

Yaşlıda Demans, Risk Faktörleri ve Tedavisi

Dr. Burcu Balam YAVUZ, Dr. Servet ARIÖĞÜL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Ünitesi, ANKARA

DEMANS TANIMI, ÖNEMİ ve EPİDEMİYOLOJİSİ

Son 50 yılda sağlık alanındaki gelişmeler sayesinde ortalama yaşam beklentisi artmıştır. Dolayısıyla, 65 yaş ve üzeri nüfusta artış olmuştur. Bunun sonucu olarak da yaşlılığın önemli sorunlarından biri olan, yaşa bağlı normal unutkanlıktan demansa kadar geniş bir yelpaze içerisinde değerlendirilebilen hafıza problemleri sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hafıza problemleri, hastalar ve yakınları tarafından sıklıkla yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak düşünülmekte, bu sebeple erken evreleri gözden kaçabilmektedir. Herhangi bir sebeple başvuran yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonun sorgulanması demansın erken evrede yakalanması için önemlidir. Demans kronik beyin hastalıkları veya ensefalopati sonucu gelişen kognitif ve davranışsal bozuklukları içeren bir klinik tablodur. Demans sendromları beyin progresif dejeneratif hastalıkları ve vasküler hastalıklar sonucu oluşmaktadır. Ayırıcı tanıda ise travma, hipoksi ve metabolik sebeplerden oluşan kronik ensefalopati göz önünde bulundurulmalıdır. Demans tanımı için hastanın önceki durumuna göre kognitif fonksiyonda düşüş olmalı, günlük yaşamını etkilemiş olmalı ve hafıza bozukluğunun yanı sıra birden fazla kognitif alanda (afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu) bozukluk olmalıdır. Alzheimer hastalığı ise demans sendromları içinde en sık görülen (tüm de-

mansların %50-70'i), ağır bellek bozukluğu ile beraber dil, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, edinilmiş entelektüel becerilerde progresif bir kayıp ile kendini gösteren ilerleyici ve fatal nörodejeneratif bir hastalıktır. Hafızada ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk, günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici gerileme, çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış bozukluklarıyla karakterizedir. İlerleyici, ciddi morbidite ve mortaliteye, günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya, davranışsal semptomlara sebep olan bir hastalık olması, erken evrede tedavi alanlarda kognitif fonksiyonların ve hayat kalitesinin daha uzun süre korunuyor olması nedeniyle hastalığın erken evrede tanınması, gözden kaçırılmaması önem arz etmektedir. Erken dönemde etkin tedaviyi başlatabilmek için Alzheimer hastalığının erken evrede doğru olarak tanınması, demansa sebep olabilecek nedenlerin saptanması, tedavi edilebilir demans nedenlerinin tanınarak dışlanması gerekmektedir.

Tüm demans olgularının %50-70'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır. Vasküler demans %10-25 sıklıkta bulunmaktayken, geriye kalan %5-10 daha az sıklıkta rastlanan diğer sebeplerdir. Alzheimer hastalığının yaşla beraber sıklığı artmaktadır ve beklenen yaşam süresi arttıkça Alzheimer hastalığının sıklığının da artacağı düşünülmektedir. Her beş yılda bir Alzheimer hastalığı sıklığı iki katına çıkmaktadır. Altmış beş yaş üzerinde %5-10, 85 yaş üzerinde %50'den fazla sıklıkta Alzheimer hastalığı görülmektedir. Tüm dünyada 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 4 milyon, Türkiye'de istatistiksel olarak bakıldığında 250.000 ila 500.000 Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir. Hacettepe

Risk Factors and Treatment of Dementia in the Elderly

Anahtar Kelimeler: Demans, risk faktörü, tedavi

Key Words: Dementia, risk factors, treatment

Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi Polikliniği'ne başvuran 65 yaş üstü 1255 hastanın taranması yoluyla yapılan bir çalışmada da hastaların %8.2'sinde Alzheimer hastalığı, %4.8'inde Alzheimer dışı demans saptanmıştır.

ABD'de Alzheimer hastalığının getirdiği yıllık maliyet ortalama 100 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara ve sıklıklara bakıldığında, Alzheimer hastalığının ve diğer demansların erken tanısının ve tedavisinin önemi ortaya çıkmaktadır.

TANI ve KLİNİK EVRELER

Tanı için öncelikle hastadan ve yakınlarından alınacak detaylı bir hikaye şarttır. Demans tanısı koymak için hastanın kliniği ve alınan detaylı hikayenin objektif ölçeklerden alınan puanlarla desteklenmesi gerekir. Demans tanısı için kullanılan nöropsikiyatrik testler bu kitapçıkta "yaşlıda nöropsikiyatrik değerlendirme ve kullanılan testler" başlığı altında incelenmiştir. Kesin tanısı beyin dokusunun patolojik incelemesi ile mümkün olmakla birlikte tanı kriterlerinin kullanılmasıyla %100'e yakın doğrulukta tanı konabilmektedir. Bu amaçla DSM-IV ve NINCDS-ARDRA tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler aşağıdaki gibidir.

Alzheimer Tip Demans İçin DSM-IV Tanı Kriterleri

1. Birden fazla kognitif defisit gelişimi:
 - Bellek bozukluğu,
 - Aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
 - Afazi,
 - Apraksi,
 - Agnozi.
 - Yürütücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama, organize etme, soyutlama).
2. Kognitif ve fonksiyonel açıdan sinsi başlayıp ilerleyici bir yıkımla giden seyir,
3. Sosyal ve mesleki işlevsellik müdahale edecek ve önceki işlevsellikten düşüşe karşılık gelecek düzeyde bozukluklar,
4. Kognitif bozukluğa neden olan diğer sebeplerin dışlanması:
 - Medikal (hipotiroidi, vitamin B₁₂ eksikliği, folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu),
 - Nörolojik (serebrovasküler hastalık, Parkinson, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü),

- Psikiyatrik (majör depresyon, şizofreni).

5. Deliryum olmaması.

DSM-IV vasküler demans tanı kriterlerinde ise yukarıdakilere ek olarak fokal nörolojik semptom ve bulgular, serebrovasküler hastalığı gösteren görüntüleme yöntemi bulunmaktadır.

NINCDS-ARDRA-Muhtemel Alzheimer Hastalığı Kriterleri

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

Demans temel olarak üç klinik evrede incelenebilir. Bu evreler ve evrelere göre beklenen semptomlar aşağıdaki gibidir:

1. Erken evre;
 - İlerleyici günlük hayatı etkileyen unutkanlık,
 - Kelime bulmada güçlük, afazi,
 - Kişilik değişikliği,
 - Hesaplama zorlukları,
 - Eşyaları kaybetme, yerini karıştırma, uygunsuz yerlere koyma,
 - Soruların veya cümlelerin tekrarlanması,
 - Hafif oryantasyon bozukluğu.
2. Orta evre;
 - Unutkanlıkta artış,
 - Afazide artış, uygunsuz kelimeler kullanma,
 - Temel günlük yaşam aktivitelerinde, öz bakımda bozulma,
 - Kişilik değişikliği,

- Akrabaları, arkadaşları hatırlayamama,
 - İletişim kurmakta zorluklar,
 - Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar; ajitasyon, anlamsız gezinme, halüsinasyon gibi.
3. İleri evre;
- Beslenmede bağımlılık,
 - Üriner ve fekal inkontinans,
 - Mobilite problemleri, yatağa bağımlılık,
 - Konuşamama.

Demans tanısında nörogörüntüleme yöntemlerinin de önemi büyüktür. İntrakranial tümör, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosetali gibi geri döndürülebilir demans sebeplerinin ve infarkt alanlarının saptanmasının yanında global serebral atrofi, temporal bölgede ve hipokampusta atrofi, entorinal korteks atrofi, sulkuslarda genişleme gibi Alzheimer hastalığına özgü sayılabilecek bulguların saptanması tanıda yardımcıdır. Demans tanısı alan her hastada en az bir kez nörogörüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) yapılması önerilmektedir.

DEMANS ve SINIFLANDIRMASI

1. Alzheimer hastalığı,
2. Vasküler demans;
 - a. Multiinfarkt demans,
 - b. Stratejik konumlu infarktlar,
 - c. Multipl subkortikal laküner infarktlar,
 - d. Binswanger'in subkortikal arteriyosklerotik lökoensefalopatisi,
 - e. Tip 1, 2 ve 3'ün kombinasyonu,
 - f. Tek ya da multipl hemorajik serebral lezyonlar,
 - g. Subkortikal demanslar,
 - h. Alzheimer tip demans ve vasküler demansın kombinasyonu.
3. Parkinson hastalığı,
4. Huntington demansı,
5. Pick hastalığı,
6. Frontotemporal demans,
7. Progresif multifokal lökoensefalopati,
8. Progresif supranükleer palsi,
9. Depresyon ve psödodemans,
10. Lewy cisimcikli demans,
11. İnfeksiyon,

12. Normal basınçlı hidrosetali,

13. Subdural hematoma.

DEMANS RİSK FAKTÖRLERİ

Demansın erken tanısının önemi anlaşıldıkça risk altındaki bireylerin saptanıp daha yakın takibinin yapılabilmesi için risk faktörlerinin tespiti üzerinde durulmaya başlanmıştır. Demans için risk faktörleri incelendiğinde kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörleri ile benzer olduğu görülmektedir. Alzheimer hastalığının majör risk faktörleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, ailede demans öyküsü, apolipoprotein E-4 genotipi, Down sendromu, minör risk faktörleri arasında kafa travması, düşük eğitim seviyesi, düşük sosyoekonomik düzey, alüminyum, demir, bakır, kurşun gibi nörotoksin maruziyeti, sigara, alkol, östrojen eksikliği, menopoza, inflamasyon, oksidatif hasar, infeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri, homosistein, ferritin, C-reaktif protein yüksekliği, vitamin B₁₂ eksikliği, folat eksikliği, hipotiroidizm, Parkinson hastalığı, strok, miyokard infarktüsü gibi çok sayıda risk faktörü sayılmaktadır. Genetik yatkınlık yaratan diğer bir risk faktörü ise 1, 14, 19 ve 21. kromozomlardaki spesifik mutasyonlardır. Vasküler demans için bunlar hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara, yaş, erkek cinsiyet, homosistein yüksekliği gibi serebrovasküler risk faktörleri sayılmaktadır. Belirtilen vasküler risk faktörlerinin artık Alzheimer hastalığı için de risk teşkil ettiği bilinmektedir. Bu faktörlerden korunma ve değiştirilebilir olanların tedavisinin sağlanmasının, vasküler demans için olduğu kadar Alzheimer hastalığından korunmak için de yararlı olduğu gösterilmiştir. Bütün bu risk faktörlerinin içinde yaş, cinsiyet ve aile öyküsü kesinleşmiş risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunların yanında düşük eğitim seviyesi, fiziksel aktivite, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, östrojen, statin, E vitamini gibi antioksidan ilaçlar ve orta derecede alkol tüketiminin Alzheimer hastalığında risk azalmasına neden olduğu düşünülse de bu konuda yeterli kanıt yoktur.

DEMANS TEDAVİSİ

Demans tanısı konulduktan sonra öncelikle geri döndürülebilir demans nedenlerinin saptanması ve bunların tedavi edilmesi gerekmektedir.

Geri Döndürülebilir Demans Nedenleri ve Tedavileri

Demansın nedenleri arasında geri dönüşümlüler de olduğu için geri dönüşümlü nedenlerin tanınması ve tedavi edilmesi gereklidir. Alzheimer hastalığı ve

Tablo 1. Kısmi veya tam geri döndürülebilir demans nedenleri ve tedavileri.

Neden	Tedavi
Vitamin eksiklikleri	
Vitamin B ₁₂	Spesifik yerine koyma tedavileri
Folik asit	
Vitamin B ₁	
Endokrinolojik hastalıklar	
Hipertiroidi-Hipotiroidi	Eksikliklerde yerine koyma Fazlalıklarda süpresyon
Hiperparatiroidi-Hipoparatiroidi	
Cushing sendromu	
Kronik adrenokortikal yetmezlik	
Metabolik bozukluklar	
Elektrolit dengesizliği	Replasman tedavileri
Hipoglisemi	
Hepatik yetmezlik	
Renal yetmezlik	
KOAH	
İnfeksiyonlar	
AIDS	Antiretroviral tedavi
Sifiliz	Antibiyotik
Toksinler	
Alkol	Toksik maddeden uzaklaştırılması Destek tedavisi
İlaçlar (antihipertansifler, antipsikotikler, antikolinergikler, SSS depresanları, kortikosteroidler, dijital, narkotikler, fenitoin, multipl ilaç kullanımı)	
Ağır metaller	Mevcutsa spesifik antidot
Karbonmonoksit zehirlenmesi	
Beyin içi patolojiler	
Tümörler, özellikle de menenjiom	Cerrahi, ödem varsa steroid
Subdural hematoma	Cerrahi
Normal basınçlı hidrosefali	Cerrahi şant
Psikiyatrik bozukluklar	
Depresyon (depresif psödodemans)	Antidepresanlar, psikoterapi, EKT Atipik antipsikotikler
Deliryum	
Anksiyete	
Bipolar bozukluk	
Diğerleri	
Fekal impakt	Gözlük, işitme cihazı
Görme/işitme bozukluğu	

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SSS: Santral sinir sistemi, EKT: Elektrokonvülfif tedavi.

vasküler demans gibi beynin dejeneratif ve vasküler hastalıkları geri dönüşümsüz klinik tablolar iken, vitamin B₁₂, folik asit, vitamin B₁ gibi vitamin eksiklikleri; hipotiroidi ve hipoglisemi başta olmak üzere bazı endokrinolojik bozukluklar; çeşitli ilaçlar, aşırı alkol kullanımı ve bazı intoksikasyonlar; AIDS; nörosifiliz; intrakranial tümörler, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali gibi beynin organik hastalıkları ve depresyon, psikoz gibi psikiyatrik sorunlar demans kliniği oluşturabilir. Bu nedenler tespit edilip spesifik tedavileri yapıldığında demans klini-

ğinde olumlu yönde ilerleme sıklıkla gözlenmektedir. Demansın geri döndürülebilir sebepleri ve tedavileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Alzheimer Hastalığı Tedavisi

Alzheimer hastalığının bugün için standart ve etkin bir tedavi protokolü yoktur. Temel sorun nöron kaybı, glutamaterjik aktivite artışı ve kolinerjik sistemdeki azalmadır. Mevcut tedaviler bu mekanizmalar üzerinden etki edecek şekilde planlanmıştır. Alzheimer hastalığında verilen başlıca tedaviler olan koli-

nesteraz inhibitörleri ve memantin mortaliteyi etkilememekte, ancak hastanın yaşam kalitesinde ve hastalık evresinde stabilizasyon sağlamaktadır. Alzheimer hastalığı tedavisi beş başlık altında incelenebilir:

1. Nöroprotektif yaklaşım,
2. Kolinesteraz inhibitörleri,
3. Farmakolojik olmayan yöntemler,
4. Psikofarmakolojik ajanlar, genel sağlığı koruma aktiviteleri,
5. Doktor ile hasta yakını veya bakıcı iş birliği.

1. Nöroprotektif yaklaşım: Amiloid- β (A β)'nın nörotoksik olduğu, hücre ölümünü artırdığı bilinmektedir. Amiloid prekürsör proteinindeki mutasyonlar Alzheimer hastalığına neden olmaktadır. Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu bilinen mutasyonların hepsi A β oluşumunu arttırmaktadır. Fare modellerinde insan amiloid prekürsör proteininin aşırı üretiminin Alzheimer hastalığı olan insanlarda görülen nörotik plakların oluşumuna neden olduğu, öğrenme ve hafıza problemlerine yol açtığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığının majör risk faktörlerinden olan APO E4 ise amiloid depolanmasında artışa neden olmaktadır. Ayrıca, antiamiloid antikolları hastalığın ilerlemesini durdurmaktadır. A β -nörotoksik etkilerini hücre zarının lipid peroksidasyonu, oksidatif hasar, glutaminerjik eksitotoksisite (nöronal hücre ölümü), inflamasyon, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu gibi mekanizmaların sonucu olarak göstermektedir. A β birikimi sonucu nörofibriler yumaklar ve senil plaklar oluşmaktadır. A β kaskadının sonucu olarak da apoptotik hücre ölümü aktivasyonu gerçekleşmektedir. A β 'nın Alzheimer hastalığındaki bu rolünün anlaşılması ile nöroprotektif yaklaşımın temelinde antiamiloid tedaviler, A β birikimini önleyecek tedaviler yer almaktadır. Ancak şu an için bu konuda etkinliği kanıtlanmış olup kullanımda olan bir ilaç yoktur. A β kaskadının anlaşılması, Alzheimer hastalığı tedavisinde antiamiloid ajanlar, antioksidanlar, antiinflamatuvar ajanlar, tau protein fosforilasyonunu engelleyen bileşikler, antiapoptotik ajanlar ve glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptör antagonistlerini gündeme getirmiştir.

Nöroprotektif yaklaşımlarda hedef alınan bir diğer faktör de nöronal büyüme faktörleri (NGF)'nin kullanılmasıdır. Bu konuyla ilgili bir kesinlik olmayıp, henüz çalışma safhasındadır. Bu tedavi yöntemi başarılı bulunursa hastalığın progresyonunun durdurulmasının yanı sıra düzeltilmesinin de mümkün olacağı düşünülmektedir.

• **Antiamiloid tedaviler:** Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde A β birikimi hastalığın temelini oluşturmaktadır. Bunun anlaşılması ile A β oluşumunu veya birikmesini engelleyecek veya yıkımını arttıracak ajanlar ile Alzheimer hastalığı tedavisi üzerinde çalışılmaktadır. Ancak henüz klinik kullanımda olan etkinliği kanıtlanmış herhangi bir antiamiloid ajan mevcut değildir. Antiamiloid yaklaşımda aşı, β ve γ sekretaz inhibitörleri, statinler, metal bağlayıcı bileşikler (kliokinol), insülin parçalayıcı enzim analogları üzerinde durulmaktadır.

A β ile immünizasyonun transgenik farelerde Alzheimer hastalığının patolojik bulgularını azalttığına gösterilmesi ve insanlarda da (30 hasta üzerinde yapılmış) A β antikolları geliştirenlerde hastalık progresyonunda azalma görülmesi sonucu antiamiloid aşılar gündeme gelmiştir, ancak aşılardan hastaların %6'sında ensefalit gelişmesi üzerine aşı kullanımdan kaldırılmıştır. Pasif immünizasyonun daha güvenli olabileceği düşünülmektedir.

Amiloid prekürsör proteinin parçalanmasında rol alarak A β sentezinde görev yapan β ve γ sekretaz enzimlerinin inhibisyonu ile A β birikiminin önlenmesi, böylelikle Alzheimer hastalığından korunmanın mümkün olup olamayacağı şu an popüler olan bir düşüncedir ve üzerinde çalışılmaktadır. Kolesterol metabolizmasının A β üretimiyle yakından ilişkili olması nedeniyle, statinlerin A β birikimini engellemede etkili olabilecekleri düşünülmüştür. Metal bağlayıcı bileşiklerden kliokinolün de A β ile ilişkili oksidatif zararı azaltabileceği, A β peptidinin birikimini engelleyebileceği düşünülmektedir. İnsülin parçalayıcı enzimlerin de A β metabolizmasında rolü olabileceğinin gösterilmesiyle bu enzimin analoglarının da tedavide kullanılabileceği düşüncesi başlamıştır.

• **Antioksidanlar:** Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde oksidatif stresin ve serbest radikallerin nöronal hücre hasarına neden olduklarının gösterilmesinden sonra Alzheimer hastalığının önlemesi için antioksidanların kullanımı gündeme gelmiştir. Antioksidan tedavide esas olarak alfa-tokoferol (vitamin E) kullanılmaktadır. Selegilin de üzerinde durulmaktadır. 1997 yılında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada Alzheimer hastalığı tanısı olan hastalarda vitamin E, selegilin ve iki ilacın birlikte kullanımının plasebo etkileri karşılaştırılmıştır. Ölüm, bakım evine yerleştirilme, ciddi demans gelişimi ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya kadar geçen zamanda plasebo grubuna göre diğer üç grupta belirgin uzama saptanmıştır. Ancak genel olarak kognitif fonksiyon-

lar üzerine anlamlı etkileri gözlenmemiştir. Ayrıca, retrospektif bir çalışmada, kolinesteraz inhibitörü ve vitamin E kombinasyonunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında kombinasyon tedavisi güvenilir ve faydalı bulunmuştur. Bu çalışmalardan sonra vitamin E'nin demans tedavisinde 2000 ünite gibi yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir. Ancak yüksek dozlarda kanama yan etkisinin gelişmesi sebebiyle genellikle bu dozlarda kullanılmamaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar da vitamin E kadar vitamin C'nin de Alzheimer hastalığının başlamasını geciktirdiğini destekleyen kanıtlar bulmuştur.

Homosisteinin de vasküler risk faktörü olmasının yanında oksidatif hasarla DNA'da kırıklar oluşturarak nörotoksik etki yaptığı düşünülmektedir. Bu sebepten dolayı vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folik asit kullanılması homosistein düzeyini düşürerek Alzheimer hastalığı tedavisinde etkili olabilecekleri düşüncesi ortaya atılmıştır.

• **Antiinflatuvar ajanlar:** Alzheimer hastalığında beyin dokusunda mikroskobik olarak inflamasyonun varlığının gösterilmiş olması steroid ve NSAİİ'lerin Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabileceği fikrini geliştirmiş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak prednizon, diklofenak, rofekoksib ve naproksen ile yapılan çalışmalarda plaseboya üstünlük saptanmamıştır. Şu an için antiinflatuvar ilaçların Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya tedavisinde kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Uzun süreli prospektif çalışmalar tamamlandığında bu ajanların Alzheimer hastalığından korunmada etkinlikleri daha net olarak anlaşılabilir.

• **Hormon replasman tedavileri:** Epidemiyolojik çalışmalarda östrojen replasman tedavisinin postmenopozal kadınlarda Alzheimer hastalığını azaltabileceği yönünde sonuçlar elde edilmiş olsa da, randomize plasebo kontrollü çalışmalarda herhangi bir etkisi saptanamamıştır. Ayrıca, "Women's Health Initiative Study"de östrojen ve medroksiprojesteron asetate kullanan postmenopozal kadınlarda demans riski artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların ışığında hormon replasman tedavileri Alzheimer hastalığından korunma amacıyla önerilmemektedir.

• **Ginkgo biloba:** Alzheimer hastalığı tedavisinde üzerinde en çok çalışılan ilaç gruplarının başında bitkisel tedaviler, bunlardan da ginkgo biloba ekstraktı gelmektedir. Ginkgo biloba antioksidan etkileri olan serbest radikal üzerinden etkili bir bitki ekstresidir. Deneysel çalışmalarda amiloid üretimi ve senil plak üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ginkgo biloba-

nın plaseboya oranla Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlar üzerine etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcut olsa da bu konuda randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, uzun süreli çalışmalar yoktur. Ayrıca, bu konuda yapılan çalışmaların tümü aynı yüz güldürücü sonuca ulaşamamıştır. Alzheimer hastalığından korunmak için ginkgo bilobaların primer korunmada kullanımı ile ilgili çalışmalar ise halen devam etmektedir. Demans tedavisinde tek başına değil, ancak kolinesteraz inhibitörlerine ek olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Kognitif fonksiyon üzerinde olumlu etkiler alınmak isteniyorsa günlük 240 mg dozunda kullanımı önerilmektedir.

• **Memantin:** Memantin bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistidir. "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından orta ve ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisi için onay almıştır. NMDA reseptörü üzerinden etki ederek hücre içine kontrolsüz kalsiyum girişini engeller. Bu sayede glutamaterjik eksitotoksisiteyi önleyerek özellikle hipokampal nöronlar üzerinde nöroprotektif etkisiyle Alzheimer hastalığında semptomatik düzelme sağlayabilmektedir. Beyindeki ana nörotransmitter olan glutamatın tüm beyin nöronlarının %70'inde reseptörü bulunur. Glutamaterjik iletimdeki değişiklik bellek ve öğrenmede problemlere yol açmaktadır. Alzheimer hastalığında NMDA reseptörleri aşırı aktive olmaktadır. Glutamaterjik aktivitenin aşırı aktivasyonu eksitotoksisiteye neden olur. Buna Alzheimer hastalığında biriken Aβ'nın glutamat alımını azaltıp, salınımını artırarak ve glutamat reseptör aktivitelerini etkileyerek neden olduğu düşünülmektedir. Memantin orta düzeyde afiniteye sahip, kompetitif olmayan bir reseptör antagonistidir ve inhibisyon derecesi nöronun aktivitesine bağlıdır. Aşırı yükselmiş glutamat seviyesi olduğu durumda glutamatın etkilerini bloke ederken bellek ve öğrenme için gerekli olan düzeydeki fizyolojik aktiviteyi de korur. Hayvan modellerinde terapötik dozlarda nöroprotektif etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Hipokampal nöronlara etkisi ile semptomatik düzelme sağlayabilir. Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlarda düzeltilmeler sağlamaktadır.

Memantin demans hastalarındaki etkinlik ve güvenilirliğinin çalışıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası nöropsikiyatrik testlerdeki değişim araştırıldığında orta-ileri evrede memantin plaseboya üstün olduğu saptanmış, yan etkilerde de plasebodan farklılık olmadığı belirtilmiştir. Orta-ileri evre Alzheimer hastalarında kolinesteraz inhibitörüne eklenerek kullanı-

dığında plaseboya göre kognitif düzelme, günlük yaşam aktivitelerindeki bozulma hızında azalma ve davranışsal semptomlarda azalma olduğu saptanmıştır. Memantin günlük yaşam aktiviteleri ve davranışsal semptomlara etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Kullanım şekli kolinesteraz inhibitörlerinde olduğu gibi düşük doz başlayarak yavaş yavaş doz artırılması şeklindedir. Günde 5 mg dozunda başlanır, haftada bir doz artırılması yapılarak maksimum hedef doz olan günde iki kez 10 mg dozuna çıkılır. Metabolizması çok az olan memantin yaklaşık %100 oral biyoyararlanımı vardır ve emilimi besinlerden etkilenmez. Karaciğer ve böbrekte düşük konsantrasyonlara ulaşır, beyne hızla dağılır. Oral alımı takiben 30 dakika içinde kan-beyin bariyerini geçer. Başlıca böbrekler yoluyla atılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığında kullanımı kontrendikedir.

2. Kolinesteraz inhibitörleri: Alzheimer hastalığındaki kognitif bozulmanın asetilkolin (ACh) azalmasına, kolinerjik nöronların ölümüne bağlı olduğu ilk olarak 1976 yılında keşfedilmiş ve bu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. Beynin bellek ile ilgili bölgelerinde etkili olan ACh, Alzheimer hastalığında azaldığı saptanan en temel nörotransmitterdir. ACh düşüşünün ve kolinasetil transferaz enziminin (ChAT) aktivitesinin demans ciddiyeti ile korele olduğu söylenmektedir. Ancak 1999 yılında Davis ve arkadaşları ilk olarak kolinerjik kaybın Alzheimer hastalığının erken evresinde gelişmediğini ileri sürerek, ciddi

semptomların gelişmesine kadar kolinerjik kayıp olmadığını söylemişlerdir. Bu çalışma sonucunda Alzheimer hastalığının erken evrelerinde görülen semptomların kolinerjik defisite bağlı olmadığı, kolinerjik defisit hastalığın ileri evrelerinde geliştiği, sadece ileri evrede kolinerjik markerler ve kognitif kayıp derecesinin korele olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmaların ışığında Alzheimer hastalığı patogenezinin sadece kolinerjik hipotez ile açıklanamayacağı, biraz daha karmaşık olduğu söylenebilir. Ancak günümüzde patogeneze yönelik uygulanan Alzheimer hastalığı tedavisi kolinerjik sistem üzerinden etki etmektedir. Bu amaçla kolinesteraz inhibitörleri kolinerjik fonksiyonda düzelme sağlayarak kognitif fonksiyonlarda stabilizasyon veya düzelme sağlayabilmektedir.

Kolinesteraz inhibitörleri erken ve orta evre Alzheimer hastalığı tedavisinde ruhsatlandırılmıştır ve şu anda Alzheimer hastalığının standart tedavisidir. Dört tane kolinesteraz inhibitörü kullanıma girmiştir. Bunlar; takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Bunlardan ilk çıkan kolinesteraz inhibitörü olan takrin hepatotoksitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Diğer kolinesteraz inhibitörlerinin toksik etkileri daha düşük oranlardadır. Hepsisi düşük dozla başlanıp kademeli olarak doz artırılır. Doz artırma aralıkları ne kadar uzun tutulursa yan etkiler o kadar az ortaya çıkar. Kolinesteraz inhibitörlerinin ve memantin farmakolojik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Donepezil; kullanımdan kaldırılan takrinden sonra çıkan ve şu an kullanımda olan en eski kolinesteraz

Tablo 2. Demansta kullanılan FDA onaylı ilaçlar ve farmakolojik özellikleri.

Özellik	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantin
Maksimum serum konsantrasyonuna kadar geçen süre (saat)	3-5	0.5-2	0.5-1	3-7
Emiliminde yemeklerden etkilenme	Hayır	Evet*	Evet	Hayır
Serum yarı ömür (saat)	70-80	2	5-7	60-80
Proteine bağlanma (%)	96	40	0-20	45
Metabolizma	CYP2D6, CYP2A4	Karaciğer dışı	CYP2D6, CYP2A4	Karaciğer dışı
Doz (başlangıç)	1 x 5 mg	2 x 1.5 mg	2 x 4 mg	1 x 5 mg
Doz (maksimum)	1 x 10 mg	2 x 6 mg	2 x 12 mg	2 x 10 mg
Etki mekanizması	AChE inhibisyonu	AChE + BChE inhibisyonu	AChE inhibisyonu + N rec modülasyon	NMDA antagonisti

* Yemeklerden sonra alınması ile tolerabilitesi artar.

AChE: Asetilkolinesteraz, BChE: Bütilkolinesteraz, N rec: Nikotinik reseptör, NMDA: N-metil-D-aspartat, FDA: Food and Drug Administration.

inhibitörüdür. Günde tek doz, tercihan gece yatarken verilir. Günde 5 mg ile başlanıp 10 mg'a çıkılır. Avantajları tek doz verilmesi ve titrasyon gerektirmemesi, gastrointestinal sistem (GİS) yan etkilerinin belirgin az oluşu ve davranış bozukluklarına olumlu etkileridir. Kas krampları, gece kabusları nadir görülen dezavantajlarıdır.

Rivastigmin; asetil ve bütirilkolinesterazı inhibe ederek etki gösterir. Günde iki doz halinde 1.5 mg ile başlanır, hedef doz günde iki kez 6 mg'dır. Oral süslü formunun olması yutma güçlüğü olan hastalarda bir avantaj oluşturur. İki doz verilmesi, titrasyon gerektirmesi ve GİS yan etkileri dezavantajlarıdır. Davranış bozukluklarına olumlu etkileri olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Galantamin; kolinesteraz inhibisyonunun yanı sıra nikotinik reseptör modülasyonu da yaparak etki gösterir. Günde iki doz halinde, başlangıçta sabah akşam 4 mg ve en yüksek sabah akşam 12 mg olarak verilir. Yan etkileri rivastigmine benzer.

Kolinesteraz inhibitörlerinin etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası ADAS-cog, CIBIC-Plus skalalarındaki değişime göre incelendiğinde kullanımda olan üç kolinesteraz inhibitörünün de etkinliği benzerdir. Tedavi almayan demans hastalarında ADAS-cog puanlarında yıllık yedi puan artış olurken, kolinesteraz inhibitörü alanlarda yıllık dört-yedi puan düzelme olduğu saptanmıştır. Kolinesteraz inhibitörlerinin kognitif fonksiyonlarda bozulmayı yavaşlatmanın yanında günlük yaşam aktivitelerini devam ettirme, davranışsal semptomlarda azalma, bakıcı yükünü azaltma, bakım evlerine yerleştirilmeyi geciktirme ve fonksiyonel bozulmayı yavaşlatma gibi olumlu etkileri de bulunmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili bildirilen en sık yan etkiler bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı, uykusuzluk, kabus görme, kas krampları, bradikardi, senkop ve halsizliktir. Genel olarak yan etkiler hafiftir ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Ancak ilaç yan etkisine bağlı ilacı bırakma çok nadirdir. Yan etkiler genellikle tedavi başlangıcında görülür, doz arttırılmasının yavaş yapılması ile azalır, idame tedavisinde ise nadirdir. Düşük doz ile başlangıç, yavaş doz artımı ve ilacı yemeklerle beraber alma ile GİS yan etkileri azaltılır. Kullanımda olan üç ilacın yan etkileri benzer olmakla birlikte, rivastigminin GİS yan etkilerinin biraz daha sık olduğu, kas krampları ve kabus görmenin donepezilde daha sık görüldüğü söylenebilir. Bradikardi ve kalp bloğu kolinesteraz inhibitörleri tedavilerinde çok nadir gözlenen yan etkiler olmasına rağmen

ciddi sonuçlara yol açacağından bu konuda tedbirli olunmalı, negatif kronotropik ajanlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bu konuda rivastigmin en güvenilir ajan olarak görülmektedir. Her üç ilaçta da ilaç etkileşimleri nadirdir. Rivastigminin p450 ile ilişkisinin olmaması bir avantaj gibi gözüktüğü de donepezilin de bu sistem üzerinden bir ilaç etkileşimi henüz tarif edilmemiştir. Bazı ilaçlar galantaminin biyoyararlanımını etkileyebilmektedir.

Kolinesteraz inhibitörlerinin ne kadar süre kullanılacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmaların çoğunda ilaç altı ay süreyle kullanılmasına rağmen, uzun süreli kullanımlarda da ilaçların etkin olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Buna göre ilacın iki-üç yıl gibi sürelerle kullanılmasının yararlı olacağını savunan görüşler de bulunmaktadır. İleri evre demansta tedavi tartışmalıdır. Ancak ortaya çıkan davranış bozukluklarının tedavisine katkı açısından ilaca devam edilebilir.

Allerjik reaksiyon, başa çıkılamayan yan etkiler, ailenin tercihi ve altı aylık tedaviden sonuç alamama gibi durumlarda bir kolinesteraz inhibitöründen diğere geçilebilir. Kolinesteraz inhibitörlerinden birine yanıt vermeyen hastanın diğer bir kolinesteraz inhibitöründen yarar görebileceğine dair yeterli veri yoktur. Değişim yapılırken bir ay veya daha fazla süre ilaca ara vermek zararlıdır. Üç haftalık "washout" dönemi yani ilaçsız dönem uygundur. Bu ilaçların birbiriyle kombine olarak kullanılması ile ilgili veri yoktur ve önerilmemektedir. Ancak her üç ilaç da vitamin E ve memantin ile kombine olarak kullanılabilir.

Huperzine A ise ön çalışmalarda Alzheimer hastalarında etkin olarak görünen diğer bir kolinesteraz inhibitörüdür, ancak FDA onayı almak için gerekli verileri henüz yoktur.

3. Farmakolojik olmayan yöntemler: Davranışsal semptomlarda farmakolojik olmayan yöntemlerin rolü büyüktür. Aşağıda belirtilen yöntemler önerilmektedir:

- Müzik,
- Aile üyelerinin video kasetlerinin izletilmesi,
- Bakıcıların seslerinin kaydedildiği kasetler,
- Yürüyüş ve hafif egzersizler,
- Duyusal stimülasyon ve rahatlatma.

4. Psikofarmakolojik ajanlar, genel sağlığı koruma aktiviteleri: Alzheimer hastalığında ileri evrelerde gelişen ve mortaliteye sebep olan durumların başında septisemi, pnömoni, üst solunum yolu infeksiyonları, beslenme problemleri, bası yaraları, kırıklar

ve yara yeri infeksiyonları gelmektedir. Bu problemlerin etkili bir şekilde tedavisi, daha önemli olarak önlenmesi, hayatın uzatılmasını sağlayabilir. Alzheimer hastalığının erken evrelerde egzersiz önerileri, hipertansiyon ve diğer sağlık problemlerinin kontrolü, yıllık influenza ve beş yılda bir pnömokok aşılması, dental hijyenin sağlanması, gözlük gereksiniminin karşılanması ve işitme problemleriyle başa çıkma gibi genel sağlık önerilerinde bulunulmalıdır. İleri evrelerde daha ciddi problemler ortaya çıkmaktadır. Bu evrelerde beslenme, cilt bakımı, mobilite veya pozisyon değişimi sağlanarak baskı yaralarının önlenmesi, hidrasyonun sağlanması gibi konularda destek verilmelidir. İlerlemiş olgularda intravenöz hidrasyon ve beslenme desteği için gastrostomi gerekebilir.

Demans seyri sırasında, özellikle ileri evrelerde karşılaşılan nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomların tedavisi de önemli yer tutmaktadır. Alzheimer ve depresyon birlikteliği açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir. Bu konuya ve psikofarmakolojik ajanlara bu kitapçık içinde ayrı bir başlık altında değinildiği için burada bahsedilmeyecektir.

5. Doktor ile hasta yakını veya bakıcı iş birliği: Bir Alzheimer hastasının tedavisinde doktor ile bakıcı arasındaki iş birliği çok önemlidir. Hastanın bakımının yapılması, doktorun planladığı ilaçların hastaya verilmesi, farmakolojik olmayan tedavinin uygulanması, hastanın genel sağlığı ve hayat kalitesinin sağlanması, hastanın transferi, ev içinde güvenliğin sağlanması ve maddi işlerde yardım hastanın yakını ya da bakıcısı tarafından yapıldığında Alzheimer hastasının tedavisinde bakım verenlere aktif olarak rol verilmeli ve tam iş birliği sağlanmalıdır. Hasta yakınlarının tedaviye aktif olarak katılmaları tedavinin başarısı için şarttır. Bakım verenlerin bu konularda bilgilendirilmesi gerekir. Gözden kaçırılmaması gereken önemli bir konu da bakıcıların sağlığıdır. Yapılan çalışmalarda bakım verenlerin kendi sağlıklarına dikkat etmedikleri, normal popülasyona göre kendilerini daha sağlıklı hissettikleri, daha çok hastalandıkları, somatik yakınmaların, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik sorunların daha sık olduğu, primer korunma faaliyetlerinden daha az faydalandıkları gözlenmiştir. Bu nedenle hastanın yanında bakıcıların da sağlığına dikkat edilmesi gerekmektedir. Alzheimer hastasına bakım verenlerde sık karşılaşılan bir durum bakıcı tükenme sendromudur. Bu durum hastanın bakımını da olumsuz yönde etkileyeceğinden bakım verenler mutlaka desteklenmelidir. Bakıcı tükenmesini azaltmak için bakıcının eğitimi, yardım grupları kurulması, danışmanlık ve psikoterapi faydalı olur.

KAYNAKLAR

1. Alastair JJ, Wood MD. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
2. Arıoğlu S, Cankurtaran M, Halil M, et al. Dementia in the geriatric population. 20th Alzheimer Disease International, 2004: 357.
3. Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Implications for prevention and therapy. *Subcell Biochem* 2005; 38: 65-78.
4. Bolla LR, Filley CM, Palmer RM. Dementia differential diagnosis. *Geriatrics* 2000; 55: 34-46.
5. Clark CM, Karlawish JT. Alzheimer's disease: Current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400-10.
6. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: A review, summary and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 361-81.
7. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in AD: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50:164-8.
8. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 2335-8.
9. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: Evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131-45.
10. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
11. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
12. Davies P. Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 1979; 171: 319-27.
13. Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 281: 1401-6.
14. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.* Washington, APA: American Psychiatric Association, 1994.
15. Dugu M, Neugroschl J, Sewell M, Marin D. Reveiv of dementia. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 45-53.
16. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 1989; 262: 2551-6.
17. Geldmacher DS. Differential diagnosis of dementia syndromes. *Clin Geriatr Med* 2004; 20: 27-43.
18. Gifford DR, et al. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation dementia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2855.
19. Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology* 2003; 58A: 331-53.

20. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 169-73.
21. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: Randomized double-blind placebo controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
22. Jones R. The dementias. *Clin Med* 2003; 3: 404-8.
23. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 218-22.
24. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia, a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51: 728-33.
25. Karaman Y. Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar. 1. Baskı. Ankara: Lebib Yalkın Matbaası, 2002.
26. Klatte ET, Scharre DW, Nagaraja HN, et al. Combination therapy of donepezil and vitamin E in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17: 113-6.
27. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996; 46: 678-81.
28. Loeb C, Meyer JS. Vascular dementia: Still a debatable entity? *J Neurol Sci* 1996; 143: 31-40.
29. Long CA, Dougherty J. What's new in Alzheimer's disease? *Home Health Nurse* 2003; 21: 8-14.
30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
31. Oken BS, Stevens D, Kaye JA, et al. The efficacy of ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurology* 1998; 55: 1409-15.
32. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A- β 42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54.
33. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978; 2: 1457-9.
34. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
35. Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al. Therapeutic strategies for AD based on new molecular mechanisms. *Acta Neurobiol Exp* 2003; 63: 393-6.
36. Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al. Homocysteine, apolipoprotein E and metylenetetrahydrofolate reductase in AD and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn* 2003; 16: 64-70.
37. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
38. Schenk D, Barbour R, Dunn W. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-9.
39. Shumaker, Legault C, Rapp SR, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
40. Small GW, Rabbits P, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. *JAMA* 1997; 278: 1363-71.
41. Tallis RC, Fillit HM. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. Spain: Elsevier Science, 2003: 775-90.
42. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.
43. Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS. Alzheimer hastalığı. Gürvit İH (çeviri editörü). İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2001.
44. Tuszynski NH. Growth factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2002; 1: 51-7.
45. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. 1-year, randomised, placebo controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-95.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Burcu Balam YAVUZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Ünitesi
06100 Sıhhiye-ANKARA