



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



ALZHEIMER VE DİĞER DEMANS HASTALIKLARI KLİNİK PROTOKOLÜ

2025

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

ALZHEIMER VE DİĞER DEMANS HASTALIKLARI KLİNİK PROTOKOLÜ

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası	ISBN	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa Sayısı
1179	978-975-590-781-9	2020	-	-	51
1342	978-975-590-956-1		Ağustos-2025	01	78

Atıf için: T.C. Sağlık Bakanlığı (2025), Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü, Ankara, ss. 78.

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2025

Bu protokolün yayın hakları T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısım dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Ücretsizdir, para ile satılamaz.

Tıbbi bilgiler sürekli değişime uğrayarak yenilenmektedir; o nedenle bu rehberdeki bilgiler literatür bilgisi ile güncellenmelidir. Herhangi bir yanlış uygulamadan kaçınılmak amacı ile standart güvenlik önlemleri dikkate alınmalıdır. Her hasta için en iyi uygulamayı yapmak sorumlu hekimin görevidir.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Adres: Üniversiteler Mahallesi, Şehit Mehmet Bayraktar Caddesi, No: 3 Çankaya/Ankara

Tel: +90 312 471 15 37

Web: shgm.saglik.gov.tr, <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr>, hta.gov.tr

ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamakta Bakanlığımızın 2024-2028 yılları arasındaki stratejik amaç ve hedefleri arasındadır. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz çatısı altında hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamalarını tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin, uluslararası kanıtların, yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber, protokol ve algoritmalar ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Alzheimer hastalığı, bilişsel gerilemenin yanında çeşitli nöropsikiyatrik davranışsal rahatsızlıklara neden olan, kişinin günlük yaşam faaliyetlerinde bozulmalar ortaya çıkaran ve kişide önemli fiziksel ve psikolojik yıkımlar meydana getiren bir hastalıktır. Alzheimer en sık görülen demans tipidir. Demans, bilişsel ve entelektüel işlevlerde azalma sonucu bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozukluk olmasıdır.

Alzheimer ve diğer demans hastalıklarının küresel yükünü önemli derecede azaltmak ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının hastaları teşhis ve etkili bir şekilde tedavi etmeleri amacıyla kanıta dayalı hazırlanmış iyileştirilmiş bakım standartları büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla Alzheimer hastalığı başta olmak üzere demansa neden olan hastalıkların güncel tanı ve tedavi ilkelerini vurgulamak için revize edilen Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolünün sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Hasan Basri VELİOĞLU

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü

ÇALIŞMA EKİBİ

Çalışma Sahibi

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı

Çalışma Yöneticileri

Adı, Soyadı	Ünvanı	Kurumu/Görevi
Hasan Basri VELİOĞLU	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü
Yusuf AKDOĞAN	Uzm. Dr.	Sağlık Hizmetleri Genel Müdür Yardımcısı
Sultan OĞRAŞ	Daire Başkanı	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanı

Çalışma Koordinatörü

Adile ACAR	Araştırmacı	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
------------	-------------	--

Editörler

Başar BİLGİÇ	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD
Haşmet Ayhan HANAĞASI	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Yazarlar*

Barış TOPÇULAR	Prof. Dr.	İstanbul Florence Nightingale Hastanesi
Başar BİLGİÇ	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Türkiye Alzheimer Derneği
Demet ÖZBABALIK ADAPINAR	Prof. Dr.	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Emekli Öğretim Üyesi
Esen SAKA TOPÇUOĞLU	Prof. Dr.	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Emekli Öğretim Üyesi
Figen GÜNEY	Prof. Dr.	Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ABD
Görsev YENER	Prof. Dr.	Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ABD
Haşmet Ayhan HANAĞASI	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Türkiye Alzheimer Derneği
İsmet Murat MELEK	Prof. Dr.	Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği
Görkem TUTAL GÜRSOY	Uzm. Dr.	Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Katkıda Bulunanlar

Türkiye Alzheimer Derneği

Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN	Grafiker	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı
-----------	----------	--

* Yazar isimleri; ünvan ve isim esas alınarak alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
YAYIN KOMİSYONU

Ad Soyad	Birim	Ünvan	Görev
Prof. Dr. Emre KORKUT	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü	Genel Müdür Yardımcısı	Komisyon Başkanı
Uzm. Dr. Dilek TARHAN	Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Dr. Av. Şehmus ERTEKİN	Mevzuat İşleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Dr. İbrahim KARAKUŞ	Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı	Daire Başkanı	Üye
Olgun ŞENER	Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı	Koordinatör	Üye



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÇALIŞMA EKİBİ	iv
YAYIN KOMİSYONU	v
TABLOLAR	vii
ŞEKİLLER	vii
ALGORİTMALAR	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Geliştirme Süreci	1
1.3. Demans Tanım ve Demansa Yaklaşım	1
1.4. Epidemiyoloji	9
2. ALZHEİMER HASTALIĞI	11
2.1. Klinik Değerlendirme	11
2.2. Klinik Tanı	11
2.4. Tedavi	15
2.5. Hastalık Yönetimi	16
3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR	18
3.1. Parkinsonizm ile İlişkili Demanslar	18
3.2. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları	24
4. VASKÜLER DEMANS	35
4.1. Tanı	35
4.2. Vasküler Demans Risk Faktörleri	40
4.3. Vasküler Demans Teşhisinde Biyobelirteçlerin Durumu	41
4.4. Vasküler Demansın Tedavi İlkeleri ve Yönetimi	42
5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR	45
5.1. Diğer Nörodejeneratif Demanslar	45
5.2. İnflamatuar Kökenli Demanslar	47
5.3. Prion ve İnfeksiyöz Kökenli Demanslar	49
5.4. Toksik-Metabolik Nedenlere Bağlı Demanslar	51
5.5. Normal Basınçlı Hidrosefali	52
6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA	56
6.1. Giriş	56
6.2. Demansın Önlenebilir Risk Faktörleri	57
6.3. Demansın Önlenmesi İçin Tüm Nüfusu Kapsayan Stratejiler	62
7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	66
7.1. Donepezil Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri	66
7.2. Rivastigmin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri	67
7.3. Galantamin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri	67
7.4. Memantin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri	68



TABLolar

Tablo 1. Demansta Üç Ana Semptom Kategorisinin Sorgulanması.....	3
Tablo 2. Demans Neden Olan Hastalıkların Sınıflandırılması	7
Tablo 3. Frontotemporal Demans Nedeni Olarak Bildirilen Genler	30
Tablo 4. Frontotemporal Demans Davranışsal Varyantı için Olası Tanı Kriterleri	31
Tablo 5. Primer Progresif Afazi Tanı Kriterleri	32
Tablo 6. DSM-V'e Göre "Vasküler Nörokognitif Bozukluk" Tanı Kriterleri	36
Tablo 7. VICCS Katılımcılarına göre Vasküler Demansa Neden Olan Olası Mekanizmaların Yüzdeleri.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. FTD Hastalığının, Klinik, Nöropsikolojik, Nöropatolojik, Nöroradyolojik Görünümü	33
Şekil 2. VICCS'e Göre Vasküler Demans Alt Tipleri	39

ALGORİTMALAR

Algoritma 1. Demans Tanı ve Tedavi Algoritması	5
Algoritma 2. Parkinson Bulguları ve Demansı Olan Hastalarda, Klinik Özelliklere Göre Tanı Algoritması ...	19



KISALTMALAR

ACE-R	Addenbrooke Bilişsel Sınavı Revize Formu (Addenbrooke's Cognitive Examination Revised)
ADAS-Cog	Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel Alt Ölçek (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz (Amyotrophic Lateral Sclerosis)
AH	Alzheimer Hastalığı
ASO	Antisens Oligonükleotidler
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDR	Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale)
CHCHD10	Coiled-Coil-Helix-Coiled-Coil-Helix Domain Containing 10
CHMP2B	Charged Multivesicular Body Protein 2B
CJH	Creutzfeld-Jakob Hastalığı
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CRP	C-reaktif protein
CTSF	Cathepsin F
CYLD	Lysine 63 Deubiquitinase
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EEG	Elektroensefalografi
FDG	Florodeoksiglukoz
FTD	Frontotemporal Demans Sendromları
FTLD	Frontotemporal Lobar Dejenerasyon
GFAP	Glial Fibriler Asidik Protein
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases)
İSD	İnme Sonrası Demans (Post-Stroke)
KTE	Kronik Travmatik Ensefalopati
LATE	Limbik-Ağırlıklı Yaşlanma ile İlişkili TDP-43 Ensefalopatisi (Limbic Associated Age Related TDP- 43 Encephalopathy)



Kısaltmalar devamı

LCD	Lewy Cisimcikli Demans
MAPT	Mikrotübüllerle İlişkili Tau Protein (Microtubule-Associated Protein Tau)
MMSE	Mini Zihinsel Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination)
MND	Motor Nöron Hastalığı (Motor Neuron Disease)
MoCA	Montreal Kognitif Değerlendirme (Montreal Cognitive Assessment)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NINDS-AIREN	Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Nörolojik Araştırma ve Eğitim Derneği (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke - The Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)
nvPPA	Akıcı Olmayan Varyant Primer Progresif Afazi (Nonfluent Variant Primary Progressive Aphasia)
NPT	Nöropsikiyatrik Test Değerlendirmesi
NMDA	N-Metil-D-Aspartat (N-Methyl-D-Aspartate)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography)
PHD	Parkinson Hastalığı Demansı
PPA	Primer Progresif Afazi
PSP	Progresif Supranükleer Palsi
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission BT)
svPPA	Semantic Variant Primary Progressive Aphasia (Semantik Varyant Birincil Progresif Afazi)
TBH	Travmatik Beyin Hasarı
VaD	Vasküler Demans (Vascular Dementia)
WKS	Wernicke-Korsakoff Sendromu



1. GİRİŞ

Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI

Alzheimer hastalığı ve diğer demanslara neden olan hastalıklar Türkiye gibi yaşlı nüfusu hızla artan ülkelerde büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Bu hastalık grubu 65 yaşın üstünde en sık görülen beş hastalığın içinde yer alır ve mortalite oranlarını belirgin düzeyde artırmaktadır. Ayrıca hasta yakınları için de bakım yükünün en fazla olduğu hastalıklar arasında sayılırlar. Demans hastalarının bakım yükünün fazlalığı hasta yakınlarının da zaman içinde tükenmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle hasta, bakıcı ve toplum sağlığı perspektifinden demansa neden olan hastalıkların erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tıp eğitimi süresi içinde demans hastaları ile öğrenciler maalesef yeteri kadar karşılaşmamaktadır. Buna karşın günlük pratikte hekimler pek çok demans hastasının teşhis ve tedavisi ile karşı karşıya kalmaktadırlar.

1.1. Amaç

Protokolün amacı, başta Alzheimer hastalığı olmak üzere demansa neden olan hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilenen tüm hekimler için kanıta dayalı güncel bilgi sağlamaktır. Alzheimer hastalığı ve diğer demans hastalıkları klinik Protokolü, yeni kanıtların ortaya çıkması sonucu güncellenme ihtiyacı doğmuştur.

1.2. Geliştirme Süreci

Protokol, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı koordinasyonunda ilgili akademisyenler, klinisyenler ve uzmanlık dernekleri temsilcilerinden oluşan çalışma grubu tarafından hazırlanmıştır. Protokol hazırlanırken tüm tanı ve tedavi önerilerinin günümüzde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamalara uyumlu olmasına özen gösterilmiştir. Sunulan tedavi seçenekleri, her bir hasta için taşıdığı risk ve beklenen yarar ışığında bireysel olarak değerlendirilmelidir.

1.3. Demans Tanım ve Demansa Yaklaşım

Demans kelimesi latince mens (zihin) kelimesinden türemiştir ve demans (demens) zihnin yitilmesi anlamına gelmektedir. Demans bir hastalık değil bir sendromdur ve klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Demansa neden olan 100'den fazla hastalık bildirilmiştir. Bunlardan bazıları çok nadir olarak görülen hastalıklardır. Demans sendromunun en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır (Scheltens ve ark., 2016).

Bir hastaya klinik olarak demans tanısının koyulabilmesi için birkaç temel özelliğin bir arada bulunması gerekmektedir. Demans tanısı için olması gereken ilk temel özellik hastada premorbid



1. GİRİŞ

düzeğe göre zihinsel bir bozulmanın bulunması gerektiğidir. Demanslı hastaların zihinsel fonksiyonlarında sonradan oluşan bir bozulma, kazanılmış zihinsel işlevlerin kaybı söz konusudur. Bu özellikleriyle demans normal zihinsel işlevlerin hiçbir kazanılmadığı oligofreni gibi gelişimsel bozukluklardan ayrılır.

Demans tanısının koyulabilmesi için gereken ikinci temel özellik zihinsel bozulmanın birden fazla alanda saptanmasıdır. Burada bahsedilen zihinsel alanlar şunlardır: Bellek, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksi ve gnozi. Bu alanların herhangi birisindeki izole bozukluk (ör. serebrovasküler olay sonrası afazi veya ihmal) olduğunda demanstan söz edilemez.

Demans tanısının koyulabilmesi için gereken son temel özellik hastanın günlük yaşam aktivitelerinde bozulma meydana gelmesidir. Günlük yaşam aktivitesi bozulmamış bir hastada teknik olarak demans tanısından söz edilemez. Günlük yaşam aktiviteleri içinde mesleki performans, sokakta ve mali işlerde bağımsızlık, sıradan aletlerin kullanımı, hobiler, ev işleri ve kendine bakım sayılabilir. Nörodejeneratif demanslarda günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma zamansal seyir içinde hafiften şiddetliye doğru ilerler. Buna karşın vasküler nedenler, enfeksiyonlar otoimmün nedenler veya travma sonrası gelişen demanslarda günlük yaşam aktivitelerinde hızlı bir bozulma olabilir. Birçok nörodejeneratif demansın ilk aşaması olan hafif kognitif bozukluk evresinde ise demanstan söz edilemez.

Yukarıda bulunan özellikler göz önüne alındığında demans; "Demans, erişkin merkez sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma ve bu bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemesidir" olarak tanımlanabilir.

Demans sendromunun semptomları üç ana kategoride sınıflanabilir:

1. Kognitif,
2. Davranışsal,
3. İşlevsel

Demans öyküsü, bu semptomların sorgulanması ile alınır (Tablo 1). Bu alanlar dışında motor, otonomik ve uyku bozukluklarına ilişkin yakınmaların da sorgulanması ve buna yönelik muayene yapılması demansa neden olan bazı hastalıklar açısından önem taşır. Öykü mutlaka bir hasta yakınından da eş zamanlı olarak alınmalıdır. Tek başına hastadan alınan öykü çoğunlukla oldukça eksiktir.

Bellek, dikkat, dil, görsel algılama, yürütücü işlevlerde bozulma gibi kognitif semptomlar yanında davranışsal semptomlar da demanslı hastalarda sıklıkla görülür. Demansa neden olan hastalığa göre değişmekle birlikte bu semptomlar arasında depresyon, anksiyete, disinhibisyon, hezeyanlar, halüsinasyonlar, apati ve uykusuzluk sayılabilir. Bazen davranışsal semptomlar zihinsel semptomlardan daha fazla sıkıntı yaratabilirler. Öykünün son kısmında yukarıda belirtilen günlük yaşam aktiviteleri de ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.



1. GİRİŞ

Tablo 1. Demansta Üç Ana Semptom Kategorisinin Sorgulanması

Kognitif	Bellek	Yakın: Yakın geçmişe ait kişisel ve aktüel olaylar Uzak: İlkokul öğretmeni, okuduğu okullar, evlilik, emeklilik tarihleri, vb.
	Dikkat	Dalgalanma, konsantrasyon, çelinebilirlik
	Dil	Kelime bulma, kendini ifade etme, anlama, okuma, yazma güçlükleri
	Görsel-mekansal işlevler	Yabancı/tanıdık mekanlarda dolaşabilme, kaybolma
	Yürütücü işlevler	Problem çözme, yargılama, soyutlama bozuklukları
	Praksis	Alet kullanma, giyinme güçlükleri
	Gnosis	Nesneleri tanıma, mekanda birbirinden ayırma
Davranışsal	Kişilik değişiklikleri	Apati, disinhibisyon, sosyal uygunsuzluk
	Duygudurum bozuklukları	Keder, isteksizlik, huzursuzluk, yerinde duramama, sinirlilik, uygunsuz neşe, eşin peşinden ayrılmama
	Algı bozuklukları	Görsel ve diğer halüsinasyonlar
	Düşünce bozuklukları	Hırsızlık, sadakatsizlik ve diğer türden hezeyanlar
İşlevsel	Dışarıda günlük yaşam aktiviteleri	İş yaşamı, yolculuk, mali işler, alışveriş, sosyal ilişkiler
	Evde günlük yaşam aktiviteleri	Hobiler, ev aygıtlarını kullanma, yemek pişirme, diğer ev işleri, küçük tamirat, gazete-TV ilgisi
	Kendine bakım	Yemek yeme, yıkanma, giyinme, makyaj, traş olma, tuvalet mekaniği, sfinkter kontrolü

Demansa neden olan hastalıkların tanısı öykü, fizik muayene, nörolojik muayene, mental durum muayenesi ve laboratuvar incelemelerine göre konulur. Nörodejeneratif demansların tamamı yıllar içinde ilerleyen bir seyre sahiptir. Semptomların ilerleme hızı kişiden kişiye değişiklik gösterir. Buna karşın vasküler demans sıklıkla basamaklı bir seyir gösterir. Travma, hipoksi ve enfeksiyonlara sekonder demanslar genellikle statik bir seyir gösterirler. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta bazı demans türlerinin erken yakalanabildiği takdirde tedavi edilebildiğidir (Normal basınçlı hidrosefali, bazı beyin tümörleri, hipotiroidizm, otoimmün nedenler, enfeksiyonlar, vb.).

Tanı aşamasında önemli bir nokta demans sendromunun benzerlerinden ayırt edilmesidir. Bu bağlamda sık rastlanan bir ayırıcı tanı sorunu **akut konfüzyonel** durumdur (**deliryum**) (Thom RP ve ark., 2019). Çeşitli sistemik hastalıklar veya ilaçlar sonrasında ortaya çıkabilen akut konfüzyonel durum ile demans tablosu benzer özellikler taşıyabilir ve hatta iç içe geçebilir. Akut konfüzyonel



1. GİRİŞ

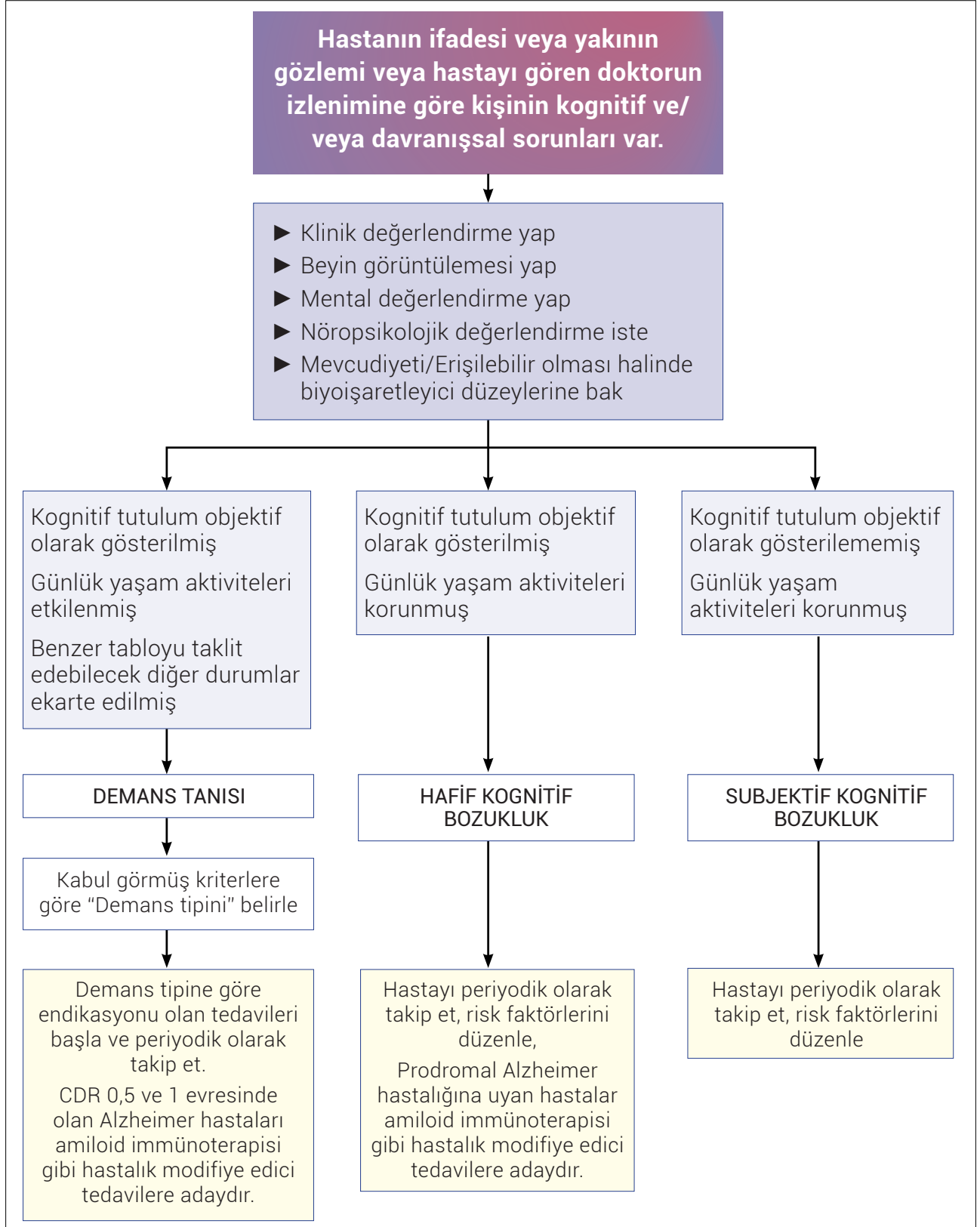
durumun klinik özellikleri arasında ani başlangıç, dalgalanan seyir, bilinçte ve dikkatte bozulma, uyku-uyanıklık siklusunda değişiklik, psikomotor bozukluklar, emosyonel bozukluklar ve algı bozuklukları sayılabilir. Bazı hastalarda konfüzyonel durum aylarca sürebilir.

Demans tablosuyla karışan diğer sık sorunlar subjektif kognitif bozukluk ve hafif kognitif bozukluk kavramlarıdır. **Subjektif kognitif bozukluk** kavramında hastanın kognitif alanlardan özellikle bellek ile ilgili şikayeti vardır ancak bu yakınması günlük yaşamını etkilemez. Bu durumu açıklar başka bir nörolojik veya psikiyatrik durum yoktur. Hastanın mental durum muayenesi normal performanstadır. Bu hasta grubunda her ne kadar mental durum muayenesinde bir bulgu saptanmadıysa da dikkatli olunmalıdır. Özellikle bu hastaların yaşı ileriye hafif kognitif bozukluk veya demansa dönüşüm riski fazladır. Demans tanı ve tedavisinde güncel yaklaşım Algoritma 1'de yer almaktadır.



1. GİRİŞ

Algoritma 1. Demans Tanı ve Tedavi Algoritması





1. GİRİŞ

Hafif kognitif bozukluk normal yaşlanma ile Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar arasındaki geçişi tanımlamak için kullanılan klinik bir terimdir (*De Carli, 2003*). Hafif kognitif bozukluk kavramı genel kognitif fonksiyon ve günlük yaşam aktiviteleri korunmuşken bellekte veya başka bir kognitif alanda objektif olarak saptanabilen bir bozulma olduğunu ifade eder. En sık nedeni nörodejeneratif hastalıklar olmakla beraber vasküler, ilaç ve travma gibi sekonder nedenlere de bağlı olabilir. En sık görülen tipi amnestik hafif kognitif bozukluktur. Tipine bağlı olmak üzere hafif kognitif bozukluk tablosundan demansa dönüş oranları yıllık yaklaşık %12-15 arasında değişmektedir. Ancak hafif kognitif bozukluk kliniği uzun yıllar aynı da kalabilir.

Demansın ayırıcı tanısında önemli bir hastalık da depresyondur. Depresyon yaşlı bireylerde sıklıkla demans tablosu ile karışabilir.

Demanslar primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2). Primer demansların nedeni Merkezi Sinir Sisteminin ilerleyici nörodejenerasyonudur. İlerleyici nörodejenerasyon sonucu hücre ölümü ve sinaps kaybı meydana gelmekte, buna bağlı olarak etkilenen beyin bölgelerine göre değişen zihinsel alanlarda bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların kendine has patolojik özellikleri vardır. Nörodejeneratif demans patolojileri hastalık türüne göre beyinde farklı alanları belirgin olarak tutarlar. Alzheimer hastalığı için bu alan entorinal korteks, limbik korteks daha sonra assosiasyon korteks alanları iken frontotemporal demans için frontotemporal alanlar, Lewy cisimcikli demans için bazal ganglia ve kortikal yapılardır. Başlıca demans nedenleri Tablo 2'de görülmektedir. Primer nörodejeneratif demanslar izole kognitif bozuklukla veya bir hareket bozukluğunun eşlik ettiği tablolar olarak ortaya çıkabilirler (Ör. Huntington Hastalığı, Progresif Supranükleer Felç, Parkinson Hastalığı Demansı (PHD), Kortikobazal dejenerasyon).



1. GİRİŞ

Tablo 2. Demans Neden Olan Hastalıkların Sınıflandırılması

Primer (Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı Frontotemporal Demans Hareket bozukluğu ve demans - Lewy Cisimcikli Demans - Parkinson Hastalığı Demansı - Progresif Supranükleer Felç - Kortikobazal Dejenerasyon - Huntington Hastalığı - Spinoserebellar ataksiler (bazı formları) - ALS-Demans kompleksi - Wilson hastalığı - Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon Prion hastalıkları - Creutzfeldt-Jacob hastalığı - Gerstmann-Sträussler-Scheinker - Fatal familyal insomni Diğer - Nöronal seroid lipofuskinozis - Gaucher hastalığı - Niemann-Pick hastalığı - "Arjinofilik tahlı" hastalığı - Nasu Hakola hastalığı - Mitokondriyal hastalıklar	Vasküler demans - Multi-infarkt demans - Binswanger hastalığı - Stratejik infarkt demansı - Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL) - Serebral otozomal resesif arteriopati subkortikal infarktlar (CARASIL) - Postanoksik Normal basınçlı hidrosefali Toksik-Metabolik demanslar - Wernicke-Korsakoff hastalığı - B12 vitamin eksikliği - Nikotinik asit eksikliği - Hipotiroidi - Kronik karaciğer hastalığı - Organik çözücülere maruz kalma - İlaçlar - Alkolizm Enfeksiyonlar - Herpes simpleks ensefaliti - Nörosifiliz - Kronik menenjitler - Subakut sklerozan panensefalit - Progresif multifokal lökoensefalopati - HIV-demans kompleksi - Whipple hastalığı Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma - Neoplazi - Subdural hematoma - Kafa travması ile ilişkili demans - Kronik travmatik ensefalopati Otoimmün-inflammatuar hastalıklar - Multipl skleroz - Behçet hastalığı - Sarkoidoz - Sistemik vaskülitler - Primer sinir sistemi vaskülit - Paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit - Nonvaskülitik otoimmün inflammatuar meningoensefalit



1. GİRİŞ

Sekonder demanslar nörodejeneratif kökenli değildir. Altta yatan sistemik veya başka nörolojik bir hastalığa, otoimmün nedenlere, travmaya, neoplazilere veya toksinlere bağlı olarak gelişirler. En sık sekonder demans nedeni vasküler etyolojilidir. Demans tanısı konulmuş bir hastayı incelerken mutlaka sekonder demans nedenlerinin dışlanması gerekir. Sekonder demanslardan bazıları tedavi edilebilir olması bakımından ayrıca önem taşır.

Bazen demansa neden olabilecek iki veya daha fazla patolojik süreç birlikte bulunur. Bu demanslara karma (mikst) demans adı verilir. Günlük pratikte karma demans en sık olarak Alzheimer hastalığı ve vasküler demans (veya vasküler kognitif bozukluk) birlikteliğini anlatmak için kullanılır.

Demanslı hastanın öyküsü alındıktan sonra mental muayene ve nörolojik muayenenin yapılması gereklidir. Mental durum muayenesinde elde edilen bulgular eğitim ve sosyokültürel seviyeye göre farklılık gösterebilir. Dolayısıyla hastaların mental durum muayenesi sonuçlarını değerlendirilirken bu faktörler göz önüne alınmalıdır. Ayrıca hastanın davranışsal belirtileri de kaydedilir. Bunların sonucunda laboratuvar yöntemlerinin desteği de alınarak demans sendromuna neden olan hastalığın tanısı konmuş olur. İleri derecede demansı olan veya motivasyon azlığı nedeniyle mental muayene yapılamayan hastalara öykü ve laboratuvar özelliklerine bakılarak tanı yaklaşımı yapılır. Demans tanısı konulan veya şüphesi olan her hastaya basit bir biyokimya, tam kan sayımı, tiroit fonksiyon testleri, serum vitamin B12 incelemesi ve kranyal BT veya MR (MR tercih edilir) incelemesi yapılmalıdır. Lomber ponksiyon, EEG, PET/SPECT, serolojik incelemeler, otoimmün ve paraneoplastik antikörler, sistemik hastalıklara yönelik ayrıntılı tetkikler ve beyin biyopsisi sadece gerekli olduğu zamanlarda söz konusudur. Belirgin aile öyküsü olan, nedeni gösterilememiş erken başlangıçlı demansı bulunan olgularda moleküler analiz yapılabilir.

Demans hastalarının çoğu zaman içinde zihinsel işlevlerin yitilmesi sonucu engelli durumuna düşerler. Bu nedenle hastalarda imza yetkisi, ehliyet süreçleri ve vasi tayini gibi süreçler sıklıkla gündeme gelir. Bu süreçleri her hasta özelinde dikkatle ele almak gerekir. Bu hastalara vasi tayini, hastalığın ilerleyici bilişsel ve fonksiyonel kayıplara yol açtığı, hastanın günlük yaşam aktivitelerini bağımsız sürdüremediği ve hukuki-mali karar alma kapasitesinin belirgin şekilde azaldığı durumlarda gereklidir. Özellikle orta ve ileri evrelerde, hastanın kendi menfaatlerini koruyacak bilinçli karar verme yeteneği ortadan kalktığında mahkeme kararıyla vasi atanması uygun olur. Erken evre demans hastaları, bilişsel fonksiyonları nispeten korunduğu sürece hak ve sorumluluklarını kendileri kullanabilirler; ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte bu hakların kullanımı vasi aracılığıyla sağlanır. Vasi tayini, hastanın hak, sorumluluk ve mali işlemlerinde korunmasını sağlarken, aynı zamanda kötüye kullanım riskini de en aza indirir. Klinik değerlendirme ve bilişsel testler, vasi tayini gerekliliğinin belirlenmesinde yol göstericidir.



1.4. Epidemiyoloji

Demans sendromuna neden olan hastalıklar günümüzde özellikle yaşlanan toplumlarda büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Alzheimer Hastalığı Derneği'nin yayınladığı rapora göre 2018 yılında dünya üzerinde 50 milyon civarında tahmin edilen demanslı hasta sayısının eğer tedavi ve önleme konusunda büyük bir gelişme olmazsa 2030 yılında 82 milyona, 2050'de 152 milyona yükselmesi beklenmektedir. Demans dünyada en sık 5. ölüm nedenidir (*World Alzheimer Report 2018*).

Demans hastalıklarının sıklığı 65 yaşında yaklaşık %1-2 oranındadır (*Sacuiu SF, 2016*). Yaklaşık her altı yılda bir bu oran iki katına çıkar. Demans sıklığı doksanlı yaşlarda %30-40'lara varır. Demanslı hastaların %90'dan fazlası 65 yaşın üzerindedir. Ülkemizde 2023 yılında 65 ve daha yukarı yaştaki kişilerin toplam nüfus içindeki oranı %10,2'nin üzerindedir. Nüfus projeksiyonlarına göre bu oranın yıllar içinde daha da artması beklenmektedir. Dolayısıyla diğer yaşlanan toplumlar gibi ülkemizde de demanslı hasta sayısının belirgin düzeyde artması beklenmektedir.

Alzheimer hastalığı demans sendromunun en sık görülen nedenidir, klinik ve otopsi serilerindeki tüm demansların %60-70'inden sorumlu olduğu saptanmıştır (*Lane ve ark., 2018*). Yetmiş beş yaşına kadar yaşayan bir kişinin Alzheimer hastası olma ihtimali %10-12'dir. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demans nedenleri (sıralama farklı çalışmalarda değişmek üzere) vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve Frontotemporal demanstır. Ülkemizde 800.00'e yakın demanslı hasta olduğu ve bu sayının 2/3'ünü alzheimer hastalarının oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Demans insidansının özellikle gelişmiş ülkelerde azaldığına dair bilgiler vardır. Bunun olası nedenleri arasında eğitim düzeyinin artması, daha fazla zihinsel işlev gerektiren iş kollarının artması, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi damarsal risk faktörlerinin daha iyi kontrol altına alınması, sigara tüketiminin azalması ve diyabet ile daha etkin mücadele yer almaktadır. Obezite, depresyon, uykusuzluk ve işitme kaybının önlenmesi de demans sıklığının azaltılmasında önem taşımaktadır.



Kaynakça

De Carli C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2:15-21.

Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline. (2020). *Lancet Neurol.* 19(3):271-278.

Lane CA, Hardy J, Schott JM. (2018). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 25(1):59-70

Sacuiu SF. (2016). Dementias. *Handb Clin Neurol.* 138:123-51.

Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet.* 388(10043):505-17.

Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. (2019). Delirium. *Am J Psychiatry.* 176(10):785-793

World Alzheimer Report. (2018). Attitudes to dementia. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>.



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Prof. Dr. Başar BİLGİÇ, Prof. Dr. Görsev YENER

Alzheimer hastalığı en sık izlenen demans tipidir. Sıklıkla senil başlangıç olsa da presenil olarak da başlayabilir. En sık amnestik bozukluk şeklinde başlasa da non-amnestik bulgular ile de başlayabilir.

Hastalığın erken tanısı ve ayırıcı tanısı mevcut tedavilerin daha etkili kullanılması ve hastalığın daha doğru yönetilebilmesi için önem taşır.

2.1. Klinik Değerlendirme

Hastanın şikayetlerinin gelişiminin nasıl olduğu ve ne düzeyde olduğunun öğrenilmesi için uygun hikaye alınması tanıda en önemli noktaların başında gelir. Bu nedenle hastanın şikayetlerinin gelişimini ve son halini bilen, hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki performansını değerlendirebilecek, hastanın davranışsal sorunları olup olmadığını gözleyebilecek bir kişiden tıbbi hikaye alınmalıdır. Hastanın tıbbi hikaye veremediği ve hasta hakkında yeterli bilgisi olmayan bir kişiden alınan hikaye ile ilk değerlendirmede yanlış klinik tanı konulabileceği göz ardı edilmemelidir.

Tıbbi hikaye alınırken kognitif durum, davranışsal sorunlar, günlük yaşam aktiviteleri detaylıca irdelenmeli, mümkünse yapılandırılmış ölçekler ile değerlendirilmelidir. Motor bulguların olup olmadığı, vejetatif semptomların varlığı, uyku bozukluklarının eşlik edip etmediği, otonom bulguların olup olmadığı tanı ve ayırıcı tanı için özellikle sorgulanmalıdır.

2.2. Klinik Tanı

2.2.1. İkinci ve Üçüncü Basamakta Alzheimer Tanısı

Alzheimer hastalığının altın standart tanısı histopatolojik değerlendirme ile yapılır. Bu değerlendirme postmortem olarak çok sınırlı sayıda hastada yapılabilir. Bu nedenle günümüzde Alzheimer hastalarının çoğu "**klinik tanı**" almaktadır. Klinik tanı için hastanın hikayesinin alınması, uygun şekilde değerlendirilmesi ve bazı laboratuvar yöntemlerinin yapılması gerekmektedir (Gurvit, 2002). Tek başına bir nörogörüntüleme bulgusu veya laboratuvar tetkiki ile alzheimer tanısı konulmamalıdır. Mutlaka eldeki klinik, nörogörüntüleme ve laboratuvar bulguları ışığında hareket edilmelidir.

Hastanın tıbbi öyküsü alındıktan sonra nörolojik ve sistemik muayene yapılmalıdır. Nörodejeneratif hastalıklar dışında kognitif bozukluğa yol açabilecek metabolik sorunlar için rutin biyokimya testleri, tiroid fonksiyon testleri ve vitamin düzeyleri görülmelidir.



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Kognitif değerlendirme yapılmalıdır. İdeal bir kognitif değerlendirme, tüm kognitif alanları değerlendiren valide edilmiş testlerden oluşan nöropsikolojik değerlendirme bataryalarının kullanılması ile yapılır. Bu ayrıntılı değerlendirme hastalığın erken döneminde çok daha fazla önem taşımaktadır.

Ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılamadığı ya da gerek duyulmadığı hallerde kognitif değerlendirme için yatak başı mental durum değerlendirmesinin yapılması ve/veya valide edilmiş tarama testlerinin kullanılması önerilir [Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA), Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi Revize formu (ACE-R) vs.]. Tarama testleri ile normal skorlar elde edilmesinin tanıyı dışlamayabileceği, düşük skor almanın da her zaman hastalık anlamına gelmeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Günlük yaşam aktivitelerindeki etkilenmenin düzeyi ayrıntılı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme yapılırken kişinin bu alanlardaki premorbid performansı saptanmalı, etkilenme olup olmadığı premorbid durum göz önüne alınarak belirlenmelidir. Kültürel, kişisel, ekonomik faktörlerin bu aktivitelerde etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gerek temel günlük yaşam aktiviteleri (giyinme, yıkanma, kişisel hijyen, mobilite, tuvalet ihtiyacı görme, yemek yeme) gerekse de enstrumental günlük yaşam aktiviteleri (ev temizliği, finansal yönetim, yemek hazırlama, toplu taşıma kullanma, araç kullanma, ihtiyaçlar için alışveriş yapma, teknolojik ve iletişim aygıtlarını kullanma... vs.) değerlendirilmelidir. Hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki etkilenmeye göre hastalık evrelemesi yapılması için yapılandırılmış "Klinik Demans Evreleme Ölçeği" kullanılması önerilir.

Alzheimer hastalığının klinik evresini belirlemede kullanılan, yukarıda da belirtilen bazı ölçeklerin tek başına kullanılmasının bazı durumlarda (bireyde fiziksel, işitme-görme, iletişim, öğrenme bozukluklarının varlığı; eğitim düzeyinin testlere uygun olmaması; hastanın akıcı konuşmadığı dilde değerlendirme yapılmasının veya kültürel durumunun farklılığı; vb.) uygun olamayabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle durumlarda, sağlık çalışanlarının uygun başka değerlendirme yöntemleri kullanarak klinik evreyi belirleme ve/veya tedaviyi düzenlemesi önerilir.

Görüntüleme hem Alzheimer hastalığında beklenen paternlerin görülmesi hem de demans ayırıcı tanısının yapılabilmesi için her hastada tanı aşamasında yapılmalıdır. Görüntülemede en detaylı bilgiyi veren manyetik rezonans incelemesi tercih edilmelidir. MR yapılamayan hastalarda bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır (Sorbja ve ark., 2012).

Hastalarda tanıyı doğrulamak amacı ile mevcudiyeti/erişilebilir olmaları halinde biyoışaretleyicilerin düzeylerine bakılmalıdır. Plazma biyoışaretleyicilerinin olmadığı ya da arada kalınan durumlarda BOS biyoışaretleyicilerine (BOS amiloid beta 1-42, Fosforilenmiş tau 181, total tau ve nörofilament hafif zincir düzeyleri) başvurulmalıdır. Bunların yapılmadığı durumlarda beyin PET-BT incelemesine (FDG PET, Amiloid PET, Tau PET) başvurulabilir.



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Otozomal dominant kalıtım paterni olan ailesel Alzheimer hastalığı düşünülen durumlarda Presenilin 1, Presenilin 2 ve Amiloid Prekürsör protein gen mutasyonları araştırılmalıdır ve saptanmaları halinde ailelere genetik danışmanlık verilmelidir. Hastalık modifiye edici Lecanemab gibi tedavilerin kullanımı söz konusu ise tedaviden önce ApoE genotiplenmesi yapılmalıdır.

Demans tanısı ve Alzheimer hastalığı'nın klinik tanısı için yaygın olarak kullanılan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü 2011 kriterleri kullanılması önerilir (McKhann ve ark., 2011).

Bu kriterlere göre bir kişiye demans diyebilmek için kognitif ve davranışsal bulguların gündelik yaşamda soruna yol açacak düzeyde olması, bu bozulmanın kişinin geçmiş düzeyine göre belirgin bir gerilemeye yol açmış olması ve bu durumun deliryum veya başka bir majör psikiyatrik hastalık ile açıklanamaması gerekmektedir. Hikayede anlatılan kognitif bozukluğun objektif olarak yatakbaşı mental durum değerlendirmesi veya nöropsikolojik değerlendirme ile gösterilmesi gerekir.

Bir kişiye **"Muhtemel Alzheimer Hastalığı"** tanısı koymak için yukarıdakilere ek olarak "çekirdek bulgular"ın olması gerekir:

1. Klinik bulguların sinsi bir şekilde başlaması, aylar yıllar içinde giderek artması,
2. Kognisyonun hasta yakını bildirimi veya gözlemler ile açıkça kötüleştiğinin görülmesi.
3. Alzheimer hastalığı bellek bozukluğu ile "amnestik form" şeklinde başlayabileceği gibi dil başlangıçlı form, görsel-mekansal bozukluk ile giden form ve yürütücü işlev bozukluğu ile giden form şeklinde başlayabilir.
4. Aşağıdaki durumlarda **Muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı** konulmamalıdır:
 - a. Kognitif bozukluk ile zamansal ilişki gösteren inme olması veya geniş ve birden çok infarkt olması veya yaygın ak madde bozukluğu olması,
 - b. Lewy cisimcikli demansın çekirdek bulgularının olması,
 - c. Davranışsal varyant Frontotemporal demansın ana bulgularının olması,
 - d. Semantik demans veya tutuk afazinin ana bulgularının olması,
 - e. Kognisyonu kötüleştirebilecek başka aktif bir nörolojik veya nörolojik olmayan bir hastalık veya ilaç kullanımı.

Olası Alzheimer hastalığı tanısı aşağıdaki durumlarda konulmalıdır:

- a. Çekirdek bulguların belirtilen hastalık seyri dışında karşılanması,
- b. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen eşzamanlı kognitif bozukluk ile zamansal ilişki gösteren inme olması veya geniş ve birden çok infarkt olması veya yaygın ak madde bozukluğu olması,



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

- c. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen Lewy cisimcikli demansın çekirdek bulgularının olması,
- d. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen kognisyonu kötüleştirebilecek başka aktif bir nörolojik veya nörolojik olmayan bir hastalık veya ilaç kullanımı.

2.2.2. Birinci Basamakta Alzheimer Tanısı

Yukarıda anlatılan şekilde demans şüphesi olan hastadan ve hasta yakınından uygun hikaye alınmalıdır. Hikaye alınırken kognitif durum, davranışsal sorunlar ve mevcut sorunların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi sorgulanmalıdır.

Sistemik muayene ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Nörodejeneratif hastalıklar dışında kognitif bozukluğa yol açabilecek metabolik sorunlar için rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri ve vitamin düzeyleri görülmelidir.

Kognitif değerlendirme için kognitif tarama testlerinden birisinin uygulanması önerilir [Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA), Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi Revize formu (ACE-R)]. Tarama testleri ile normal skorlar elde edilmesinin tanıyı dışlamayabileceği akılda tutulmalıdır.

Alzheimer hastalığı, Hafif Kognitif Bozukluk ya da Subjektif Kognitif Bozukluk düşünülen hastaların daha ileri değerlendirme ve tedavi düzenlenmesi için daha üst basamak veya varsa spesifik demans polikliniği bulunan merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

2.2.3. Hafif Kognitif Bozukluk ve Tanısı

Nörodejeneratif demanslar bir klinikopatolojik süreklilik şeklinde seyrettiğinden, erken dönemde izlenen kognitif bozukluklar demans şiddetinde olmayıp daha hafif şekilde kendini belli edebilir. Bu durum "hafif kognitif bozukluk (HKB)" olarak tanımlanır. Hafif kognitif bozukluk sadece demans seyrinde izlenen bir durum değildir. Hafif kognitif bozukluk'da bulgular ilerleyici olabileceği gibi stasyoner veya geri dönüşlü olabilir (DeCarli, 2003).

Hafif kognitif bozukluk tanısı için kişinin eski düzeyine kıyasla kognisyonunda gerileme olması gereklidir. Bu gerilemeyi hekime bizzat hasta ve/veya hasta yakını bildirebileceği gibi hasta ve hasta yakını bildirimi olmaksızın hastayı gözlemleyen hekim de tek başına saptayabilir.

Kognitif gerileme objektif olarak ortaya konulmalıdır. Bunun için valide edilmiş testlerden oluşan nöropsikolojik değerlendirme bataryası kullanılmalıdır. Yaş ve eğitim düzeyi eşitlerinin ortalama değerlerinin 1,5 standart sapma daha altındaki skorlar kognitif etkilenme var demek için kullanılabilir.

Hafif kognitif bozukluk tanısı koyabilmek için diğer gerekliliklerden birisi de kişinin demans



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

kriterlerini karşılar düzeyde olmaması yani kognitif bulguların gündelik yaşamda soruna yol açacak düzeyde bulunmamasıdır. Bir kognitif alan (tek alanlı HKB) veya birden fazla kognitif alanda (çok alanlı HKB) sorun olabilir. Saptanan kognitif bozukluklar bu durumdan sorumlu olabilecek sistemik veya beyin hastalıkları (vasküler, travma, ilaç kullanımı) ile ilişkili olmamalıdır.

Hafif kognitif bozukluğunda gerek tanısall gerekse de diğer durumların dışlanması amacı ile nörogörüntüleme (beyin MRG veya beyin BT) yapılması önerilir. BOS biyoişaretleyicileri "Alzheimer hastalığı ile ilişkili HKB (prodromal Alzheimer)" hastalığı tanısı koymak ve demansa dönüşüm riskinin belirlenmesi açısından değerlidir ve spesifik merkezlerde kullanılabilir.

Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların periyodik olarak klinik ve nöropsikolojik testler ile tekrar değerlendirilmesi gerekir. Zaman içinde kognitif bozukluğun daha kötüye gitmesi altta nörodejeneratif bir sürecin yattığını telkin eder.

2.4. Tedavi

2.4.1. Alzheimer Hastalığı Demansının Farmakolojik Tedavisi

- ▶ Asetilkolinesteraz inhibitörlerinden birinin (donepezil, galantamin ve rivastigmin) erken evredeki Alzheimer hastalığında (AH) monoterapi olarak kullanılması önerilir.
- ▶ Asetilkolinesteraz inhibitörlerinden birini kullanmakta olan
 - Orta evre AH'deki hastaların tedavisine memantin eklenmesi önerilir.
 - İleri evre AH'deki hastaların tedavisine memantin eklenmesi düşünülebilir.
- ▶ Memantin monoterapisi
 - Asetilkolinesteraz inhibitörünü tolere edemeyen ya da kullanım kontrendikasyonu olan orta evredeki Alzheimer hastalığı olan bireyler için
 - İleri evre Alzheimer hastalığı olan bireyler için önerilir.
- ▶ Alzheimer hastalığı olan bireylerin almakta olduğu asetilkolinesteraz inhibitörü sadece hastalığın evresine dayanılarak kesilmemelidir.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinden biri reçete edilirken yan etki profili, ilaca uyum ihtimali, medikal komorbiditeler, olası ilaç etkileşimleri ve dozlama profili göz önünde bulundurulmalıdır.

- ▶ Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaçlar bazı durumlarda (ör. akut dönemdeki gastrointestinal kanama/ülser; böbrek-karaciğer yetmezliği, hızlı kilo kayıpları ve nutrisyonel bozukluk, ağır kardiyak ileti blokları, kronik obstruktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde) kontrendike olabilir.



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

- Alzheimer hastalığı tedavisinde mümkün olduğunca, önerilen günlük tedavi dozuna ulaşılmaya çalışılır.
- Biyoışaretleyiciler ile doğrulanan erken evre Alzheimer hastaları (klinik demans skoru 0.5 ve 1 olan) ve amiloid patolojisi biyoışaretleyiciler ile gösterilmiş hafif kognitif hastalarında amiloid immünoterapisi kökenli hastalık modifiye edici ilaçlar düşünülebilir.

2.4.2. Alzheimer Hastalığında Kognisyon Dışı Belirtilerin Tedavisi

- Demanslı bireylerde davranışsal belirtiler için (ör. ajitasyon, agresyon, kaygı, depresyon, uyku bozukluğu, psikoz vb. gibi) antidepresan, antipsikotik, uyku düzenleyici ilaçlar ve anksiyolitikler önerilebilir.
- Davranışsal sorunları olan demanslı bir bireyde olası nedenler araştırılmalı, klinik durum ve çevresel nedenler gözden geçirilmeli (ör. ağrı, deliryum, uygun olmayan bakım, vb.), mümkünse bunlara göre yaklaşım geliştirilmelidir.

2.4.3. Tedavide Diğer Konular

- Sıkça kullanılan bazı ilaçların antikolinergik yan etkileri nedeniyle kognitif bozuklukla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Henüz ruhsatlı olmayan ve endikasyonu bulunmayan tedavi yöntemlerinin demanslı hastalara uygulanması/verilmesi önerilmez.

2.5. Hastalık Yönetimi

Hastaların otonomisine mümkün olduğunca saygı gösterilmeli, riskli durumlarda gerekli önlemler alınmalıdır. Hastaların suistimale uğramamaları, fiziksel ve manevi travmalardan korunmaları için hasta yakınları eğitilmelidir. İleri evrede oluşabilecek motor sorunlar düşmeler için risk yaratır. Düşme riski ve düşmeye bağlı komplikasyonların azaltılması için önlemler alınmalıdır. Yutma sorunlarına yönelik gerekli önlemler alınmalı, gerekirse ağızdan beslenme yerine alternatif beslenme yolları kullanılmalıdır. Hastanın yaşam ortamı demanslı hastalara göre düzenlenmelidir. Hasta mümkün olduğunca sosyal ortam içinde tutulmalı ve izole edilmemelidir. Hasta ve yakınlarına sosyal destek gruplarına katılmalarının önerilmesi yararlıdır.

Demanslı bireylerde ayırıcı tanı yapıldıktan sonra altta yatan nedenlere yönelik tedavi uygulanmalıdır. Hastaların çoğu dejeneratif nedenlere bağlı demans gelişmektedir, ancak geriye dönüşlü demans nedenlerinin de iyi araştırılması ve buna göre tedavinin düzenlenmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle, tanı bölümünde belirtilen taramalar tamamlanıp altta yatan etiyolojiye yönelik tedavi düzenlenmelidir.



2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Kaynakça

- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet. Neurology*, 2(1), 15-21.
- Gurvit İH. (2002). Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. İçinde Öge&Baykan&Bilgiç (Eds), *Nöroloji Ders Kitabı* (3rd ed., pp. 367-415). Güneş Kitabevi.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (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: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.
- Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., Nacmias, B., Pasquier, F., Popescu, B. O., Rektorova, I., Religa, D., Rusina, R., Rossor, M., Schmidt, R., Stefanova, E., Warren, J. D., Scheltens, P., & EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, 19(9), 1159-1179.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

3.1. Parkinsonizm ile İlişkili Demanslar

Prof. Dr. Esen SAKA TOPÇUOĞLU

Parkinsonizm ve demans ile giden hastalıklardan en sık görülen nörodejeneratif hastalıklar PHD ve Lewy cisimcikli demans (LCD)'tır. Bu hastalıklar dışında kortikobazal sendrom, progresif supranükleer felç, kromozom 17 ilişkili Frontotemporal demans-Parkinsonizm de demans ve parkinsonizmin beraber görüldüğü dejeneratif hastalıklardandır. Ayrıca dejeneratif olmayan pek çok hastalık da parkinsonizm ve demans beraberliğine neden olabilir; bu hastalıklardan en sık görülenleri normal basınçlı hidrosefali ve vasküler lezyonlara bağlı parkinsonizm ve demans durumlarıdır.

Bu hastalıklardan PHD ve LCD en sık görülen formlardır.

3.1.1. Klinik Değerlendirme

Hastaların klinik değerlendirmesinde öykü, nörolojik muayene ve nöropsikolojik değerlendirme önemlidir.

Öyküde progresif kognitif bozukluğun olması, tekrarlayan görsel halüsinasyonların varlığı, kimi zaman deliryuma kadar varabilen dikkat ve kognitif bozulmaların olduğu kognitif dalgalanma LCD'yi düşündürür. Lewy cisimcikli hastalıkların ortak özellikleri olan REM uykusu davranış bozukluğunun, kabızlık ve koku ayırt etme bozukluğunun olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca ilaçlara, özellikle nöroleptiklere hassasiyetin olması, sık düşmeler de bu hastalıkları düşündürmektedir. Daha önce tanı konmuş Parkinson hastalığı olan bir hastada yeni gelişen ilerleyici kognitif yıkım, günlük yaşamını etkileyecek ölçüde olması durumunda PHD'yi düşündürür. Bu hastalarda da görsel ve diğer modalitelerde halüsinasyonun varlığı, dalgalanmalar sorgulanmalıdır.

Nörolojik muayenede bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite değerlendirilmelidir. Parkinson hastalığında bu bulgular asimetrik yerleşimli iken LCD'de daha simetrik bulgular görülür. Tremor PH'de daha sık görülür iken LCD'de nadirdir. Ayrıca hastalar ortostatik hipotansiyon açısından da incelenmelidir.

Nöropsikolojik incelemede dikkat, yürütücü işlevler, epizodik ve semantik bellek, görsel-mekansal beceriler ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hem LCD hem de PHD'de dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal beceriler en çok etkilenen kognitif işlevlerdir. Bu işlevlerde etkilenme başlangıç döneminde AH'den belirgindir. Buna rağmen epizodik bellekte bozukluk olmaz ya da hafif düzeyde görülür. Bu özellikler LCD ve PHD'yi Alzheimer hastalığından ve frontotemporal demanstan ayırt etmede de önemlidir.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

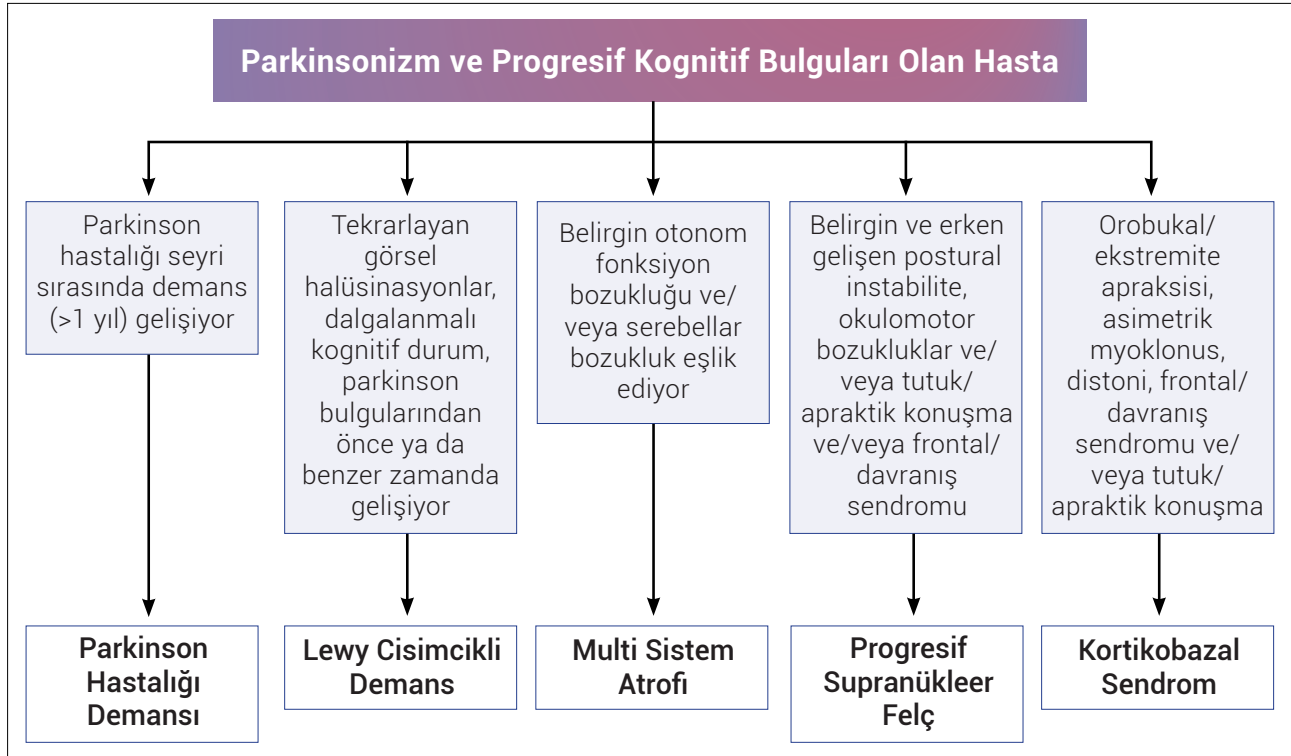
Tüm hastalarda diğer bölümlerde de bahsedilen sık görülen geri dönüşümlü demans nedenlerinin dışlanması için gerekli laboratuvar tetkikleri ve yapısal beyin görüntülemesi (tercihen MR) yapıldıktan sonra bu hastalıklar için tanımlanmış tanı kriterlerine uygunluğu değerlendirilir.

3.1.2. Tanı

PHD ve LCD tanısında geçerliliği ve güvenilirliği oldukça yüksek klinik tanı kriterleri kullanılmakta olup yardımcı tanı yöntemlerinden de yararlanılmaktadır.

Parkinson Bulguları ve Demansı Olan Hastalarda, Klinik Özelliklere Göre Tanı Algoritması Algoritma 2'de yer almaktadır.

Algoritma 2. Parkinson Bulguları ve Demansı Olan Hastalarda, Klinik Özelliklere Göre Tanı Algoritması



3.1.2.1. Parkinson Hastalığı Demansında Tanı

PHD tanı kriterlerinde (Emre ve ark., 2007) çekirdek, kognitif ve davranışsal özellikler aşağıdaki gibi tanımlanmıştır. PHD tanısında çekirdek özellikler Queen Square Beyin Bankası kriterlerini karşılayarak Parkinson hastalığı tanısını almak ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan yavaş başlangıç ve yavaş ilerleme gösteren demans kliniğinin varlığıdır. Hastalarda demans tanı kriterleri karşılanmalıdır. Bu iki çekirdek özelliğinin olması durumunda, hastalarda bazı kognitif ve davranışsal özelliklerin olması beklenir. Aşağıda sıralanacak kognitif özelliklerden en az 2'sinin ve davranışsal özelliklerden en az birinin olması ve yine aşağıda sıralanacak PHD tanısını olanaksız



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

hale getiren özelliklerin olmaması durumunda muhtemel PHD tanısı konulabilmektedir. Olası PHD tanısı ise çekirdek özelliklerin olması halinde aşağıda sıralanan PHD kognitif özelliklerden bir ya da daha fazla atipik özelliklerin olması ya da PHD'de tanıyı kararsızlaştıran özelliklerden birinin olması durumunda konulmaktadır.

PHD'de Kognitif Özellikler:

- **Dikkat bozukluğu (spontan ve odaklanmış dikkatte):** Dikkati değerlendiren nöropsikolojik test performansında günden güne dalgalanma olabilir.
- **Yürütücü işlevlerde bozukluk:** Göreve başlama, devam ettirme, gerektiğinde bir görevden diğerine geçebilme, kural bulma, planlama, konsept oluşturma bozuklukları, mental hızda yavaşlama.
- **Görsel-mekansal fonksiyonlarda bozukluk:** görsel-mekansal yönelim, algılama ya da yapılandırma bozukluğu.
- **Bellek bozukluğu:** Yakın geçmişteki olayların ya da yeni öğrenilen şeylerin serbest hatırlanması bozulur. Bellek ipucundan yararlanır. Tanıma, serbest hatırlamadan daha iyidir.
- Lisan fonksiyonları genelde korunmuştur. Kelime bulma güçlüğü, kompleks cümleleri anlama bozukluğu olabilir.

PHD'de Davranışsal Özellikler:

1. Apati: spontanlığın azalması, motivasyon, ilgi ve çaba kaybı.
2. Kişilik ve duygulanımda değişiklikler, depresif özellikler, anksiyete.
3. Halüsinasyonlar: çoğunlukla görsel, kompleks, iyi oluşmuş; insanlar, hayvanlar ya da objeler şeklinde.
4. Sanrılar: genellikle paronoid, sadakatsizlik, evde istenmedik misafirler yaşıyor gibi.
5. Aşırı gündüz uykululuğu

Başka Durum ya da Hastalıkların Mental Bozukluğun Nedeni Olduğunu Telkin Eden ve Varlığında Güvenilir PHD Tanısını İmkansız Hale Getiren Özellikler:

- Kognitif ve davranış semptomlarının yalnızca sistemik hastalık ya da ilaç intoksikasyonuna bağlı akut konfüzyon durumunda ya da DSM-IV kriterini karşılayan majör depresyon durumlarının varlığında görülmesi.
- Hastanın kliniğinin NINDS-ARIEN'e göre olası vasküler demans kriterlerini karşılayan özellikler göstermesi.

PHD Dışlamayan Ancak Tanıyı Kararsızlaştıran Özellikler:

- Tek başına kendisi kognitif bozukluğa neden olabilecek ancak bu hastada demansın nedeni olmadığı düşünülen başka bir durumun varlığı (ör. görüntülemelerde anlamlı vasküler hastalığın varlığı).
- Motor semptomlarla kognitif semptomların gelişmesi arasındaki sürenin bilinmemesi.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

3.1.2.2. Lewy Cisimcikli Demansta Tanı

LCD tanısında 2017'de revize edilen, LCD konsorsiyum tanı kriterleri kullanılmaktadır (McKeith ve ark., 2017). LCD konsorsiyum tanı kriterleri ile %85 özgünlükle LCD tanısı konulabilmektedir. Bu kriterler yukarıda anlatılan ana demans kriterleri (ana özellikler), çekirdek özellikler ve indikatif biyobelirteçleri ayrı ayrı tanımlar. LCD'nin muhtemel (probable) ya da olası (possible) tanısı için olmazsa olmaz özellikler karşılanmalıdır. Muhtemel LCD tanısı için olmazsa olmaz özellikler yanı sıra iki ya da daha çok çekirdek özellik karşılanmalı ya da bir çekirdek özellik karşılandı ise en az bir adet indikatif biyobelirteç pozitif olmalıdır. Olası LCD'de olmazsa olmaz özellikler karşılanması durumunda, bir çekirdek özelliğin ya da bir indikatif biyobelirteğin varlığı ile tanı konulabilmektedir.

LCD'de Çekirdek Özellikler:

- Dikkat ve farkındalıkta belirgin değişikliklerin olduğu kognitif dalgalanma
- İyi gelişmiş, detaylı, tekrarlayan görsel halüsinasyonların olması
- REM uykusu davranış bozukluğu
- Parkinsonizmin temel motor bulgularından en az birinin olması

LCD'de İndikatif Biyobelirteçler:

- Beyin SPECT ya da PET incelemelerinde bazal ganglionlarda azalmış dopamin transportör alımı
- Anormal Metaiyodobenzilguanidin miyokard sintigrafisi
- REM uykusunda atoninin olmamasının polisomnografi ile gösterilmesi

LCD tanısını destekleyen bazı klinik özelliklerin varlığı da tanıda önemlidir. Bu özellikler, antipsikotik ajanlara aşırı hassasiyetin olması, postural instabilite, düşmeler, senkop ve diğer geçici cevapsızlık atakları, ağır otonomik disfonksiyon bulguları (konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, idrar inkontinansı), hipersomni, hipozmi, görsel dışı halüsinasyonlar, sanrılar, apati, anksiyete, depresyondur. İndikatif biyobelirteç olarak tanımlanmayan ancak hastalığın tanısını destekleyen biyobelirteçler ve bulguları ise yapısal görüntülemelerde medial temporal yapılarda Alzheimer hastalığında görüldüğü ölçüde atrofinin olmaması; beyin SPECT/PET incelemelerinde jeneralize düşük perfüzyon/metabolizma yanı sıra oksipitalde azalmış aktivitenin olması; EEG'de belirgin posterior yavaş dalga aktivitesi ve periyodik prealfa/teta aralığında dalgalanmaların varlığıdır.

Bu hastalıkların tanı kriterlerine henüz girmese de, beyin omirilik sıvısında ya da deri doku örneğinde alfasinüklein proteinin RT-QuIC tekniği ile yanlış katlanmayı artırdığını göstermesi hem PH, PHD ve LCD erken tanısında yararlı ileri inceleme yöntemidir.

PHD ve LCD klinik ve patolojik olarak oldukça birbirine benzeyen tablolar oldukları için



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

birbirlerinden ayrımı da oldukça önemlidir. Bu ayrımında demans kliniği ile Parkinson bulgularının başlangıcı arasındaki zamansal özellik dikkate alınır. Eğer bir Parkinson hastasının uzun süreli hastalık seyri içinde demans kliniği eklendi ise PHD olarak tanımlanır. Lewy cisimcikli demansta, demans tablosu Parkinsonizm bulgularından önce ya da parkinsonizm kliniğinin başlangıcından en geç bir yıl sonra ortaya çıkar.

3.1.3. Tedavi

PHD ve LCD'de kognitif semptomların tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinden rivastigmin ve donepezilin etkin olduğu sınıf 1 klinik çalışmalar ve metaanaliz çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu ajanların Alzheimer hastalığında olduğu gibi düşük dozda başlanarak yavaş titrasyonla hastanın tolere edebildiği en yüksek önerilen doza çıkarılması gerekmektedir. Memantin, ikinci bir ilaç olarak ya da asetilkolinesteraz inhibitörü kullanamayan hastalarda tek başına kullanılabilir. Memantin de bu hastalarda kolay tolere edilebilmektedir, ancak etkinliği ile ilgili çalışmalar asetilkolinesteraz inhibitörleri kadar kuvvetli olmayıp, çelişkili sonuçlar vardır.

LCD ve PHD'de görsel halüsinasyonlar ve diğer modalitelerdeki halüsinasyonların tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri tek başına sınırlı olsa da etkin olabilmektedirler ve tedavide ilk seçenektir. Apati ve sanrılarının tedavisinde de etkin olabilmektedirler. Bu hastalıklarda antipsikotik ajanlara hassasiyet çok önemli bir sorun olduğundan mümkün olduğunca antipsikotik kullanmaktan kaçınılmalıdır. Psikotik semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda atipik antipsikotik ajanlardan ketiapin ve klozapin ekstrapiramidal yan etki oluşturma olasılıklarının düşük olması nedeniyle tedavide tercih edilebilir. Bu ajanlar da etkin en düşük dozda kullanılmalı ve ihtiyacın ortadan kalktığı durumlarda en kısa sürede dozu azaltılarak kesilmelidir. Henüz ülkemizde bulunmayan pimavanserin PHD de nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde kullanılabilecek diğer bir ajandır. Hastalarda depresyonun tedavisinde uzman görüşleri antidepresan ajanlardan özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörü grubundaki ajanları önermektedir.

LCD'de parkinsonizm bulgularının tedavisinde düşük dozda başlanıp, yavaş titrasyon ile artırılan, etkin ve en düşük doz L-dopa kullanımı önerilmektedir. Nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle Parkinson tedavisinde kullanılan diğer ajanlar LCD'de kullanılmamaktadır. PHD'da hastanın kullanmakta olduğu Parkinson ilaçları gözden geçirilmeli ve L-dopa dışındaki antiparkinson ilaçları sadeleştirilmeye çalışılmalıdır. Öncelikle hastanın kullanmakta olduğu antikolinergik ajanlar varsa yavaş kesilmeli, psikotik semptomları var ise dopamin agonist ajanlar da azaltılmalı ve gerekli durumlarda kesilmelidir. Bu ilaç değişikliklerine bağlı parkinsonizm bulgularının artması durumunda L-dopa tedavisi kontrollü bir şekilde artırılabilir.

REM uykusu davranış bozukluğu ve uyku/uyanıklık bozuklukları bu hastalıkların önemli bulgularındandır. REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde melatonin ve düşük doz klonazepam önerilmektedir. Hastalarda klonazepamın neden olabileceği kognitif bozukluk ve denge bozukluğu kullanımını kısıtlayabilmektedir.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

3.1.4. Yönetimi

Hastaların medikal tedavi dışındaki yönetiminde düşme riski yüksek olduğu için, günlük hayatında güvenlik önlemlerinin alınması, yine düşmeye bağlı kırık gibi etkilerin azaltılması için kemik densitometresi ile osteoporoz açısından takibi yapılmalı, gerekirse bu açıdan tedavisi de düzenlenmelidir.

Bu hastalarda da diğer demans hastalıklarında olduğu gibi ev ortamı ve günlük yaşamında zihinsel zorluğundan dolayı oluşacak riskler ön görülmeli, bu açılardan uygun uyarıcı, destekleyici ortamlar sağlanmalıdır.

Kaynakça

- Bousiges, O., & Blanc, F. (2022). Biomarkers of Dementia with Lewy Bodies: Differential Diagnostic with Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6371.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1837.
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100.



3.2. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları

Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR

3.2.1. Giriş

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) frontal ve temporal lob korteks alanlarının ilerleyici atrofik değişiklikleri ile seyreden bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Bu spektrum içindeki hastalıkların farklı genetik ve histopatolojik özellikleri vardır. Genetik, biyobelirteç, görüntüleme ve moleküler gelişmeler ile beraber son yıllarda bu grup hastalıkların ayırt edilmesi kolaylaşmıştır. Farklı ağ yapılarının etkilenmesi ile farklı klinik bulgu ve belirtiler gösteren FTLD hastalıkların en bilineni Frontotemporal demans sendromları (FTD) dır. Bu hastalık, sosyal, davranışsal, dilsel, psikiyatrik ve motor bozulmalar ile seyreden geniş bir klinik spektrumla kendini gösterir.

FTD, 65 yaş ve üzeri hastalardaki demansın 3. en sık, daha genç başlangıçlı demansların ise ikinci en sık nedenidir. Çok sıklıkla 45-65 yaş arasında başlar. FTD epidemiyolojisi değişken olmakla birlikte, 45 ila 64 yaşları arasındaki her 100.000 kişiden yaklaşık 20'sinde olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın %10'u, 45 yaşından önce, %30'u ise 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların yüzde 10'unda otozomal dominant geçiş özelliği olduğu bilinmektedir.

Hastalığı ilk tanımlayan kişi Arnold Pick, 1892 de bu hastalığa benzer bir olgu ile bilim dünyasını tanıştırmıştır. 1926'da, Onari ve Hugo Spatz isimli araştırmacılar, "Pick cisimciği" olarak bilinen ve hastalığa özgün olduğunu düşündükleri bir cins farklı sitoplazmik inklüzyon değişiklikleri ile birlikte hastalığa "Pick" hastalığı "adını vermişlerdir. Hastalık, 1994 yılında üzerinde araştırma yapan bilim insanlarınca FTD adı ile anılmaya başlamıştır.

Hastalık tanı kriterleri günümüze kadar farklı revizyonlardan geçmiştir. İlk hastalık kriterlerine ilişkin bilgiler, 1998 de yayınlandığında, 3 farklı sendrom olarak tanımlanmıştır. Bunlar, davranış semptomlarının baskın olduğu FTD davranışsal varyant, ilerleyici akıcı olmayan afazi ve semantik lisan bozukluğudur. 2011'de bu kriterler yeniden gözden geçirilerek davranışsal varyant FTD ve primer progresif afazi olarak ikiye ayrılmıştır. Primer progresif afazi (PPA) oluşturan alt gruplar; akıcı olmayan varyant, semantik varyant ve logopenik varyantdır. İlerleyen dönemde ise hastalığın farklı genetik ve histopatolojik özellikleri saptanarak, sporadik ve genetik olarak ayrılmıştır (Younes & Miller, 2020).

3.2.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Frontotemporal demans esas olarak sporadik bir hastalık olmasına karşın olguların yaklaşık %40'ında genetik önemli bir rol oynamaktadır. Ailesel FTD, bir ailede arka arkaya nesiller boyunca birden fazla kişinin FTD'ye veya ilgili bir duruma sahip olması durumunda ortaya çıkar. Bazı



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

ailesel FTD olgularında bir neden bulunamazken, bazılarında ise tek bir gen varlığı saptanır. Bu genetik FTD olarak bilinir. Genetik FTD, %13,4 otozomal dominant kalıtıma sahiptir. Bir gen mutasyonuna sahip kişinin çocuğunun aynı mutasyona sahip olma ihtimali yüzde 50'dir. FTD'nin olası gelişiminde 20'den fazla gende mutasyon tespit edilmiştir. Genetik FTD'nin çoğunluğuna üç genden birinde hastalığa neden olan bir mutasyon yol açar.

1. ***MAPT (Mikrotübüllerle İlişkili Protein Tau)***; 17q21.32 kromozomunda yer alan fenotip değişkendir.
2. ***C9ORF72***; 9p21.2 kromozomal lokasyonunda (hücre iskeleti organizasyonundan sorumlu) heksanükleotid tekrar artışı ile gider. En sık görülen genetik mutasyondur.
3. ***GRN (Granülün Öncüsü/Granulin Precursor)***; 17 q21.32 kromozomunda yer alan progranulin protein geni olarak bilinir.

Hastalığa neden olabilecek ve mutasyonlardan kaynaklanan diğer nadir genlerden bazıları ise, TARDBP, VCP, CHMP2B, SQSTM1, UBQLN1 veya TBK1 olarak isimlendirilir. Tablo 3'te FTD ile ilişkili genler sunulmuştur.

Görülme sıklığı 40-49 yaşları arasında 2,2/100.000, 50-59 yaşları arasında 3,3/100.000 olup 60-69 yaşları arasında 8,9/100.000'e kadar pik yapar. Başlangıç yaşı değişmekle birlikte ortalama başvuru yaşı 58'dir. Genel prevalans 15-22 kişi/100.000 nüfustur. Davranışsal varyant ve semantik varyant erkeklerde daha yaygınken, nfvPPA ağırlıklı olarak kadınlarda görülür. Ortalama hayatta kalma süresi 7,5 yıldır.

3.2.3. Patofizyoloji

Hastalığın moleküler temelini ve patofizyolojisini, frontal ve temporal alanlarda yoğun olarak saptanan, hücre içi anormal katlanmış proteinlerin birikmesi, astrositoz ve nöroinflamasyon oluşturur. Olguların %50'sinde TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43), %45'inde mikrotübüllerle ilişkili tau protein saptanır (*Bucellato ve ark., 2024*).

3.2.4. Klinik Değerlendirme

Frontotemporal demansın klinik belirtileri frontal ve temporal lob tutulumuna göre ortaya çıkar. Hastalığın alt tiplerini ait tanı kriterleri son 10 yıl içinde geliştirilmiştir. Böylece olguların nörodejeneratif hastalıklar içindeki ayırıcı tanısı yapılarak, psikiyatrik tanılar da dışlanmıştır.

Davranışsal varyant FTD; tüm FTD olgularının yaklaşık yarısını oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık olarak 58 olup ortalama yaşam süresi 8 yıldır. Bununla beraber genetik etken farklılıklarına göre çok erken yaşlarda başlayan ve hızlı giden olgular olduğu gibi uzun yıllar aynı şekilde seyreden olgularda vardır. Kimi hastalarda davranış bozukluğunun yanı sıra Amiyotrofik



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

Lateral Skleroz (ALS), parkinsonizm gibi motor bozukluklar da eklenir. dvFTD, kişilik, sosyal beceriler ve yürütücü fonksiyonlarda ilerleyici ve kalıcı bozulmalar ile karakterizedir. Tipik olarak başlayan erken belirtiler apati, disinhibisyon, tekrarlayan ve/veya ısrarlı davranışlar, empati kaybı ve yeme alışkanlığındaki bozulmalardır. Yürütücü fonksiyon bozuklukları, ileri düzey düşünme ve planlamayı güçleştirir. Lisan, görsel-mekânsal işlevler ve bellek erken hastalık döneminde korunmuştur. Son tanı kriterlerine göre, dvFTD üç şekilde düşünülür; **olası dvFTD**, muhtemel dvFTD ve kesin dvFTD. **Olası dvFTD** için Tablo 4'te yer alan 6 özellikten (disinhibisyon, apati, sempati/empati kaybı, perseveratif/kompulsif davranışlar, hiperoralite ve diseksekütif nöropsikolojik profil) 3 tanesi mutlaka olmalıdır. **Muhtemel dvFTD**, Olası dvFTD'ye görüntüleme bulgusunun eşlik etmesidir. **Kesin dvFTD**, klinik, görüntüleme, genetik ve patolojik bulgularının bu hastalığı desteklemesidir.

Yeni tanı kriterleri, olası dvFTD için sırasıyla %85-95 ve %82 duyarlılık-özgünlük sağlarken muhtemel dvFTD için bu oran sırasıyla %75-85 ve %95'dir. dvFTD tanısal kriterleri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Primer Progresif Afazi (PPA): Hastalığın en erken bulguları, konuşma, konuşulanı anlama, düşünceleri ve/veya kelimeleri ifade etme, yazma ve okuma becerilerindeki değişikliklerdir. Tüm olgularda olmasa da PPA'lı çoğu kişide ilerleyen dönemlerde bellek bozukluğu da gelişebilmektedir. Akıcı olmayan PPA ve semantik PPA varyantı genellikle FTLD patolojisiyle ilişkiliyken logopenik varyant daha çok Alzheimer hastalığı patolojisi ile ilişkilidir. Her ne kadar çoğu PPA vakası bu üç yaygın varyanttan biri olarak sınıflandırılabilir de bazı vakalar daha geniş bir dil bozukluğu spektrumuyla ortaya çıkar ve bunlar karma PPA olarak adlandırılmaktadır. Bu durum, inmeden kaynaklanabilecek afazi (konuşma, okuma ve yazma yeteneği kaybı) ile aynı olmayan ilerleyici bir dil bozukluğudur. Primer progresif afazi tanı kriterleri Tablo 5'te verilmektedir.

Semantik varyant PPA (SvPPA): Olgularda obje ve kelime bilgisinin kaybı ile karakterizedir. Nesneler doğru olarak adlandırılmaz, kelime hazinesi gittikçe azalır. Akıcılık ve gramer sıklıkla korunmuştur. Kişiler aşırı konuşur ve karşılıklı konuşma özelliğini kaybetmişlerdir. İleri dönem olgularda konuşma içeriği boş hale gelir. Kişisel olayların (biyografi, kişisel hatıralar) kaydedildiği epizodik bellek ve öğrenme kabiliyeti nispeten iyi korunur. Tüm FTD olgularının %20'sini oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 60, ortalama yaşam süresi 11 yıldır. Tipik olgularda başlama yeri sol anterior temporal lob atrofisidir. Sağ anterior temporal lob atrofisi ile giden az olguda dvFTD benzer davranış bozulmaları, bellek kaybı, prosopagnozi (insanların yüzlerini tanıyamama) ilk başlangıç bulgularını oluşturur, lisan bulguları daha geç dönemde ortaya çıkar. Son yıllarda bu olgulara 'sağ semantik demans' veya 'sağ temporal varyant FTD' adı verilmektedir. SvPPA, sporadik ya da FTLD-TDP tipiyle ilişkilidir.

Akıcı olmayan varyant PPA (nfvPPA): Konuşma üretiminde azalma ile başlar. Yavaş, tele grafik, eforlu, grameri bozuk, fonemik, parafazik ve apraksik bir konuşma kliniği ile devam eder. Tek kelime



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

çıkarımı korunsa da kompleks cümleyi anlamada güçlük yaşanır. Hastalığın erken döneminde kişi ve kişiler arası iletişim, davranış ve iç görü korunur. İleri evrede hastalar mutistiktir. Tüm FTD olgularının, %25'i akıcı olmayan varyant FTD (nfvFTD)'dir. Başlama yaşı 63, ortalama yaşam süresi 9 yıldır. Altta yatan patoloji FTLD-tau veya FTLD-TDP'dir.

Motor bulgular ile deyreden fiğer klinik tipler: Son yıllarda FTD ile ilgili yapılan çalışmalar, hareket bozukluğu şikayetleri ile beraber olarak görülen ve birbirinden ayırt edilemeyen, genetik ve moleküler benzerliği olan farklı hastalıklar olduğunu göstermiştir. Patolojik MAPT mutasyonları ya FTD ya da atipik parkinsonizm hastalıklarında görülebilir. Kortikobazal dejenerasyon ve progresif supranükleer palsi bu hastalıkların başında gelir. Benzer ilişki, FTD ve ALS arasında da mevcuttur.

Kortikobazal dejenerasyon (KBD): Bellek, davranış, karar verme, görsel-mekansal işlevler, lisan ve hareketi etkileyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Etkilenen korteks alanları sadece frontal ve temporal olmayıp, bazal ganglia etkilenmesi de görülür. Hastalık yavaş yavaş ilerleme eğilimindedir ve belirtiler 60 yaş civarında başlar. Hastalarda zihinsel belirtilerin yanı sıra parkinsonizm ve distoni gibi hareket bozukluğu semptomları da görülmektedir.

Motor nöron hastalığıyla birlikte frontotemporal demans (FTD/MND, FTD-ALS): dvFTD'de görülen davranış kliniği ile birlikte, motor nöron hastalığında görülen ilerleyici nöromusküler zayıflığın bir kombinasyonudur. Her iki hastalığın belirtileri ilk önce ortaya çıkabilir ve diğer belirtiler zamanla gelişebilir.

Progresif supranükleer palsi (PSP): Düşünme, bellek, davranış, problem çözme ve karar vermede bozulma ile gidebilir. Aynı zamanda göz hareketlerinde kısıtlılık, konuşma ve yutkunmada güçlük, düşme atakları ile karakterizedir.

3.2.5. Tanı ve Prognoz

Erken ve kesin tanı, hasta ve aileleri için hem hastalığa ilişkin bilgilendirme hem de tedavi için çok önemlidir. Böylece gereksiz ve uygun olmayan tedavilerin önüne geçilirken, sürdürülen klinik çalışmalara da hasta seçimi yapılabilir.

Hikaye, fizik muayene, özgeçmiş ve soy geçmişi: Hastalığa ait ilk çekirdek semptomu ve var ise beraberinde ki motor/hareket bulgusunu saptamak açısından çok önemlidir. Aile soy ağacı bilgileri de, olgulara yapılacak genetik araştırmalar için değerlidir.

Nöropsikiyatrik test (NPT) değerlendirilmesi: Özellikle dvFTD hastalarında bellek ve görsel mekânsal işlevler gibi kognitif alanlar hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar korunduğu için, Kısa Mental Durum Muayenesi (KMMT) gibi sık kullanılan demans tarama testleri normal olarak bulunabilir ve ayırıcı tanıda sıkıntı yaratabilir. Montreal bilişsel değerlendirme testi biraz daha bilgilendirici olabilir. Bu nedenle çekirdek bulgusundan şüphe duyulan hastalara detaylı NPT



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

uygulanmalıdır. Davranış, yürütücü fonksiyon ve lisan değerlendirme içeren testler detaylı olarak yapılmalıdır. Örneğin; Hanoi kulesi, Wisconsin kart eşleme testi, İz sürme testi, Sosyal kognisyon testleri, Tek kelime anlama testleri, isimlendirme testleri gibi.

Nöro-görüntüleme: Yapısal değerlendirme olarak Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılabilir. MRG çok daha ayrıntılı bilgi sağlar. Beyin volümü ve atrofi değerlendirmesi ilk bakış için önemlidir. MRG ile Frontotemporal atrofi varlığını ve klinik ile ilişkisini sağlamak mümkündür. Alzheimer-FTD ayırımındaki duyarlılığı %55-94, özgünlüğü %81-97 dir. Yapılan çalışmalarda atrofi bulgusunun klinik bulgulardan çok önce başladığı anlaşılmaktadır.

dvFTD olgularında sıklıkla iki taraflı frontal, anterior insula ve singulat anterior temporalatrofisi görülür. svPPA olgularında, asimetrik sol anterior ve inferior temporal atrofi hastalığın erken döneminden itibaren gözlenebilir. nvfPPA olgularında sol perisilviyan atrofi, dorsalateral prefrontal alan ve insula atrofisi görülebilir.

Görüntüleme yöntemlerinden bir diğeri, beyin metabolizma değerlendirmesini yapan PET ve SPECT görüntüleme yöntemleridir. FDG-PET, AH ve FTD hastalığını ayırt etmede kullanılabilir. Duyarlılığı %97, özgünlüğü %86'tır. Erken dönemde MGR ye göre daha üstün olduğu bilinir. Günümüzün en yeni araştırma teknikleri PET temelli tarayıcılar olup patolojik protein birikimlerinin varlığını ya da yokluğunu var ise birikme yerlerini radyoligand yardımı ile saptayabilir. Tau-PET ve Amiloid PET artık bazı merkezlerde ayırıcı tanı için kullanılmaya başlamışlardır.

Daha yeni görüntüleme teknikleri, Difüzyon Tensor Görüntüleme, istirahat fonksiyonel MRI, arteriyel spin etiketleme, beyin ağlarını ve fonksiyonel birlikteliği değerlendirmede kullanılabilir.

Biyobelirteç yöntemleri: Beyin omurilik sıvısı (BOS), plazma, kan gibi vücut sıvılarından elde edilen örneklerde hastalığa neden olduğu düşünülen nörokimyasal maddeleri araştırma yöntemlerine biyobelirteç adı verilir.

Kan proteinleri: Son on yılda nörofilament hafif zincir (NfL) FTLD hastalıklarında ilgi çekmiştir. Plazmadaki NfL seviyeleri BOS seviyeleri ile iyi korelasyon gösterir ve FTD hastalarında yükselmektedir. Diğer bir belirteç tau 181 ve tau 217 olup ayırıcı tanıda kullanılabilir.

BOS proteinleri: NfL ve tau anlamlı olarak BOS'da saptanan proteinlerdir. Bu moleküllerin saptanması ile ilgili birçok yeni teknolojilerde geliştirilmeye devam etmektedir. En yeni ve güvenilir metotlardan biri "Real-time quaking-induced conversion" (RT-QuIC) olup protein izoformlarını saptamada başarılı olacağı düşünülmektedir. TDP-43, PGRN, GFAP, TREM2, dipeptid tekrarları bu izoformlardan bazılarıdır (Antonioni ve ark., 2023).

Son yıllarda yapılan çalışmalara ve sağlanan gelişmelere rağmen, FTD hastaları için hala bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (Ulugut& Pijnenburg, 2023).



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

3.2.6. Güncel Tedaviler

- Tanı sonrası hasta yakını bilgilendirilmesi yapılmalıdır.
- PPA olgularında dil terapisi yararlı olabilir.
- Davranış bulgularının takibinde, antidepresan ilaçlar, antipsikotik ilaçlar, anti epileptik ilaçlar kullanılabilir.
- Kolinesteraz inhibitörü ve NMDA (N-Metil-D-Aspartat) antagonist ilaçların kullanımı ile ilgili az sayıda ilaç çalışması olup seçilmiş vakalar dışında yararlı gösterilememiştir.

3.2.7. Gelecek Tedavileri

- Moleküler temelli ve hastalığı modifiye eden tedaviler ile biriken kötü proteinlerin ortamdaki yok edilmesi hedeflenir. En güncel çalışmaların hedefi çoğunlukla tau proteinine yöneliktir.
- Anti-tau antikorları ile pasif immünizasyon veya aşılarla aktif immünizasyon yoluyla yapılan immünoterapinin amacı tau agregatlarının temizlenmesidir.
- Diğer tau odaklı bir tedavinin amacı patojenik posttranslasyonel tau modifikasyonlarını ortadan kaldırmaktır.
- Antisens oligonükleotidler (ASO) tedavisinin amacı tau salınımını azaltmaktır.
- Son klinik çalışmalar FTD genetik alt tiplerine yöneliktir. İlk veriler Progranulin çalışmalarından gelmiştir. Latozinemab, PGRN yükselten bir ilaç olarak son aşamaya gelmiştir.
- En yeni genetik düzenleme tedavilerinden biri C9orf72 mutasyonunu hedeflemektedir. Hastalarda ki aşırı RNA ekspresyonunu engellemek için antisens oligonükleotidleri kullanılacaktır.
- Viral vektörler kullanılarak hedeflenen gen çalışmaları sıradadır (Khory ve ark., 2021).

FTD alanı şu anda bir paradigma değişiminden geçmektedir. Son dönemde gelişen moleküler patogeneze ve tanıdaki ilerlemeler, yakın gelecekte hastalığı değiştiren tedavileri gerçekçi bir olasılık haline getirmektedir.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

Tablo 3. Frontotemporal Demans Nedeni Olarak Bildirilen Genler

FTD Nedeni GENLER				
Gen	Kromozom	Sıklık	Nöropatoloji	Fenotip
<i>C9orf72</i>	9	%10	TDP-43 (tip B, A)	FTD, ALS, FTD-ALS
GRN	17	%10	TDP-43 tip A	FTD, PPA, CBS
MAPT	17	%10	Tau	Parkinsonizm-FTD, PSP, KBD, AH
TPK-1	12	%5	TDP-43 tip A, B	ALS, FTD, FTD-MND
<i>TARDBP</i>	1	%5	TDP-43ALS	FTD, FTD/ALS-Hareket
<i>FUS</i>	16	%1	FET	ALS
<i>CHMP2B</i>	3	%1	U	FTD, ALS, FTD-ALS
<i>VCP-1</i>	9	<%1	TDP-43 tip	Paget kemik hastalığı, inklüzyon cisimcikli miyozit, FTD, ALS
<i>SQSTM1</i>	5	<%1	TDP-43	Paget hastalığı, ALS, FTD, distal miyopati
<i>CHCHD10</i>	22	<%1	Sınıflandırılmadı	FTD-ALS, mitokondriyal miyopati
<i>OPTN</i>	10	<%1	TDP-43 tip A	ALS, FTD-ALS
<i>UBQLN2</i>	X	<%1	U	FTD-ALS
<i>TUBA4A</i>	2	<%1	TDP-43 tip A	ALS, FTD
<i>CCNF</i>	16	<%1	TDP-43	FTD-ALS
<i>TIA1</i>	2	<%1	TDP-43	ALS, FTD-ALS
<i>CYLD</i>	16	<%1	TDP-43	FTD-ALS
<i>ABCA7</i>	19	<%1		FTD
<i>CTSF</i>	11	<%1		FTD



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

Tablo 4. Frontotemporal Demans Davranışsal Varyantı için Olası Tanı Kriterleri

Nörodejeneratif Hastalık
Frontotemporal demans için davranış varyantı kriterlerini yerine getirmek için aşağıdaki semptomların bulunması gerekir.
Olası dvFTD
Aşağıdaki davranış/kognitif bulgularından (A-F) en az 3 tanesinin olması kriterleri karşılar:
A. Erken davranışsal disinhibisyon bulguları; (A.1-A.3) En az bir tanesi olmalı: A.1. Sosyal açıdan uygunsuz davranışlar A.2. Nezaketsizlik ve adapsızlık A.3. İmpulsif, telaşlıca veya dikkatsizce eylemler
B. Erken apati ve atalet (B.1 –B.2) En az bir tanesi olmalı: B.1. Apati B.2. Atalet
C. Erken dönemde empati ve sempati kaybı (C.1 –C.2) En az bir tanesi olmalı: C.1. Diğer kişilerin ihtiyaç ve duygularına daha az tepki vermek C.2. Sosyal ilgi ve iletişim azalması
D. Erken dönem perseveratif, stereotipik veya kompulsif/ritüelistik davranışlar: (D.1 D.3) en az 1 tanesi olmalı D.1. Basit tekrarlayıcı davranışlar D.2. Kompleks, kompulsif veya ritüelistik davranışlar D.3. Stereotipik konuşma
E. Hiperoralite ve yeme içme alışkanlıklarında değişiklikler (E.1 –E.3) en az bir tanesi olmalı: E.1. Yeme tercihinde değişme E.2. Aşırı yemek yeme, ağzına tıkma, alkol veya sigara kullanımında artış E.3. Yenmeyen şeyleri ağzına götürme ya da yemeye çalışma
Muhtemel dvFTD
Aşağıdaki bulguların hepsi kriterleri karşılamalıdır (A-C):
A. Olası ddvFTD kriterleri karşılanmalıdır.
B. Anlamlı bir fonksiyonel kayıp olmalıdır. (Klinik demans sınıflama skalası veya fonksiyonel aktivite soru-cevap skalaları tarafından saptanmış veya bakım verenin ifadesi ile kayıtlanmış fonksiyonel aktivite azalması olmalıdır.)
Kesin dvFTD
A kriteri ile beraber B ya da C kriterleri mutlaka olmalıdır.
A. Olası veya muhtemel dvFTD kriterleri sağlanmalıdır.
B. Post-mortem veya biyopsi bulgusu olarak histopatolojik FTD delilleri olmalıdır.
C. Genetik mutasyonun bilinmesi
dvFTD Dışlama Kriterleri
A ve B kriterleri dvFTD tanısı için olumsuz olmalıdır. C kriteri olası dvFTD için pozitif olabilir, muhtemel dvFTD için negatif olmalıdır.
A. Kayıp şekilleri diğer nörodejeneratif veya medikal hastalıklar açısından daha iyi açıklanabilir olması
B. Davranış bozuklukları bir psikiyatrik hastalığı düşündürmelidir.
C. Biyobelirteçler Alzheimer hastalığını ya da diğer nörodejeneratif hastalıkları gösterebilmelidir.



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

Tablo 5. Primer Progresif Afazi Tanı Kriterleri

Primer progresif afazinin semantik varyantı her iki çekirdek bulgu olmalı: ▶ Obje isimlendirmesinde bozulma ▶ Tek kelime çıkışında bozulma Aşağıdaki görünümünden 3 tanesi olmalı: ▶ Özellikle düşük frekanstaki obje bilgilerinde bozulma ▶ Disleksi, disgrafi ▶ Tekrar korunmuş ▶ Konuşmanın motor çıkışı ve gramer korunmuş
Tutuk (nonfluent) agramatik primer progresif afazi varyantı Aşağıdaki çekirdek bulgulardan en az biri olmalı ▶ Agramatizm ▶ Konuşma apraksisi Aşağıdaki görünümünden 2 tanesi olmalı ▶ Kompleks cümle yapımında bozulma ▶ Tek kelime çıkışı normal ▶ Obje bilgisi korunmuş

FTD hastalığının, klinik, nöropsikolojik, nöropatolojik ve nöroradyolojik görünümü Şekil 1'de verilmektedir.

bvFTD	svPPA	nfvPPA	rtvFTD
			
Ana Klinik Görünüm - Disinhibisyon - Apati - Empati kaybı - Yeme davranış bozukluğu - Sterotipik hareketler - Yürütücü fonksiyon kaybı Nöropsikolojik Görünüm - Yürütücü fonksiyon kaybı - Empati kaybı - Sosyal alanda bozulma <i>Lisan, bellek, görsel-mekansal işlevler ve pratik bozulma yok</i> Nöropatolojik Görünüm Anterior singulat, Anterior insula, Striatum, Amigdala, Hipotalamus ve Talamus etkilenimi Nöroradyoloji MRG; Bilateral medial prefrontal, orbitofrontal Anteriyor singulat korteks atrofisi	Ana Klinik Görünüm - Akıcı anlamsız konuşma - Semantik parafazi - Anomi - Kelime anlamını tanıyamama - Disinhibisyon, yeme davranış bozukluğu, tekrarlayıcı bozukluk, içgörü kaybı Nöropsikolojik Görünüm - Tek kelime anlama bozukluğu - Verbal akıcılık normal olmasına karşın "içi boş" konuşma - Disleksi, disgrafi - Yürütücü fonksiyon ve görsel-mekansal işlevler korunmuştur. Nöropatolojik Görünüm Sol anterior temporal lob tutulumu ile başlayarak karşı hemisfere doğru yayılır. Nöroradyoloji MRG; Sol asimetrik anteriyor temporal lob atrofisi	Ana Klinik Görünüm - Akıcı olmayan, yavaş ve zorlu konuşma - Kelime çıkışı ve cümle uzunluğunda azalma - Fonemik hatalar - Agramatik ve apraktik konuşma Nöropsikolojik Görünüm - Konuşma akıcılığında azalma - Kelime bulma güçlüğü - Agramatizm - Kelime anlamada korunma - Bellek, yürütücü fonksiyonlarda hafif bozulma Nöropatolojik Görünüm Dominant inferior frontal lob etkilenimi Nöroradyoloji MRG; Anterior perisilviyan Sol operkulum Broka alanı atrofisi	Ana Klinik Görünüm - Davranış bozulması - Disinhibisyon - Obsesif kişilik - Prosopagnozi - Spasyal bozulma - Epizodik bellek bozukluğu - Anterograd amnezi - Anomi ve geri çağırma bozukluğu Nöropatolojik Görünüm Sağ temporal lob baskın etkilenimi Nöroradyoloji MRG; Sağ ventral frontal ve sağ temporal lob atrofisi

Şekil 1. FTD Hastalığının, Klinik, Nöropsikolojik, Nöropatolojik, Nöroradyolojik Görünümü



3. DİĞER DEJENERATİF DEMANSLAR

Kaynakça

- Antonioni, A., Raho, E. M., Lopriore, P., Pace, A. P., Latino, R. R., Assogna, M., Mancuso, M., Gragnaniello, D., Granieri, E., Pugliatti, M., Di Lorenzo, F., & Koch, G. (2023). Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11732.
- Buccellato, F. R., D'Anca, M., Tartaglia, G. M., Del Fabbro, M., & Galimberti, D. (2024). Frontotemporal dementia: From genetics to therapeutic approaches. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 33(6), 561-573.
- Khoury, R., Liu, Y., Sheheryar, Q., & Grossberg, G. T. (2021). Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*, 35(4), 425-438.
- Ulugut, H., & Pijnenburg, Y. A. L. (2023). Frontotemporal dementia: Past, present, and future. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(11), 5253-5263.
- Younes, K., & Miller, B. L. (2020). Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *The Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 331-344.



4. VASKÜLER DEMANS

Prof. Dr. Figen GÜNEY

Vasküler demans beyinde birkaç farklı vasküler mekanizma ile ortaya çıkan heterojen bir hastalık olup prevalansı %4.5-39 arasında değişmekte ve bazı serilerde Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Görülme sıklığındaki bu farklılığın nedeni vasküler demans teşhisindeki zorluğa, metodolojik ve coğrafi farklılıklara bağlanmaktadır. Patolojik çalışmalardaki prevalans oranı ise %0,03 den %85,2'ye değişirken ortalama %11 olarak rapor edilmiştir (*Grinberg & Heinsen, 2010*).

4.1. Tanı

Vasküler demansın hem klinik hem patolojik tanısal konsensus kriterleri ile ilgili son zamanlarda artan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda da halen vasküler demans mı vasküler kognitif bozukluk mu daha doğru bir terim olur şeklinde kafa karışıklıklarının devam ettiği görülse de genel kanı vasküler demansın şemsiye bir terim olarak kullanılmasının uygun olduğu yönündedir.

Vasküler demans ayırıcı tanısına gitmeden önce hastanın demansı olup olmadığının tespiti gereklidir. Demans teşhisi de öncelikle hastayı iyi bilen bir yakınıyla birlikte değerlendirilerek alınan detaylı bir anamnez, nörolojik muayene ve ardından nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme ile konur. Nörolojik muayenede afazi, apraksi, agnozi, akalkuli, asterognozi, agrafi, aleksi, sağ sol desoryantasyonu, piramidal ya da ekstrapiramidal bulguların ya da miyoklonusun varlığı bize demans teşhisi ve demans ayırıcı tanısı değerli ipuçları vererek doğru tanıya yönlendirir.

Vasküler Nörokognitif Bozukluk için 2013 yılında güncellenen DSM-V kriterlerine göre 4 majör diagnostik kriter tanımlanmış, muhtemel ve olası vasküler kognitif bozukluk için de 3 kriter daha eklenmiştir (Tablo 6) (*American Psychiatric Association, 2013*).



4. VASKÜLER DEMANS

Tablo 6. DSM-V'e Göre "Vasküler Nörokognitif Bozukluk" Tanı Kriterleri

A. Bu kriterler ağır ve hafif nörokognitif bozukluğu karşılar.
B. Vasküler etyolojiyi düşündüren klinik bulgular aşağıdadır: - Kognitif bozukluğun başlangıcı bir veya daha fazla serebrovasküler olaya zamansal olarak bağlıdır. - Frontal yürütücü işlevlerde ve işleme hızını içeren karmaşık dikkatte azalma belirgindir.
C. Nörokognitif bozukluktan sorumlu olduğu düşünülen serebrovasküler hastalığın öykü, fiziksel muayene ve/veya görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi.
D. Semptomların bir başka beyin hastalığı ya da sistemik bozuklukla daha iyi açıklanamaması.
Muhtemel Vasküler Nörokognitif Bozukluk: Aşağıdaki kriterlerden birini karşılırsa "Muhtemel Vasküler Kognitif Bozukluk", karşılamazsa "Olası Vasküler Nörokognitif Bozukluk" tanısı konur. - Klinik kriter serebrovasküler hastalığa bağlı parankim hasarının nörogörüntüleme ile desteklenmesi - Nörokognitif sendrom; serebrovasküler olay ya da olaylara bağlıdır - Serebrovasküler patolojinin klinik ve genetik kanıtının olması
Olası Vasküler Nörokognitif Bozukluk: - Klinik kriteri karşılıyor ancak bir ya da daha fazla serebrovasküler olay nörogörüntüleme ile desteklenmiyor ya da zamansal ilişkisi yoksa düşünülür.

Lezyonun yerine bağlı olarak gelişen fokal nörolojik belirti ve bulguların yanısıra demans gelişimi karakteristiktir.

Vasküler demans genellikle akut olarak gelişir. İşlevsellikte hızlı değişiklikler oluşabilir. Klinik gidiş son derece değişkendir. Hasara uğrayan beyin bölgesine bağlı olarak bazı bilişsel işlevler erken dönemde etkilenirken diğerleri etkilenmeyebilir. Bu nedenle klinik tablo adeta "yamalı" (basamaklı) bir bozukluk örüntüsü verebilir. Nörokognitif bozukluk erkeklerde kadınlara göre ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda belirgin olarak daha sıktır.

DSM-V'e göre vasküler nörokognitif etkilenen anatomik bölgeye göre karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve hafıza, konuşma, algı, duygudurum ve sosyal kognisyon alanlarında etkilenme olmaktadır.

Prefrontal kortikal, striatum (nükleus. kaudatus ve putamen), limbik sistem hasarında dikkatin sürdürülmesi, dikkatin bölünmesi, özel dikkat ve işlem hızını içeren karmaşık dikkat bozulur. Ağır nörovasküler kognitif bozuklukta yeni bilgi hafızada tutulamaz, aritmetik hesaplama yapılamazken hafif nörovasküler kognitif bozuklukta rutin işlevleri yerine getirirken hasta hata yapar ve daha uzun sürede yerine getirir.

Dorsofrontal kortikal, prefrontal kortikal, parietal kortikal, singulat girus hasarında planlama, karar verme, çalışma belleği gibi yürütücü işlevler bozulur.



4. VASKÜLER DEMANS

Hipokampus, talamus, frontal kortikal, temporal ve parietal kortikal hasar olduğu zaman öğrenme ve hafıza başta olmak üzere anlık bellek, yakın bellek ve uzak bellek bozulur.

Frontal lob (Broca), temporal lob (Wernicke), talamus ve arkuat fasikülüs etkilendiği zaman konuşma alanında belirgin bozulma olur. Etkilenen alana göre motor afazi, sensoriyel afazi gelişir, gramer ve sentaks bozulur.

Subkortikal, sentrum semiovale, parietotemporal kortikal bölge hasarlanırsa vizuel persepsiyon, vizuel konstrüksiyon bozulur. El göz koordinasyonu yapılamaz, apraksi ve agnozi gelişir.

Orbitofrontal, prefrontal kortikal hasar gelişince insan yüzlerindeki emosyonların tanınması bozulur. Sosyal kognisyon alanında bozulma olur.

2017 yılında yayınlanan "The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study" (VICCCS) 'ye göre (Skrobot ve ark., 2017) Vasküler Demans (VaD) 4 alt tipe ayrılır (Şekil 2):

1. İnme Sonrası (Post-Stroke) Demans (PSD)
2. Karma Demans
3. Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SIVaD)
4. Multi-İnfarkt Demans (MID)

İnme Sonrası (Post-Stroke) Demans (İSD):

- İnme öncesi hastada hafif kognitif bozukluk olabilir ya da olmayabilir,
- Hastada inmeden hemen sonra ya da gecikmiş kognitif bozulma ortaya çıkar, bu kognitif bozulma inmeden sonraki 6 ay içinde de görülebilir, düzelme olmaz,
- İnme Sonrası Demans beyindeki farklı vasküler nedenler ve değişikliklere bağlı olabilir. Bunlar multipl subkortikal infarktlar, stratejik infarktlar olabileceği gibi inmeden sonraki 6 ay içinde gelişen Alzheimer Hastalığını da içeren nörodejeneratif patolojiler de olabilir. İnmeden sonraki belli bir zaman dilimindeki kognitif yıkım İSD'yi diğer VaD tiplerinden ayırır.

Karma Demans (KD):

Karma Demans, demansın tüm fenotiplerinin kombinasyonu ile birlikte olabilir. Vasküler Demans-Alzheimer Hastalığı (VaD-AH), Vasküler Demans-Lewy Cisimcikli Demans (VaD-LCD), ve diğerleri şeklinde görülebilir. İsimlendirmede hangi demans tipi önce kullanılıyorsa altta yatan patolojinin ona ait olduğuna işaret edilir. AH-VaD örneğinde Alzheimer Hastalığı öncelikli patoloji olup Vasküler Demans üzerine eklenmiş anlamına gelmekte iken VaD-AH ise Vasküler Demans öncelikli patoloji iken Alzheimer hastalığı sonra ortaya çıkmış demektir.



4. VASKÜLER DEMANS

Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SIVaD):

Küçük damar hastalığı subkortikal iskemik vasküler demansın asıl nedenidir. Primer olarak subkortikal bölgede lokalize laküner infarkt ve iskemik beyaz cevher lezyonları beyin lezyonlarının asıl tipidir. Laküner durum ve Binswanger Hastalığı gibi klinik antitetelerle birlikte olabilir.

Multi-İnfarkt Demans (MID):

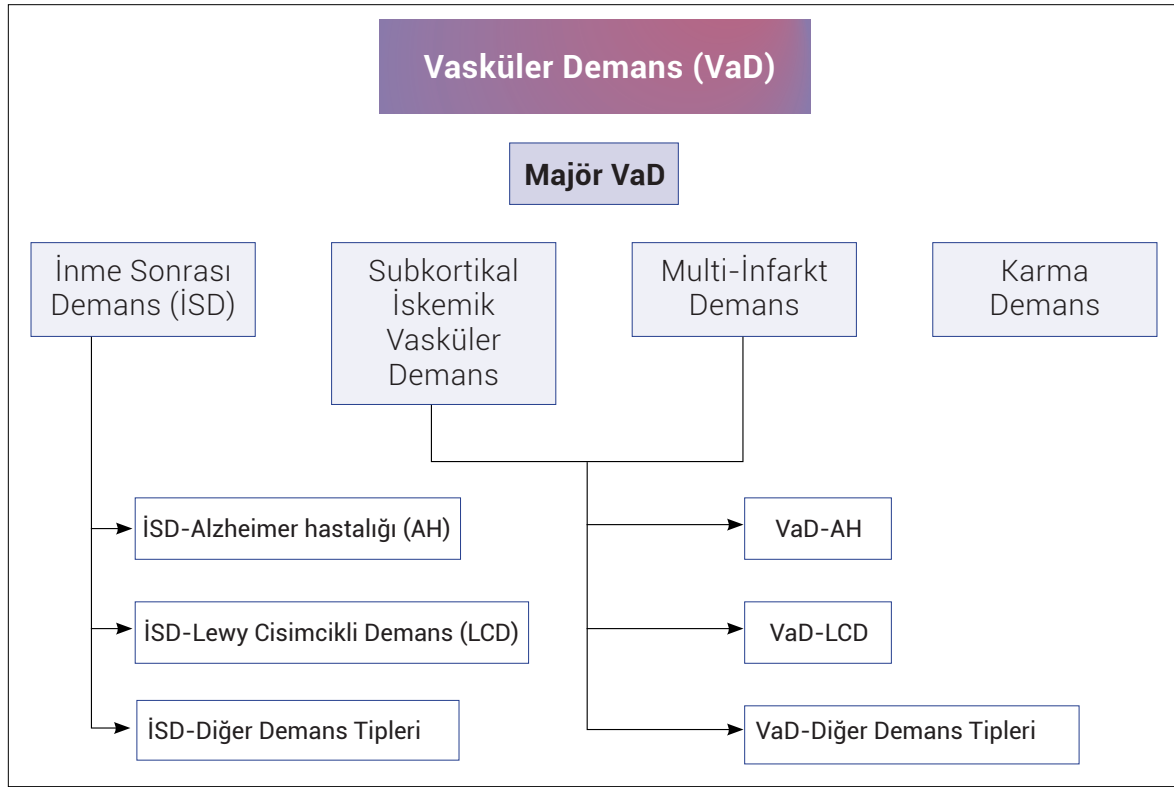
Çoklu büyük kortikal infarktları olan bir hastada demansın gelişmesiyle tanınır.

Bu konsensusta vasküler demansın herediter ve sporadik nedenlerinin muhtemel mekanizmaları ya da vasküler demansın alt tiplerinin sınıflandırılması yapılırken katılımcıların %67'sinin de aynı görüşte olması eşik değer olarak belirlenmiştir. Bu nedenle stratejik infarkt demansı, hemorajik demans, hipoperfüzyon demansı, spesifik arteriopatlere bağlı demans, vasküler hafif kognitif bozukluk ve karma Alzheimer hastalığı ve vasküler demans terimleri %67'nin altında kabul gördüğü için sınıflandırmada ayrı başlıklar halinde ele alınmamıştır. Spesifik arteriopatilerin genetik, herediter ve gelişimsel anomaliler olarak iki ayrı çerçevede değerlendirilmesi gerektiğinde görüş birliği mevcuttur. Bunlar Fabry hastalığı, orak hücreli anemi, subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile serebral otozomal dominant arteriopati (CADASIL), subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile serebral otozomal resesif arteriopati (CARASIL), kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, inflamatuvar, immunolojik vaskülitte bağlı küçük damar hastalığı, Moyamoya hastalığı, aterosklerozisdir.

VICCCS'ye göre vasküler demansın herediter ve sporadik nedenlerinin muhtemel mekanizması olarak %93 katılımcı görüşüyle serebral amiloid anjiopati, beyaz cevher hiperintensiteleri, nörodejeneratif hastalıklara eşlik eden vasküler demans öne çıkmaktadır. Katılımcıların diğer uzlaştığı nedenler Tablo 7'de görülebilir.



4. VASKÜLER DEMANS



Şekil 2. VICCS'e Göre Vasküler Demans Alt Tipleri

Tablo 7. VICCS Katılımcılarına göre Vasküler Demansa Neden Olan Olası Mekanizmaların Yüzdeleri

Vasküler Demansa Neden Olan Olası Mekanizmalar	Yüzdeler (%)
Serebral amiloid anjiopati	93
Miks form, herhangi nörodejeneratif hastalıkla birlikte	93
Beyaz cevher hiperintensiteleri	93
Mikrohemorajiler	89
Lokal ve sistemik inflamasyona bağlı vaskülit	82
Subdural veya subaraknoid hemoraji	70
Venöz tromboz/infarkt	63
İnfeksiyöz vaskülit	53
Hippokampal sklerozis	42
Anjiomatöz lezyonlar/lokal çalma fenomeni ile vasküler tümörler	33
Kronik migren	9



4. VASKÜLER DEMANS

Vasküler demansta serebrovasküler hasarı görüntülemek amacıyla beyin tomografisi ya da kranial manyetik rezonans inceleme uygundur. Beyin tomografisi mevcut infarktları ve yaygın beyaz cevher lezyonlarını göstermede yeterli olmasına rağmen kranial MRG serebrovasküler lezyonun lokalizasyonu, yaygınlığını tespit etmede daha çok tercih edilmektedir. Beyaz cevher lezyonları sıklıkla subkortikal vasküler hastalığı gösterir. Serebral amiloid anjiopati Alzheimer hastalığı olmayan yaşlı ve inmeli hastalarda da oldukça yaygındır. Amiloid proteinin damarda birikimi hem perforan damarlarda hem de kan beyin bariyerini oluşturan serebral kapiller yapıda dejenerasyona yol açar. Son yıllarda perivasküler alanda infarkta bağlı olmayan kribriiform kavitelerin varlığının vasküler kognitif bozulma ile kuvvetli ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar da giderek artmaktadır.

Bütün merkezlerin aynı testleri ve tanımları kullanmaması nedeniyle klinik, patolojik ve radyolojik çalışmaların ortak değerlendirmelerini yapmak oldukça zordur. Ancak hastalıkla ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi ve özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin modifiye edilmesi konusunda çalışmaların daha standardize bir hal aldığı görülmektedir.

4.2. Vasküler Demans Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri:

- ▶ Hipertansiyon
- ▶ Diyabetes mellitus
- ▶ Hiperkolesterolemi
- ▶ Atrial fibrilasyon
- ▶ Sigara
- ▶ Obezite

İnme öyküsü: İnme öyküsü demans riskini iki kat artırır.

Demografik faktörler:

- ▶ **Yaş:** Hem serebrovasküler hastalık hem demans riski yaşla birlikte artar
- ▶ **Eğitim seviyesi:** Eğitim seviyesinin düşmesi tüm demans tipleri için bir risk faktörü iken vasküler demansa etkisi henüz net değildir. Eğitim beyindeki sinaptik dansiteyi artırarak ilerleyen yaşlarda koruyucu rol oynayabilir.
- ▶ **Cinsiyet:** Rotterdam çalışmasına göre vasküler demans erkeklerde kadınlara göre tüm yaş gruplarında daha yüksektir.
- ▶ **Fiziksel Aktivite:** Fiziksel aktivite nöronal plastisiteyi korur, sinapsları ve dentritik reseptörleri artırır.
- ▶ **Diyet:** Akdeniz diyeti demans riskini azaltır. Geleneksel Akdeniz diyetinde bol miktarda yeşil sebze ve meyve tüketimi, zeytinyağı, hububat, yağlı tohum ağırlıklı beslenme, orta derecede balık tüketimi ve az miktarda et tüketimi mevcuttur.



4.3. Vasküler Demans Teşhisinde Biyobelirteçlerin Durumu

4.3.1. Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) Potansiyel Biyobelirteçler

► Amiloid β 1-42

Amiloid Prekürsör Proteinden oluşan 42 aminoasitli proteolitik peptiddir. Alzheimer Hastalığında beyindeki plakların majör bileşenidir. Vasküler demansta Amiloid β 1-42 hafif ve orta derecede düşüktür. BOS Amiloid β 1-40 seviyeleri ise vasküler demansta Alzheimer hastalığına göre belirgin azalmıştır.

► Tau

Mikrotübül bağlı bir proteindir. Primer olarak nöronal aksonlarda lokalizedir. BOS Tau proteinin artmış seviyesi aksonal dejenerasyon yoğunluğunu yansıtır. Akut inmede BOS Tau seviyesi infarkt boyutu ile korele olarak geçici yüksek bulunurken aksonal dejenerasyonun olduğu nörodejeneratif hastalıklarda artar. Tau, Alzheimer hastalığı, Creutzfeldt Jacob hastalığı, Karma Demansta (AH-VaD) yüksek bulunmuştur.

► Fosforile Tau

Vasküler demansta artmaz. Alzheimer hastalığında artar.

► Nöron Spesifik Enolaz

Nöronların sitozolünde lokalizedir. Nöronal sitoplazmik hasarı ve nörodejenerasyonu yansıtır. BOS NSE seviyeleri inme sonrası artar. İnfaht boyutu ile koreledir. Multi-infaht demanslı hastalarda kontrollere göre artmış bulunmuştur. Bazı çalışmalarda vasküler demansta Alzheimer hastalığına göre düşük bulunmuştur. Biyobelirteç olması için daha çok çalışma gereklidir.

► Tümör Nekroz Faktör - α

Proinflamatuar sitokindir. Sinir sisiteminde hem nöron koruyucu hem nörodejeneratif etkileri gösterir. Beyinde makrofajlar, astrositler ve mikroglialar tarafından sentezlenir. İn vitro miyelin hasarına yol açar. Birkaç çalışmada vasküler demansta Alzheimer hastalığı ve sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuş.

4.3.2. Plazma Biyobelirteçleri

Nörodejeneratif hastalıklarda plazma biyobelirteçlerinin araştırılması kam beyin bariyerinden dolayı kalp, karaciğer ya da kas hastalıkları gibi kolay değildir. Ancak bu konudaki çalışmalar artarak devam etmektedir.

4.3.3. Plazmadaki Potansiyel Biyobelirteçler

C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein (CRP), primer olarak karaciğerde sentez edilen akut faz reaktanı olup aterosklerotik dokulardan da sentez edilir. Myokard infaktüsü ve strokeda da yükselir. Serum CRP



4. VASKÜLER DEMANS

düzeyinin yüksek olması inme olmadan küçük damar hastalığı ve kognitif bozuklukla koreledir. Hem VaD hem AH'da serum CRP yüksektir.

Homosistein

Homosistein metiyoninden sentez edilen esansiyel olmayan tiol aminoasittir. Plazma homosistein seviyeleri hem genetik hem nutrisyonel faktörlerden etkilenir. Homosistein yüksekliği mikrogliya aktivasyonu ve proliferasyonu ile ilgilidir. Plazma homosisteini hem AH hem VaD'ta yüksek bulunmakla birlikte en yüksek düzeyleri VaD'ta bulunmuştur.

4.4. Vasküler Demansın Tedavi İlkeleri ve Yönetimi

Sigaradan uzak durmak, egzersiz yapmak, sağlıklı beslenmek vb. alışkanlıklar edinip hipertansiyon, diyabet, atrial fibrilasyon ve, hiperkolesterolemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerini tedavi etmek suretiyle vasküler demanstan primer korunma, sekonder tedaviden daha önemlidir. Son meta-analiz ve gözlemsel çalışmalarda vasküler risk faktörlerinin düzeltilmesiyle gelişmiş ülkelerde demans insidansında belirgin düşme gözlemlendiği rapor edilmiştir. Otopsi çalışmalarında demanslı hastaların %70'inde vasküler patoloji bulunduğu belirtilerek vasküler risk faktörlerinin düzeltilmesinin önemine dikkat çekilmiştir.

Vasküler demans gelişen hastalarda tedavide antikolinesterazlardan antiplateletlere ve mikroRNA temelli terapötik ajanlara kadar geniş bir yelpazede bir çok ilaç kullanılmakla birlikte bu ilaçların birçoğu ile ilgili halen araştırma çalışmaları devam etmektedir. Aspirin ve diğer antiplatelet ajanlar sekonder inme önlenmesinde etkili iken VaD tedavisi ve önlenmesinde etkili bulunmamıştır. Ancak sekonder inme önlemede etkili olduğu için halen vasküler demansı olan hastalarda da klinik pratikte kullanılması tavsiye edilmektedir (*Gorelic ve ark., 2011*). Kolinergik disfonksiyon Alzheimer hastalığında olduğu gibi vasküler demansta da bildirilmiştir. AH tedavisinde kullanılan donepezil, galantamin ve rivastigmin vasküler demans tedavisinde de kanıtları güçlü olmasa da kullanılmaktadır (*Kavirajan & Schneider, 2007*). Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan 6 metaanaliz çalışmasında her bir ilaç için ADAS-COG skalasında belirgin düzelme olduğu ancak bu düzelmenin süreklilik arz etmediği belirtilmiştir. Vasküler demans tedavisinde bu antikolinesterazlardan birinin diğerinden üstün olmadığı veya bir antikolinesteraz ajandan diğerine geçmenin de herhangi bir fayda sağlamadığı rapor edilmekle birlikte 2021 yılında yapılan bir başka metaanaliz çalışmasında donepezil 10 mg'nin galantamin 16-24 mg'ye ve rivastigmin 3-12 mg'ye göre kognisyonda kısmen düzelme yaptığı ancak kliniğe yansımalarının belirgin olmadığı belirtilmiştir (*Battle ve ark., 2021*). N-Metil-D-aspartat reseptör antagonisti memantin eksitotoksiteyi inhibe ederek nörolojik hasardan koruyucu etkiye sahip olup orta ve ileri evre Alzheimer hastalığı, tedavisinde kullanılır. Vasküler demans tedavisinde memantin ile yapılan çalışmalarda kognitif skalalarda düzelme görülürken günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ya da klinik global düzelme görülmemiştir (*Farooq ve ark., 2017*). Homosistein yüksekliği vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü



4. VASKÜLER DEMANS

olup demans gelişmesinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Homosistein yüksekliği vazodilatatör olan nitrik oksit sentezini potent nitrik oksit sentaz inhibitörü olan "asymetric dimethylarginine (ADMA) akümüülasyonunu indükleyerek bozar. Ayrıca nöronal hücrelerde amiloid β 42 birikimine neden olarak kogntif fonksiyonun bozulmasına neden olur. Randomize kontrollü bir çalışmada folat, vitamin B12, B6 ve B2 desteği ile homosistein düşürülmüş ancak bir yıl sonraki takipte hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelme görülmemiştir. Bu nedenle VaD tedavisine homosisteinin düşürülmesi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Toyama ve ark., 2019).

Sonuç olarak vasküler demansın tedavi ve yönetiminde yukarıda belirtilen kardiovasküler risk faktörlerinin en aza indirilerek birincil korunmanın sağlanması en önemli basamak olup ikincil korunmada da hastanın mevcut hastalığının (hipertansiyon, diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, obezite ve inme) tedavisinin en uygun şekilde yapılması temeldir.



4. VASKÜLER DEMANS

Kaynakça

- American Psychiatric Association. (2013). Major or mild vascular neurocognitive disorder. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatry publishing; 621-624.
- Battle, C. E., Abdul-Rahim, A. H., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & Quinn, T. J. (2021). Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: A network meta-analysis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2(2), CD013306.
- Farooq, M. U., Min, J., Goshgarian, C., & Gorelick, P. B. (2017). Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. CNS Drugs, 31(9), 759-776.
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., ... American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 42(9), 2672-2713.
- Grinberg, L. T., & Heinsen, H. (2010). Toward a pathological definition of vascular dementia. Journal of Neurological Science, 299: 136-138.
- Kavirajan, H., & Schneider, L. S. (2007). Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet. Neurology, 6(9), 782-792.
- Skrobot, O. A., O'Brien, J., Black, S., Chen, C., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., Kalaria, R. N., Pantoni, L., Pasquier, F., Roman, G. C., Wallin, A., Sachdev, P., Skoog, I., VILCCCS group, Ben-Shlomo, Y., Passmore, A. P., Love, S., & Kehoe, P. G. (2017). The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 13(6), 624-633.
- Toyama, K., Spin, J. M., Mogi, M., & Tsao, P. S. (2019). Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment. Pharmacological Research, 146, 104266.



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

Prof. Dr. Barış TOPÇULAR

5.1. Diğer Nörodejeneratif Demanslar

5.1.1. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı (HH) koreiform hareketler, demans ve psikiyatrik semptomlar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. HH otozomal kalıtım gösteren bir hastalıktır ve 4. kromozom üzerinde bulunan Huntingtin geninde CAG (sitozin-adenin-guanin) tekrar artışı sonucu gelişir (Bates ve ark., 2019).

HH, hareket bozukluğu ya da psikiyatrik semptomlar ile başlayabilir. Klinik seyir yavaş ilerleyicidir. Kore ile birlikte hipotoni ve hiperrefleksi, distoni, motor impersistans ve ilerleyen dönemlerde parkinsonizm görülebilir. Hastalık, hareket bozukluğundan önce psikiyatrik semptomlar ile de başlayabilir. Bu durumda genellikle ilk belirtiler irritabilite, depresif yakınmalar ve sosyal ilişkilerde çekilme olur. Obsesif kompulsif davranışlar ve psikoz nispeten daha nadirdir. Hastalık seyrinde görülen demansiyel tablo yürütücü işlev bozukluğu ağırlıklıdır. Hastalar genellikle kognitif kötüleşmelerinin farkında değildir.

HH tanısı tipik klinik özellikler ve aile öyküsü varlığında genetik testler ile doğrulanarak konulur. Genetik incelemede Huntingtin (HTT) geninde artmış CAG tekrarı (>36) saptanması ile tanı konulur. Test %98 duyarlılık ve %100 özgünlüğe sahiptir. Testin negatif olduğu durumlarda ayırıcı tanıda dentatorubralpallidolusiyen atrofi (DRPLA), Huntington-benzeri sendrom 2, Spinoserebellar ataksi tip 17, Ailevi prion hastalığı, Friedreich ataksisi düşünülmelidir.

HH'nin günümüzde kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomatik tedavi ve destek tedavisi olarak ikiye ayrılabilir.

Hastalarda en sık tedavi gerektiren semptomlar kore ve diğer hareket bozuklukları, psikoz, depresyon ve diğer psikiyatrik semptomlar ve demanstır. Kore tedavisinde birinci basamak tedavi olarak tetrabanezin kullanılabilir. 12,5 mg/gün dozunda başlanıp haftalık 12,5 mg artışlarla 50 mg/gün dozuna kadar artırılabilir. Alternatif olarak risperidon, olanzapin gibi antipsikotikler de kullanılabilir ancak parkinsonizmi kötüleştirebileceği akılda bulundurulmalıdır. Depresyon tedavisinde SSRI grubu antidepresanlardan faydalanılabilir. Demansiyel semptomların tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin ve memantinin etkisi gösterilememiştir.

Destek tedavisi olarak multidisipliner bir yaklaşım önerilir. Destek tedavisi planlanırken hastaların fiziksel, kognitif ve psikolojik ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde uygun yöntemler ile beslenmenin desteklenmesi önemlidir. Tanıdan itibaren hastalığın semptomları ve seyri ile ilgili hasta ve yakınları uygun şekilde bilgilendirilmelidir.



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

Tedavinin hastanın semptom ve ihtiyaçlarına göre düzenlenmesi ve medikal tedavi kadar destek tedavisinin sunulması son derece önemlidir (Rosenblatt, 2011).

5.1.2. Kronik Travmatik Ensefalopati

Kronik travmatik ensefalopati (KTE), tekrarlanan kafa travmaları sonucunda ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. KTE belirtileri arasında kognitif bozukluklar, davranışsal değişiklikler, duygu durum bozuklukları yer alır. Hastalık genellikle progresif bir seyre sahiptir ve demans ile sonuçlanabilir.

KTE semptomları genellikle tekrarlayan kafa travmalarının ardından yıllar sonra ortaya çıkar. Semptomlar başlangıçta hafif olabilir ve zamanla ilerler. Hastalarda kognitif olarak bellek bozukluğu, yürütücü işlevlerde bozulma ve dikkati sürdürmede güçlük görülebilir. Buna ek olarak agresyon, impulsivite, sosyal izolasyon gibi davranışsal semptomlar olabilir. Hastalarda depresyon, anksiyete gibi tablolar da sık görülür. Ayrıca parkinsonizm, tremor, denge ve koordinasyon sorunları olabilir.

KTE kesin tanısı yalnızca post-mortem patolojik incelemeler ile mümkündür. Ancak klinik değerlendirme ve görüntüleme bulguları ile de tanı konulabilir. 2021 yılında yayınlanan tanı kriterlerine göre tanı için aşağıdaki koşullar gereklidir:

1. Tekrarlayan kafa travması,
2. Kognitif bozukluk (bellek ve/veya yürütücü işlev bozukluğu) ve/veya nörodavranışsal değişiklikler,
3. İlerleyici seyir,
4. Klinik özelliklerin başka nörolojik, psikiyatrik veya tıbbi durumlarla açıklanamaması.

Kranyal MR ya da BT ile yapılan nörogorüntülemelerde frontotemporal ağırlıklı kortikal atrofiye ek olarak vermis, mamiller cisimcikler, talamusta atrofi görülebilir. Son yıllarda Tau PET ile yapılan çalışmalarda hastalarda patolojik tau birikiminin görüntülenebildiği gösterilmiştir.

Post-mortem incelemede özellikle frontal ve temporal loblarda, amigdala ve hipokampusta hiperfosforile tau protein birikimi ve nörofibriller yumaklar görülür.

KTE için spesifik bir tedavi mevcut değildir. KTE yönetiminde nörolog, psikolog ve fizyoterapistten oluşan multidisipliner bir ekibin çalışması son derece önemlidir.

5.1.3. Limbik-Ağırlıklı Yaşla İlişkili TDP-43 Ensefalopatisi

Limbik-Ağırlıklı Yaşlanma ile ilişkili TDP-43 Ensefalopatisi (Limbic Associated Age Related TDP-43 Encephalopathy; LATE), Alzheimer hastalığını taklit eden, limbik sistemde TDP-43 proteini birikimi ile karakterize yeni tanımlanmış nörodejeneratif bir hastalıktır.



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

LATE, genellikle 80 yaş ve üstü bireylerde ortaya çıkar. Klinik seyir ilerleyici olmak ile beraber Alzheimer hastalığına kıyasla daha yavaş bir seyre sahiptir. Kognitif profil bellek bozukluğu ile karakterizedir. Ek olarak karar vermede, yön bulmada ya da kelime bulmada güçlük görülebilir. Davranış değişikliği, aksiyete, depresyon, duyu durum dalgalanmaları şeklinde davranışsal semptomlar eşlik edebilir.

LATE kesin tanısı otopsi ile konulmaktadır. MR'da belirgin hippokampal ve amigdala atrofisine kıyasla daha hafif bir klinik tablo olması klinik şüpheyi artırır (*Nelson ve ark., 2019*).

5.1.4. Arjirofilik Tahıl Hastalığı (ATH)

Arjirofilik Tahıl Hastalığı (AGH), yavaş ilerleyici kognitif bozukluklarla özellikle ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Prevalansı kesin olarak bilinmemektedir.

Belirtiler genellikle 70 yaş ve üzeri bireylerde ortaya çıkar. Kognitif profil amnestik sendrom ve yürütücü işlev bozukluğu ile karakterizedir. Kognitif semptomlara davranışsal ve psikiyatrik semptomlar, uyku bozuklukları, apati ve depresyon gibi belirtiler eşlik eder (*Grinberg ve ark., 2009*).

AGH'nin kesin tanısı postmortem olarak konulabilmektedir. Antemortem tanı zor olmak ile beraber klinik tablo ve görüntüleme bulguları ışığında AGH'den şüphe edilebilir. Klinik değerlendirmede kognitif bulgulara eşlik eden davranışsal değişiklikler belirleyicidir. Radyolojik olarak medial temporal lob atrofisi sık görülmektedir.

AGH için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Tedavi, semptomatik ve destekleyici yaklaşımları içerir.

5.2. İnflamatuvar Kökenli Demanslar

5.2.1. Otoimmün Ensefalit

Otoimmün ensefalitler (OİE) geniş bir klinik tablo spektrumuna sahiptir. Hastalık nöronal yüzey antijenleri veya sinaptik proteinlere karşı antikorlar nedeniyle gelişir. OİE'ler genellikle subakut başlangıçlar ve ağır bir klinik tabloya neden olabilirler.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti: En sık görülen OİE tablolarından biridir. Hastalar genellikle prodrom dönemde baş ağrısı, ateş, viral infeksiyon benzeri semptomlar tarif ederler. Bu tabloyu davranışsal belirtiler (anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, halusinasyonlar) izler. Beraberinde nöbetler, bellek bozuklukları, uyanıklık kusuru görülür. Ayrıca diskineziler (özellikle orofasyal), otonom disfonksiyon eşlik edebilir. Kadın hastaların yaklaşık yarısında over teratomu saptanır. Nadiren testis tümörü, mediasten teratomu, küçük hücreli akciğer kanseri ya da lenfoma saptanabilir.

Anti-LGI1 ensefaliti: Hastalar sıklıkla bellek bozukluğu, konfüzyon ve nöbetler ile baş vururlar. Bu belirtilerin öncesince fasyobrakial distonik nöbetler görülebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde relapslar görülür ve bunlar daha kötü prognoza işaret eder.



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

Anti-Caspr2 ensefaliti: En sık klinik gösterisi limbik ensefalittir ancak Morvan sendromu (nöromiyotoni, bellek bozukluğu, konfüzyon, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon) veya izole nöromiyotoni ile görülebilir. Altmışbeş yaş üstü erkeklerde daha sık görülür. Kognitif bozukluk ile beraber serebellar semptomlar, otonom disfonksiyon, nöropatik ağrı olabilir. Anti-Caspr2 ensefalitinin kanser ile birlikteliği nispeten nadirdir.

Anti-AMPA ensefaliti: 50-60 yaş arası kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla limbik ensefalit kliniği ile görülür. Nöbetler eşlik edebilir (*Dalmau, 2018*).

Tanı klinik şüphe ile beraber spesifik antikorların saptanması ile konulur. Nadir olmayarak hastaların antikor incelemesi negatif olabilir. Antikor negatif olgularda otoimmün ensefalit düşündüren subakut gelişen bulgular ile birlikte destekleyici laboratuvar ve radyoloji bulguları ile tanı konulur. Ayırıcı tanıda ensefalitler ve diğer ensefalopati nedenleri önem teşkil eder. OİE şüphesi olan tüm hastalarda kranyal MR, EEG, lomber ponksiyon yapılmalı ve otoimmün ensefalitler ile ilişkili antikorlara bakılmalıdır. Kranyal MR incelemesinde T2/FLAIR kesitlerinde tutulan bölgelerde (ör. medial temporal lob) hiperintensite görülebilir. EEG incelemesinde fokal ya da yaygın yavaşlama, epileptiform aktivite ya da periyodik lateralize epileptiform deşarjlar olabilir. Beyin-omurilik sıvısı analizlerinde proteinde yükselme, ılımlı pleositoz, IgG indeksinde yükselme, oligoklonal bandlar görülebilir (*Dalmau ve ark., 2011*). Antikor testler tercihen hem serumda hem de beyin-omurilik sıvısında bakılmalıdır.

Altta yatan olası infeksiyöz etyoloji ekarte edilince tedavi derhal başlatılmalıdır. Antikor tayinini beklemek tedavide gecikmeye neden olabilir. Steroidler, İntravenöz İmmünglobulin (İViG) ya da plazmaferez hastaların çoğunda belirgin iyileşme sağlar. Bunlara yanıt alınamayan durumlarda rituksimab denenebilir. Nöbetler uygun antiepileptik tedavi ile kontrol altında alınmalıdır (*Nosadini ve ark., 2015*). Hastaların yaklaşık üçte birinde relapslar görülebilir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar takibi önemlidir. Relaps gelişen hastalarda prognoz daha kötüdür ve uzun dönem immunsupresif tedavi gerekebilir. Nöbetler ve diğer sekel semptomlar için uygun semptomatik tedavi düzenlenmelidir (*Hahn ve ark., 2024*).

5.2.2. Hashimoto Ensefalopatisi

Hashimoto Ensefalopatisi (HE), Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu düşünülen nadir bir otoimmün ensefalopati tablosudur. Genellikle subakut gelişen konfüzyon, nöbetler, bilinç değişikliği ve miyokloni ile karakterizedir. Hastalığın mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber çalışmalar hipotiroidizm ve/veya hipertiroidizmden bağımsız olduğunu göstermektedir. Temel etyolojinin otoimmün inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. İlk semptomlar sıklıkla 40'lı yaşlarda görülür ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksektir (*Chaudhuri et al., 2003*).

HE iki farklı klinik tablo ile görülebilir. Daha sık olarak yavaş ilerleyen kognitif bozukluk, konfüzyon, halusinasyon ve uyanıklık kusurunun olduğu bir tablo ile karşılaşılır. HE bazen de inme benzeri



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

akut-subakut fokal nörolojik bulgular ve bunlara eşlik eden kognitif semptomlar ve uyanıklık kusuru ile görülebilir.

HE tanısında serumda antitiroid peroksidaz antikorlarının ve/veya antitiroglobulin antikorlarının pozitifliği temel laboratuvar bulgusudur. Tanı sırasında tiroid seviyeleri hipotiroid, hipertiroid ya da ötiroid olabilir. Beyin-omurilik sıvısı analizlerinde protein yüksekliği en sık bulgudur. Glukoz seviyesi normaldir. Lenfosit ağırlıklı pleositoz görülebilir. Oligoklonal bandlar pozitif olabilir. EEG incelemesinde sıklıkla yaygın organizasyon bozukluğu görülmektedir. Nadiren fokal diken ya da keskinler olabilir. Kranyal MR incelemeleri genellikle normaldir ancak atrofi ya da non spesifik T2 hiperintensiteleri görülebilir.

HE tedavisinde birinci basamak tedavi steroidlerdir. Ayrıca eşlik eden tiroid hormon seviyesi düzensizliği var ise düzeltilmelidir. Çeşitli çalışmalarda oral ve IV pulse steroid tedavileri kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir ancak bu iki protokolü karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Hastaların büyük çoğunluğu steroid tedavisi ile düzelir. Yanıt alınamayan durumlarda azatioprin, siklofosamid, intravenöz immunoglobulin ya da plazmaferez düşünülebilir. HE genellikle iyi prognozlidir ve tedavi ile semptomlar tamamen ya da tama yakın düzelme gösterir. Tedavinin geç başladığı durumlarda özellikle kognitif sekeller görülebilir. Hastaların bazılarında HE relaps yapabilir ve bu olgularda uzun dönem immün supresif tedavi gerekli olabilir.

5.3. Prion ve İnfeksiyöz Kökenli Demanslar

5.3.1. Creutzfeld-Jakob Hastalığı

Creutzfeld-Jakob Hastalığı (CJH) ailevi, sporadik ve edinsel olarak sınıflanır. Hastalık hızlı seyirli ve fataldir. Hastaların büyük çoğunluğunu sporadik vakalar oluşturur. Bu hastalığa prion proteinin (PrP^c) patolojik formu (PrP^{Sc}) neden olur (*Puoti ve ark., 2012*). PrP^{Sc} posttranslasyonel modifikasyon ile PrP^c'yi patojen forma çevirilir ve nörodejenerasyon gelişir.

CJH nadir görülen bir hastalıktır ve hızlı ilerleyen demans şeklinde kendini gösterir. En sık görülen başlangıç belirtileri kognitif bozulma, ataksi ve miyoklonustur. Kognitif bozulma bellek kaybı, afazi, yürütücü işlev bozukluğu ve/veya apraksi şeklinde olabilir. Serebellar semptomlar, davranış değişiklikleri, motor semptomlar yine hastalık seyrinde eşlik edebilir. Hastalığın son döneminde hemen hemen tüm hastalar akinetik mutizm tablosundadır. Ortalama yaşam süresi 1 yıl civarındadır.

CJH tanısında bir çok yardımcı tanı yönteminden yararlanılır. Hastalığın özellikle erken dönemlerinde tanı güç olabilir. EEG incelemesi sıklıkla başvuru yöntemlerinden biridir. EEG'de periyodik keskin-dalga komplekslerinin görünmesi oldukça özgün bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür ve hastalığın ileri dönemlerine kadar görülemeyebilir. Beyin-omurilik sıvısı belirteçlerinden en yaygın kullanıma sahip olanı protein 14-3-3'tür. Bu belirteç %92 özgünlüğe



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

ve %80 duyarlılığa sahiptir. Ancak bu proteinin hızlı nöral yıkım ile giden frontotemporal demans, kafa travması, serebrovasküler hastalıklar gibi bir çok hastalıkta da yüksek olabildiği akılda bulundurulmalıdır. Yakın zamanda kullanıma girmeye başlamış olan real-time quaking-induced conversion assay (RT-QuIC) amplifikasyon yöntemi PrP^{Sc} saptanmasına dayanmaktadır ve çalışmalar diğer biyolojik belirtilere göre daha yüksek duyarlılığı ve özgünlüğü olduğuna işaret etmektedir. MR bulguları CJH tanısında önemli rol oynar. Özellikle diffüzyon ağırlıklı kesitlerde kortekste ve bazal gangliada diffüzyon kısıtlılığı en sık görüntüleme bulgusudur. Lezyonlar proton ve T2 kesitlerinde de görülebilse de diffüzyon ağırlıklı kesitler en yüksek duyarlılığa sahiptir.

CJH için kesin bir tedavi yoktur ve hastalık fatal seyirlidir. Tedavi semptomatik ve desteğe yöneliktir. Miyokloni tedavisinde antiepileptikler etkili olabilir. Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin ve NMDA reseptör antagonistlerinin etkisi yoktur.

5.3.2. HIV ilişkili Kognitif Bozukluklar

HIV hastalarında bellek, konsantrasyon, dikkat ve motor becerilerde değişiklikler sık görülür. Bu semptomlar HIV hastalarında bir çok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabileceğinden doğru tanı son dönemde önemlidir. HIV hastalarında ortaya çıkan, başka nedene atfedilemeyen kognitif bozukluklar HIV ilişkili Kognitif Bozukluklar (HİKB) olarak tanımlanır.

HİKB nöropsikolojik testlerdeki değişiklikler ve fonksiyonellikteki bozulmalar göz önünde bulundurularak üçe ayrılır:

1. **Asemptomatik nörokognitif bozukluk(ANB):** Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk yok.
2. **Hafif Nörokognitif Bozukluk (HNB):** Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk hafif düzeyde.
3. **HIV ilişkili Demans (HİD):** Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde.

Antiretroviral tedavilerin(ART) tedavide yerini almasından sonra HİKB tablosunun sıklığının azalmış ve günümüzde sıklıkla tedavisiz kalmış ileri dönem hastalarda görülmektedir.

HİD klasik tablosu subkortikal ve derin gri maddenin etkilenmesini yansıtır şekilde subkortikal disfonksiyon, dikkat ve dikkati sürdürmede bozulma, depresif bulgular ve psikomotor hızda azalma ile karakterizedir. Bellek bozukluğu ve yürütücü işlev bozukluğu genellikle tabloya eşlik eder. Apati, irritabilite, huzursuzluk sık görülen davranışsal değişikliklerdir (*Mind Exchange Working Group., 2013*).

HİNB tanısı HIV pozitif bir hastada nörokognitif semptomlar gelişmesi ile konulur. Tanı için diğer olası nedenlerin dışlanması gerekir. Beyin MR incelemesi HİNB şüphesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kranyal MR incelemesinde HİNB olgularında sıklıkla diffuz serebral atrofi



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

ve subkortikal ak madde değişiklikleri görülür ancak bu bulgular hastalık için spesifik değildir.

HİNB tablosunun tedavisinin temelini antiretroviral tedavi (ART) oluşturur. Çalışmalar ART tedavisinin hem koruyucu hem tedavi edici etkisi olduğunu göstermektedir. Eşlik eden nöropsikiyatrik semptomlar için uygun hastalarda antidepresanlar ve nöroleptiklerden faydalanılabilir ancak bu hasta grubunun ekstrapiramidal yan etkiler dahil olmak üzere yan etkilere daha duyarlı olduğu akılda bulundurulmalıdır.

5.3.3. Nörosifiliz

Nörosifiliz merkezi sinir sisteminin Treponema pallidum infeksiyonudur. Sifilizin erken döneminde serebrospinal sıvı, meninksler ve vasküler yapılar etkilenir. Geç dönemde ise beyin ve omurilik etkilenir. Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce nörosifiliz primer sifiliz infeksiyonu olanların %25 kadarında geliştirdi. Günümüzde ise daha sıklıkla HIV pozitif hastalarda görülmektedir. Erken dönem nörosifiliz asemptomatik nörosifiliz, semptomatik menenjit ya da meningovasküler sifiliz olarak karşımıza çıkabilir. Geç dönem nörosifiliz ise genel paralizi ya da tabes dorsalis şeklinde görülür.

Tanıda klinik şüphe ve serebrospinal sıvı incelemeleri temeldir. Sifiliz tanısında kullanılan testler non-treponemal (VDRL, RPR) ve treponemal testler (FTA-ABS, TPPA, TP-EIA, CIA) olarak iki gruba ayrılır. Erken dönem nörosifilizde her iki grup test de sıklık ile pozitif iken geç dönem nörosifilizde nontreponemal testlerin negatif olabileceği unutulmamalıdır. Serebrospinal sıvı incelemelerinde VDRL testinin pozitifliği nörosifiliz tanısını koyduruyor olsa da negatifliği dışlamamaktadır. Nörosifiliz şüphesi olan HIV negatif hastalarda BOS VDRL negatif olduğu durumlarda BOS lenfosit sayısının >5/mikrolitre veya protein düzeyinin >45 mg/dl olması da nörosifiliz lehinedir. HIV pozitif olgularda BOS VDRL negatif olduğunda nörosifiliz tanısı daha da zorlaşmaktadır zira HIV infeksiyonu kendisi de ılımlı BOS pleositozu ya da ılımlı protein artışı yapabilmektedir.

Tedavide Kristalize penisilin G, 24 milyon ünite/gün, IV, 10-14 gün ya da Prokain penisilin G: 2,4 milyon ünite, IM, beraberinde probenesid 500 mg 4x1/gün, PO, 10-14 gün önerilir. Penisilin allerjisi olan hastalarda seftriakson 2g/gün IV/IM tercih edilebilir. Takipte klinik bulguların gerilemesi ve serebrospinal sıvı laboratuvar bulgularının düzelmesi temel parametrelerdir. BOS incelemesi tedavi bittikten 3-6 ay sonra tekrarlanmalı ve BOS bulguları tamamen düzelene kadar 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Serum RPR titresinin normale dönmesi de başarılı tedavi bulgusu olarak değerlendirilmektedir (Janier ve ark., 2014).

5.4. Toksik-Metabolik Nedenlere Bağlı Demanslar

Wernicke-Korsakoff Sendromu (WKS) vitamin B1 (Tiamin) eksikliğine bağlı gelişen bir nöropsikiyatrik tablodur. Sendrom akut dönemde görülen Wernicke Ensefalopatisi ve kronik dönemde görülen Korsakoff psikozundan oluşur. Hastalık en sık olarak alkoliklerde görülür. Malabsorbsiyon, anoreksiya nevroza, beslenme yetersizliği, uzun süreli parenteral beslenme,



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

diyaliz, malignite, HIV gibi nedenlere bağlı olarak da görülebilmektedir.

WKS klasik tablosu ensefalopati, okulomotor disfonksiyon ve ataksiden oluşur. En sık görülen klinik gösteri semptomu konfüzyondur. Hastalarda klasik tabloyu oluşturan triad her zaman bir bütün olarak görülmeyebilir ve bu tanıyı güçleştirir. Ensefalopati oryantasyon bozukluğu, apati ve dikkati sürdürmede güçlük ile karakterizedir. Nistagmus, konjuge bakış paralizileri en sık okulomotor semptomlardır. Ataksi özellikle duruş ve yürüyüşü etkiler.

WKS tanısı Caine kriterlerinin dördünden en az ikisinin varlığında konulur: Beslenme yetersizliği, okulomotor bozukluk, serebellar disfonksiyon ve mental durum değişiklikleri. Tiamin yetersizliğinin laboratuvar tanısı için en güvenli yöntem tiamin pirofosfat ile stimülasyon öncesi ve sonrası eritrosit tiamin transketolaz seviyesinin ölçülmesidir. Beyin MR incelemesinde akuadukt ve 3. ventrikül çevresinde, medial talamus, dorsal medulla, tektal plaka ve mamiller cisimciklerde T2/FLAIR hiperintens, T1 hipointens lezyonlar görülür.

WKS'den şüphelenildiği anda tedaviye başlanmalıdır. Önerilen tedavi şeması tiamin 500 mg), 2 gün boyunca günde 3 sefer IV 500 mg (30 dk. infüzyon verilmesinin ardından 5 gün süreyle diğer B vitaminleri ile beraber günde bir sefer IV veya IM yolla 250 mg uygulama şeklindedir (*Galvin ve ark., 2010*). Tedavi altında en erken dönemde göz bulguları geriler (genellikle günler içinde), bunu denge bozukluğunda iyileşme izler (haftalar içinde). Tedaviye rağmen denge bozukluğu ve amnestik sendrom kalıcı olabilir.

5.5. Normal Basıncılı Hidrosefali

Normal Basıncılı Hidrosefali (NBH) erişkinlerde en sık görülen hidrosefali tipidir. Yürüme bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinansa eşlik eden ventriküllerde genişleme ile karakterize bir sendromdur. Hastalık başlangıç yaşı sıklıkla 70 yaş civarındır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Her ne kadar hastalık klinik triadında kognitif bozukluk ve üriner inkontinans bulunsa da yürüme bozukluğu hastalıktan şüphelenilmesi için yeterlidir. Bu nedenle ileri yaşlarda ortaya çıkan yürüme bozukluğunda mutlaka NBH'den şüphelenilmelidir. Hidrosefaliye neden olabilecek intrakranyal hemoraji, travma ve merkezi sinir sistemi infeksiyonları mutlaka öyküde sorgulanmalıdır.

Nörolojik muayene denge, yürüme ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmaya ait bulgular haricinde normaldir. NBH bulguları simetrik ve asimetrik etkilenme diğer hastalıkları akla getirmelidir. NBH seyrinde görülen yürüme bozukluğu adımlarda küçülme, genişleme ve manyetik adımlar ile karakterizedir. Hareketi başlatmada güçlük görülebilir. NBH seyrinde görülen kognitif bozukluk yürütücü işlevlerde bozulma ve frontal tipte bellek bozukluğu ile karakterize subkortikal demans tipi bir tablodur. İdrar tutma güçlüğü ve idrar sıklığında artış NBH seyrinde en sık görülen üriner semptomlarıdır. Hastanın idrarını kaçırdığını fark edememesi NBH için atipiktir (*Graff-Radford ve ark., 2019*).



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

NBH şüphesi ile incelenen hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi ya da beyin magnetik rezonans görüntülemesi yapılması gereklidir, eğer mümkün ise MRG tercih edilmelidir. NBH hastalarında üçüncü ve lateral ventriküller genişlemiş görünür, BOS akımında obstrüksiyon saptanmaz. Görüntülemede en sık kullanılan ölçüt Evans indeksidir. Evans indeksi frontal boynuzlar arası en geniş mesafenin aynı aksiyel kesitteki beynin en geniş çapına oranıdır. Bu oranın 0,3'ün üzerinde olması NBH'ye işaret eder.

NBH tanısı öykü, nörolojik muayene ve radyolojik bulgulara dayanılarak konulur. Uluslararası Normal Basıncılı Hidrosefali Kılavuzu'nda NBH tanı kriterleri sunulmuştur.

► **Olası NBH:** Aşağıdaki 5 özelliğin tamamını karşılar.

1. Yakınmalar 60 yaşından sonra başlamıştır.
2. Klinik triadın en az ikisi: yürüme bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinansdır.
3. Ventriküler dilatasyondur (Evans indeksi $>0,3$).
4. Klinik semptomlar başka hastalıklar ile açıklanamaz.
5. Ventriküler dilatasyona neden olabilecek hastalık öyküsü (subaraknoid kanama, menenjit, kafa travması, konjenital hidrosefali, akuadukt stenozu gibi) yoktur.

► **Muhtemel NBH:** Aşağıdaki 3 kriterin hepsini karşılar.

1. Olası NBH kriterlerini karşılar.
2. BOS basıncı 200 H₂O veya altında ve BOS biyokimyası ve hücre sayımı normaldir.
3. Aşağıdaki 3 değerlendirme yönteminden biridir.
 - Yürüme bozukluğu varlığında yüksek konveksite düzeyinde sulkuslarda ve subaraknoid mesafelerde daralma
 - Lomber ponksiyon ile BOS boşaltılması sonrasında semptomlarda iyileşme
 - BOS drenajı sonrasında semptomlarda iyileşme

► **Kesin NBH**

- Şant operasyonu sonrasında semptomlarda iyileşme.

NBH hastalarında önerilen tedavi yöntemi ventriküloperitoneal şant operasyonudur. Asetazolamid ya da diğer moleküllerin NBH tedavisinde kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Operasyon öncesinde şant işlemine yanıt için prediktif testler genel olarak önerilmektedir. Lomber ponksiyon ile BOS boşaltılması çoğu merkezde uygulanabilen basit bir prediktif testtir. Genellikle en az 50cc BOS boşaltılması önerilmektedir. Testin pozitif olmasının şant işleminin başarılı olacağına işaret ettiğini ancak sonucun negatif olmasına rağmen hastanın yine de şant işleminden fayda görebileceği akılda tutulmalıdır.

NBH hastalarının ileri yaşta olması ve bu yaş grubunda diğer demansiyel sendromların sıklığının yüksek olması nedeniyle klinisyen eşlik eden diğer demansiyel sendromlar açısından dikkatli



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

olmalıdır. Şant operasyonu sonrasında hastanın düzenli nörolojik takibi önemlidir. Hastalar diğer demansiyel sendromlarda olduğu gibi düzenli aralıklar ile görülmeli ve yürüme, kognitif fonksiyonlar ve üriner inkontinans açısından değerlendirilmelidir. Klinik takibin yanı sıra radyolojik takip önemlidir ve klinisyen özellikle ilk 6-12 ay içinde aşırı drenaja işaret eden bulgular açısından (subdural efüzyon ya da hematoma gibi) dikkatli olmalıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda şant tıkanıklığı gelişebildiğinden takipte NBH ile ilişkili semptomlarda kötüleşmeye dikkat edilmelidir.



5. DİĞER NEDENLERE BAĞLI DEMANSLAR

Kaynakça

- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., et al. (2015). Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15005.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2003). The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Current Medicinal Chemistry*, 10, 1945.
- Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-mediated encephalitis. *The New England Journal of Medicine*, 378, 840.
- Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., et al. (2011). Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 10, 63.
- Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., et al. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*, 17, 1408.
- Graff-Radford, N. R., & Jones, D. T. (2019). Normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(1), 165–186.
- Grinberg, L. T., & Heinsen, H. (2009). Argyrophilic grain disease: An update about a frequent cause of dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(1), 2–7.
- Hahn, C., Budhram, A., Alikhani, K., et al. (2024). Canadian consensus guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in adults. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 1(1), 1–21.
- Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., et al. (2014). 2014 European guideline on the management of syphilis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 1581.
- Mind Exchange Working Group. (2013). Assessment, diagnosis, and treatment of HIV- associated neurocognitive disorder: A consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases*, 56, 1004.
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K.,
- Nosadini, M., Mohammad, S. S., Ramanathan, S., et al. (2015). Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15, 1391.
- Puoti, G., Bizzi, A., Forloni, G., et al. (2012). Sporadic human prion diseases: Molecular insights and diagnosis. *The Lancet Neurology*, 11, 618.
- Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., ..Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527.
- Rosenblatt, A. (2011). Overview and principles of treatment. In Nance, M., Paulsen, J. S.,
- Rosenblatt, A., & Wheelock, V. (Eds.), *A physician's guide to the management of Huntington's disease* (3rd ed., p. 5). Huntington's Disease Society of America.



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

Uzm. Dr. Görkem TUTAL GÜRSOY

6.1. Giriş

Demans, merkezi sinir sistemindeki çeşitli faktörlere bağlı hasarlanma sonucunda ortaya çıkan, birden fazla bilişsel alanda günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesine engel olacak düzeydeki bozulma olarak tanımlanabilir. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon tanı almış demans hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2050 yılında 150 milyona çıkacağı öngörülmektedir.

Son çalışmalarda demans prevalansının ülke gelir düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2017). Özellikle düşük gelir düzeyindeki ülkelerde demans insidansının yüksek gelir düzeyindeki ülkelere göre artmış olduğu ifade edilmektedir. Bunun en önemli sebebi olarak eğitim, sosyo-ekonomik imkanlar, sağlık hizmetleri ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi önlenabilir risk faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak artan obezite, diyabet ve azalan fiziksel aktivitenin bu gidişatı tersine çevirebileceği de ifade edilmektedir.

Lancet Komisyonu 2020 Raporunda demansa neden olabilecek çeşitli risk faktörleri belirtilmiş ve bunların kontrol edilebilmesi durumunda %40 oranında korunma sağlanabileceği ifade edilmiştir (Livingston ve ark., 2020). Demansa neden olabilecek risk faktörleri;

- ▶ Düşük eğitim düzeyi
- ▶ İşitme kaybı
- ▶ Travmatik beyin hasarı
- ▶ Yüksek tansiyon
- ▶ Fiziksel aktivite yetersizliği
- ▶ Diyabet
- ▶ Aşırı alkol tüketimi
- ▶ Obezite
- ▶ Sigara kullanımı
- ▶ Depresyon
- ▶ Hava kirliliği
- ▶ Uyku bozuklukları
- ▶ Sosyal aktivite yetersizliği



6.2. Demansın Önlenebilir Risk Faktörleri

Eğitim

Çocukluk çağında ulaşılan eğitim düzeyi ve yaşam boyu devam yüksek öğrenimin demans riskini azalttığı gösterilmiştir (Norton ve ark., 2014). Yeni araştırmalar, eğitimin genel bilişsel yeteneği gençlikte önemli ölçüde artırdığını ancak bu etkinin yaş ilerledikçe azaldığını göstermektedir. Bu durum beynin en yüksek esnekliğe sahip olduğu ergenlik döneminde bilişsel uyarılmanın daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Daha sonraki yaşlarda eğitimin görünendeki etkisi bilişsel yeteneği yüksek olan kişilerin bilişsel olarak uyarıcı faaliyetler ve eğitim aramaya daha yatkın olmasından kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir.

Orta yaş aktivitelerinin daha iyi ileri yaş bilişselliği ile ilişkili olduğunu gösteren küçük çaplı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 30-64 yaş arası 205 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar 66-88 yaşına kadar takip edilmiş ve seyahat, sosyal geziler, müzik çalma, sanat, fiziksel aktivite, okuma ve ikinci bir dil konuşma gibi aktivitelerin, eğitim, meslek, ileri yaş ve mevcut beyin yapısı sağlığından bağımsız olarak bilişsel yeteneği koruma ile ilişkili olduğu görülmüştür.

"Kullan ya da kaybet" hipotezi, genel olarak zihinsel aktivitenin bilişsel işlevi geliştirebileceğini öne sürer. Daha fazla zihinsel çaba gerektiren işlerde çalışan kişiler, emeklilikten önce ve bazen sonra daha az zorlayıcı işlerde çalışanlara göre daha az bilişsel bozulma gösterirler. Ortalama 61 yaşında emekli olan 3433 kişilik bir grupta, sözel bellekte emeklilik öncesine göre %38 daha hızlı gerileme olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak çocukluk ve gençlikte eğitime devam edilmesi, orta ve ileri yaşlarda da sosyal ve bilişsel aktivitelerinde devamlılık sağlanması bilişsel işlevlerin korunmasında önemlidir.

İşitme Kaybı

İşitme kaybı, azalan bilişsel uyarım yoluyla bilişsel gerilemeye neden olabilmektedir.

Üç uzun süreli çalışmayı içeren bir meta-analizde, işitme kaybı seviyesi ile demans riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Kesitsel bir çalışmada işitme seviyesindeki her 10 dB'lik düşüşün bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin, klinik olarak işitme kaybı olarak değerlendirilmeyen hafif düzeylerde bile geçerli olduğunu göstermiştir.

Nedensel faktörler henüz tam olarak açıklanmasa da ABD'de başlangıçta bilişsel bozukluğu olmayan 194 yetişkin üzerinde yapılan küçük bir uzunlamasına kohort çalışması (başlangıç ortalama yaşı 54,5 yıl) ve en az iki beyin MR'ı olan katılımcılarla 19 yıllık ortalama takip süresince, odyometri ile ölçülen orta yaştaki işitme kaybının, hipokampus ve entorhinal korteks dahil olmak üzere temporal lob hacminin daha hızlı azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. (Armstrong ve ark., 2020)

Uzun süreli takipli bu araştırmalar işitme cihazı kullanımının koruyucu olduğunu düşündürmektedir.



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

Travmatik Beyin Hasarı

Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD), hafif travmatik beyin hasarını (TBH) sarsıntı, şiddetli TBH'nı ise kafa kırığı, ödem, beyin yaralanması veya kanamayı içerecek şekilde tanımlar.

Danimarka'da yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, ortalama 10 yıl boyunca takip edilen 50 yaş ve üzeri yaklaşık 3 milyon kişiyi incelenmiştir (*Fann ve ark., 2018*). Çalışmada, travmatik beyin yaralanması geçiren kişilerde demans riskinin %20, Alzheimer hastalığı riskinin ise %12 oranında arttığı bulunmuştur. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı ve TBH'nın demans ve Alzheimer hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre demans riski, TBH'ndan sonraki ilk 6 ayda en yüksek seviyededir ve demans riski 4 katına kadar çıkabilir. Zamanla riskin azaldığı ancak TBH geçirmemiş kişilere göre hala yüksek kaldığı ifade edilmiştir. 50 yaş ve üzeri 3 milyondan fazla insanı kapsayan bir İsveç kohort çalışmasında, bir kez TBH geçiren kişilerde demans riski %20 artarken, 5 veya daha fazla TBH geçiren kişilerde demans riski %180 arttığı gösterilerek kafa travması sayısı ile demans riskinin doğru orantılı olarak arttığı vurgulanmıştır (*Odström ve Nordström, 2018*).

Hipertansiyon

Orta yaşlılarda sürekli yüksek tansiyon, ileri yaşlarda demans riskini artırmaktadır. Framingham Offspring kohort çalışmasında 1440 kişi takip edilmiş, orta yaşta yüksek tansiyonu olan kişilerde ilerleyen yaşlarda demans gelişme riskinin %60 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu riskin, ilerleyen yaşlarda da tansiyon yüksek kalırsa %100'den daha fazla artabileceği ifade edilmiştir. Aynı araştırmada, ideal kalp-damar sağlığına sahip kişilerle sağlıklı alışkanlıkları olan kişiler karşılaştırıldığında, ideal kalp-damar sağlığına sahip kişilerde 10 yıllık demans riski, tüm demans türleri için %20 daha düşük, vasküler demans için %50 daha düşük ve Alzheimer hastalığı için %20 daha düşük bulunmuştur.

2019 yılında yapılan bir meta-analizde, 27 farklı çalışmadan 50.000'den fazla katılımcının verileri incelenmiş ve farklı yüksek tansiyon ilaçlarının demans veya bilişsel gerileme riskini nasıl etkilediği karşılaştırmıştır. Araştırmacılar, hangi tip yüksek tansiyon ilacı kullanılırsa kullanılsın, demans veya bilişsel gerileme riskinin azaltılmasında ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır.

Fiziksel Egzersiz

Uzunlamasına gözlemsel çalışmaların meta-analizleri egzersizin demans riskini azaltmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sistemik incelemelere ilişkin daha kapsamlı bir değerlendirme, fiziksel aktivitenin klinik olarak teşhis edilmiş Alzheimer hastalığına karşı koruyuculuğuna dair kanıtların ikna edici olduğunu ortaya koymuştur.

HUNT çalışması, 30-60 yaşları arasındaki 28.916 katılımcıyı değerlendirmiş sonucunda, orta yoğunlukta veya yoğun fiziksel aktiviteyi orta yaşlarda düzenli olarak yapan kişilerde, 25 yıllık



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

takip süresi boyunca demans riskinin %20 oranında azaldığı görülmüştür. Geniş çaplı bir meta analiz çalışmasında, tanıdan önceki 10 yıllık dönemde fiziksel olarak inaktif olan kişilerde her tür demans insidansının ve klinik olarak teşhis edilmiş Alzheimer hastalığının %40 oranında arttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, egzersizin sürdürülmesi ve riskli kabul edilene kadar devam ettirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Zotcheva ve ark., 2018).

Son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarında egzersizler için belirli aktivite seviyeleri önerilmiştir. Özellikle aerobik egzersizlerin normal bilişsel işlev üzerinde ve hafif bilişsel bozuklukta olumlu etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Diyabet

Dört kohort çalışması içeren 2.3 milyondan fazla tip 2 diyabetli bireyin verilerinden yapılan bir havuz meta-analizinde, diyabet hastalığının herhangi bir tip demans riskini 1,6 kat artırdığı görülmüştür. Demans riski, diyabet hastalığının süresi ve şiddeti ile birlikte artar ve farklı ilaçların bilişsel işlev veya demans üzerindeki etkileri henüz net değildir. Bu konuda yeterli araştırma yapılmamıştır.

Sonuç olarak, tip 2 diyabet, gelecekte demans gelişimi için net bir risk faktörü olup herhangi bir spesifik ilaç tedavisinin bu riski azaltıp azaltmadığı belirsizdir.

Birden Fazla Kardiyovasküler Risk Faktörünün Demans Riskini Artırması

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 50 yaşında 7899 kişi 25 yıl boyunca takip edilmiş ve dört davranışsal (sigara içme, beslenme, fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi) ve üç biyolojik (açlık kan şekeri, kan kolesterolü, kan basıncı) ölçüme dayalı olmak üzere her biri üç puanlık bir ölçeğe (0, 1, 2) göre kodlanan bir kardiyovasküler sağlık skoru hesaplanmıştır. Takip sonucunda kardiyovasküler risk skorunda her 1 puanlık yükselişte demans riskinde %10 azalma saptandığını göstermiştir. Kalp-damar hastalığı öyküsü olmayan kişilerde de bu ilişki gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, kalp-damar sağlığı puanı ile hipokampus atrofisi ve toplam beyin hacmi arasında bir ilişki bulmuştur. Ancak, beyaz cevher hiperintensitesi ile anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu bulgu, tek tek ele alındığında anlamlı bir ilişki göstermeyen risk faktörlerinin bir arada ele alındığında önemli hale gelebileceğini düşündürmektedir.

Aşırı Alkol Tüketimi

Ağır alkol tüketimi, yüzyıllardır bilinen bir risk faktörü olarak, beyin değişiklikleri, bilişsel bozukluk ve demans ile ilişkilidir.

Fransa'da 31 milyondan fazla hastaneye yatırılan kişi üzerinde yapılan 5 yıllık uzunlamasına bir çalışmada, alkol kullanım bozukluklarının (ICD'de tanımlandığı gibi zararlı kullanım veya bağımlılık) erkeklerde 3,4 kat, kadınlarda 3,3 kat artmış demans riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Demans ile alkol kullanım bozuklukları arasındaki ilişki, özellikle 65 yaşın altında başlayan demanslarda



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

belirgindir; bu hastaların kayıtlarında %56,6'sında alkol kullanım bozukluğu belirtilmiştir. (n=57,353; tüm demansların %5,2'si).

Haftada 21 birimden fazla içmek ve uzun süreli yoksunluk, her ikisi de daha az içmeye kıyasla demans riskini %17 oranında artırdığı görülmüştür. Haftada 14 birimden fazla içmek ayrıca MRG'de sağ hipokampus atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (1 birim alkol = 10 ml veya 8 gr saf alkol).

Kilo Kontrolü ve Obezite

Dünya genelinde yaşlanan nüfusun vücut kitle indeksiindeki değişim göz önüne alındığında, aşırı kilolu olmak yeni bir endişe kaynağıdır. 35-65 yaşları arasında 589.649 kişiyi içeren ve 42 yıla kadar takip edilen 19 uzunlamasına çalışmanın incelenmesi sonucunda, obez (VKİ ≥ 30) kişilerin sağlıklı kiloda olan kişilere göre demans riski 1,3 kat daha fazla olduğu görülmüş, ancak fazla kilolu kişiler (VKİ 25-30) ile sağlıklı kiloda olan kişiler arasında demans riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu meta-analizde, olası demansın erken evrelerinde (preklinik ve prodromal evre) vücut kitle indeksi 5 birimlik artışın, demans riskinde 1,3 kat artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur.

Vücut kitle indeksi 25'in üstünde olan, ortalama 50 yaşında, demansı olmayan katılımcıların incelendiği bir meta analizde ise vücut kitle indeksi 25'ten yüksek olan kişilerde en az 2 kg kilo kaybı, dikkat ve hafızada önemli iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar kilo kaybının uzun vadeli demans riski üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlamamaktadır.

Sigara Kullanımı

Sigara içmenin demans riskini artırdığına dair güçlü bulgular vardır. Fakat sigara içenler arasında daha yüksek olan ölüm oranı, bu ilişkinin kesin olarak kanıtlanmasını zorlaştırmaktadır. 60 yaşın üzerindeki 50.000 erkek üzerinde yapılan bir araştırmada 4 yıldan fazla süredir sigarayı bırakanlarda, sigara içmeye devam edenlere kıyasla demans riski 8 yıllık takipte %10 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma, sigarayı bırakmanın, yaşlı erkeklerde bile demans riskini azaltmada faydalı olduğunu ortaya koymaktadır (Choi ve ark., 2018).

Depresyon

Depresyon ve demans birbirleriyle ilişkilidir. Depresyon hem demansın bir nedeni hem de belirtisi olabilir.

İngiltere Whitehall Çalışmasında 10.189 kişi takip edilmiş ve bu çalışma sonucunda, yaşlılıkta görülen depresyon belirtilerinin demans riski ile ilişkili olduğunu, ancak daha genç yaşlarda görülen depresyonun ileride demans geliştirme riskini artırmadığını düşündürmektedir. 11 yıllık takip (HR 1.7; %95 CI 1.2–2.4), 22 yıllık takip (1.0, 0.7–1.4) (Sing-Manoux ve ark., 2017).

Yaşları 71-89 arasındaki 4922 sağlıklı erkeğin 14 yıl boyunca takip edildiği uzunlamasına bir çalışmada, depresyonun demans görülme sıklığını 1,5 kat artırdığı bulunmuştur. Ancak, bu artmış



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

risk çoğunlukla depresyon geçirdikten sonraki 5 yıl içinde demans başlangıcı görülen erkeklerde saptanmıştır. Bu durum, depresyonun bazı durumlarda demansa yol açan bir faktörden ziyade, erken bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca, antidepresan kullanımının demans riskini azaltmadığı görülmüştür.

Sosyal İletişimin Koruyucu Rolü

Günümüzde sosyal iletişim, demansa karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilmektedir. Sosyal etkileşimin beyni koruması muhtemelen iki yoldan gerçekleşmektedir:

Bilişsel Rezervin Güçlendirilmesi: Bilişsel rezerv, beynin yaşa bağlı değişikliklere uyum sağlama ve bilişsel işlevlerini sürdürme yeteneğidir. Zengin sosyal etkileşim, bilişsel rezervin artmasına katkıda bulunarak beyni daha dirençli hale getirebilir.

Sağlıklı Davranışların Teşviki: Sosyal çevre, bireyleri sağlıklı yaşam tarzlarını benimsemeye teşvik edebilir. Bununla birlikte, sosyal izolasyonun bazen demansın erken bir belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda, kişinin sosyal çevreden uzaklaşması, demansa yol açan bilişsel bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir. Demansın erken teşhisi ve tedavisi için bu durumun dikkate alınması önemlidir. Sosyal iletişim, demansın önlenmesi için önemli bir halk sağlığı stratejisi olarak değerlendirilmelidir. Yaşlı bireylerin sosyalleşmeleri ve güçlü sosyal ağlar oluşturmaları teşvik edilmelidir.

Hava Kirliliği

Hava kirliliği ve partikül maddeler, birçok olumsuz sağlık sonucuyla, özellikle bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkilidir. Son yıllarda, hava kirliliğinin beyin üzerindeki potansiyel etkileri üzerine araştırmalar artmaktadır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, havadaki partikül maddelerin sinir sistemi ile ilgili bozuklukları hızlandırdığına dair kanıtlar sunmaktadır. Bu hızlandırma, aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleşebilir:

Serebrovasküler ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Hava kirliliği, beyne giden kan akışını olumsuz etkileyerek damar hastalıklarına yol açabilir. Bu da beyin hücrelerinin beslenmesini ve işlevlerini bozarak sinir sistemi bozukluklarına katkıda bulunabilir.

Beta-amiloid (A β) Plakları: Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyinde anormal protein birikimleri görülür. Hava kirliliğinin bu anormal proteinlerin birikimini hızlandırdığı düşünülmektedir.

Amiloid Öncü Protein (APP) İşlenmesi: APP, sinir sisteminde önemli işlevlere sahip bir proteindir. Hava kirliliğinin APP'nin işlenme sürecini bozarak nöron hasarına yol açabileceği öngörülmektedir. Sistematik bir araştırma 2018 yılına kadar yapılan çalışmaları incelemiş ve 13 uzunlamasına çalışmada katılımcıları 15 yıl boyunca takip ederek hava kirliliğine maruz kalma ile demans geliştirme riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma, ince partiküller (PM2.5),



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

azot dioksit (NO₂) ve karbon monoksit (CO) maruziyetinin, demans riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur.

Uyku

Uyku bozukluğunun Aβ birikimini artırarak, inflamasyonu tetikleyerek, patolojik tau protein seviyelerini yükselterek ve kalp-damar sağlığını bozarak demans riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak, uyku ile demans arasındaki ilişkinin kesin mekanizmaları daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.

İki ayrı meta-analiz, uyku bozuklukları ile demans riski arasındaki ilişkiye benzer sonuçlar bulmuştur. İlki, uyku bozukluğu yaşayan kişilerin her türlü demans geliştirme riskinin, uyku sorunu yaşamayanlara kıyasla %20 daha yüksek olduğunu göstermiş, diğer analizde ise uyku bozukluğu yaşayan kişilerin Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin, uyku sorunu yaşamayanlara kıyasla %60 daha yüksek olduğunu bulmuştur. Çalışmalarda uyku bozukluğu ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bu tanı genellikle kendi bildirimine dayalı olarak kısa veya uzun süreli uyku, kötü uyku kalitesi, sirkadiyen ritim bozukluğu, insomnia ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumları içermektedir.

Uyku süresi ile demans riski arasında U-şekilli bir ilişki bulunmaktadır. Hem az uyku süresinin (<5 saat) hem de çok uzun süre (>10 saat) uyumanın demans riskini artırabileceği ifade edilmiştir.

Diyet

Demansın önlenmesinde hangi beslenme şeklinin en etkili olacağı henüz tam olarak bilinmemektedir. Gözlemsel çalışmalar, tek tek besin öğelerinin etkilerini araştırmaktadır ancak bu çalışmaların sonuçları kesin bilgi olarak değerlendirilmemelidir. Demansın önlenmesi için tek tek besin öğelerine odaklanmak yerine, sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzenini benimsemek daha yararlı olabilir. Akdeniz diyeti ve İskandinav diyeti gibi beslenme şekilleri, demans önlemede umut verici yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, Akdeniz diyetini potansiyel olarak bilişsel gerileme veya demans riskini azaltmak için önermektedir. Bu diyeti güvenli ve potansiyel olarak yararlı olarak değerlendirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, B ve E vitamini, çoklu doymamış yağ asitleri veya multivitamin takviyelerinin bilişsel gerilemeyi veya demansı önlemek için kullanılmasını önermemektedir.

6.3. Demansın Önlenmesi İçin Tüm Nüfusu Kapsayan Stratejiler

Tüm dünyada her çocuk için ilköğretim eğitimi önceliklendirin: Eğitim düzeyinin yüksek olması, demans riskini azaltan önemli bir faktördür. Bu nedenle tüm dünyada tüm çocuklar için kaliteli ilköğretim eğitime erişim sağlanması önemlidir.

Tansiyonu düşürücü halk sağlığı politikaları uygulayın: Yüksek tansiyon, demans için önemli bir risk faktörüdür. Toplum genelinde tansiyonu düşürücü tedbirlerin alınması, demansın



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

önlenmesine yardımcı olabilir. Bu tedbirler sağlıklı beslenme alışkanlıklarını teşvik etmek, düzenli egzersiz programlarını desteklemek ve hipertansiyon tedavisine erişimi kolaylaştırmak gibi önleyici çalışmaları içerebilir.

Tüm yaşam boyunca sosyal, bilişsel ve fiziksel aktiviteyi teşvik edin: Her yaştan insanın sosyal, zihinsel ve fiziksel olarak aktif olması demans riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Bu noktada belirli bir aktivitenin diğerlerinden daha koruyucu olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak yürüyüş, dans, bulmaca çözme, sosyalleşme gibi aktivitelerin düzenli olarak yapılması faydalı olabilir.

İşitme kaybı riskini azaltın: İşitme kaybı, demans riski ile ilişkilidir. İşitme kaybını önlemek için gürültülü ortamlara maruziyeti azaltmak, işitme cihazı kullanımı gibi önlemler alınmalıdır.

Ciddi beyin travması riskini azaltın: İş kazaları, trafik kazaları gibi durumlarda ciddi kafa travması yaşanması demans riskini artırabilir. Bu nedenle iş güvenliği önlemlerinin arttırılması, trafik güvenliği kurallarına uyulması ve spor aktivitelerinde koruyucu ekipman kullanımı gibi önlemler almak önemlidir.

Hava kirliliğini azaltın: Hava kirliliğinin demans riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ulusal ve uluslararası politikalar ile hava kirliliğinin azaltılması önemli bir halk sağlığı hedefidir.

Sigarayı bırakmayı teşvik edin: Sigara kullanımı demans riski ile ilişkilidir. Sigarayı bırakmayı teşvik eden kampanyalar düzenlemek ve sigara kullanımını kısıtlayıcı politikalar uygulamak önemlidir. Bu önlemler hem yetişkinler hem de çocuklar için uygulanmalıdır.

6.1.4. Bireylere Yönelik Demans Önleme Stratejileri

Yüksek tansiyonu tedavi edin: Yüksek tansiyon, demans için önemli bir risk faktörüdür. Tansiyonun kontrol altına alınması ve mümkünse sistolik basıncın 130 mmHg'nin altında tutulması önemlidir.

İşitme kaybınız varsa işitme cihazı kullanın: İşitme kaybı, demans riski ile ilişkilidir. İşitme kaybı yaşayan kişilerin işitme cihazı kullanması faydalı olabilir. Ancak bazı kişiler işitme cihazlarını rahatsız edici, kullanımı zor veya etkisiz bulabilir. Bu nedenle işitme cihazı kullanımını teşvik etmek ve kullanım kolaylığını arttırmak için çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Haftada 21 üniteden fazla alkol tüketiminden kaçının: Aşırı alkol tüketimi demans riskini artırabilir. Sağlıklı bir yaşam tarzı için alkol tüketiminden kaçınmak önemlidir.

Yüksek riskli kişilerde kafa travmasını önleyin: Eğer düşme riski yüksek olan yaşlılar, sporcularda veya iş güvenliği riski taşıyan kişiler gibi belirli bir gruptaysanız, kafa travması riskini azaltıcı önlemler almak önemlidir. Bunlar koruyucu kask kullanımı, evde kayma risklerini azaltıcı düzenlemeler gibi önlemleri içerebilir.



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

Sigarayı bırakın: Sigara içmek her yaşta demans riskini artırır. Sigarayı bırakmak sağlığınız için yapabileceğiniz en önemli yatırımlardan birisidir.

Sağlıklı beslenme ve düzenli egzersizle obeziteyi önleyin: Obezite ve ilişkili olduğu diyabet hastalığı, demans riskini artırır. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmek, düzenli olarak egzersiz yapmak ve hareketli bir yaşam tarzı sürdürmek obeziteyi önlemeye ve demans riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

Orta ve ilerleyen yaşlarda fiziksel aktiviteyi devam ettirin: Orta yaşlarda ve hatta mümkünse ileri yaşlarda düzenli fiziksel aktiviteyi sürdürmek demans riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Yürüyüş, yüzme, bisiklet sürme gibi aktiviteler düzenli olarak yapılabilir.



6. DEMANS HASTALIKLARINDAN KORUNMA

Kaynakça

- Armstrong, N. M., An, Y., Doshi, J., Erus, G., Ferrucci, L., Davatzikos, C., Deal, J. A., Lin, F. R., & Resnick, S. M. (2019). Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 145(9), 794802.
- Choi, D., Choi, S., & Park, S. M. (2018). Effect of smoking cessation on the risk of dementia: A longitudinal study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(10), 11921199.
- Fann, J. R., Ribe, A. R., Pedersen, H. S., Fenger-Grøn, M., Christensen, J., Benros, M. E., & Vestergaard, M. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: A population-based observational cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 5(5), 424431.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413–446.
- Nordström, A., & Nordström, P. (2018). Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Medicine*, 15(1), e1002496.
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet. Neurology*, 13(8), 788–794.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 712718.
- Wu, Y. T., Beiser, A. S., Breteler, M. M. B., Fratiglioni, L., Helmer, C., Hendrie, H. C., Honda, H., Ikram, M. A., Langa, K. M., Lobo, A., Matthews, F. E., Ohara, T., Pérès, K., Qiu, C., Seshadri, S., Sjölund, B. M., Skoog, I., & Brayne, C. (2017). The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nature reviews. Neurology*, 13(6), 327– 339.
- Zotcheva, E., Bergh, S., Selbæk, G., Krokstad, S., Håberg, A. K., Strand, B. H., & Ernsten, L. (2018). Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 66(2), 825–833.



7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Prof. Dr. İsmet Murat MELEK

Günümüzde Alzheimer hastalığı için kanıtlanmış ilaçlar yeni çıkan Anti Amiloid Monoklonal Antikor tedavileri (Aducanumab, Lacenemab, Donenemab) dışında semptomları hafifletmeye ve palyatif tedaviye yöneliktir. Kullanılan ajanlar arasında kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin ve galantamin) ve memantin bulunmaktadır. Bu ilaçlar orta evreden itibaren kombinasyon şeklinde de kullanılmaktadır.

Alzheimer hastalarının çoğu yaşlı olduğu ve çeşitli nedenlerle çoklu ilaç kullandığı için ilaç etkileşimi hastalığın seyri açısından büyük önem arz etmektedir. Alzheimer ilaçlarının kandaki seviyesini azaltan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı hastalık seyrini olumsuz yönde etkilemektedir (Louis ve ark., 2022; Atri, 2019).

7.1. Donepezil Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Alzheimer hastalığı belirti ve semptomlarının ortaya çıkmasında kolinerjik fonksiyon yetersizliğinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil asetilkolin yıkımını azaltarak beyindeki asetilkolin miktarını artırır. Semptomlarda bir miktar düzelme olsa da donepezil hastalığın ilerlemesini engellemez.

Donepezil 5-10 mg tablet şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Bulantı, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, depresyon, baş dönmesi, kas krampları ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler görülebilir.

İlacın tok karnına alınması veya tedaviye memantin eklenmesi (5 HT-3 reseptör antagonizması ile) gastrik yan etkileri azaltmaktadır.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- ▶ Süksinilkolin gibi anesteziğin etkisini artırır. Operasyon öncesi ilaç kesilmelidir,
- ▶ Antikolinerjikler ilaç etkisini bozabilir,
- ▶ Diğer kolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik agonistler (betanekol) ve nöromusküler blokerler (süksinilkolin gibi) sinerjik bir etkiye neden olabilir,
- ▶ CYP3A4 ve 2D6 inhibitörleri (ketokonazol, kinidin) donepezil konsantrasyonlarını artırırken; indükleyiciler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin, deksametazon) donepezil konsantrasyonlarını azaltır,
- ▶ Beta blokerler ile birlikte kullanıldığında bradikardi oluşabilir,
- ▶ Zayıf bir CYP1A2/2D6 inhibitörüdür (Nageshwaran ve ark., 2017; Silberstein&Marmura 2010).



7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

7.2. Rivastigmin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Rivastigmin hem butirilkolinesteraz hem de asetilkolinesteraz enzimim inhibitörüdür. Asetilkolinesterazın geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla asetilkolinin konsantrasyonunu artırarak asetilkolinin daha fazla kullanılabilir olmasını sağlar.

Oral formüller için günde 2 kez 6–12 mg veya transdermal patch şeklinde hastanın klinik tablosuna göre günde bir kez 5, 10, 15 cm² olarak kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Mide bulantısı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, depresyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve artmış terleme gibi yan etkileri olabilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- Süksinilkolin gibi anesteziklerin etkisini artırır. Ameliyat öncesinde kesilmelidir.
- Antikolinerjikler, ilacın etkisini bozar.
- Diğer kolinesteraz inhibitörleri ve kolinerjik agonistler (betanekol) sinerjistik bir etkiye neden olabilir.
- Beta blokerlerle kullanıldığında bradikardi olabilir.
- Nikotin ilaç klirensini artırır.
- Antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında nörotoksisite artar ve ekstrapiramidal bulgular ortaya çıkabilir (*Nageshwaran ve ark., 2017; Silberstein & Marmura.2010*).

7.3. Galantamin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Galantamin hem asetilkolinesteraz inhibitörüdür hem de allosterik nikotinik reseptör agonistidir. Bu enzimin inhibisyonu ile asetilkolin konsantrasyonunu artırarak asetilkolinin kullanılabilirliğini artırır.

Günde 2 bölünmüş dozda 8-16-24 mg oral tablet veya uzatılmış salımlı kapsüller için günde bir kez 8-16-24 mg şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- Süksinilkolin gibi anesteziklerin etkisini artırabilir. Operasyon öncesinde kesilmelidir.
- Antikolinerjikler ilacın etkisini engeller.
- Simetidin biyoyararlanımı artırabilir.
- Diğer kolinesteraz inhibitörleri ve kolinerjik agonistler (betanekol) sinerjistik bir etkiye neden olabilir.
- Ketokonazol, simetidin, paroksetin ve eritromisin gibi CYP2D6 ve 3A4 inhibitörleri,



7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

galantaminin konsantrasyonunu ve etkisini artırabilir. Enzim indükleyicileri (karbamazepin, fenobarbital, rifampisin) konsantrasyonu azaltabilir.

- Beta blokerlerle kullanımında bradikardi olabilir (*Nageshwaran ve ark., 2017; Silberstein & Marmura 2010*).

7.4. Memantin Kullanımı ile Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Geçici güçlü fizyolojik glutamaterjik sinyale izin veren kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir. Postsinaptik nöronlardaki oksidatif stresi azaltır ve Alzheimer hastalığının patolojik süreciyle ilişkili olabilecek hücre dışı NR2B alt birimlerini hedef alır.

Oral tablet olarak 5-20 mg/gün veya uzatılmış salımlı kapsül olarak 14-28 mg/gün şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi haftalar veya aylar alabilir. Hipertansiyon, baş dönmesi, kabızlık, ishal, öksürük, dispne, yorgunluk, ağrı, ataksi, vertigo, konfüzyon gibi yan etkiler görülebilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- NMDA antagonisti olan diğer ilaçlarla (amantadin, ketamin, dekstrometorfan) birlikte dikkatli kullanılmalıdır.
- Ranitidin, simetidin, nikotin, karbonik anhidraz inhibitörleri, kinidin ve kinin memantin kandaki seviyesini artırmaktadır.
- Memantin hidroklorotiyazidin kandaki seviyesini azaltmaktadır.
- Memantin varfarinin kandaki seviyesini artırmaktadır.
- Trimetoprim ile birlikte kullanıldığında miyoklonus ve deliryuma sebep olabilir.
- Kolinesteraz inhibitörü ve memantin arasında etkileşim yoktur (*Nageshwaran ve ark., 2017; Silberstein & Marmura.2010*).



7. ALZHEİMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE ORTAYA ÇIKABİLECEK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Kaynakça

- Atri A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. The Medical clinics of North America, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- Louis, E.D., Mayer, S.A., & Noble, J.M. (2022). Merritt's neurology. Wolters Kluwer Philadelphia
- Nageshwaran, S., Wilson, H., Dickenson, A. H., & Ledingham, D. (2017). Drugs in neurology. Oxford University Press.
- Silberstein, S.D., & Marmura M.J. (2010). Essential neuropharmacology: The prescriber's guide. Cambridge University Press