

---

# Demans Tanısı ve Tedavisi: Bir Güncelleştirme

Dr. David G. CLARK\*, Prof. Dr. Jeffrey L. CUMMINGS\*

Çeviren: Doç. Dr. Levent SEVİNÇOK

## Demans Hastalığının Giderek Artan Yükü

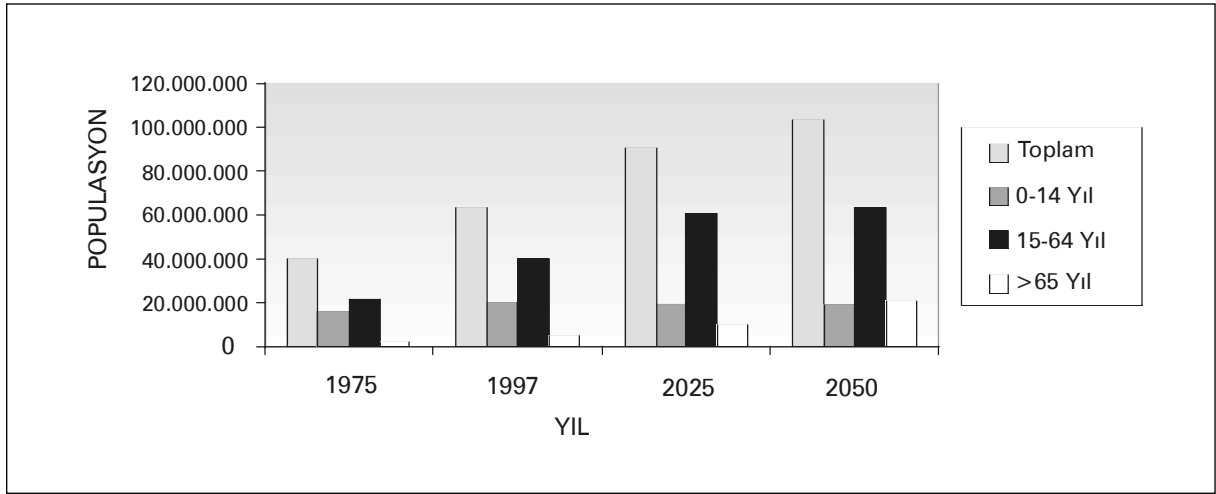
Demans sık görülen, kişiyi yetersizliğe götürüp sıkıntı veren nörolojik bir bozukluktur. Demans sıklığı yaşla birlikte önemli bir artış göstermekle birlikte, bu durum normal yaşlanmanın bir özelliği değildir. Birçok kişi bilişsel yıkım gelişmeden yaşlanırken, normal işlevsellik gösteren kişilerde bile bir takım bilişsel değişiklikler tanımlanabilir. Bu değişiklikler yaşlı kişiler arasında değişkenlik gösterir ve tepki zamanlarının yavaşlaması ile hatırlamanın ve bilişsel esnekliğin azalmasını içerir (Weintraub 2000). Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS) ile ölçülen Sözlü Zeka Ölçeği'nin (IQ), değişmeden kalmasına karşın, Performans IQ yaşlandıkça azalma eğilimi gösterir. Yaşlı kişilerin çoğunda ölçülebilir nöropsikolojik değişiklikler bulunmasına rağmen, bu değişiklikleri geçiren kişiler günlük toplumsal ve mesleki etkinliklerini yerine getirme yetilerini korurlar. Bu tür hafif değişiklikler demansla da ilişkili olabilecek bilişsel düzensizlikler şeklinde değildir. Toplumun yaşlanmakta olan kesimleri bütün dünyada artmaktadır ve demans başlayan yaşlı kişilerin oranı önemli düzeylere ulaşmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, Türkiye'nin toplam nüfusu bu yüzyılın ilk yarısına doğru artmaya devam edecek, 2050 yılına kadar 103 Milyonu geçecektir. Bu süre zarfında 65 yaş üzerindeki nüfusun oranı nüfusun diğer kesimlerinden daha hızlı bir şekilde artacaktır. Böylece 1997'de Türkiye nüfusunun sadece %4.5'inin 65 yaş üzerinde olmasına karşın, bu oran 2050 yılına kadar %20.2'ye yükselecektir (World Health Organization 1998) (Şekil 1). Bu büyümeye kaçınılmaz olarak demanslı ve demans öncesi hafif bilişsel yıkımı olan kişilerin sayısında bir artış da eşlik edecektir.

Bilişsel yıkımla sonuçlanan hastalıklar yaygındır ve yaşlanmakla bu tür hastalıkların sıklığı artar. Nüfusun yaşlı bölümü dünyanın çoğu ülkesinde hızla çoğalmaktadır ve demans hastalığının gelecek elli yıl içinde artması beklenmektedir. ABD'de 1997'de Alzheimer hastalığı (AH) olan 2.32 milyon kişi varken, bu sayının 2050 yılına kadar 8.64 milyona ulaşması beklenmektedir (Brookmeyer ve ark. 1998). Türkiye'deki yeni AH olgularının oranını ABD'dekine benzer olabilir. AH'nin başlamasını geciktirecek ya da önleyecek yeni yöntemler bulunmadıkça, 65 yaşının üzerindeki birçok kişide demans gelişerek kişisel bir trajedi ve aile üyeleri için ciddi sorunlar yaratmasının yanı sıra aşırı bir toplumsal ve ekonomik yük oluşturacaktır.

---

\* UCLA David Geffen Tıp Okulu, Nöroloji, Psikiyatri ve Biyodavranışsal Bilimler Bölümü, Los Angeles, CALIFORNIA.



Şekil 1. Türkiye'de yaşlanmanın demografisi.

### Hafif Bilişsel Yıkım

Demansın epidemiyolojisini araştıran yaşlanma çalışmaları üç grubun var olduğunu göstermiştir: bilişsel olarak normal olanlar, demanslı olanlar ve tek bir alanda, genellikle bellekte bilişsel yıkımı olan üçüncü bir grup. Demans tanımı için en az iki bilişsel alanda anormallik olması gerektiği için, bu üçüncü grup "normal" ya da "demanslı" olarak sınıflandırılmaz. Bu bireylerdeki durum "Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)" olarak adlandırılmıştır. Çoğu olguda bu durum HKB'nin "amnestik şekli" olarak görünür; hastalarda bellek yıkımının nesnel kanıtlarıyla birlikte öznel bellek yakınmalarının bulunmasının yanı sıra, bu kişilerin diğer alanlarda normal bilişsel işlevlere sahip oldukları ve günlük yaşam etkinliklerini tam olarak yürütmeye yetilerinin bulunduğu görülür (Petersen ve ark. 1999) (Tablo 1).

HKB olan hastalarda AH gelişmesi riski artmıştır. Genel toplumdaki yıllık AH sıklığı 65-69 yaşlarında %0.2 ile, 85-89 yaşları arasında %3.9 arasında değişmektedir. Oysa önceden HKB tanısı almış hastalar arasındaki yıllık sıklık oranı ise %6 ile %25 arasında değişmektedir (Petersen ve ark. 2001). HKB olan kişilerin erken tanınması HKB'den AH'ye geçişi geciktirebilecek tedavilerin belirlenmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. AH'nin başlamasının altı ay geciktirilmesi önemli ekonomik kazançlar sağlayacaktır (Brookmeyer ve ark. 1998).

Tablo 1. Hafif bilişsel yıkım ölçütleri (Petersen ve ark. 1999)

Güvenilir bir bilgi kaynağından elde edilen bellekle ilgili yakınmalar
Nesnel bellek yıkımı (1.5 standart sapmanın altında)
Normal genel bilişsel işlevsellik
Aynı şekilde sürdürülen günlük yaşam etkinlikleri
Demans değil

### Demansın Değerlendirilmesi

Demans riski bulunan hastaları görüntülemeye birkaç bilişsel ölçeğin yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) sık kullanılmaktadır. Skorlar yaş ve eğitim için ayarlandığında duyarlıdır (Petersen ve ark. 2001, Kukull ve ark. 1994). Kısa bir mental durum muayenesi ile yapılan bilişsel değerlendirmenin yerini belleğin (kelime ve şekillerin listesi dahil), dilin (nesnel isimlendirilmesi ve sözlü emirlerin yerine getirilmesi), görsel uzamsal yetilerin ( karmaşık şekillerin kopyalanması), frontal-yürütücü işlevlerin (değişen desenlerin kopyalanması ve go/no-go görevlerinin yerine getirilmesi) ve özdeyişlerin yorumlanması ve soyut karşılaştırmalar yapma yeteneğinin (elma ile muz ya da nehir ile kanal gibi) değerlendirilmesi almalıdır. Depresyon bilişsel değişikliklere neden olabileceği için hastalarda duygudurum, hırçınlık ve intihar fikirleri

hakkındaki doğrudan sorularla duygudurumdaki değişiklikler değerlendirilmelidir.

Bilişsel işlevlerin ölçülmesine ek olarak, genel işlevlerin ya da banyo yapma, temizlik, tuvalete gitmek, yemek yemek gibi günlük yaşam etkinliklerini veya araba sürme ve para yönetimi gibi daha karmaşık etkinlikleri yerine getirme yetilerinin kaybının belirlenmesi önemlidir. Öyküden ya da hastaya bakan kişilerle Alzheimer Hastalığının Kooperatif Çalışması-Günlük Yaşam Etkinlikleri Ölçeği (ADCS-ADL) (Galasko ve ark. 1997) gibi araçlarla görüşmeler yaparak bu gerçeklere ulaşılabilir. Klinisyen aynı zamanda ev, sosyal etkileşim, sorun çözme yetileri ve kişisel temizlikle ilgili etkinlikler hakkındaki soruları içeren Klinik Demans Değerlendirmesi (CDR) (Morris 1993) ile hastanın genel işlevsellik düzeyleri ile ilgili içgörü de kazanabilir. Bilgiye dayalı bu tür ölçekler bilgi sağlanan kişi gözlemci birisiyse yararlıdır.

Demans şüphesi olan her hastaya fiziksel ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Demansla sonuçlanan tıbbi hastalıklar arasında tiroid, aterosklerotik damar, kollajen-damar (sistemik lupus eritamozus gibi) hastalıkları ile HIV hastalığı ve alkolizm bulunur. Bu nedenle klinisyen saç ve kirpiklerin incelenmesi, örümcek hemanjiyomu, palmar eritem, malar raş ya da Kaposi Sarkomu nedeniyle deriyi dikkatli incelemelidir. Kalp sesleri, karaciğerin durumu ve boyutları, ateş, hipertansiyon ya da lenfadenopati önemli tanısal ipuçları sağlayabilir. Görsel alan bozuklukları, göz hareket anormallikleri, fasiyal asimetri, dizatri, fokal zayıflık ya da spastisite inme, tümör ya da toksoplazmozis ya da kistikerkozis gibi enfeksiyon hastalıklarına bağlı fokal beyin ya da beyin sapı lezyonlarının varlığını gösterebilir.

Uygun olduğu yerde, klinik demansı olan bütün hastalara fokal lezyonları, derin beyaz madde iskemik değişiklikleri ve atrofi bölgelerini değerlendirmek için kontrastsız bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile yapısal beyin görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır.

Bilişsel değişiklikleri olan hastaların başlangıçta taranması için belli laboratuvar testleri değerlidir. Özellikle tiroid fonksiyon testleri (tiroid stimulan hormon ve serbest T4) ve vitamin B<sub>12</sub> düzeylerinin bilişsel yakınmaları olan bütün hastalarda kontrol

**Tablo 2. DSM-IV demans ölçütleri (APA 1994)**

Kısa ve uzun vadeli bellek yıkımı
Soyut düşünme, yargılama, diğer yüksek kortikal işlevlerde yıkım ve kişilik değişimi
Bilişsel bozukluk iş, toplumsal etkinlikler ya da başkalarıyla ilişkileri olumsuz yönde etkiler
Bu bilişsel değişiklikler deliryum durumunda ortaya çıkmaz

edilmesi gerekmektedir. B<sub>12</sub> eksikliği sınırdan olan olgularda yüksek homosistein ve metilmalonik asid düzeyleri B<sub>12</sub> düzeylerinin duyarlılığını artırır. Bunlar Schilling testine göre yorumlanması daha kolay, daha az rahatsız edici ve daha ucuz olarak kabul edilebilir. HIV hastalığı için risk etkenleri bulunan hastalara uygun testler yapılmalıdır. Sifiliz sıklığı Türkiye'de artmaktadır ve bu nedenle klinisyenlerin risk altında olduğu düşünülen hastaları izleme konusunda çok duyarlı olması gereklidir. 14-3-3 proteini protein Creutzfeldt-Jakob hastalığı olan hastaların beyin omurilik sıvılarında yüksek düzeylerde bulunur. Bu nedenle bu test klinik görünümü bu hastalıkla uyumlu olan hastalarda tanıyı desteklemede kullanılabilir (Hsich ve ark. 1996).

## Demans Tanısı

### Demans

DSM-IV'de kullanılan demans tanımı yeterli güvenilirliğe sahip olduğu için tanı konulmasında kullanılmalıdır (Knopman ve ark. 2001, APA 1994) (Tablo 2).

Hastada demans olduğu anlaşıldığında öykü, klinik muayene, nöropsikolojik değerlendirme, görüntüleme ve laboratuvar çalışmalardan yararlanarak etiyojisi belirlenmeye çalışılmalıdır. Şimdiki hiçbir biyolojik belirteç demansın yaygın görülen türlerinin hiçbirisinin kesin tanısının konulmasında yeterli değildir: AH, vasküler demans, Lewy Cisimciği Demansı (LCD) ya da frontotemporal demans (FTD) (Knopman ve ark. 2001). Bu nedenle klinisyen bu tanıları koyarken klinik ölçütlerden yararlanmalıdır.

### Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı geç başlangıçlı demansların en

**Tablo 3. Alzheimer hastalığı tanısı için NINCDS-ADRDA ölçütleri (McKhann ve ark. 1984)****I. Muhtemel AH: Esas tanısal özellikler**

- A. Klinik muayene ile anlaşılan demans (MMSE, BRDRS ve nöropsikolojik testlerle)
- B. 2'den fazla biliş alanında bozukluk
  - i. Bellek (gerekli)
  - ii. Belleğin dışında diğer alanlar
- C. Tedrici başlangıç ve ilerleme ile karakterize bozukluklar, 40 yaşından sonra başlama
- D. Diğer sistemik bozukluklar ya da beyin hastalıkları bellek ve bilişteki ilerleyici eksiklikleri açıklamaz

**II. Mümkün AH: Esas tanısal özellikler**

- A. Diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmadan demans sendromu, ya da
- B. Demansın temel nedeni olduğu düşünülmeyen, demans oluşturmaya yetecek ikinci bir sistemik ya da beyin bozukluğunun bulunması

**III. Muhtemel ya da mümkün AH tanısı koyduran özellikler**

- A. Ani apoplektik başlangıç
- B. Hemiparezi, duyu kaybı, görme alanı eksiklikleri ve hastalığın seyrinin erken dönemlerinde koordinasyon bozukluğu gibi fokal nörolojik bulgular
- C. Hastalığın seyrinde başlangıçta ya da çok erken dönemlerde nöbet ya da yürümede bozukluklar

**IV. Kesin Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri**

- A. Muhtemel Alzheimer hastalığı için klinik ölçütler
- B. Biyopsi ya da otopside elde edilen histopatolojik kanıtlar

sık görülen şeklidir. Nörolojik ve İletişim Bozuklukları ve İnme Ulusal Enstitüsü- AH ve Bununla İlişkili Bozukluklar Birliği (NINCDS-ADRDA) AH ölçütlerinin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları gösterilmiştir (Tablo 3). Hastalar hemen her zaman öncelikle, aile ya da hasta tarafından dile getirilen bellek güçlüklerinden yakınıdır. Buna sıklıkla görsel uzamsal yönelim bozuklukları ya da dildeki işlev bozuklukları eşlik eder. Bu yakınmalar bilinen yerlerde kaybolma, konuşmadaki kavramsal kesinliğin azalması, karmaşık konuların anlaşılmasının bozulması yönünde bir eğilim şeklinde görülebilir. Nadiren AH'deki nöropatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı hastalar görsel uzamsal ya da frontal-yürütücü işlevler veya afazi gibi bellek dışındaki tek bilişsel alanlarda da klinik olarak bozulma gösterirler. Bu tip hastalara posterior kortikal atrofi, frontal varyant-AH ya da afazili AH tanısı konulabilir (Galton ve ark. 2000). Hastanın bilişsel durumunun başka psikiyatrik, sistemik ya da merkezi sinir sistemi hastalıkları tarafından etkilendiği kanıtları varsa, AH tanısı sorgulanmalıdır.

Bu şekilde depresyon, şiddetli hipotirodizim ya da serebro vasküler hastalığı olan hastalarda muhtemel (probable) AH'den çok mümkün (possible) AH tanısı uygun olacaktır.

Hastalık ilerledikçe hastalar sıklıkla ajitasyon, apati, sanrılar, varsanılar ya da depresyon gibi nöropsikiyatrik komplikasyonlardan yakınırlar. Birçok olguda hastalar bilişsel bozukluklardan çok bakım verenler üzerinde daha büyük bir yük verirler ve psikoaktif ilaçlarla yapılacak tedavilere gereksinim duyarlar.

**Vasküler Demans**

Birden fazla bilişsel alanda bozulmayla birlikte birkaç inmenin ya da iskemik beyin hasarının klinik ya da beyin görüntüleme kanıtları olduğunda serebrovasküler hastalıklara bağlı demanstan şüphelenilmelidir. Demans tanımında gerekli normal toplumsal ya da mesleki işlevsellikte gözlenen bir kayıp bilişsel yıkımdan sonuçlanmalı ve inmenin sonucu olan fiziksel yetersizlikle tam olarak açıklanamamalıdır. Klinik inme ile bilişsel

**Tablo 4. Hachinski iskemik skoru (Moroney ve ark. 1997)**

Ani başlama	2
Basamaklı yıkım	1
Dalgalı seyir	2
Gece konfüzyonu	1
Kişilğin korunması	1
Depresyon	1
Somatik yakınmalar	1
Duygusal uygunsuzluk	1
Hipertansiyon	1
İnme öyküsü	2
Eşlik eden ateroskleroz	1
Fokal nörolojik belirtiler	2
Fokal nörolojik işaretler	2

yıkım arasında geçici bir ilişki olduğunda ya da aile üyeleri durumda giderek bir yıkım tanımladıklarında tanı daha kesin olur. Vasküler demansın en yaygın görülen tipinde subkortikal beyaz maddenin iskemik hasarları ve küçük damar hastalıklarına ikincil olan laküner enfarktler bulunur.

Frontal yürütücü işlevler sıklıkla bozulur ve bellek bozuklukları frontal-subkortikal örüntüyü takip ederler. Hastalar yeterli bellek kodlaması yaparken belleğindeki geri çağırma güçlüğü çekerler. Kortikal enfarktler bulunduğu, vasküler demansı olan hastalar afazi, ihmal, apraksi ya da hesaplama bozukluğu sergileyebilir.

Vasküler demans tanısı için dört ölçüt grubu bulunur. Hiçbirisinin iyi bir özgülüğü olduğu gösterilememekle birlikte hepsi duyarlıdır. Bunlardan Hachinski İskemik Skoru'nun (Tablo 4) beyin görüntüleme ile ilgili maddelerinin olmamasına karşın (Knopman ve ark. 2001, Moroney ve ark. 1997) vasküler demanslı en büyük sayıdaki hastayı tanımlayabilir.  $\leq 4$  skoru AH ya da diğer damarsal olmayan demans nedenlerini gösterebilir,  $\geq 7$  şeklindeki bir skor da vasküler demans tanısı koydurabilir.

### Lewy Cisimciği Demansı

LCD klinik olarak parkinsonizm, sanrılar, varsanılar (özellikle görsel), dalgalı bir uyanıklık ve nöro-

**Tablo 5. Lewy cisimciği demansı ölçütleri (McKeith ve ark. 1996)**

- I. Toplumsal ve mesleki işlevselliği olumsuz yönde etkileyen, genellikle dikkat, frontal subkortikal yetiler ve görsel uzamsal yetilerdeki bozuklukları içeren ilerleyici bilişsel azalmalar; bellek yıkımı daha sonra ortaya çıkan bir bulgu olma eğilimindedir.
- II. Aşağıdaki temel özelliklerden ikisi muhtemel LCD tanısı için, birisi de mümkün LCD tanısı için gereklidir:
  - A. Dikkat ve uyanıklıktaki belirgin değişikliklerle birlikte bilişteki dalgalanmalar
  - B. Tipik olarak iyi oluşmuş ve ayrıntılı tekrarlayıcı görsel varsanılar
  - C. Parkinsonizmin kendiliğinden olan motor özellikleri
- III. Destekleyici özellikler:
  - A. Tekrarlayıcı düşmeler
  - B. Senkop
  - C. Geçici bilinç kaybı
  - D. Nöroleptik duyarlılığı
  - E. Sistemli sanrılar
  - F. Diğer tür varsanılar
- IV. LCD tanısı aşağıdakilerin bulunması halinde daha az konulur:
  - A. İnmenin klinik ya da beyin görüntüleme kanıtları
  - B. Klinik tabloyu açıklayabilecek diğer fiziksel ya da beyin hastalıkları için klinik, laboratuvar ya da beyin görüntüleme kanıtlarının olması

leptik ilaçlara duyarlılık ile giden bir demans sendromu şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 5) (McKeith ve ark. 1996). Ölçütlerin kötü bir duyarlılığının olmasına karşın oldukça özgüllerdir (Holmes ve ark. 1999). Bilişsel profil dikkat, görsel uzamsal nedenselleştirme ve frontal-subkortikal işlevlerde eksiklikler için dikkati çekmektedir. LCD olan hastalar AH hastalarıyla karşılaştırıldığında, bellek AH'de oldukça kötüyken görsel uzamsal işlevler ve yürütücü yetiler LCD'de daha kötüdür (Salmon ve ark. 1996). Bulunabilecek temel klinik özellikler arasında dalgalı bilişsel yetiler, görsel varsanılar ve parkinsonizm sayılabilir. Depresyon ve hızlı göz hareketleri (REM) uykusu davranış bozukluğu LCD'de de siktir.

İdiyopatik Parkinson hastalığı olan hastaların yaklaşık %40'ı demans ölçütlerini karşılar (Cummings ve Trimble 2002). Bu da genellikle frontal yürütücü

işlevlerin bellek dönüşlerinin sıklıkla bozulduğu frontal-subkortikal bir örüntüyü takip eder. Kişilik bozukluğu ve demansı olan hastaların otopsi-lerinde tipik olarak Lewy cisimcikleri saptanır.

### Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD) klinik olarak bellek, algı, uzamsal yetiler ya da becerilerin kaybından sonra ortaya çıkan erken davranışsal değişikliklerle karakterizedir (Neary ve ark. 1998). Bu bozukluk AH, vasküler demans LCD'den daha az görülür. Diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi başlangıç sinsi ve ilerleyicidir. Hasta yakınları sıklıkla kişilikte kötü kendine bakım ve hijyen, duygusal küntleşme, zihinsel katılık ve törenselleşmiş davranış ile karakterize bir değişiklik fark ederler (Neary ve ark. 1998). Bazı hastalar tatlı arama şeklinde görülebilecek bir hiperoralite gösterir, fakat gıda olmayan nesnelere kompulsif bir şekilde çığneyen hastalar da tanımlanmıştır. Dil sıklıkla etkilenir ve stereotipler ve ekolali ile karakterize edilebilir. Anomi ve sözlü ifadelerde azalma sık görülür. Snout, yakalama ve palmomenta refleksler de olabilir (Tablo 6).

İlerleyici akıcı olmayan afazi ve semantik demanslara ait klinik sendromlara sıklıkla FTD'nin nöropatolojik değişiklikleri eşlik eder. İlki tipik olarak akıcı olmayan afaziye ilerleyen sinsi başlangıçlı anomiy olarak tanımlanırken, diğeri tek sözcük üretimi ve idrak etmede başarısızlık olarak görünen sözcük anlamının erken dönemde kaybı ile karakterizedir (Neary ve ark. 1998). Semantik demanslı hastalar sıklıkla diğer alanlardaki kavramsal bilgiyi kaybettikleri için prosopagnozi ya da görsel agnozi ortaya çıkar (Hodges 2001).

### Alzheimer Hastalığının Tedavisi

AH'nin ilerlemesinin yavaşlatılması ya da durdurulması yeteneğindeki ilaçların geliştirilmesi için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Selegilin, vitamin E (alfa-tokoferol) ve her iki ilacın kombinasyonunu karşılaştıran plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalar her üç tedavinin de plasebo ile karşılaştırıldığında işlevsel bağımlılığın başlamasını ve yeniden hastaneye yatırılma gereksinimini geciktirdiği gösterilmiştir (Sano ve ark. 1997). İki ilacın kombinasyonu herbir ilacın tek başına kullanılmasına üstün bulunmamıştır. Vitamin E

antikoagülasyon tedavisi almayan hastalarda ucuz ve nispeten güvenilir bir ilaç olduğu için AH tanısı almış hastalara günde iki kez 1000 IU uygulamak bakım standartı olarak görülmektedir. Demansın diğer türlerinin iyileştirilmesinde E vitamininin değeri bilinmemektedir.

Asetilkolinesterazın etkisini engelleyen dört ilacın AH'de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan takrin karaciğer toksisitesine neden olmakta ve QID dozlamasına gereksinim bulunmaktadır. Yeni ilaçlar daha az toksik oldukları ve daha kolay kullanıldıkları için takrin artık sık reçete edilmemektedir (Doody ve ark. 2001, Rogers ve ark. 1998). Donepezil karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesine gerek duyulmayan ve günde bir kez alınan bir kolinesteraz inhibitörüdür. 5 mg'lık başlangıç dozu terapötiktir; bazı hastalar dozun 10 mg'a yükseltilmesinden yararlanır. Galantamin karşılaştırılabilir bilişsel yararları olan bir kolinesteraz inhibitörüdür (Raskind ve ark. 2000). Belirlenen optimal doz günlük iki doza bölünmüş 16 ile 24 mg/gün'dür. Rivastigmin 1.5 mg'lık tabletlerle başlanarak günde iki kez uygulanan bir kolinesteraz inhibitörüdür. Günlük doz 4 haftalık aralıklarla 3 mg, 4.5 mg son olarak arzu edildiği takdirde 6 mg'ye yükseltilebilir (Rösler ve ark. 1999). Kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı sırasında değişik gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir (Doody ve ark. 2001). Kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel ve global işlevleri plasebo ile karşılaştırıldığında iyileştirdiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da davranışların düzeldiği, işlevsellikteki düşüşün, bakım verenlerin üzerindeki yükün ve hastaneye yatışların azaldığı bildirilmiştir (Cummings 2000, Mohs ve ark. 2001).

Kolinesteraz inhibitörlerinin yararları orta derecededir. Yeni yaklaşımlar ise AH'nin önlenmesi ve geciktirilmesinde önemli olacaktır. Korteksteki amiloid birikiminin AH'deki temel lezyon olduğu düşünüldüğü için günümüzdeki araştırmalar amiloid birikiminin önlenmesi üzerine odaklanmıştır. Şimdiye kadarki amiloid karşı aşılama denemeleri bazı hastalarda ensefalopati gelişmesine bağlı olarak hayal kırıklığı yaratmıştır (Dominguez ve De Strooper 2002). Ancak amiloid veya amiloidle ilişkili nöronal hasarın azaltılması amacıyla beta ve gama sekretaz inhibitörleri, bakır ve çinko şelatörleri, statinler, antioksidanlar ve non-stereoid

**Tablo 6. Frontotemporal lobar dejenerasyonun frontotemporal demansı için ölçütler (Neary ve ark. 1998)**

I. Temel tanısal özellikler
A. Sinsi başlangıç ve tedrici ilerleme
B. Kişilerarası toplumsal davranışlarda erken bozulma
C. Kişisel davranışların düzenlenmesinde erken yıkım
D. Erken duygusal küntleşme
E. Erken içgörü kaybı
II. Destekleyici tanısal özellikler
A. Kişisel hijyen ve bakımda bozulma
1. Zihinsel katılık ve esnek olamama
2. Dikkat dağınıklığı ve sabırsızlık
3. Hiperoralite ve diyetdeki değişiklikler
4. Perseverative and stereotipik davranışlar
5. Utilization davranışı
B. Konuşma ve dil
1. Konuşmanın değişmesi
a. Kendiliğindenliğin ve konuşma ekonomisinin değişmesi
b. Konuşma vurgusunun değişmesi
2. Konuşmanın stereotipisi
3. Ekolali
4. Perseverasyon
5. Mutizm
C. Fiziksel işaretler
1. İkel refleksler
2. Enkontinans
3. Akinezi, rijidite ve tremor
4. Düşük ve oynak kan basıncı
D. Araştırmalar
1. Nöropsikoloji: Şiddetli amnezi, afazi ya da algısal uzamsal bozukluğun yokluğunda frontal lob testlerinde anlamlı yıkım
2. Elektroensefalografi: Klinik olarak belirgin demans olmasına karşın klasik EEG normaldir.
3. Beyin görüntüleme (yapısal ve/veya işlevsel): Önde gelen frontal ve/veya ön temporal anormallik

antienflamatuvar ilaçlar kadar aşılama stratejileri konusundaki çabalar da devam edecektir.

AH olan birçok hastada hastalığın seyri sırasında nöropsikiyatrik belirtiler gelişecektir. Bu belirtiler, hastanın ortamının değiştirilmesinin bu belirtilerin sıklık ve şiddetini azaltabileceği konusunda bilgilendirilmesi gereken bakım verenler üzerinde aşırı bir yük oluştururlar. Bu tür değişiklikler aşırı uyarılmadan kaçınma, düzenli bir programın izlenmesi ve hastanın gün boyunca aktif tutularak akşamları oldukça sakin olmasının sağlanmasını içerebilir. Rivastigmin ve donepezilin davranışsal yararları bulunmaktadır (Feldman ve ark. 2001, Cummings 2003). Birçok hasta da nöropsikiyatrik belirtiler için psikotropik ilaçlara gereksinim duyacaktır. Depresyon AH'ye sıklıkla eşlik eden bir özellik olup sertralin ya da sitalopram gibi sedasyona yol açmayan serotonin-seçici geri alım engelleyicilerine yanıt verebilir. Trisiklik antidepresanların sedasyon ve antikolinergik yan etkiler nedeniyle yararları kısıtlıdır. Ajitasyon; depresyon, sanrı, varsanı ya da uykusuzluğa eşlik edebilecek sık görülen bir yakınmadır. Eşlik eden özelliklere bağlı olarak, klinisyenler atipik bir antipsikotik, antidepresanın ya da antikonvülzanın ajitasyonu azalttığını görebilir. Demanstaki ajitasyon için yapılan bir çalışmada risperidonun ajitasyon ve agresyon için haloperidol kadar etkin ve ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark. 2001). Risperidonun etkili dozu 1 ile 1.5 mg/gün arasında değişmektedir. Düşük doz olanzapin (5-10 mg) muhtemel ya da mümkün AH olan hastalarda yapılan 18 haftalık bir çalışmada psikoz ve ajitasyonu azalttığı, ekstrapiramidal yan etkilerde önemli bir artışa neden olmadığı bulunmuştur (Street ve ark. 2001). Şiddetli AH'de ajitasyon ve agresyonda sertralinin kullanıldığı bir çalışmanın ön bulguları bazı hastaların bu tedaviye olumlu yanıt verdiğini göstermiştir (Lanctôt ve ark. 2002). Trazodon hipnotik özellikleriyle demanslı hastalardaki uykusuzluk ve aralıklı ajitasyonda yararlı olduğu bildirilen klasik olmayan bir antidepresandır (Cummings ve Trimble 2002). Bazı olgularda nöropsikiyatrik belirtiler duygudurum düzenleyici özellikleri de olan valproat ve karbamazepin gibi antikonvülzanlara yanıt verebilir (Grossman 1998, Moretti ve ark. 2001).

AH ve çoğu demansların geç evrelerinde tam işlevsel bir bağımlılık söz konusudur. Hastalar ihtiyaçlarını iletemez ve kendi kendilerine yemek yiyemezler. Yaşam konularının sonlanması bu evreye gelmeden önce hastalar ve aile üyeleriyle konuşulmalıdır. Bir yandan da birçok kişinin yaşam desteği için nazogastrik ya da perkütan gastrotomi tüplerinin ve intravenöz hidrasyonun kullanımıyla ilgili güçlü duyguları vardır. Yatağa bağlı bütün hastalarda olduğu gibi dekubitus ülserler, dehidrasyon, idrar yolları enfeksiyonu, pnömoni ve derin ven trombozunun gelişimi riski yüksektir. Bu riskler yeterli fizik tedavi, hastayı sık sık döndürme ve hidrasyonla azaltılabilir. Ateş dışında ensefalopati sıklıkla enfeksiyonun en erken belirtisidir ve rutin kan, idrar analizleri, göğüs röntgenleri ile yakından izlenmesi gerekmektedir. Enfeksiyonlar demanslı hastalarda ölümün en sık görülen nedenleri arasındadır.

## Sonuç

Yaşlı nüfus büyüdükçe demans yaygınlığı artmaktadır. Bu artış genç nüfusun artışı ile orantısız olduğu için demans gelecek yıllarda büyük bir toplumsal ve ekonomik yük doğuracaktır. Demans tanısı en iyi bilişsel değerlendirme ve yapısal nörogörüntüleme ile yapılır. AH'nin belirtilerinin ilerlemesini yavaşlatan ya da bu belirtileri iyileştiren tedaviler kolinesteraz inhibitörleri ve E vitamini içerir. Nöropsikiyatrik belirtilerin ele alınması hastalar ve bakım verenlerde yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemlidir. Araştırmacılar ve klinisyenler bilişsel sorunları erken tanıyıp demansın başlamasını geciktirip önleyecek tedavileri belirlemelidir. Güncel çalışmalar hafif kognitif bozukluğun AH'nin ilerlemesini önleyecek ve AH'nin ve diğer demans hastalıklarının ilerlemesini yavaşlatacak ya da durduracak tedavilerin bulunması demansın güvenilir biyolojik belirteçlerinin belirlenmesine odaklanmıştır.

## KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: 4. Baskı (DSM-IV), Washington DC, American Psychiatric Association.
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*, 88:1337-1342.
- Chan W, Lam LC, Choy CN ve ark. (2001) A double-blind randomized comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioral and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16:1156-1162.
- Cummings JL, Trimble MR (2002) Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology, 2nd ed. American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Cummings JL (2000) Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry*, 157:4-15.
- Dominguez DI, De Strooper B (2002) Novel therapeutic strategies provide the real test for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 23:324-330.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C ve ark. (2001) Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). *Neurology*, 56:1154-1166.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J ve ark. (2001) A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 57:613-620.
- Galasko D, Bennet D, Sano M ve ark. (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11:33-39.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH ve ark. (2000) Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123:484-498.
- Grossman F (1998) A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy*, 18:600-606.
- Hodges JR (2001) Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. *Neurology*, 56(Suppl 4):6-10.
- Holmes C, Cairns N, Lantos P ve ark. (1999) Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*, 174:45-50.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ ve ark. (1996) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*, 335:924-930.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL ve ark. (2001) Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*, 56:1143-1153.
- Kukull WA, Larson EB, Teri L ve ark. (1994) The Mini-Mental Status Exam score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol*, 47:1061-1067.
- Lancôt KL, Herrman N, van Reekum R ve ark. (2002) Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17:531-541.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K ve ark. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47:1113-1124.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health

and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34:939-974.

Mohs RC, Doody RS, Morris JC ve ark. (2001) A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, 57:481-488.

Moretti R, Torre P, Antonello M ve ark. (2001) Gabapentin as a possible treatment of behavioral alterations in Alzheimer disease (AD) patients (letter). *Eur J Neurol*, 8:501-502.

Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW ve ark. (1997) Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*, 49:1096-1105.

Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43:2412-2414.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L ve ark. (1998) Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51:1546-1554.

Ozarmagan G, Bingham JS (2001) Sexually transmitted infections in Turkey. *Int J STD AIDS*, 12:824-828.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. (1999) Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56:303-308.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M ve ark. (2001) Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 56:1133-1142.

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T ve ark. (2000) Galantamine

in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology*, 54:2261-2268.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS ve ark. (1998) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145.

Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A ve ark. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *Br Med J*, 318:633-640.

Salmon DP, Galasko D, Hansen LA ve ark. (1996) Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn*, 31:148-165.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 336:1216-1222.

Street JL, Clark WS, Kadam DL ve ark. (2001) Long-term efficacy of olanzepine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16:62-70.

Weintraub S (2000) Neuropsychological assessment of mental state. *Principles of Cognitive and Behavioral Neurology*, M Marsel Mesulam (Ed), Oxford University Press, New York, NY.

World Health Organization (1998) *World Atlas of Aging*. Kobe, Japan: World Health Organization, Centre for Health Development.

## TEŞEKKÜR

Dr. Cummings, Yaşlanma konusunda Ulusal Enstitüden Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezi ile, Kaliforniya'daki Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezi ve Sidell-Kagan Vakfı tarafından desteklenmiştir. Dr. Clark ise Gazilerin Özel Dostluğu, Geriyatrik Nöroloji Bölümü tarafından desteklenmiştir.