
Demans Epidemiyolojisi

Dr. Belgin KOÇER*

Demans, bilişsel ve entellektüel işlevlerde azalma sonucu bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozukluk olmasıdır. Demanslı hasta popülasyonunun artması ile birlikte, demans, önemli bir halk sağlığı problemi halini almıştır. Demansla ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır, çünkü özellikle orta derecede bilişsel bozukluğu bulunan hastalarda olmak üzere vaka saptanmasında standardize teşhis kriterleri yoktur. Ancak son yıllarda hem Alzheimer tipi demansın, hem de diğer demans gruplarının tanımlanmasına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Green 1995). 65 yaş üzerindeki kişilerin %5'inde demansiyel belirtiler izlenir. Yaşla birlikte bu oran artar ve 80 yaş civarında %20'ye ulaşır. Demans riski 65-85 yaşları arasında her beş yılda bir iki katına çıkmaktadır (Rossor 1991).

Demans risk faktörleri şunlardır:

1. İleri yaş.
2. Ailede diğer demanslı kişilerin varlığı.
3. Apolipoprotein E ϵ 4 allelinin varlığı, Alzheimer hastalığının prevalansı ve başlangıç yaşı arasında korelasyon bulunmaktadır.

4. 14. ve 21. kromozomdaki bazı otozomal dominant geçişli mutasyonlar.

5. Kafa travmaları.

6. Kişilik bozukluğu, depresyon.

7. Düşük sosyo-ekonomik düzey.

Düşük eğitim düzeyi olan popülasyonda demans prevalansı ve insidansının, yüksek eğitim düzeyi bulunan popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Amsterdam çalışma grubunca 4051 kişilik hasta grubunda eğitim ve demans prevalansı arasında doza bağımlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum düşük eğitim düzeyli kişilerde hafıza kaybının hızlı ve erken yaşlarda geliştiğini göstermektedir (Schmand ve ark. 1997, Green 1995). Bilişsel hasar, yaşam kalitesini azaltmaktadır ve getirdiği ekonomik yük fazladır.

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen tipidir. Tüm demans tiplerinin %50-60'ını oluşturur. Yaşla doğru orantılı olarak prevalansı artmaktadır. 65 yaş ve üzeri için prevalansı %10.3, 80 yaş ve üzeri için %47'dir. Doğu Boston çalışmasında %80.5'i 65 yaş üzerinde olan 3623 hasta ele alınmış ve nörolojik, nöropsikolojik ve laboratuvar çalışmaları ile Alzheimer hastalığının 65 yaş üzerinde prevalans hızının %10.3, 85 yaş

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

üzerinde ise %47.2 olduğunu göstermiştir. 65 yaş üzerindeki popülasyonun her yıl %2.6'sı yeni Alzheimer hastası olmaktadır (Rowland 1991, Green 1991). Ailevi Alzheimer hastalığının prevalansı %17-62 (ort. %50)'dir ve başlangıç yaşı 26-74 arasında değişmektedir. 1998 yılında Jorm ve arkadaşlarınca demans insidansında cinsiyet farklılığı tespit edilmemiştir. Ancak ileri yaşlarda kadınlarda daha yüksek insidanda Alzheimer hastalığı bulunurken erkeklerde genç yaşlarda daha yüksek insidanda vasküler demans tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığı insidansının Avrupa'da Doğu Asya'ya nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Jorm 1998). Depresyon, maternal yaşın 40'ın üzerinde olması, epilepsi, ensefalit, menenjit, herpes zoster/simplex, alkol, genel anestezi, poliomiyelit, tiroid hastalıkları, baş ağrısı, sigara, soygeçmişte Alzheimer hastalığı, Down sendromu ve parkinson hastalığı bulunması, kafa travması risk faktörleridir (van Duijn ve ark. 1994).

Vakaların %50'sinde otozomal dominant geçiş tespit edilmiştir (Rossor 1991). 21-19 ve 14. kromozomlarda lokalize gen patolojisi rol oynamaktadır. İkiz çalışmalarında yüksek konkordans, genetik temeli desteklemektedir ve monozigotlarda dizigotlara nazaran daha fazladır. 19. kromozomun uzun kolunda Apolipoprotein E (APO E) geni bulunmaktadır. Apo E, beta amiloidi bağlayan bir proteindir ve kolesterol transportundan sorumludur. Apo E ϵ 4 alleli geç başlangıçlı ailevi yada sporadik Alzheimer hastalığında %40 oranında tespit edilmiştir. Apo E ϵ 4 allelinin bulunması Alzheimer hastalığı için risk faktörüdür ve senil plaklarda, nörofibriler yumakta, vasküler amiloidde bulunması hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Beta amiloid protein, 21. kromozomun uzun kolunda lokalize bir gen tarafından kodlanır. Amiloid prekürsör proteinin aminoasit dizilimindeki değişim nedeniyle amiloid depolanmaktadır. Bu mutasyonla oluşan Alzheimer hastalığı erken başlangıç gösterir. 14. kromozomun uzun kolunda lokalize genle ilgili olan Alzheimer hastalığı erken yaşta başlangıç gösterir ve amiloid prekürsör protein (APP) mutasyonu yoktur. Çevresel etkenler de oluşmasında etkilidir. Alüminyum β A4 peptidin agregasyonuna yol açmaktadır. Östrojen APP salınımı metaboliz-

masını arttırmaktadır (Kennedy ve ark. 1994, Olichney ve ark. 1996, Saunders ve ark. 1993).

Ebeveyn yaşının fazla olması Alzheimer hastalığı ile birliktedir, ancak sadece erkeklerde izlenmiştir (Whalley ve ark. 1995).

Sigara içme öyküsü ile erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı arasındaki ters orantılı ilişki APO E ϵ 4 allelinin oranının azalması ile açıklanabilir. Sigara içen ve familial demans öyküsü bulunan, bu alleli taşıyanlarda erken başlangıçlı Alzheimer riski belirgin olarak azalmaktadır (van Duijn ve ark. 1995).

VASKÜLER DEMANS

İskemik vasküler demans, serebral kan damarlarının onklüzyonu ve serebral dokunun hasarı ile sonuçlanan iskemik serebral hasarla birlikte gelişen entellektüel bozulma ile karakterize bir klinik sendromdur. Vasküler demans, demansın 2. sıklıkta nedenidir ve %10-20 oranında görülmektedir. 50 yaş üzerinde ve erkeklerde daha sıktır (Hijdra 1991). 60 yaş üzerinde akut iskemik stroke'lu olguların %15-20'sinde demans gelişmektedir. Vasküler demans prevalansı yaşla artmaktadır ve 65 yaş üzeri kişilerde %1.2-4.2 arasındadır (Hebert ve Brayne 1995). İnsidansı 70 yaş üzerinde yılda 6-12/1000'dir. Hastalığın ortalama süresi beş yıldır ve sürvisi genel popülasyonda Alzheimer hastalığından daha azdır.

Majör risk faktörleri:

1. Hipertansiyon.
2. Diyabet.
3. Anjina.
4. Miyokard infarktüsü.
5. Konjestif kalp yetmezliği.
6. Stroke.
7. Vasküler cerrahi öyküsünün bulunması.

Popülasyonda ortalama yaşın artmasıyla, serebrovasküler hastalığın ve vasküler demansın prevalansı artmaktadır. Vasküler demansın riski stroke'un epidemiyolojik risk faktörü olan hipertansiyonla koreledir. Hipertansiyonun direkt olarak demansla birlikteliği, kan basıncı yüksekliği ile bilişsel fonksiyon bozukluğu arasın-

daki birlikteliği göstermektedir. Vasküler demansın tedavisi ve önlenmesinde özellikle hipertansiyon olmak üzere serebrovasküler risk faktörlerine dikkat edilmelidir (Lis ve Gaviria 1997).

1998 yılında van Kooten ve arkadaşları 55 yaş ve üzeri 7466 vakayı üç gruba ayırmışlardır. Koroner ve periferik arter hastalığı öyküsü olan grupta demans prevalansı %3.0, stroke öyküsü bulunan grupta %24.0 ve koroner, periferik arter hastalığı veya stroke bulunmayan grupta %4.4 olarak bulunmuştur. Tüm vakalardan sadece %5.8'inde (434 vaka) demans tespit edilmiştir (van Kooten ve ark. 1998).

Tek beyin lezyonu bulunan vakalarda demanstan ziyade mental işlevler ve davranış etkilenir. Subkortikal arteriosklerotik ensefalopati (Binswanger hastalığı) hipertansiyonu bulunan vakalarda periventriküler beyaz cevherde multiple laküner infarktların oluşturduğu bir tablodur. Yaş ve serebrovasküler hastalık risk faktörleridir ve vakaların 2/3'ü 70 yaş üzerindedir. Bu tablo demansa yol açmaktadır. Vasküler demansın en sık nedeni olan multiinfarkt demans genellikle 50 yaş üzerinde görülür ve erkeklerde kadımlara oranla daha sıktır (Hijdra 1991).

PİCK HASTALIĞI

Pick hastalığı, tüm demanslı vakaların %5-6'sını oluşturmaktadır ve Alzheimer hastalığından 10-15 kez daha az görülen bir hastalıktır. Sıklıkla presenil dönemde oluşur ve bu yaş grubunda Pick hastalığı insidansı Alzheimer hastalığından %2 daha azdır. En sık kadımlarda ve özellikle 40-60 yaş grubunda görülmektedir. %20 otozomal dominant kalıtım gösterir ve %80 sporadiktir. Sporadik ve kalıtsal olgular arasında klinik ve patolojik farklar yoktur. İlerleyici demans otopsi çalışmalarında olguların %70'i Alzheimer hastalığına bağlı iken sadece %5'i Pick hastalığına bağlı bulunmuştur.

DİFFÜZ LEWY CİSMİ HASTALIĞI

Diffüz Lewy cismi hastalığı, kortikal nöronlarda Lewy cisimlerinin yaygın olarak görüldüğü motor ve psikiyatrik belirtilerle giden demansiyel bir hastalıktır. Alzheimer hastalığından sonra demansla beraber yaygın kortikal serebral atrofının en sık görüldüğü hastalıktır. Bazı otopsielerde demans hastalarının 1/5'inde diffüz Lewy

cismi hastalığına rastlanmaktadır.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı, 65 yaş üzeri popülasyonda %1 prevalansta izlenen nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığından 5 kez daha az görülmektedir. 40-70 yaş arasında ve erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Demansın 3. sıklıktaki nedenidir. Hastalığın süreci boyunca parkinsonlu vakaların %10-30'unda demans gelişmektedir. Parkinson hastalığında demans gelişimi, aynı yaştaki diğer kişilerden 4 kat daha fazladır. Yaş, depresyon öyküsü, ciddi ekstrapiramidal belirtilerin bulunması riski arttırmaktadır.

Sigara içenlerde sıklığının daha az olduğu ileri sürülmektedir. Sigara içiminin substansiya nigra nöronlarında dopamin sentezi esnasında oksidatif serbest radikalleri azaltarak koruyucu etki yapabildiği düşünülmektedir (Riley ve ark. 1991).

Parkinsonlu vakalarda %40 (%4-70) depresyona rastlanmaktadır. Hastaların %25'inde depresif tablolar, parkinsona özgü motor belirtiler başlamadan yada hastalık başlangıcından sonraki bir yıl içerisinde görülür. Subkortikal çekirdeklerdeki nöropatolojik değişiklikler özellikle striatal, mezokortikal ve mezolimbik alanların tutulması sonucu başta dopamin olmak üzere serotonin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin bu bölgelerde yoğunluklarının azalması depresyona yol açmaktadır.

Parkinson hastalığı, epilepsi veya ciddi kafa travması bulunan 50-75 yaş arası, demans gelişimi için risk oluşturan vakalar 1980-1989 yılları arasında incelenmiştir. Parkinsonlu vakalarda sekiz yıl içerisinde demans gelişme rölatif riski 3.0 (2.9-3.1) bulunmuş ve bu risk özellikle genç parkinsonlu vakalarda daha fazla 13.2 (6.2-28.6) tespit edilmiş, epilepsili vakalarda rölatif risk 1.5 iken ciddi kafa travması bulunan grupta demans için risk bulunmamıştır. Bu bulgular parkinson hastalığının demans için önemli bir risk faktörü olduğunu ve bu riskin özellikle genç vakalarda yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Epilepsi vaka grubu demans gelişimi için orta derecede risk oluşturmaktadır. Bu çalışma ciddi kafa travmalı vakalarla artmış demans riski arasında korelasyon tespit edememiştir (Breteler ve ark. 1995).

KAYNAKLAR

- Breteler MM, de Groot RR, van Romunde LK ve ark. (1995) Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol*, 142:1300-1305.
- Green RC (1995) Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. *Clinical Neurology*, RJ Joynt (Ed), Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, s.2-3, 16-21.
- Hebert R, Brayne C (1995) Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology*, 14:240-257.
- Hijdra A (1991) Vascular dementia. *Neurology In Clinical Practice. The Neurological Disorders*, Cilt 2, WG Bradley (Ed), Butterworth-Heinemann, s.1425-1432.
- Jorm AF, Jolley D (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, s.51-3, 728-733.
- Kennedy AM, Brown J, Rossor M (1994) The genetics of Alzheimer disease. *Bailliere's Clinical Neurology*, 3:217-240.
- Lis CG, Gaviria M (1997) Vascular dementia, hypertension, and the brain. *Neurol Res*, 19:471-480.
- Olichney JM, Hansen LA, Galasko D (1996) The apolipoprotein E4 allele is associated with increased neuritic plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurology*, 47:190-196.
- Riley DE, Lang AE (1991) Movement disorders. *Neurology In Clinical Practice. The Neurological Disorders*, Cilt 2, WG Bradley (Ed), Butterworth-Heinemann, s.1568-1569.
- Rossor M (1991) Primary degenerative dementia. *Neurology In Clinical Practice. The Neurological Disorders*, Cilt 2, WG Bradley (Ed), Butterworth-Heinemann, s.1416-1418.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D (1993) Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1467-1472.
- Schmand B, Smit J, Lindeboom J ve ark. (1997) Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia. *J Clin Epidemiol*, 50:1025-1033.
- van Duijn CM, Havekes LM, van Broeckhoven C ve ark. (1995) Apolipoprotein E genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's disease. *BMJ*, 310:627-631.
- van Duijn CM, Clayton DG, Chandra V ve ark. (1994) Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: a reanalysis of case-control studies. *Genet Epidemiol*, 11:539-551.
- van Kooten F, Bots ML, Breteler MM ve ark. (1998) The Dutch vascular factors in dementia study. Rationale and design. *J Neurol*, 245:32-39.
- Whalley LJ, Thomas BM, Starr JM (1995) Epidemiology of presenile Alzheimer's disease in Scotland (1974-88) II. Exposures to possible risk factors. *Br J Psychiatry*, 167: 732-738.

D ZELTME

Dergimizin 1999-1. sayısında yayımlanan Demans Etiyolojisi başlıklı makalenin yazar Doç. Dr. Neeraz Zeki'nin adresi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA ekinde hatalı olarak basılmıştır. Yazarın adresini SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA olarak belirtir, yazardan ve okuyucularımızdan özür dileriz.