edilmekte (*Why Population Aging Matters. A Global Perspective*, 2007). Yaşlı nüfusun bu artışı ile birlikte Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar da artmakta. Bazı araştırmacılar tarafından, en sık görülen Alzheimer tipi demansın, tüm demansların yaklaşık % 60-70' ini oluşturduğu belirtilmekte (Barker vd. 2002; Lobo vd. 2000).

Türkiye’de de tüm dünyadaki gelişmelere paralel olarak hızlı bir nüfus artışı dikkati çekmekte. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2014 yılı verilerine göre Türkiye’de 65 yaş üzeri nüfus 2013 yılında 5.878.603 iken, 2023 yılında 10.144.719, 2050 yılında 19.484.836 ve 2075 yılında 24.072.343 olacağı öngörülmüyor. Bu rakamların genel nüfusa oranları ise, 2013 yılında %7.69 iken, 2023 yılında %12.04; 2050 yılında % 20.84 ve 2075 yılında % 27.67 olacak.

Türkiye ’de 65 yaş üzerindeki bu artışta dikkati çeken bir diğer önemli özellik de, 80 yaş üzeri nüfusun da hızla artmasıdır. 2013 yılında %1.54 iken; 2023 yılında %3.58, 2050 yılında %5.23 ve 2075 yılında %9.58 olacak.

Türkiye’de ki bu nüfus artışından kolayca görüleceği gibi, bugün yaklaşık 450.000 olan Alzheimer hasta sayısı da hızla artarak 2075 yılında yaklaşık 2-2,5 milyonu bulacak demektir.

Alzheimer Hastalığı için en önemli risk faktörü yaştır. Bu konuda yapılan çalışmalara göre, 65 yaşından 90 yaşına doğru gidildikçe her 5-6 yılda bir, Alzheimer Hastalarının insidansı yaklaşık ikiye katlanmakta (Ziegler-Graham, Brookmeyer, Johnson, & Arrighi, 2008). 90 yaşın üzerine çıkıldıkça insidans da katlanarak artmaya devam eder. Bir diğer çalışmada, insidans; 90-94 yaş arası yılda %12,7; 95-99 yaşlarında yılda %21,2 ve 100 yaş üzerinde yılda %40,7 olarak bulunmuştur. İnsidansın ikiye katlanma zamanı 5,5 yıl olarak hesaplanmıştır (Corrada, Brookmeyer, Paganini-Hill, Berlau, & Kawas, 2010).

Tüm dünyadaki demans vakalarının bu derece yoğun olması ve giderek artması, biyo-psiko-sosyal sorun olmasının yanı sıra, bütün hükümetler ve sağlık kuruluşları için büyük bir ekonomik sorun olmaktadır. 2010 yılında, tüm dünyadaki demans hastaları için 604 Milyar Amerikan Doları harcanmıştır. En büyük dünya şirketlerinin yıllık gelirleri 300-400 Milyar Amerikan dolarıdır. Bir ülkenin bütçesi ile karşılaştıracak olursak, demans hastalarının bakım yükü, örneğin dünyadaki 18. Büyük ekonomi olan Türkiye ekonomisine eşit olmaktadır. (Wimo & Prince, 2010)

Fratiglioni ve arkadaşlarının yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında prevalans ve insidanslarda ülkeler ve coğrafi bölgeler arasında farklar bulunduğu gösterilmiştir (Laura Fratiglioni, De Ronchi, &

Agüero-Torres, 1999). Bu farklar genetik ve/veya çevresel faktörlere ya da araştırmalardaki metodolojik farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmiştir. Örneğin;

Prevalans 60-64 yaşları için, her 100 kişide 0,3-1,0

90+ yaşlar için, her 100 kişide 42,3-68,3

İnsidans 60-64 yaşları için, her 1000 kişide 0,8-4,0

90+ yaşlar için, her 1000 kişide 49,8-135,7

Risk Faktörleri

Risk faktörleri kişinin kendine özeldir; yaşam tarzı, çevre ve genetik geçmişinin bir hastalığa yakalanma olasılığına katkıda bulunmasıdır. Risk faktörleri kendi başına hastalık sebebi değildir. Risk faktörleri, Alzheimer Hastalığının gelişmesini arttıracak bir ihtimalin göstergesidir fakat kesinlik ifade etmez. Bununla beraber, bilinen risk faktörlerinin bir kişide hastalık geliştirmede öneminin olmadığı ya da az olduğu demek de değildir.

Bazı risk faktörleri değiştirilebilir özelliktedir (örneğin: sigara içmek, yüksek tansiyon); diğer bazı risk faktörleri ise değiştirilemez (örneğin: Yaş, genetik yapı).

Değiştirilemez risk faktörleri ve Genetik

Aile anamnezi ve genetik özellikler:

Alzheimer Hastalığı çoğunlukla ailevi olmayıp “sporadik” olarak tanımlanır. Az olarak görülen Alzheimer Hastaları ise herediter / kalıtsal ya da “ailevi” özelliktedir.

Yaş:

Daha önce belirtildiği gibi yaş ilerledikçe, özellikle 65 yaşından sonra Alzheimer Hastalığının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yaş, Alzheimer Hastalığı için en güçlü risk faktörü olmakla beraber, yaşlanmanın normal bir parçası değildir. Yani, yaşlanan insanların çoğu Alzheimer olacak demek

değildir. Bazı genç kişilerde, 40'lı, 50'li yaşlarda hastalık başlayabilir. Bu nedenle de, hastalığın genç (erken) başlangıçlı formu tanısı konur. Bu vakalar, genellikle Kalıtsal / Ailevi Alzheimer Hastalığı özelliğinde olan vakalardır.

Ailevi Alzheimer Hastalığı:

Ailevi Alzheimer hastaları, tüm Alzheimer hastalarının %5'inden azdır ve genel olarak 65 yaşın altında görülür. Bu formdaki hastalık, ailelerde devam eder. Eğer bir kişide ailevi Alzheimer Hastalığı varsa, kız ya da erkek çocuklardan her birinin, hastalığa neden olan herediter gene sahip olma riski ve Alzheimer Hastalığının gelişmesi olasılığı yüksektir.

Ailevi Alzheimer Hastalığı, spesifik genlerdeki değişim ile ebeveynden doğrudan çocuğa geçer.

Şu ana kadar üç adet ailevi Alzheimer Hastalığı riski olan gen bulunmuştur. Presenilin 1 (PS1), Presenilin 2 (PS2) , Amyloid Precursor Protein (APP).

Her hücre çekirdeğinde genetik özellikleri taşıyan DNA'da (Deoksiribonukleik asit), 23'ü anneden, 23'ü de babadan aktarılan genleri taşıyan X ve Y Kromozomları olmak üzere 46 Kromozom bulunur. 21., 14. ve 1. Kromozomlardaki mutasyonlar, anormal proteinlerin gelişmesine neden olurlar. 21. Kromozomdaki mutasyon anormal APP genine, 14. Kromozomdaki mutasyon, anormal PS1 genine, 1. Kromozomdaki mutasyon anormal PS2 genine neden olur.

Eğer bir kişide bu genlerin herhangi birinde bir değişiklik varsa, erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığının gelişmesi olasılığı çok yüksektir (Waring & Rosenberg, 2008).

Kromozom 21 üzerine kodlanmış olan APP geni, hücre zarının bir parçası olarak sinir hücrelerinin yüzeyinde bulunmaktadır ve olasılıkla sinir hücrelerinin büyümelerine ve hareket etmelerine yardımcı olmaktadır. Presenilin 1 ve 2 genleri, APP proteininin görevini doğru yapabilmesi için gerekli olan proteinleri üretmektedir. Bu genlerden herhangi birindeki mutasyon, APP proteininin sinir hücrelerinin yüzeyinden Gamma Sekretaz ve Beta Sekretaz etkisi ile kesilmesine sebep olabilir. Bu

gerçekleştğinde, APP hücre dışında, amiloid beta olarak isimlendirilen küçük protein parçacıkları (Ab42), amiloid plaklar (Senil Plaklar) halinde birikir.

Amilod Plaklar, Alzheimer Hastalığının anatomopatolojik olarak önemli tanı özelliklerinden bir olup uzun yıllardır bu hastalığın **Amiloid Hipotezi** olarak kabul edilmiştir (Selkoe, 1999).

Sporadik Alzheimer Hastalığı:

Alzheimer Hastalarının %95'inden fazlasında görülen ve hereditör olmayan bu form Sporadik Alzheimer Hastalığı olarak isimlendirilir. Sporadik Alzheimer Hastalığı, genlerimizin karmaşık bileşiminin, çevremizin ve yaşam tarzımızın etkisi ile gelişir. Sporadik Alzheimer Hastalığının gelişmesinin birinci derecede en büyük risk faktörü yaşlanmadır. Vak'aların büyük çoğunluğu 60-65 yaşından sonra başlar ve daha önce belirtildiği gibi yaş ilerledikçe görülme sıklığı da artar.

Geç başlayan, Sporadik Alzheimer Hastalığı riskinin artması ile ilişkili gen,

19. Kromozomdaki Apolipoprotein-E (Apo-E) genidir.

Apo-E, sinir hücrelerine kolesterol taşımakta ve dağıtmaktadır, hücreler de tamir ve yeni bağlantıların oluşturulması için kullanırlar. Apo-E geninin üç yaygın varyantı vardır. Apo-E3 varyantı en yaygındır. Apo-E4 varyantının Alzheimer Hastalığı riskini arttırdığı düşünülmektedir. Diğer yandan Apo-E2 varyantının koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bununla beraber, Apo-E4 geninin bir kişide bulunması, o kişide mutlaka Alzheimer hastalığı olacak demek değildir. Bu geni taşıyıp da Alzheimer hastası olmayan kişiler olduğu gibi, bu geni taşımadığı halde Alzheimer hastası olan kişiler de vardır. Apo-E4 geni sadece bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir.

Epigenetik Risk Faktörleri:

Geç Başlangıçlı Alzheimer hastalığının kesin sebebi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Burada en önemli risk faktörü yaş olmakla beraber bunun ötesinde, hayatın herhangi bir döneminde kişinin genlerini etkileyen çevresel faktörlerin, biyolojik mekanizmalar aracılığı ile gen mutasyonuna neden olarak, Alzheimer hastalığının ya da bir başka hastalığın gelişmesini hazırlayabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. Burada, kişinin kendine özgü genetik özellikleri ile çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur.

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında epigenetik risk faktörleri, geniş anlamda çevresel faktörleri kapsar: Yaşam tarzı, fizik ve mental aktivite, düşük eğitim düzeyi, beslenme tarzı, sigara ve diğer kimyasallar, kafa travması ve de ruhsal ve bedensel fonksiyonları etkileyecek her türlü biyokimyasal ve hormonal değişikliğe neden olan etkenler bu kapsam içine alınabilir.

Böylece, bütün bu faktörler, “Değiştirilebilir Risk Faktörleri” kapsamı içinde düşünülerek ele alınabilir. Bunun bir adım sonrası da Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığını Önleme Yöntemlerini geliştirmek.

Değiştirilebilir risk faktörleri:

Alzheimer Hastalığı ve Kardiyovasküler hastalıkların her ikisi için de geçerli olan risk faktörleri:

Yüksek kolesterol düzeyi, yüksek tansiyon, diyabet, sigara içmek ve obezite, kalp hastalığı ve beyin damar hastalığı dahil, kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir majör risk faktörleridir.

Kardiyovasküler risk faktörleri, Alzheimer Hastalığı ve vasküler demansın her ikisi için de geçerli risk faktörleridir. Bu kardiyovasküler risk faktörleri ileri yaş guruplarında çok daha sıktır.

Sigara içmek:

Sigara içmenin, kanser, Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet de dahil olmak üzere geniş bir spektrumla birçok hastalığın nedeni ile ilişkisi vardır. Sigara içenlerde (içmeyenlerin ve bırakanların aksine), %45 yüksek oranda Alzheimer Hastalığı gelişme riskinin olduğunun güçlü kanıtları vardır. Bu kadar güçlü olmamakla beraber, vasküler demans için de büyük bir risktir. İki meta analiz çalışması sigara içmenin demans gelişme riskini artırdığını gösteriyor. Alzheimer Hastalığı, vasküler demans ve kognitif gerileme olduğu gösterilmiştir (Anstey, von Sanden, Salim, & O'Kearney, 2007; Peters vd. 2008).

Orta yaşta , 21000 kişide yapılmış bir çalışmada günde iki paketten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 2,5 kat fazla Alzheimer Hastalığı ve vasküler demans riski görülmüştür (Rusanen, Kivipelto, Quesenberry, Zhou, & Whitmer, 2011). Alzheimer Hastalığı olan, APO E e4 genine sahip 685 kişiyi kapsayan bir çalışmada günde 1 paket ve daha fazla sigara ile iki kere alkol birlikte kullananlarda Alzheimer Hastalığının ortaya çıkmasının 2-3 yıl önce olduğu bulunmuştur (Harwood vd. 2010). Ayrıca pasif içicilerde de kognitif bozukluk ve demans riski yüksek bulunmuştur (Llewellyn, Lang, Langa, Naughton, & Matthews, 2009). Bu durum, demansın önlenmesi için cesaret verici bir bulgudur. Böylece, sigara içmenin, demans için yüksek risk etkisini, sigarayı bırakmakla tersine çevirmek olasıdır. Sigara içme; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, inme, oksidatif stresin artması, arterioskleroz ve inflamasyon için de risk faktörüdür.

Yüksek Tansiyon:

Orta yaşlarda yüksek tansiyonu (hipertansiyon) olan kişilerde demansın gelişmesi olasılığı normal tansiyonu olanlara göre, çok daha fazladır. Yüksek tansiyon kalbi, damarları ve beyin kan dolaşımını da etkileyerek Alzheimer Hastalığının ve özellikle de vasküler demans riskinin artmasına neden olur (Haag, Hofman, Koudstaal, Breteler, & Stricker, 2009). Araştırmalar göstermiştir ki hipertansiyon

tedavisinde fizik tedavi ve iyi bir diyet ile risk aşağı çekilebilmektedir. Fakat bunun yanı sıra, yaşlılığın başlangıç dönemlerinde antihipertansif ilaç ile tedaviye başlandığı takdirde, kognitif yıkım ve demans riskinin, dört yıllık bir çalışmada,%55 azaldığı gösterilmiştir (Forette vd. 2002).

Orta yaşlarda antihipertansif kullanmaya başlayanlarda ise, riskin giderek daha azaldığı gösterilmiştir. Örneğin, 12 yıl boyunca tedaviyi sürdüren kişilerde, bu tür ilaçları hiç kullanmamış kişilere göre Alzheimer Hastalığı riskinin %65 daha az olduğu görülmüştür (Peila, White, Masaki, Petrovitch, & Launer, 2006). Muhtemelen, hipertansiyon hem serebrovasküler patolojinin, hem de Alzheimer Hastalığı patolojisinin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Knopman, 2009).

Diyabet:

Araştırmalar göstermiştir ki orta yaşlardaki Tip2 diyabet Alzheimer Hastalığı, vasküler demans ve kognitif yıkım riskini artırmaktadır (Price & Strachan, 2011; Strachan, Reynolds, Frier, Mitchell, & Price, 2008). Gerçekten, Tip 2 diyabeti olan kişilerde, olmayana göre ortalama iki kat daha fazla demans gelişmektedir. Bir gözden geçirme çalışmasında, diyabetin genel olarak demans riskini %47, Alzheimer Hastalığı riskini %39 ve vasküler demans riskini de %138 artırdığı bildirilmiştir (Lu, Lin, & Kuo, 2009).

Yüksek Kolesterol:

Kolesterol, hücrelerin membranlarında bulunan bir sterol (steroid ve alkol bileşimi) olup, beyin fonksiyonları için gerekli bir maddedir. Sinir hücrelerinin tamiri ve sinirler arası yeni iletişimlerin sağlanmasında kullanılır. Fakat çalışmalar orta ve ileri yaşlarda yüksek kolesterolün Alzheimer riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Araştırmalar hücrel kolesterol yüksekliğinin, beta aniloid üretimini artırarak Alzheimer Hastalığının patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (Zhou,

Teramukai, & Fukushima, 2007). Orta yaşlarda kolesterol düzeyi düşük olanların otopsilerinde plak ve yumakların çok daha az sayıda olduğu gösterilmiştir (Kivipelto & Solomon, 2006).

Orta yaşlarda total kolesterolü yüksek olan kişilerde olmayanlara göre demans 2 kat daha fazla gelişmektedir (Anstey, Lipnicki, & Low, 2008; Kivipelto & Solomon, 2006). Araştırmalar göstermiştir ki, yüksek kolesterolü olan kişiler “statinler” ile tedavi edilince demans riski düşmektedir (Zhou vd. 2007). Yüksek kolesterolün tedavi edilmesi hem kalp hem de beyin için önemlidir. Yüksek kolesterol hipertansiyon ve diyabet riski için önemlidir. Ve ayrıca kardiyovasküler risk için de destekleyicidir.

Obezite ve fiziksel aktivite:

Obezite ve fizik aktivite azlığının her ikisi de diyabet ve hipertansiyon için önemli risk faktörleri olması nedeniyle dikkate alınması gerekir. Orta ve ileri yaşlardaki obezite demans ve Alzheimer hastalığı riskini artırır (Anstey, Cherbuin, Budge, & Young, 2011; Luchsinger & Gustafson, 2009; Xu vd. 2011). Tersine orta yaşlarda ve erken yaşlılık (65-75) dönemlerinde, normalin altında kilolu olmak da demans riskini artırmaktadır (Anstey vd. 2011; Luchsinger & Gustafson, 2009).

Homosistein,

Homosistein vücudumuzda görülen birçok metabolik reaksiyonun yan ürünüdür. Bazı çalışmalarda, yüksek homosistein düzeylerinin Alzheimer Hastalığı ve başka demanslarda artan risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Chacón vd. 2009; Van Dam & Van Gool, 2009). Yeterli vitamin B ve folat alınması, homosistein düzeylerinin azaltılmasına yardımcı olabilir (Köseoglu & Karaman, 2007).

Alkol:

Alkol, ölüm ve sakatlık nedeni olarak, dünya çapında beşinci sırada. Bunun için, 200’den fazla hastalık ve yaralanmaya neden olan, sebep-sonuç faktörler arasındadır. Neden olduğu hastalıklar arasında

karaciğer sirozu, bazı kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar da bulunmaktadır. Alkol'ün herhangi bir demans, Alzheimer Hastalığı ve kognitif yıkım üzerine olan etkisi çift yönlüdür. Az alkol alanlarda, örneğin akşamları bir kadeh, özellikle antioksidan etkisi olan Resveratrol içermesi nedeniyle kırmızı şarap içenlerde Alzheimer Hastalığı riskinin azaldığı gösterilmiştir. Yapılan üç meta analizde riskin %30-40 azaldığı gösterilmiştir. Tersine, çok fazla alkol alanlarda demans riski artmaktadır (Anstey, Mack, & Cherbuin, 2009; Neafsey & Collins, 2011).

Düşük eğitim düzeyi:

Araştırmalar, eğitim düzeyinin yüksek olmasının demans riskini düşürdüğünü göstermektedir (Sharp & Gatz, 2011). Eğitimin niteliği ve niceliği, beyin kognitif rezervini artırarak demansa karşı koruyucu etki sağlar (Laura Fratiglioni & Wang, 2007; Meng & D'Arcy, 2012). Düşük eğitim düzeyinin ise demans için büyük bir risk olduğu birçok yayında belirtilmektedir.

Ayrıca, özellikle erken yaşlardan itibaren ikinci bir dil öğrenmenin Alzheimer hastalığını önleyici ya da geciktirici etkisi olduğu belirtilmektedir (Albán-González & Ortega-Campoverde, 2014).

Depresyon:

İleri yaşlarda depresyon geçiren kişilerde ya da geçmişte depresyon hikayesi olan kişilerde demans gelişebilir. Bununla beraber depresyon ile demans arasındaki ilişki tam olarak aydınlanmamış değil.

Depresyonun Alzheimer hastalığı için risk faktörü olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi, Alzheimer Hastalığının öncü semptomları olduğunu söyleyen çalışmalar da var.

Depresyon, kortizol yüksekliği ile ilişkilidir, o da hipokampusu etkileyerek demans riskini artırır. Depresyon, demansa sekonder olarak da gelişebilir. Depresyonu olan kişilerde Beta amiloid plaklar fazladır (Middleton & Yaffe, 2009), beyinde vasküler değişiklikler olur (Woodward vd. 2007). Vasküler risk faktörlerinden ; kognitif aktivite, fiziksel aktivite, sosyal iletişim, diyet ve antidepresan tedavi ile korunulur (Middleton & Yaffe, 2009).

Kafa travması:

Ağır bir kafa travması ya da tekrarlayan kafa travmaları geçiren kişilerde demans gelişmesi riski artmaktadır. Mümkün ki travma sonucu beyindeki şekil değişikliği, demansın gelişmesine neden olmaktadır.

Bir çalışmada, 2. Dünya Savaşı'nda orta ve ileri derecede kafa travması geçiren emekli askerlerde Alzheimer Hastalığı ve diğer Demansların gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da bilinç kaybına neden olan kafa travmalarında risk daha da artmaktadır.

Bir çok çalışmada kafa travmalarının ileri yaşlardaki demans ve Alzheimer Hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Hughes & Ganguli, 2009). Bir meta-analizde, Alzheimer Hastalığı riskinin %58 arttığı gösterilmiştir (Fleminger, Oliver, Lovestone, Rabe-Hesketh, & Giora, 2003).

Alzheimer Hastalığının Tanı Kriterleri:

Alzheimer Hastalığının klinik olarak tanı kriterleri, ilk olarak 1984 yılında Ulusal Nörolojik Bozukluklar, İletişim Bozuklukları ve İnme Enstitüsünün (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; NINCDS) ve Alzheimer Hastalığı ve ilişkili Bozukluklar Derneğinin (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; ADRDA) çalışma grupları tarafından belirlenmiştir (McKhann vd. 1984).

Bu kriterler uluslararası düzeyde 27 yıl gibi uzun bir süre değiştirilmeden kullanılmıştır. Son yıllarda, Alzheimer Hastalığını daha iyi anlayabilmek, bu hastalıktaki fizyopatolojik olayı daha iyi ortaya koyabilmek ve klinik açıdan algımızı da değiştirmek düşüncesi gelişmiştir. Bu amaç ile 2009 yılında Alzheimer Derneğinin (Alzheimer's Association, AA) ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsünün (National Institute on Aging, NIA) destekleri ile bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Daha sonra, 2010 yılında uluslararası akademisyenler ve firmalar ile düzenlenen toplantıda durum tartışılmıştır. Toplantıda

özellikle biyolojik göstergeler gündeme getirilmiştir. Sonuç bildirgesi, 2011 yılında NIA tarafından önerilerek bir gözden geçirme olarak yayınlanmıştır (Jack vd. 2011).

Çalışma grubunun sonuçları, Alzheimer Hastalığı için, yeni araştırma ve klinik tanı kriterleri kurallarını belirleyerek, aynı dergide birbirini tamamlayan dört ayrı yayın olarak 2011 yılında yayınlanmıştır. Fakat, yeni kriterler daha önceki kriterleri ortadan kaldırmamıştır. Yeni kriterlerin amacı, eski kriterlerin tanı gücünü artırmak ve geleceğe yönelik olarak, bilimsel araştırmalara öncelik vermektir. Ayrıca bu değişikliğe paralel olarak, DSM-5'te (2013) Alzheimer Hastalığı kriterleri, yeni kriterler dikkate alınarak düzenlenmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneğinin önerisi, Alzheimer hastalığı tanı kriteri olarak, yavaşça ve sinsi bir şekilde ilerleyen bellek kaybının, bilinci tam olan hastalarda olması gerekmektedir. Bilinci bulanık ya da deliryumu olan hastalarda Alzheimer tanısı konamaz. Demansa neden olabilecek toksik metabolik durumlar ve beyin tümörleri de bu tanının dışında tutulmalıdır.

Alzheimer Derneği ve Ulusal Yaşlanma Enstitüsü hastalığın prelinik dönemi için çok hassas ve doğru tanı kriterlerine odaklanmıştır. Böylece, nöron yıkımının henüz önemli bir noktaya varmadan tedaviye başlanabileceği düşünülmektedir. Bu durumda tanı kriterlerini üç aşamada toplamının uygun ya da gerekli olacağı düşünülmüştür.

- 1- Asemptomatik, Prelinik Alzheimer Hastalığı (Klinik tanı amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak) (Sperling vd. 2011)
- 2- Hafif Kognitif (Bilişsel) Bozukluk (MCI), (Alzheimer Hastalığının demans öncesi erken belirtileri (Albert vd. 2011)
- 3- Alzheimer Hastalığı Demansı (McKhann vd. 2011)

Diğer taraftan, DSM-5'te, belli kognitif fonksiyon bozukluklarının olup olmamasına göre, yeni kriterleri de dikkate alarak, yeni bir yaklaşımla, bu konu "Nörokognitif Bozukluklar" başlığı altında ele alınmıştır. Nörokognitif bozuklukların derecesine göre, Alzheimer Hastalığına bağlı Ağır (Majör)

Nörokognitif Bozukluk ve Hafif Nörokognitif Bozukluk olarak iki yeni yaklaşım getirilmiştir. Ayrıca, eski kriterlerde var olan, bozukluğun derecesine göre, “Olasılıkla Alzheimer Hastalığı (Probable Alzheimer's Disease) ya da “Alzheimer Hastalığı Olma Olasılığı Mevcut” (Possible Alzheimer's Disease) kavramları korunmuştur (American Psychiatric Association, 2013). Fakat bu iki kavrama, araştırma amaçlı olarak biyolojik göstergeler de katılmıştır (McKhann vd. 2011).

Prelinik Alzheimer Hastalığı

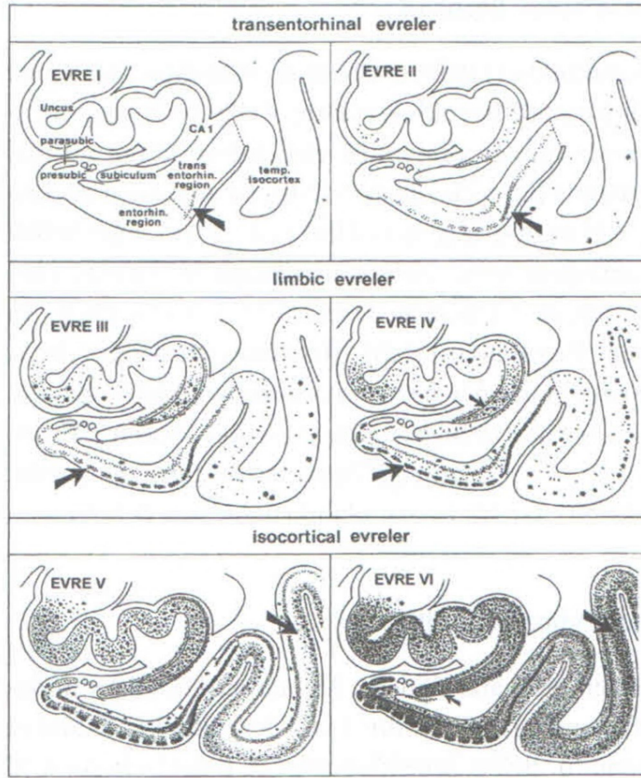
Bu dönemde Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri henüz ortaya çıkmamıştır. Yeni ve eski bellek ile ilgili ya da düşünme ve planlama ile ilgili herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat özellikle bellek ile ilgili beyin bölgelerinde, önce Entorhinal Korteks'teki nöronlarda, sonra da hemen yakınındaki, iletişimde olduğu Hipokampus'taki nöronlarda dejenerasyon başlar. (Braak, 1993; Braak & Braak, 1995, 1998).

Hücre dışında Amiloid Plaklar, hücre içinde Nörofibriler Yumaklar gelişmeye başlar. Dejenerasyonun buralardaki sinir hücrelerinde başlamasının, klinik belirtilerden yaklaşık yirmi yıl, ya da daha fazla bir süre önce olduğu düşünülmektedir. Prelinik Alzheimer Hastalığı tanısı klinik tanı amaçlı değil, araştırma amaçlı olarak düşünülmüştür (Sperling vd. 2011).

Alzheimer Hastalığının prelinik döneminde hastanın fizik muayenesi ve mental durumu tamamen normaldir. Karar vermede ya da günlük yaşam aktiviteleri yeteneklerinde herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat Biyolojik Göstergeler (biomarkers) bize haber vermeye başlar. Beyin omurilik sıvısında Amiloid Beta (1-42) düzeyi düşmeye, Total Tau ve Fosfo-Tau düzeyleri de yavaş yavaş artmaya başlar. (Blennow, Hampel, Weiner, & Zetterberg, 2010; Blennow, Zetterberg, & Fagan, 2012; Craig-Schapiro, Fagan, & Holtzman, 2009; Mattsson vd. 2012).

Henüz klinik belirtilerin olmadığı bu dönem nöropatolojik yönden Braak ve Braak'ın (1993, 1995, 1998) Evre I-II'sine (Transentorhinal Stages) uyar (bkz. Şekil 4 ve Şekil 5).

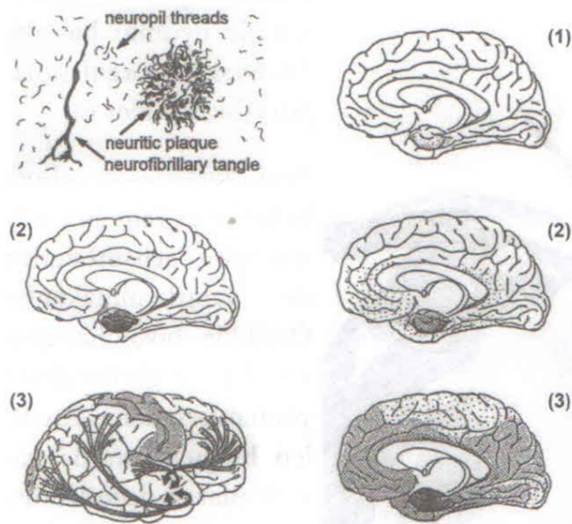
Eğer araştırmalar ve prelinik dönemde başlayan tedaviler iyi sonuç verirse Alzheimer Hastalığının yolu kesilmiş olacaktır. Son yıllarda giderek artan “Hastalığın Gidişatını Değiştiren Tedaviler” (Disease Modifying Treatments) yöntemi ile nöron kaybının ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlamasını sağlamak mümkün olacak gibi görünmektedir. Hastalığı gidişatını değiştirici (modifying) ilaçların AH’nın en erken dönemlerinde etkileyebileceğine dair inançlar giderek artmaktadır (Budson & Solomon, 2012; Craig-Schapiro vd. 2010). Fakat diğer yönden, “biyolojik göstergeler (biomarkers) yardımı ile konulan tanının hastaya söylenmesi ve bugün için çok etkili olmayan ilaçlar ile tedaviye kalkışılmasının etik yönünün de unutulmaması gerekir” vurgulaması da yapılmaktadır (Porteri & Frisoni, 2014).



ŞEKİL 4 Hipokampal oluşumda, entorinal ve transentorinal bölgede ve bitişik temporal izokortekste görülen nörofibriler değişiklikler diyagramı

Not: (1) Evre I-II (Preklinik Dönem - Başlangıç Döneminde AH: Klinik belirtilerin olmadığı Transentorinal Evreler)
 (2) Evre III-IV (Hafif - Orta Dönem AH: Limbik Evreler)
 (3) Evre IV-V (İleri Dönem AH: Tam gelişmiş AH, İzokortikal Evreler)

Kaynak: Braak & Braak, 1995, s. 275



ŞEKİL 5: Alzheimer Hastalığı İlerlemesi: Braak ve Braak Evreleri

Hafif Kognitif (Bilişsel) Bozukluk

Hafif Kognitif Bozuklukta (HKB), Alzheimer Hastalığı(AH) tanısı alıracak düzeyde kognitif bozukluk yoktur. AH'nın demans öncesi erken belirtilerinin olduğu dönemdir. Bellek bozukluğu normal yaşlılık ile AH arasında bir geçiş düzeyindedir. Bu olguların bir kısmı zaman içinde AH'na doğru gelişir (Albert vd. 2011). Eğer bellek bozukluğu belirginleşirse buna, bellek bozukluğu ile birlikte olan Hafif Kognitif Bozukluk (Amnestik HKB); AH'na bağlı HKB) ya da Hafif Alzheimer Bozukluğu (Hafif Alzheimer Hastalığı) denir. Fakat bu tanıyı koymadan önce hastayı iyi değerlendirmek gerekir. Alzheimer'in dışında diğer demanslar da (Vasküler Demans, Frontotemporal Demans, Lewy Cisimciği Demansı ve diğer demanslar ile bazı tıbbi nedenler) HKB'a neden olabilir (Budson & Solomon, 2012).

Alzheimer Hastalığına Bağlı HKB

Bu dönem, erken semptomatik dönem, Alzheimer Hastalığının demans öncesi (predemans) dönemidir. Hafif kognitif bozukluktan AH'na geçiş dönemidir. Bellek bozukluğunun ve diğer bazı kognitif bozuklukların hafifçe başladığı dönemdir (McKhann vd. 2011). Bu dönemdeki klinik bilişsel kriterler henüz demans tanısı koydurmaktan uzaktır. Hastanın kendisi, yakınları, ya da klinisyen tarafından bilişsel değişim ile ilgili kaygılar gelişmeye başlar. Bilişsel gerilemeye ilişkin bulgular dikkati çeker. Yıkıma işaret edecek objektif bulgular psikometrik testler ile saptanabilir. Fakat demans tanısı koyduracak özellik yoktur. Ayrıca, hastanın genetik faktörleri ile uyumlu hastalık hikayesi de sorgulanmalıdır (bkz. Tablo: 1).

Yeni kriterlerde klinik belirtilerin yanı sıra teknolojinin gelişmesinden de yararlanılmaktadır. Özellikle biyolojik göstergeler ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgulardan da yararlanılarak değerlendirme yapılmaktadır (bkz. Tablo: 2).

Tablo 1: Alzheimer Hastalığına (AH) bağlı hafif kognitif (bilişsel) bozukluğun klinik ve bilişsel değerlendirilmesinin özeti

Klinik ve bilişsel ölçütlerin belirlenmesi

Hasta, hasta yakını, ya da klinisyen tarafından bilişsel değişime ilişkin kaygıların bildirilmesi (örn. hasta geçmişinde ya da halen gözlemlenen, zaman içerisinde bilişsel gerilemeye ilişkin bulgular)
Hafıza dahil, bir ya da daha fazla bilişsel alanda yıkıma işaret eden objektif bulgu (örn. formal laboratuvarlarda ya da hasta başında testler ile farklı alanlarda bilişsel işlev düzeyinin belirlenmesi)
İşlevsel becerilerde bağımsız davranışın korunması
Demanslı olmaması / Demansın olmaması

AH fizyopatolojik süreçleri ile uyumlu orta derece bilişsel yıkım etiolojisinin incelenmesi

Olanaklı ise, bilişsel yıkımın vasküler, travmatik ve tıbbi sebeplerini dışlayın
Olasıysa, bilişsel gerilemede zaman içerisinde gözlemlenen bulguları bildirin
Varsa, AH genetik faktörleri ile uyumlu olan hasta hikâyesini bildirin

Kaynak: Albert MS, et al. 2011.

Tablo 2: Alzheimer Hastalığı (AH) için incelenen biyolojik göstergeler

Aβ birikimi ile ilgili biyomarkerlar (biyolojik göstergeler)

Beyin omurilik sıvısı (BOS) Aβ₄₂ tespiti
PET amiloid görüntüleme

Nöronal hasara ilişkin biyomarkerlar

BOS'ta tau/fosforile tau
Hipokampal volümün ya da mediyal temporal atrofinin görsel veya volumetrik ölçümü
Beyin atrofisi derecesi
FDG-PET görüntüleme
SPECT perfüzyon görüntüleme
Daha az doğrulanmış biyogöstergeler: fMRI aktivasyonu, istirahatte kan oksijen düzeyine bağlı fonksiyonel bağlantılar, MRI perfüzyonu, MR spektroskopisi, diffüzyon tensör görüntüleme (DTI), vöksel-tabanlı ve çok değişkenli ölçümler.

İlgili biyokimyasal değişim

Enflamatuvar biyogöstergeler (sitokinler)
Oksidatif stres (izoprostanlar)
Hücre ölümü gibi sinaptik yıkım ve nörodejenerasyona ilişkin diğer göstergeler (markerlar)

Kısaltmalar: Aβ, beta-amiloid protein; PET, pozitron emission tomography; FDG, flürodeoksiglukoz; SPECT, single photon emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MR, magnetic resonance.

HKB'tan Alzheimer Hastalığı Demansına geçildikten sonra klinik gelişme, 2011 kriterlerinin öncesi gibi, hafif, orta ve ileri evre olmak üzere ilerler. Bunlara ek olarak biyolojik göstergeler ve görüntüleme bulguları eklenir. Hafif ve Orta AH evreleri Braak ve Braak'ın (1993,1995,1998) Evre III-IV'e uyar (limbic stages=incipient Alzheimer's disease). Orta AH'nın ilerlemiş dönemi ile Ağır Alzheimer dönemi ise Evre V-VI'ya uyar (Isocortical stages = fully developed Alzheimer's disease) (bkz. Şekil 4 ve Şekil 5).

Hafif Derecede Alzheimer Hastalığı (1. Evre)

- Bellek Kusuru,
- Apati (Durgunluk, duygusuzluk),
- Duygu dalgalanmaları,
- Bilindik yerlerin lokalizasyonunu hatırlamada, bulmada zorluk,
- Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmeye başlaması, normal günlük işlerin daha uzun zaman alması,
- Para harcamada ve fatura ödemede güçlük,
- Dikkatin azalması,
- Karmaşık işlerde beceriksizlik,
- Karar verme yeteneğinde azalma,
- Spontanitenin ve inisiyatif duygusunun kaybı.
- Ruhsal durumun ve kişiliğin değişmesi, anksiyete krizleri.
- Depresyon,
- Dil problemi, kelimelerde güçlük,
- Kişilik değişikliği.

Orta Derecede Alzheimer Hastalığı (2. Evre)

Alzheimer Hastalığının orta evresinde, nörodejenerasyon serebral kortekste yayılmaya devam ederek dil, muhakeme, duyuşal süreçler ve bilinçli düşünme ile ilgili bölgeleri etkiler. Böylece bu etkilenen bölgelerde kortikal atrofi gelişir. Bu evre, yeni kriterlere göre, Alzheimer Hastalığı demansının belirgin derecede ortaya çıktığı dönemdir. Bu evrenin ilerlemiş dönemi ve bundan sonraki 3. Evre AH dönemi, Braak ve Braak'ın (1995) Evre V-VI'ya (Isocortical Stages=fully developed Alzheimer's disease)'e uymaktadır (Bkz. Şekil 4 ve Şekil 5). Diğer taraftan da hastalığın klinik belirtileri daha belirgin ve yaygın hale gelir. Dolaşmalar ve ajitasyon gibi davranış bozuklukları olabilir. Hastanın çok daha yoğun olarak denetlenmeye ve bakıma ihtiyacı olur. Bu durum da eşler, aile bireyleri ve bakıcılar için giderek artan bir yük olur.

Orta evredeki Alzheimer Hastalığının klinik belirtileri:

- Bellek kaybının artması (Yakın zaman belleğinin yanı sıra uzun zaman belleğinin de bozulması),
- Yeni bilgileri öğrenme ve akılda tutmanın mümkün olmaması,
- Dikkat süresinin kısalması,
- Aile bireylerinin ve arkadaşlarının dikkatini çeken problemler,
- Konuşmada güçlük, okumada, yazmada ve sayılarla çalışmada problemler,
- Düşüncelerini organize etmede ve mantıklı düşünüp doğru karar vermede güçlük,
- Yeni bir şey öğrenmede ya da yeni ve beklenmedik durumlarla baş etmede yetersizlik,
- Özellikle akşama doğru ya da gece saatlerinde ortalık kararınca, huzursuzluk, ajitasyon, anksiyete, gözlerinin yaşarması ve ortalıkta dolaşıp durması (Gün Batımı Sendromu, Sundowning Syndrome),
- Devamlı tekrarlanan konuşmalar ve hareketler, zaman zaman adale kasılmaları - seğrimeleri,
- Halüsinasyonlar, delirler, şüphecilik ya da paranoya, aşırı alınganlık,
- Düşünce kontrolünün kaybı (Örneğin uygun olmayan zamanda, yerde soyunmak ya da terbiyesiz, saygısız konuşmak),
- Uygunsuz cinsel davranışlar,
- Motor beceriksizlik problemi,

- Günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyma.

Davranış kompleks beyin işlemlerinin bir sonucudur. Sağlıklı bir beyinde her şey saniyeden az bir zamanda oluşur. AH'da bütün bu işlemler bozulmuştur. Birçok sıkıntılı ve uygun olmayan davranışların temelinde, kompleks beyin işlemlerindeki bu bozukluk vardır. Karar verme ve düşünce kontrolü bu dönemde gerilemiştir.

İleri Evre Ağır Alzheimer Hastalığı (3.Evre)

İleri evredeki AH'da nörodejenerasyon iyice ilerlemiş olup plak ve yumaklar bütün kortikal alanlara yayılmıştır ve beyin atrofisi de artmıştır. Bu evre, daha önce belirtildiği gibi, Braak ve Braak'ın Evre V-VI'sına uyar. Bu evrede, hasta ailesini, sevdiklerini ya da ilişkideki herhangi birini tanıyamaz. Artık tamamen bağımlıdır. Bütün duyguları giderek kaybolur. Daha önce de belirtildiği gibi yeni kriterlerde, önceki klinik kriterler aynen korunmuştur. Sadece, araştırma amaçlı olarak bu kriterlere, fizyopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için biyolojik göstergelerin ve görüntüleme yöntemleri de entegre edilmiştir (McKhann vd. 2011).

İleri evredeki Alzheimer Hastalarının Klinik Belirtileri:

- Kilo kaybı,
- Yutma güçlüğü,
- İzdırap çekmek, inlemek, homurdanmak,
- Uykunun artması,
- İnkontinans (İdrar ve gaitasını tutamama),
- Epileptik nöbetler,
- Agnozi (kişi ve objeleri tanıyamama),

- Apraksi (giyinme, soyunma gibi aktiviteleri becerememe)
- Afazi (konuşma fonksiyonunun kaybolması ya da çok sınırlı olması),
- Anomi (objeleri isimlendirme güçlüğü),
- Afoni (yüksek sesle konuşma güçlüğü),
- Agresyon,
- Ajitasyon,
- Yürüme ve motor hareketlerin giderek kaybolması,
- Deri enfeksiyonları, yatak yaraları (dekibitus).

Alzheimer Hastası bu son evrede hemen tamamen yatalak olur. Ölüm, genel olarak başka bir hastalıktan, sıklıkla da aspirasyon pnömonisinden olur.

Alzheimer Hastalığı Demansının klinik olarak gelişmesi yaklaşık 8-10 yıl sürer. Gerek bulgular ve gerekse zamansal gelişme kişiden kişiye değişiklikler göstermek üzere, her evre 2-5 yıl sürer. Psikometrik testlerde kötüleşme artar. Örneğin Mini Mental Durum Muayenesinde (MMSE) de puanlar giderek düşer: İlk evrede 21-23, ikinci evrede 11-20 ve üçüncü evrede 10 puanın altındaki değerlerde olur. Alzheimer hastalığının klinik gelişmesi özet olarak Şekil 6'da görülmektedir (Galasko, 1998).

Alzheimer Hastalığının İlerleyişi

Preklinik AH
Hafif Kognitif Bozulma

Hafif – MMSE >20

- Unutkanlık
- Alışveriş, araba sürme ve hobilerde sorunlar
- Depresyon

Orta – MMSE 10-20

- Yakın bellekte bozulma
- GYA'da yardıma gerek duyma
- Amaçsız gezinme
- İnsomnia (uykusuzluk)
- Delüzyonlar (sanrı/hezeyan)

İleri – MMSE <10

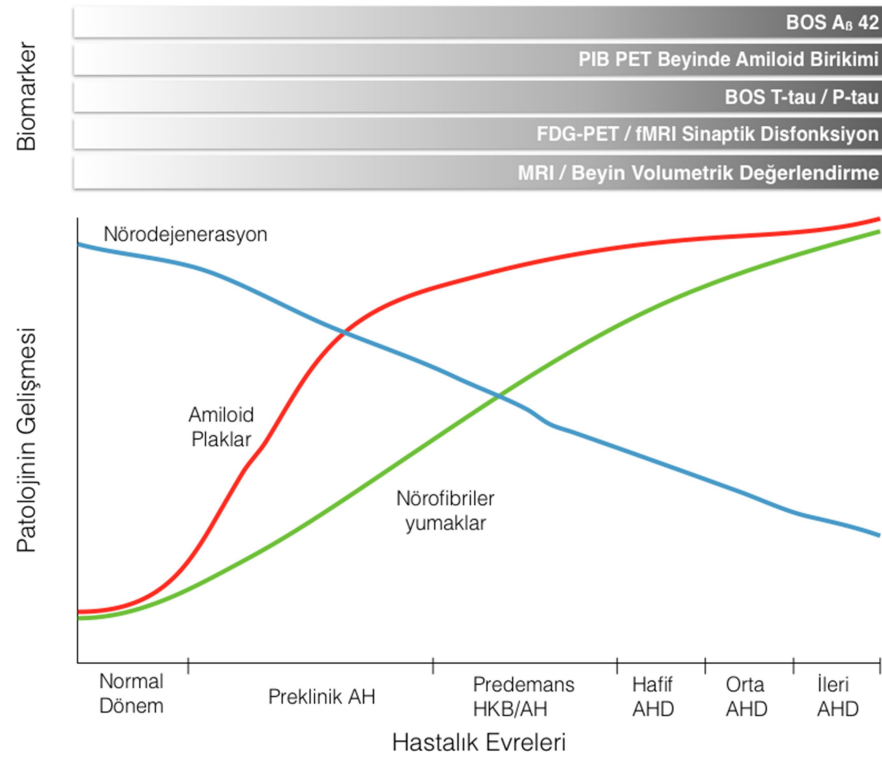
- Çok sınırlı dil
- Temel GYA'ların kaybı
- Ajitasyon (huzursuzluk)
- İnkontinans

Bakım evine yerleştirme,
Pnömoni ve/veya diğer komorbiditelerle ölüm

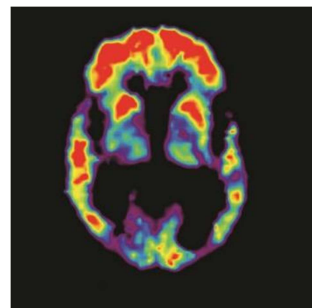
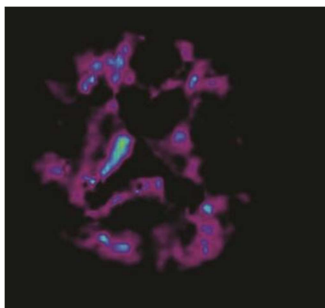
Şekil 6: Alzheimer Hastalığının İlerleyişi. (Not: Galasko'dan (1998) uyarlanmıştır.)

Biyolojik göstergeler (biomarkers) ve görüntüleme yöntemlerindeki değişiklikler ile birlikte

Alzheimer hastalığının prelinik dönemden klinik döneme doğru olan gelişmesi hipotetik olarak Şekil 7’de görülmektedir.



Şekil 7: Hipotetik olarak, Alzheimer hastalığının fizyopatolojik ve klinik gelişmesinin, biyokimyasal (yukarıda), strüktürel (ortada) ve klinik olarak (altta) belirtilerinin incelenmesi: Aβ saptamak için Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) Aβ₄₂'nin incelenmesi (azalır), ya da Beyin Amiloid plaklarını saptamak için PIB PET yöntemi ile inceleme (Klunk vd., 2004). Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) total-tau (T-tau) ve fosforile-tau (P-tau) incelenmesi (her ikisi de artar). Sinaptik disfonksiyonu saptamak için flürodezoksiglukoz (F18) (FDG-PET) ya da fonksiyonel MRI (fMRI) ile inceleme, Beyin / Hipokampus atrofisinin volumetrik değerlendirilmesi için MRI ile inceleme.



Şekil 8: PIB PET yöntemi ile yapılan incelemede normal bir beyin ile Alzheimer hastasının beyini arasındaki fark görülmektedir. Solda sağlıklı beyinde, sağda AH beyininde PIB alımını gösteren PET görüntüsü. (Kaynak: National Institute on Aging/National Institutes of Health, <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images>)

Alzheimer tipi demansın klinik bulgularının gelişmesinde, Reisberg ve arkadaşlarının tanımladıkları gibi, insanda doğumdan itibaren olan normal gelişim sürecinin ters yönünde bir yıkım olur. Reisberg ve arkadaşları bu olayı, “gerileme” (Retrogenesis), normal gelişimin geriye dönüşü olarak isimlendirmişlerdir (Reisberg vd. 1993; Reisberg, Franssen, Souren, Auer, & Kenowsky, 1998) (Tablo: 3). Bu klinik gelişme, daha önce bahsettiğimiz Braak’ın tanımladığı fizyopatolojik gelişme ile büyük bir paralellik göstermektedir.

Tablo 3: İşlevsel Basamakların Doğumdan itibaren Normal Gelişimi ve Alzheimer Hastalığında Gerileyişi (Retrogenesis)

YAKLAŞIK YAŞ	GELİŞİMDE YAKLAŞIK SÜRE	GELİŞİMDE EDİNİLEN /ALZHEİMER'DA KAYBEDİLEN BECERİLER	ALZHEİMER'DA YAKLAŞIK SÜRE	ALZHEİMER DERECESİ
12+ yaş	7 yıl	Meslek edinme	7 yıl	BAŞLANGIÇ
8-12 yaş	5 yıl	Basit bütçe hesabı	2 yıl	HAFİF
5-7 yaş	2,5 yıl	Uygun layaferet seçimi	1,5 yıl	ORTA
5 yaş 4 yaş 4 yaş 3-4,5 yaş 2-3 yaş	4 yıl	Yardımsız giyinme Yardımsız yıkanma Yardımsız tuvalete gitme İdrarını tutma Büyük tuvaletini tutma	2,5 yıl	ORTA-AĞIR
15 ay 1 yaş 1 yaş 6-10 ay 2-4 ay 1-3 ay	1,5 yıl	5-6 kelime konuşma Bir kelime konuşma Yürüme Dik oturma Gülümseme Başını dik tutma	7 yıl ya da daha fazla	AĞIR

Kaynak: Reisberg, B., Franssen, E., Souren, L., Auer, S., & Kenowsky, S. (1998).
Progression of Alzheimer's disease: variability and consistency: ontogenic models,
their applicability and relevance. *Journal of Neural Transmission, Suppl.*, 54, 9-20.

Alzheimer Hastalığına Tanı Koymada Kullanılan Yöntemler:

- Hasta ve hasta yakınından ayrıntılı anamnez,
- Fizik ve Nörolojik muayene,
- Laboratuvar tetkikleri,
- Klinik gözlem ve değerlendirme,
- Nöropsikolojik testler,
- Elektrokardiyografi (EKG),
- Elektroensefalografi (EEG),
- Görüntüleme yöntemleri,
- Değişik yöntemler ile biyolojik göstergelerin araştırılması,
- Kesin tanı; beyin biyopsisi ve otopsi.

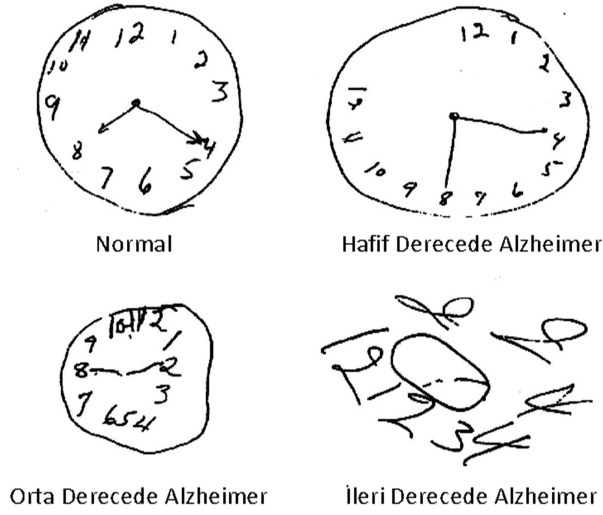
Alzheimer Hastalığında Ayırıcı Tanı İçin Laboratuvar Tetkikleri:

- Tam kan sayımı: Anemi,

- Eritrosit sedimentasyon hızı: Enflamasyon, malignite,
- Elektrolitler (Na, K, Cl): Elektrolit dengesizliği,
- Kan üre azotu (BUN): Böbrek yetmezliği, deliryum,
- Homosistein: Fazlalılığı,
- Folik asit: Folat eksikliği,
- Tiroid Hormonları (T3, T4, TSH): Hipotiroidi,
- Kalsiyum, Fosfor: Paratiroid hastalığı,
- B 12 Vitamini: B 12 eksikliği-Pernisiyöz anemi,
- Karaciğer Fonksiyon Testleri (SGOT, SGPT): Karaciğer hastalığı,
- VDRL: Sifilis,
- HIV Antikoru: AIDS hastalığı.

Sık Kullanılan Nöropsikolojik Testler:

- Mini Mental Durum Muayenesi (Standardize Mini-Mental Examination; MMSE): En sık kullanılan testtir.
- Saat Çizim Testi (Clock Drawing Test): (bkz. Şekil 9) Kolay uygulanması nedeniyle sık kullanılır.
- Kurz Belirtiler Testi (Syndrom Kurz Test; SKT), Sık kullanılan bir testtir.
- Kısa Bilişsel Performans Testi (Short Cognitive Performance Test; SKT): Kısa pratik bir testtir.
- Alzheimer Hastalığında Davranışçı Patoloji Ölçeği (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease; BEHAVE-AD) (Reisberg, Borenstein, Salob, & Ferris, 1987): En sık kullanılan testlerden birisidir. Daha önce belirtmiş olduğumuz, davranış ve psikiyatrik bozukluklar için kullanılır. Yedi alt grubu vardır (Anksiyete ve Fobiler, Afektif Bozukluk, Paranoid ve Diğer Hezeyanlar, Delirler, Aktivite Bozuklukları, ve Gece-Gündüz Ritm Bozukluğu (Diurnal)).
- Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory; NPI),
- Demans Belirtileri ve Belirtileri Ölçeği (Dementia Signs and Symptoms Scale; DSS),
- Bakım Verme Yüğü Ölçeği (Burden Interview; BI).



Şekil 9: Saat Çizim Testi (Clock Drawing Test) pratik ve çabuk uygulanabilir

bir test olması nedeniyle Alzheimer hastalığının gelişmesini izlemede çok kullanılır. Burada da görüldüğü gibi hastalık ilerledikçe çizimler de belirgin derecede bozulmaktadır.

Alzheimer Hastalığının Diğer Demanslardan Ayrılması:

- Vasküler Demans,
- Fronto-Temporal Demans, Pick Hastalığı,
- Lewy-Cisimciği Demansı,
- Parkinson Hastalığı Demansı
- Jacob-Creutzfeld Hastalığı,
- Depresyon,
- Deliryum,
- İlaçlar ve Alkolik Demans,
- Görme ve veya İşitme Bozukluğu.

Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demans, Vasküler Demanstır. Onu dejeneratif demanslardan Lewy Cisimcikli Demans ve Frontotemporal Demanslar izler. Bu demansları da kısaca gözden geçirilecektir.

1- Vasküler Demans:

Vasküler demanslar, Alzheimer demansından sonra en sık görülen demans türüdür (Fratiglioni vd. 2000). Altmış beş yaşın üzerinde felç geçiren vakaların üçte birinin daha sonra Demans olduğu gösterilmiştir (Pohjasvaara, Erkinjuntti, Vataja, & Kaste, 1997). İskemik beyin lezyonlarına bağlı (beynin bölgesel kanlanma bozukluğuna bağlı) olarak, daha uzun zamanda gelişen demansların, akut olarak felç sonrası gelişen demanslara göre 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Vermeer vd. 2003). İleri yaşlarda, vasküler beyin bozukluğu ile dejeneratif bozukluğun sıklıkla aynı yer ve zamanda olduğu ve bu nedenle de Alzheimer Hastalığının gelişmesini hızlandığı düşünülmektedir (Esiri, Nagy, Smith, Barnetson, & Smith, 1999; Snowden vd. 1997). Muhtemelen bu durum, Alzheimer Hastalığının prelinik dönemdeki progressif kognitif bozukluğunu hızlandırmaktadır (Wolf, Ecke, Bettin, Dietrich, & Gertz, 2000; Wolf & Gertz, 2004). Son zamanlarda, Alzheimer Hastalığının erken dönemlerinde başlayan dejenerasyonda, vasküler faktörün olayı başlatan bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir, “Alzheimer vasküler bir Hastalık”, yorumu yapılmaktadır (De la Torre, 2002).

Vasküler demansın risk faktörlerinin başında yüksek tansiyon geliyor. Sonra da, sigara, diyabet, yüksek kolesterol, geçirilmiş hafif bir beyin dolaşım bozukluğu, Kalp ritim bozuklukları, vasküler demans için risk faktörü oluştururlar. Birçok çeşidi olmakla beraber en sık olarak iki çeşidi görülür.

Multi-İnfarakt Demans:

Birçok kere beyin korteksinin değişik bölgelerinde damar tıkanıklığına neden olan ataklar geçirilmiş olmasına bağlı olarak gelişen demanstır. Belirtileri sıklıkla bellek kusuru, öğrenme güçlüğü ve dil problemidir.

Subkortikal Vasküler Demans:

Buna Binswanger Hastalığı da denir. Damar tıkanıklıkları, çok kere yüksek tansiyona bağlı olarak, subkortikal bölgelerdeki beyaz maddede olur. Belirtileri; dalgınlık, halsizlik, uyuşukluk, yürüme güçlüğü, emosyonel dalgalanma ve idrar kontrolsüzlüğüdür.

Vasküler demansın Alzheimer demansından en önemli farkı, kısa sürede ortaya çıkmış olması ve seyrinde dalgalanma olmasıdır. Bazen düzeldiği intibahını veren duraklamalar olur, sonra gene kötüleşerek ilerler. Bellek ya da diğer kognitif bozuklukların, görüntüleme yöntemleri ile herhangi bir belirti vermeden ilerlemesi, kognitif bozukluklar için fokal belirtilerin olmaması vasküler demans tanısından uzaklaştırır.

2- Frontotemporal Demans:

Frontotemporal demansda dejenerasyon frontal ve temporal bölgelerde olmaktadır. Dolayısı ile bu bölgelere ait klinik bulgular dikkati çeker. İlk olarak Arnold Pick (1977) bu tür demanslı hastalarda bu bölgelerdeki atrofiyi tanımlamıştır. Bu hastalarda bellek birinci planda etkilenmez. Mesulam (1982) bu vakaları, genel olarak demansı olmayan, yavaş ilerleyen afazi (konuşma bozukluğu) olarak tanımlamıştır. Mesulam, daha sonra (2003) “Primer progressif afazi-dil sorunlu demans” olarak tekrar yayımlamıştır.

Frontotemporal demansların dejenerasyonun özelliğine göre birçok çeşidi bulunmaktadır. Frontotemporal lobar dejenerasyon da denmektedir. Dejenerasyon frontal bölgelerde olursa bu bölgelerin kontrol ettiği yetenekler (afektivite, sosyal davranışlar, dikkat, karar verme, planlama ve kendini kontrol) bozulur. Sonuç olarak entellektüel yetenekler bozulur, kişilik, emosyon (heyecan durumu) ve davranışlar değişir. Dejenerasyon temporal bölgelerde olursa, bu bölgelerin görevleri içinde olan olayları, gördüğünü, işittiğini kavrama yeteneği etkilenir. Sonunda, olayları kavrama ve ifade etmede güçlük olur.

Frontotemporal demanslar klinik tanı kriterleri için 1998’de “Frontotemporal lobar dejenerasyon” adı altında bir konsensus (fikir birliği) yayınlanmıştır (Neary vd. 1998). Ekim 2008’ de bu konsensusun hala geçerli olduğu bildirilmiştir.

Frontotemporal Demansların Klinik Tanı Kriterleri:

I. Temel tanı özellikleri:

- A. Sinsi başlangıç ve yavaş gelişme,
- B. Kişiler arası sosyal ilişkilerde erken bozulma,
- C. Kişisel ilişkilerini ayarlama da erken bozulma,
- D. Erken emosyonel küntlük,
- E. Erken içgörü kaybı.

II. Destekleyici tanıs al özellikler:

A- Davranış bozuklukları:

- 1. Kişisel hijyen ve kendine bakımda azalma,
- 2. Mental rijidite ve esneklik kaybı,
- 3. Dikkat dağınıklığı ve sebatsızlık,
- 4. Hiperoralite ve yeme alışkanlığı değışikliği,
- 5. Israrcı ve stereotipik davranış,
- 6. Kullanma davranışı. (hastanın ortamda gördüğü bir objeyi, amacına uygun, ancak zamansız bir anda kullanması davranışı)

B- Konuşma ve dil:

- 1. Konuşma tarzında değışiklik,
 - a. Konuşmada spontanitenin azalması,
 - b. Basınçlı konuşma,
- 2. Stereotipik konuşma,

3. Ekolali,
4. Perseverasyon,
5. Mutizm.

C- Fizik belirtiler:

1. Primitif refleksler,
2. İnkontinans,
3. Akinezi, rijidite ve tremor,
4. Düşük ve labil kan basıncı.

C- Araştırmalar:

- 1- Nörofizyoloji: ileri derecede amnezinin, afazinin ya da algılama bozukluklarının bulunmadığı durumlarda, frontal lob testlerinde belirgin bozulma,
- 2- Elektroensefalografi : normal,
- 3- Beyin görüntüleme (strüktürel ve /veya fonksiyonel):
Öncelikle frontal ve/veya anterior temporal bölgelerde bozukluk.

Bir konsensus olarak belirlenen yukarıda belirtilen bulgulara görüldüğü gibi Frontotemporal Demans'da Alzheimer Hastalığında olduğu gibi yoğun bir bellek kaybı olmayıp daha çok emosyon, davranış ve konuşma bozuklukları bulunmaktadır.

3- Lewy Cisimcikli Demans:

Lewy Cisimcikli Demans (LCD), dejeneratif demanslar içinde Alzheimer Hastalığından sonra en sık görülen demanstır. Alzheimer Hastalığı ile birçok yönden benzerlikleri vardır. İlk olarak 1923 yılında Friedrich Lewy izlediği vakaların bir kısmında Parkinson Hastalığı belirtileri ile birlikte demansın da olduğunu görmüştür. Bu hastaların sinir hücreleri içinde küremsi cisimcikler olduğunu saptamıştır.

Alzheimer Hastalarına benzer klinik bulgularından dolayı uzun yıllar, Alzheimer Hastalığının bir variantı olarak düşünülmüştür. Son yıllarda, bu hastalığın kendine özgü bir demans türü olduğu kabul

edilmiştir. 1995 yılında, İngiltere'nin Newcastle şehrinde bir çalışma grubu düzenlenmiştir. Bu çalışma grubunda LCD için klinik ve patolojik kriterleri belirleyen bir fikir birliği (consensus) raporu hazırlanmıştır (McKeith vd. 1996).

LCD, genel olarak ileri yaşlarda ortaya çıkan, yavaş ilerleyen, dejeneratif bir demans türüdür. İlerleyişi Alzheimer Hastalığından farklı olarak mental durumda büyük dalgalanmalar gösterir. Birdenbire çok kötü olur, ardından da önceki durumdan daha iyi bir klinik düzelme gösterir.

Kognitif fonksiyonlarındaki bu dalgalanmanın yanı sıra, Alzheimer Hastalığından ayırmaya yarayan diğer belirtiler:

- Çok canlı görsel halüsinasyonlar,
- Parkinsoniyen motor belirtiler,
- Oldukça erken dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler.

Bu tür belirtiler Alzheimer Hastalığında görülse bile çok geç dönemde ortaya çıkar.

Bunların dışında dikkati çeken diğer belirtiler de şunlardır:

- Dikkat ve konsantrasyon ile ilgili zorluklar,
- Konfüzyon (bilinç bulanıklığı),
- Açıklanamayan bayılmalar,
- Mesafe ayarlama zorlukları ve düşmeler,
- Deliran düşünceler,
- Uykunun rüya döneminde (REM), aşırı huzursuzluk, etrafına zarar verme ve sonra da bu davranışlarını hatırlayamama,
- Nöroleptiklere karşı aşırı duyarlılık.

Tanı koyarken çok dikkatli olarak anamnez almak gerekir. Alzheimer Hastalığı, Vasküler Demans ve diğer demanslardan ayırt edilmelidir. Nöropsikolojik testlerden "İsim Testlerinde" (Naming Tests) iyi olabilirler fakat görsel mekânsal becerilerde yetersizlikleri olur. Örneğin; Saat Çizim Testi ve şekil

kopyalamada. Lewy Cisimcikli Demansın nedeni bilinmemektedir ve herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır.

Alzheimer Hastasında Multidisipliner Yaklaşım:

Alzheimer Hastalığı, ilerledikçe hastanın kendisine, ailesine, bakıcısına ve tüm sosyal çevresine büyük üzüntü ve sıkıntı veren, çok yönlü, çok etkileşimli “Biyo-Psiko-Sosyal” bir olay olarak düşünülmesi, tedavisi ve bakımının da geniş anlamda, çok yönlü bir yaklaşım ile, “Multidisipliner Ekip” olarak ele alınması gereken bir hastalıktır (Jurkowski, 1998; Spencer Scott, 2017). Aslında sadece Alzheimer Hastalığında değil, tüm geropsikiyatrik hastalıklarda multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Hatta sağlıklı yaşlıların da sağlıklı yaşamlarını sürdürebilmek için buna ihtiyacı vardır.

Alzheimer Hastalığının tedavisi ve bakımı için gerekli “Ekip” içine birçok disiplinden, çok sayıda kişi girer. Örneğin:

- Birinci Basamak Hekimleri (Pratisyen hekimler ya da aile hekimleri),
- Psikiyatri Uzmanı/ Geriatrik Psikiyatri Uzmanı
- Nöroloji Uzmanı/ Geriatrik Nöroloji Uzmanı,
- İç Hastalıkları ve ihtiyaca göre diğer Klinik Dal Uzmanları,
- Klinik Psikolog
- Nöropsikolog,
- Gerontolog,
- Klinik Hemşire (Geriatrik Hemşire),
- Eğitimli Bakıcılar,
- Diyetisyen,
- Sosyal Hizmet Uzmanı,
- Meşguliyet Tedavisi Uzmanı,
- Fizik Tedavi Uzmanı,

- Tanıda katkısı olacak Laboratuvar ekibi,
- Mimar (çevre ve davranış bilimleri alanında uzmanlaşmış),
- Avukat (yaşlı hukukunda deneyimli).

Toplumda, 65 yaş üstü kişilerin toplamının yaklaşık %10'unun Alzheimer Hastası olduğunu var sayarsak karşımıza çok büyük bir sayı çıkar. Hastalık ilerledikçe bakım ihtiyacı da artacaktır. Bakıcı hastanın en yakını dahi olsa zamanla bu yükün altında ezildiğini hissetmeye başlayacaktır (Göçer, Taneli, Sivrioğlu, & Taneli, 2002, 2003; Sivrioğlu, 2004; Sivrioğlu, Taneli, & Sarandöl, 2002, 2003).

Bakımı üstlene kişinin, hastayı olduğu kadar kendisini de koruyup kollaması gerekir ki yükün altında ezilip bir tükenmişlik sendromu gelişmesin (Taneli, 2014).

Alzheimer Hastalığında İlaç Tedavisi:

Alzheimer Hastalığında bugün kullanılan ilaçları dört grup altında toplayabiliriz.

- 1- Kolinesteraz inhibitörleri,
- 2- Kolinerjik agonistler,
- 3- NMDA (N-metil-d-aspartat) reseptör antagonisti,
- 4- Kolinerjik olmayan ilaçlar.

Bütün bu ilaçların Alzheimer Hastalığını ne yazık ki iyileştiremediği, sadece kısa bir süre için hızını yavaşlattığı söylenebilir.

Son yıllarda bir yandan yeni ilaçların geliştirilmesi ile tedavi imkanları aranırken diğer yandan da hastalığı önleme yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Alzheimer Hastalığını Önleme Stratejileri:

Önleme stratejilerinin başında, daha önce belirtmiş olduğumuz risk faktörlerini ortadan kaldırmak gelmektedir. Önlemek tedavi etmek anlamına gelmemektedir. Genetik, demans riskinin ancak bir kısmını açıklar. Genetik olmayan risk faktörlerini önlemeye çalışmak daha akla yakındır.

Değiştirilebilir risk faktörleri: düşük eğitim seviyesi, sigara içilmesi, fiziksel hareketsizliğin önlenmesi; depresyon, hipertansiyon, diyabet ve obeziteden korunma olarak önerilmektedir. Bu faktörlerin azaltılmasının Alzheimer vakalarını dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %10 ve %25 azaltacağı ön görülmektedir (Barnes & Yaffe, 2011).

Bunları dört başlık altında toplayabiliriz (Karp vd. 2009; Small, 2002)

Fiziksel Eksersiz

Çocuk yaşlarda başlayan fiziksel aktivite yönlendirilmeleri yararlı olup, yaşlılıkta da devam edebilir. Ayrıca yaşlılar da motive edilebilirler (Edwards, 2006). Fiziksel eksersiz iki yıllık süre ile gelecekteki hafıza kötüleşmesi riskini %46 azaltmıştır.

Mental Stimülasyon / Bilişsel eksersiz

Orta yaşlarda karmaşık mental görevler demans riskini %48 azaltmıştır (Karp vd. 2009).

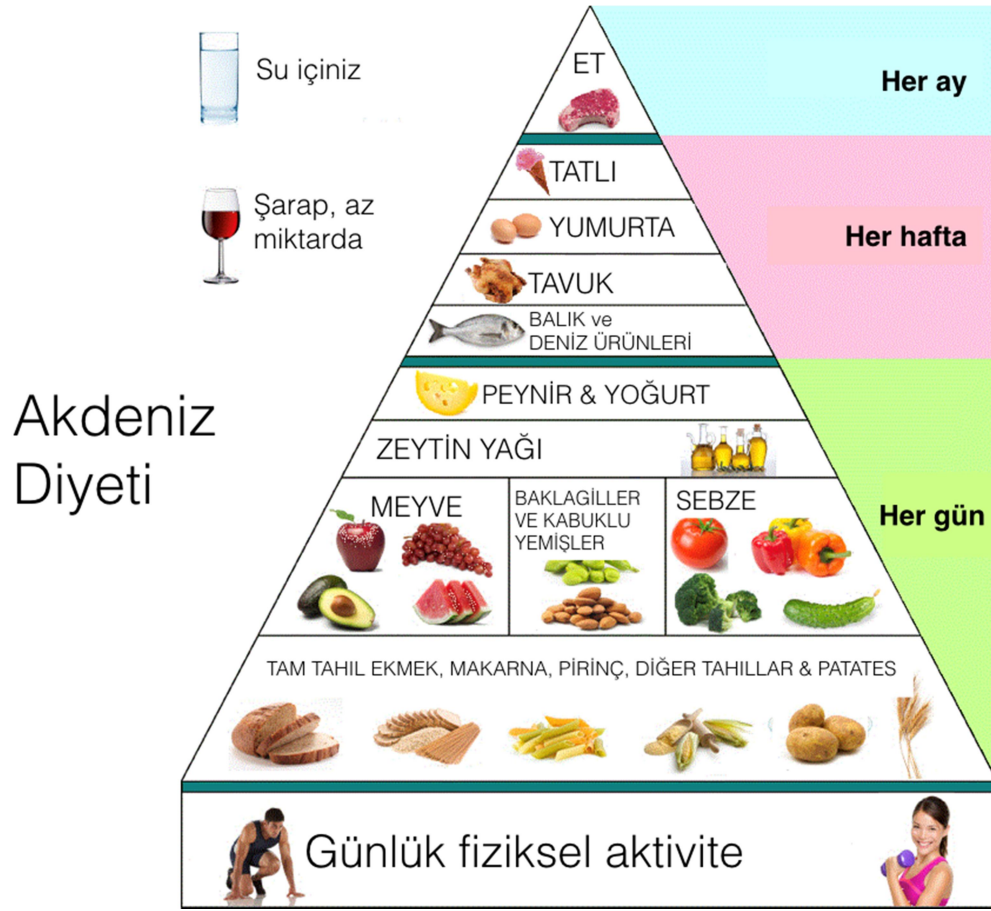
Stres Yönetimi

Arkadaşlarla vakit geçirme, duygular hakkında konuşma, meditasyon, yoga ve tai chi deneme, dinlenmek için düzenli ara vermek gerekir.

Beslenme

Kilo kontrolü ve obeziteyi önleme alzheimer riskini azaltmada önemlidir. Örneğin, obezitenin demans riskini dört kat artırdığı hesap edilmiştir (Gunstad vd. 2011). Fiziksel eksersiz ve sağlıklı diyet de alzheimer riskini azaltan etkenlerdendir. Akdeniz diyeti (Ohara vd. 2011; Saaristo vd. 2010) Okinawa, Sardunya ve Girit adalarındaki uzun yaşamın sırrı olabilir (bkz. Şekil 10). Benzer şekilde Prof. Dr.

İsmail Tufan'ın Nazilli'de ki uzun yaşam sırrına ilişkin açıklaması bu sırrın o bölgedeki beslenme ve çevre faktörleri ile açıklanabileceğidir (Taneli & Tufan, 2011; Tufan, 2011; Tufan, 2014).



Kaynaklar

Albán-González, G., & Ortega-Campoverde, T. (2014). Relationship between bilingualism and Alzheimer's. *Suma de Negocios*, 5(11), 126-133.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Disease. (2016). Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Anstey, K., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(5), e426-e437.
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L.-F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American journal of geriatric psychiatry*, 16(5), 343-354.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., & Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(7), 542-555.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*, 166(4), 367-378.
- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., . . . Sevush, S. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203-212.
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 131-144.
- Blennow, K., Zetterberg, H., & Fagan, A. M. (2012). Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(9), a006221.
- Braak, H. (1993, Sep 30 - Oct 1, 1993). *Morphology of Alzheimer's Disease*. Paper presented at the An International Satellite Symposium on Alzheimer's Disease and Related Disorders.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, 16(3), 271-278.
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *Journal of neural transmission*, 105(8-9), 801-819.
- Budson, A. E., & Solomon, P. R. (2012). New criteria for Alzheimer disease and mild cognitive impairment: implications for the practicing clinician. *The neurologist*, 18(6), 356-363.

- Bühler, C. (1933). *Der menschliche Lebenslauf als psychologisches Probleme*. Leipzig S. Hirzel.
- Chacón, I. J., Molero, A. E., Pino-Ramírez, G., Luchsinger, J. A., Lee, J. H., & Maestre, G. E. (2009). Risk of dementia associated with elevated plasma homocysteine in a latin american population. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2009.
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Annals of neurology*, 67(1), 114-121.
- Craig-Schapiro, R., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2009). Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 35(2), 128-140.
- Craig-Schapiro, R., Perrin, R. J., Roe, C. M., Xiong, C., Carter, D., Cairns, N. J., . . . Galasko, D. R. (2010). YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 68(10), 903-912.
- De la Torre, J. (2002). Alzheimer Disease as a Vascular Disorder. Nosological Evidence. *Stroke*, 33(4), 1152-1162.
- Edwards, P. (2006). *Kentsel Çevrede Fiziksel Aktivite ve Aktif Yaşamın Desteklenmesi, Yerel Yönetimlerin Rolü: Dünya Sağlık Örgütü. Türkçesi: Sağlıklı Kentler Birliği*.
- Esiri, M. M., Nagy, Z., Smith, M. Z., Barnetson, L., & Smith, A. D. (1999). Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *The lancet*, 354(9182), 919-920.
- Farrow, M. (2010). *Dementia Risk Reduction: A Practical Guide for General Practitioners*. Retrieved from https://vic.fightdementia.org.au/sites/default/files/Dementia_Risk_Reduction_Guide_for_GPs.pdf
- Fleminger, S., Oliver, D., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., & Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 857-862.
- Forette, F., Seux, M.-L., Staessen, J. A., Thijs, L., Babarskiene, M.-R., Babeanu, S., . . . Laks, T. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of internal medicine*, 162(18), 2046-2052.
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D., & Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & aging*, 15(5), 365-375.
- Fratiglioni, L., Launer, L., Andersen, K., Breteler, M., Copeland, J., Dartigues, J., . . . Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-S15.
- Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's disease*, 12(1), 11-22.

- Galasko, D. (1998). An integrated approach to the management of Alzheimer's disease: assessing cognition, function and behaviour. *European Journal of Neurology*, 5(S4), S9-S17.
- Göçer, N., Taneli, B., Sivrioğlu, Y., & Taneli, Y. (2002). *Alzheimer Demanslı Hastaların Sosyal Bakım Verenlerindeki Külfet, Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Tanı ve Tedavisi ve Bunun Hastaya Yansımaları*. Paper presented at the 3rd International Symposium. Biological Viewpoints in Psychiatry: Children, Adolescents, and Adults, Bursa, Türkiye.
- Göçer, N., Taneli, B., Sivrioğlu, Y., & Taneli, Y. (2003). Caregiver Burden in Alzheimer's Disease: Before and After Treatment of Anxiety and Depression in Caregivers. *International Psychogeriatrics*, 15(Suppl. 2), 319-320.
- Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., . . . Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases*, 7(4), 465-472.
- Haag, M., Hofman, A., Koudstaal, P., Breteler, M., & Stricker, B. (2009). Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia A prospective cohort study. *Neurology*, 72(20), 1727-1734.
- Hampel, H., Prvulovic, D., Teipel, S., Jessen, F., Luckhaus, C., Frölich, L., . . . Bertram, L. (2011). The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Progress in neurobiology*, 95(4), 718-728.
- Harwood, D. G., Kalechstein, A., Barker, W. W., Strauman, S., St George-Hyslop, P., Iglesias, C., . . . Duara, R. (2010). The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 25(5), 511-518.
- Hughes, T. F., & Ganguli, M. (2009). Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Current psychiatry reviews*, 5(2), 73-92.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 257-262.
- Jurkowski, C. L. (1998). A Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease: Who Should Be Members of the Team? *The American journal of medicine*, 104(4), 13S-16S.
- Kaiser, C. (2011). *Transnationale Altersmigration in Europa. Sozialgeographische und gerontologische Perspektiven*: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Karp, A., Andel, R., Parker, M. G., Wang, H.-X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project. *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(3), 227-236.
- Kircher, T., & Wormstall, H. (1996). Origin of Alois Alzheimer's interest in neurohistology. *The American journal of psychiatry*, 153(10), 1369.
- Kivipelto, M., & Solomon, A. (2006). Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease—epidemiological evidence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114(s185), 50-57.

- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Estrada, S. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*, 55(3), 306-319.
- Knopman, D. S. (2009). Hypertension and late-life dementia A real link? *Neurology*, 72(20), 1716-1717.
- Köseoglu, E., & Karaman, Y. (2007). Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clinical biochemistry*, 40(12), 859-863.
- Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., Naughton, F., & Matthews, F. E. (2009). Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. *Bmj*, 338, b462.
- Lobo, A., Launer, L., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M., . . . Martinez-Lage, J. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *NEUROLOGY-MINNEAPOLIS*, 54(11; SUPP/5), S4-S9.
- Lu, F.-P., Lin, K.-P., & Kuo, H.-K. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 4(1), e4144.
- Luchsinger, J. A., & Gustafson, D. R. (2009). Adiposity and Alzheimer's disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 12(1), 15.
- Mattsson, N., Portelius, E., Rolstad, S., Gustavsson, M., Andreasson, U., Stridsberg, M., . . . Zetterberg, H. (2012). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers over four years in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 30(4), 767-778.
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E., Dickson, D. W., Hansen, L., . . . Byrne, E. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939-939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS one*, 7(6), e38268.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592-598.

- Mesulam, M. (2003). Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *New England Journal of Medicine*, 349(16), 1535-1542.
- Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of neurology*, 66(10), 1210-1215.
- Neafsey, E. J., & Collins, M. A. (2011). Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7, 465.
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. a., . . . Albert, M. (1998). Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
- Ohara, T., Doi, Y., Ninomiya, T., Hirakawa, Y., Hata, J., Iwaki, T., . . . Kiyohara, Y. (2011). Glucose tolerance status and risk of dementia in the community The Hisayama Study. *Neurology*, 77(12), 1126-1134.
- Peila, R., White, L. R., Masaki, K., Petrovitch, H., & Launer, L. J. (2006). Reducing the risk of dementia efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*, 37(5), 1165-1170.
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*, 8(1), 1.
- Pick, A. (1977). On the relation between aphasia and senile atrophy of the brain. *Neurological classics in modern translation*, 35-40.
- Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Vataja, R., & Kaste, M. (1997). Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke*, 28(4), 729-735.
- Porteri, C., & Frisoni, G. B. (2014). Biomarker-based diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: how and what to tell. A kickstart to an ethical discussion. *Frontiers in aging neuroscience*, 6.
- Price, J. F., & Strachan, M. W. (2011). Cognitive impairment in elderly people with Type 2 diabetes: is there an association and why? *Aging Health*, 7(5), 653-656.
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends*. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., & Ferris, S. H. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 48 (suppl.), 9-15.
- Reisberg, B., Franssen, E., Sclan, S., Shulman, E., Steinberg, G., Kluger, A., . . . Ferris, S. (1993, 30 Eylül - 1 Ekim 1993). *Memory Dysfunction and Dementia of Alzheimer's Type: Diagnostic Considerations*. Paper presented at the Uluslararası Alzheimer Hastalığı ve İlgili Bozukluklar Satelit Sempozyumu Bursa.

- Reisberg, B., Franssen, E., Souren, L., Auer, S., & Kenowsky, S. (1998). Progression of Alzheimer's disease: variability and consistency: ontogenic models, their applicability and relevance. *Journal of Neural Transmission, Suppl.*, 54, 9-20.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*, 171(4), 333-339.
- Saaristo, T., Moilanen, L., Korpi-Hyövälti, E., Vanhala, M., Saltevo, J., Niskanen, L., . . . Tuomilehto, J. (2010). Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care. *Diabetes care*, 33(10), 2146-2151.
- Sarazin, M., de Souza, L. C., Lehericy, S., & Dubois, B. (2012). Clinical and research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuroimaging clinics of North America*, 22(1), 23-32.
- Selkoe, D. J. (1999). Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, 399, A23-A31.
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). The relationship between education and dementia an updated systematic review. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(4), 289.
- Sivrioğlu, Y. (2004). Alzheimer Hastalarının Bakım Verenlerinde Sosyodemografik Özellikler ve Bakım Verme Biçiminin Depresyon Düzeyiyle İlişkisi. *Yeni Symposium*, 42(2), 55-59.
- Sivrioğlu, Y., Taneli, B., & Sarandöl, A. (2002). *Alzheimer Hastalığında Davranışsal ve Psikolojik Semptomların Bakımverenin Külfet, Anksiyete ve Depresyon Düzeyleriyle İlişkisi*. Paper presented at the 3rd International Symposium. Biological Viewpoints in Psychiatry: Children, Adolescents, and Adults, Bursa, Türkiye.
- Sivrioğlu, Y., Taneli, B., & Sarandöl, A. (2003). Correlations of Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease with Caregiver Burden, Depression, Anxiety Levels. *International Psychogeriatrics*, 15(Suppl. 2), 161.
- Small, G. W. (2002). What we need to know about age related memory loss. *BMJ: British Medical Journal*, 324(7352), 1502.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *Jama*, 277(10), 813-817.
- Spencer Scott, P. (2017). Alzheimer's Care Team. 8 People You Need on Your Alzheimer's Care Team. <https://www.caring.com/articles/alzheimers-care-team>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Strachan, M. W., Reynolds, R. M., Frier, B. M., Mitchell, R. J., & Price, J. F. (2008). The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British medical bulletin*, 88(1), 131-146.

- Taneli, B. (2014). Alzheimer Hastalarının bakım süreci. *Yaşlılara Yönelik Evde Bakım Hizmetleri Çalıştayı Eğitim Broşürü*. Ankara: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
- Taneli, B. & Taneli, Y. (2015). Yaşlı Dostu Kentlerin Sağlıklı Yaşlılar ve Alzheimer Hastaları için Önemi. *Yaşlı Dostu Kentler Sempozyumu Kitabı* (s. 30 - 53). Bursa: Afşar Matbaacılık.
- Taneli, B. & Tufan, İ. (2011). Alzheimer Hastaları Örneğinde Uzun Yaşamın Biyo-psikolojik Dinamikleri. *Uluslararası Katılımlı 8. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi Kitabı* (s. 196 - 203). Bursa: Yağmur Tanıtım Basımevi.
- Tufan, İ. (2011). Nazilli’de Uzun Yaşamın Biyopsikososyal Dinamikleri. Ampirik Araştırma. *Uluslararası Katılımlı 8. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi Kitabı* (s. 191 - 195). Bursa: Yağmur Tanıtım Basımevi.
- Tufan, İ. (2014). *Türkiye’de Yaşlılığın Yapısal Değişimi*. İstanbul: Yılmaz Ofset.
- Van Dam, F., & Van Gool, W. A. (2009). Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 48(3), 425-430.
- Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*, 348(13), 1215-1222.
- Waring, S. C., & Rosenberg, R. N. (2008). Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 65(3), 329-334.
- Why Population Aging Matters. A Global Perspective*. (2007). Retrieved from
- Wimo, A., & Prince, M. J. (2010). *World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia*. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J., & Gertz, H. J. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *International journal of geriatric psychiatry*, 15(9), 803-812.
- Wolf, H., & Gertz, H.-J. (2004). Vaskuläre Demenzen-Diagnostik, Prävention und Therapie. *Psychiatrische Praxis*, 31(07), 330-338.
- Woodward, M., Brodaty, H., Budge, M., Byrne, G., Farrow, M., Flicker, L., . . . Velandai, S. (2007). *Dementia risk reduction: the evidence*: Alzheimer's Australia.
- Xu, W., Atti, A., Gatz, M., Pedersen, N., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk A population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568-1574.
- Zhou, B., Teramukai, S., & Fukushima, M. (2007). Prevention and treatment of dementia or Alzheimer’s disease by statins: a meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 23(3), 194-201.

- Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E., & Arrighi, H. M. (2008). Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's & dementia*, 4(5), 316-323.
- Zilka, N., & Novak, M. (2006). The tangled story of Alois Alzheimer. *Bratislavske lekarske listy*, 107(9/10), 343.