

# Demanslarda Etyoloji, Risk Faktörleri ve Tanı

Büyüamin Işık

Uzm. Dr. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.B.D.

Oğuz Tekin

Uzm. Dr. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.B.D.

Ferhat Çatal

Uzm. Dr. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

Zekai Avcı

Uzm. Dr. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

## Özet

Demansa semptomatik olarak yaklaşımda etyoloji, risk faktörleri ve tanı kriterleri incelenmektedir.

*Anahtar kelimeler: Demans, Risk Faktörleri, Tanı Kriterleri*

## Summary

Etiology, risk factors and diagnosis were evaluated within Dementia.

*Key words: Dementia, Risk Factors, Diagnostic Criteria.*

Demans ve buna bağlı durumlar nörolojik bozuklukların sık rastlanan ve özellik gösteren gruplarından. Demans veya hafif şiddetteki

kognitif bozukluklar, hayat sürecinde ve özellikle yaşlanma döneminde kişiyi tehdit eden, fakat genellikle pek önemsenmeyen ve şikayet konusu yapılmayan durumlardır. Demansa bağlı bulgular genellikle sinsi bir gidiş gösterdiği için tanı sürecinde ve daha sonra da kişiyi tedaviye ikna etmekte zorluklar yaşanmaktadır. Aile bireyleri bu durumun araştırılmasında oldukça değerli katkı sağlarlar.

Demans, genel olarak 3 grup bozuklukla karakterizedir.

- 1- Kognitif bozukluk (özellikle bellek)
- 2- Davranış bozuklukları
- 3- Çalışma, sosyal aktivite ve ilişkilerin bozulması.

DSM IV'e göre Demans tanı kriterleri Tablo-1'de belirtilmiştir.

Demanslı hastaların çoğu bu durumdan şikayet etmemekte, bellek bozukluğunu yaşlanmanın normal bir sonucu kabul etmekte veya şikayetleri ile mental inceleme sonuçları arasında bir bağlantı bulamamaktadır (1).

Gençlikte genellikle yeni bilgilerin kısa sürede ve kolaylıkla öğrenilebilmesine karşılık yaşlanma ile beynin bu kabiliyeti azalmakta, daha çok eski öğrenilenlerle sentez yapma yeteneği gelişmekte, ancak eskiyi hatırlama stabil kalmaktadır (2). Bu durum Alzheimer Hastalığı'na benzemekle beraber aradaki ayrımı yapmak ayrıntılı inceleme ile mümkündür.

### Epidemiyoloji ve Etiyoloji

32 ayrı çalışmanın 2889 kişiyi kapsayan kritik analizinde, demans nedenlerinin prevalansı araştırıldı. Demans semptomlarının ortaya çıkma yaşı ortalama 72.3 olarak bulundu. Sıklık sırasına göre nedenler sıralanırsa; Alzheimer hastalığı %56.8, multi-infarkt (Vasküler) demans %13.3, depresyon %4.5, alkol %4.2 ve ilaç nedeni %1.5'dir (4).

Demansın bu sık görülen nedenleri yanı sıra diğer yaş gruplarında ortaya çıkan ve değişik nedenlere bağlı çeşitleri de vardır (Çocukluk çağında subakut sklerozan panensefalit, menenjit, orta yaşlarda AIDS'e sekonder nöropatolojiler gibi).

### Alzheimer Hastalığı

En sık görülen demans tipidir (%60-80). Genel özellikleri Tablo-2'de belirtilmiştir. Alzheimer Hastalığı'nın sık görülmesine ve birinci basamakta kolayca tanınmasının mümkün olmasına rağmen A.B.D.'de yapılan bir araştırma birinci basamakta çalışan doktorların sadece %40'ının Alzheimer hastalığı hakkında yeterince bilgi sahibi olduğunu ortaya koymuştur (3).

Alzheimer hastalığının tanısında klinik muayene demans bulgularının saptanması ve süre-

cin yavaş seyirli olması önemli kriterlerdir. Kolayca uygulanabilen bazı laboratuvar testleri ile diğer hastalıkların dışlanması ile tanı büyük oranda konmuş olur (Tablo-3).

Alzheimer tipi demansta CT veya MRI tetkiki her zaman gerekli değildir. Beyindeki radyolojik bulgular A.B.D.'de doğu, orta ve batı kesimlerinden gelen 102 Alzheimer hastasında araştırılmıştır. Laküner ve daha büyük beyin infarktları, senil plaklar ve neokortekste nörofibriler yumaklar dikkati çekmiştir. Beyin infarktları olanlar olmayanlardan daha düşük kognitif fonksiyonlara sahiptiler (5).

Bu demans tipinde bazı psikiyatrik ve duygulanım bozuklukları dikkat çeker. 34 Alzheimer hastası ile yapılan kontrollü bir çalışmada hastaların %38'inde delüzyon ve paranoid özellikler, %18'inde halüsinasyonlar rapor edilmiştir. Saptanan diğer özellikler, %50'sinde anksiyete, %44'ünde aktivite bozuklukları, %18'inde depresyondur (6).

### Vasküler Demans

Demansın ikinci sıklıktaki nedenidir. Genel özellikleri Tablo-2'de belirtilmiştir. Semptomlar bir SVO atağı sonrası başlayabilir ve hızlı bir şekilde gelişebilir. Fokal nörolojik bulgular ve CT veya MRI'da Beyaz cevher lezyonları (Binswanger hastalığı), nonlaküner infarktlar ve sol subkortikal infarktlar ile karakterizedir.

### Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı'nda nörolojinin takibinde olan ve yaşlı popülasyonun belli bir kesiminin tedavi altında olduğu bir durumdur. Hastalığın diğer özelliklerinin yanı sıra hastalık sürecinde demans gelişmesi de araştırma konusu olmuştur. Bir prospektif kohort çalışmasında 250 Parkinson'lu hasta 5 yıl boyunca takip edildi. Bunlardan 74'ünde Demans gelişti (%29.6). Apoprotein E'nin epsilon 2 genotipinin varlığı, Parkinson hastalığında demans gelişimini artıran bir faktör olarak dikkati çekmiştir (7).

Parkinson'da gelişen demans genellikle Lewy cisimciklidir. Yaşlı demanslılara yapılan otopsi-lerde, beyin sapı ve kortekste %15-25 oranında Lewy cisimcikleri bulunmuştur. Alzheimer hastalığındaki patolojik beyin bulgularından sonra demanslılarda ikinci sıklıkta rastlanan patolojik bulgudur. Bu patolojinin klinik önemi hızlı ilerleyen demansa neden olmasıdır. Kognitif fonksiyonlarda dalgalanmalar, iyi belirlenen görsel halüsinasyonlar ve Parkinsonizmin spontan hareketleri klinik olarak Alzheimer hastalığından ayrımı sağlar. Lewy nöropatileri, süngerisi değişiklikler ve Alzheimer hastalığı ek olarak gelişebilir (8).

### Reversibl Demanslar

Demansları irreversibl ve reversibl olarak gruplayabiliriz. Bu bağlamda 32 ayrı çalışmanın 2889 vakayı kapsayan kritik analizinde reversibl nedenler genel olarak %13.2 oranında bulunmuştur (4). Reversibl nedenler, ilaçlar (%28.2), depresyon (%26.2) ve metabolik (%15.5) olarak sıralanabilir. Metabolik nedenlerin en sık dikkat çekenleri, B12 vitamini eksikliği, hipotiroidizm, hiperkalsemi, hiponatremi, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olarak sıralanabilir.

**İlaçlar:** Bazı ilaçlarla tedavi sırasında (özellikle antikolinerjikler) akut veya kronik kognitif bozukluklar ortaya çıkabilir. İlacın birikici etkisi ve birden çok ilacın bir arada kullanılması bu durumu daha da artırabilir. Özellikle yaşlı hastalardaki uygulamada dozun azaltılması önemlidir. Diğer bazı ilaçlar da (psikoaktif ilaçlar, H2 reseptör antagonistleri, digoksin, beta-blokerler, kortikosteroidler, antiinflamatuvarlar ve antibiyotikler) akut veya daha az oranda olmakla beraber kronik kognitif değişikliklere neden olabilirler. Erken tanıma ile sebep olan ilacın kesilmesi olayın çözümlenmesinde genellikle yeterlidir (14).

**Depresyon:** Demanslarda depresyon görülebileceği gibi depresyon durumunda da kognitif fonksiyonlarda bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu

bozukluklar, depresyonun tedavi edilmesi ile çoğu zaman ortadan kalksa da, bazı vakalarda sebat ettiği de görülmüştür (9).

**Vitamin B12 ve Folat Eksikliği:** Demanslı tüm hastalarda serum vitamin B12 ölçümü önerilmektedir. Vitamin B12, beyinde metionin sentezinde fonksiyon görür ve eksikliğinde homosistein'in metabolizasyonu bozulur. Oksidatif stres durumunda vitamin B12'nin intranöronal olarak aktif metabolitlerine dönüşmesi engellenir (10). Bir diğer ilginç nokta da Alzheimer hastalığında serum vitamin B12'nin kontrol grubuna göre daha düşük olarak rapor edilmesidir (11). Reversibl nutrisyonel vitamin B12 ve folat eksikliğinde replasman tedavisinden sonra kognitif fonksiyonlar hızla düzelir (12).

**Hipotiroidizm:** Hipotiroidizm, reversibl demansların önemli bir nedenidir. Demans araştırmasında tiroid hipofonksiyonunun dışlanması önemlidir. Tiroksin tedavisi ile kognitif fonksiyonlarda dramatik düzelmeler görülür (13).

**DİĞER DEMANS NEDENLERİ;** Alkol, menenjit (özellikle AIDS de), normal basınçlı hidrocefali, frontotemporal demanslar, Pick hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, Down sendromu ve yavaş virüs enfeksiyonlarıdır. Biz bunlardan sık görülmesi nedeni ile alkoliklerdeki durumu ele alacağız.

**ALKOL:** Alkoliklerde davranış değişiklikleri, demans, Wernicke-Korsakoff sendromu gibi durumlar ortaya çıkabilir. Kognitif bozukluklar demansın hafif formlarından son dönemine kadar görülebilir. Alkole bağlı ansefalopatiye sinaptik fonksiyonun bozulmasında sekonder entelektüel bozulma söz konusudur. Ayrıca alkoliklerin frontal kortekslerinde kolinerjik muskarinik reseptörlerde %40 oranında azalma gözlenmiştir (15). Alkole bağlı nöron kayıpları da frontal korteks, hipotalamus ve cerebellumda dikkati çeker. Hippokampus, amigdala ve lokus ceruleus bu kayıplar yönünden ilgi çeken yerlerdir (16). Patolojik değişikliklerde alkol ve metabolitlerinin direkt nörotoksik etkileri yanında beslenme yetersizliği, gastrointestinal bo-

zukluklar ve karaciğer hastalığının yol açtığı ti-amin eksikliği de rol oynar (17).

### Risk Faktörleri

**Yaş:** Alzheimer hastalığı yaşla yakından ilişkilidir. Framingham'daki geniş bir araştırmada Alzheimer hastalığı prevalansı erkeklerde %11.7, kadınlarda %30.5 olarak bulunmuştur (18). Boston'un doğu bölgesinde 65 yaşından yukarı 2313 kişide yapılan bir araştırmada Alzheimer hastalığının yıllık insidansı, 65-69 yaş arası; %0.6, 70-74 yaş arası; %1, 75-79 yaş arası; %2, 80-84 yaş arası; %3.3, 85 yaşından yaşlılarda; %8.4 olarak bulunmuştur (19).

**Aile hikayesi:** Alzheimer'lı kişilerin birinci derece akrabalarında demans riski %3.5'tir. Ailede Down sendromu olması ile de risk artmaktadır. Ailede Parkinson hastalığı olanlarda ise demans riski %2.4'tür (20).

**Apolipoprotein E:** Apolipoprotein E'nin epsilon 4 genotipi homozigot olarak bulunanlarda (80 yaş civarında) Alzheimer gelişmesi çok yüksek orandadır (21). Apolipoprotein E'nin epsilon 4 genotipi ile ilgili risk artması %20 ile %90 arasındadır. Apolipoprotein E'nin epsilon 4 genotipine sahip olanların beyinlerinde beta-amyloid protein depolanması ve nörofibriler yumaklarda kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (22). Beta-amyloid protein, Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynar. İlginç bir nokta da apolipoprotein E tip 2 genotipinin ise Alzheimer hastalığından koruyucu olduğu konusundaki bulgulardır (23). Lipoprotein (a) ise apolipoprotein E'nin epsilon 4 genotipini taşıyanlarda geç başlayan Alzheimer'ı artırıcı ek bir faktör iken, taşımayanlarda tam aksine koruyucu bir rol oynamaktadır (24).

**Kafa travması:** Orta ve şiddetli kafa travması, Alzheimer hastalığında artışla beraberdir. Ancak diğer risklerin de araştırılması gereklidir (25). Bir başka çalışma, şiddetli kafa travmalarının, apolipoprotein E'nin epsilon 4 geni yokluğu durumunda Alzheimer hastalığına yol açtığını göstermiştir (26).

**Hipertansiyon:** Hipertansiyonun demansa sebep olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Yüksek tansiyonun kognitif bozulma ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber (27), aralarında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (28).

**Yüksek Kolesterol:** LDL kolesterolün yüksekliği yaşlı popülasyonda demans ve SVO'da artış ile birlikte (29). ABeta-amyloid protein, amiloid plağının ana komponentidir ve kolesterolle birlikte Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynar. Yapılan çalışmalar, Beta-amyloid proteinin beyinde birikimi ve toplanmasının Alzheimer hastalığının sebebi olduğu konusunda dikkat çeken deliller ortaya koymuştur (31, 32). Beta aynı zamanda daha fazla fibril oluşumunda da etkilidir. Kolesterolün Beta-amyloid proteinin birikimi ve temizlenmelerini etkileyerek metabolizmasını etkilediği sanılmaktadır.

Statinlerle yapılan çalışmalar, bunların kolesterol seviyesini değiştirerek ABeta-amyloid protein seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (30). Bu durumu doğrulayan bir çalışmada yüksek kolesterolün tedavi edildiği kişilerde mental fonksiyonlardaki bozulma tedavi edilmeyenlerden daha az bulundu (30). Klinik çalışmalar, HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin Alzheimer hastalığının tedavisindeki etkisini araştırmaktadır.

### Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus'un demans üzerine olan etkileri halen tartışma konusudur. 6370 kişi üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, Tip 2 Diabetes Mellitus'un demans riskini %8.8 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bu artışın sadece vasküler nedenli olmadığı, diğer faktörlerin de katkısının olduğu düşünülmektedir (33).

### Homosistein

Plazma homosistein seviyesi ile Alzheimer ve demans arasında sıkı bir bağlantı saptanmıştır. homosistein, demans gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (34). Bir başka çalışma ise ho-

mosisteinin Alzheimer hastalığının ilerleme ve ciddiyeti ile anlamlı bir şekilde ilgili olduğunu ortaya koymuştur (35).

### Hormonal Faktörler

Menopoz döneminde endojen östrojen seviyesinin düşmesi, Alzheimer için bir risk faktörü oluşturmaktadır (36). Başka bir çalışmada ise menopoz sırasında östrojen replasmanı almayan kişilerde artan gonadotropin düzeylerinin Beta-amyloid proteinini artırarak Alzheimer hastalığının patogenezeine katkıda bulunduğu belirlenmiştir (37). Erkeklerde ise total testosteron düşüklüğünün Alzheimer hastalığına katkıda bulunduğu konusunda deliller vardır (38).

### Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörler (düşük eğitim düzeyi, psikososyal aktivite eksikliği, meslek sahibi olma, okuyup yazamama vb.) Alzheimer hastalığı için risk oluşturmaktadır (37).

### Demansa Tanı

Demansla ilgili tanısal çalışmalar Tablo-3'te belirtilmiştir.

**Anamnez:** Demans incelemesinde ilk önce kişinin yakınlarından, ailede nörolojik hastalık, kafa travması anamnezi, davranış, hatırlama ve düşünmede anormallik, sosyal ilişkiler, çalışma verimi, kişinin kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve semptomların ne zaman başladığı konularında bilgi alınmalıdır.

**Fizik muayene:** Hastada Parkinson hastalığı belirtileri (istirahatte tremor), geçirilmiş SVO belirtileri (periferik güç kaybı), anormal göz hareketleri (nistagmus vb.), yürüme ve denge bozukluğu olup olmadığına bakılmalı ve kranial sinir muayenesi, periferik sinir muayeneleri yapılmalıdır.

#### Tanıda kognitif mental testler

Demans tanısında mental kognitif testlerin sensitivitesi oldukça yüksektir (39).

Bir çalışmada Modifiye Mini Mental testin sensitivitesi %90 ve spesifitesi %88 olarak bulunmuştur (40).

Standardize Mini Mental Test (SMMT), günlük pratikte demansın ciddiyetini tayin etmede kolay uygulanabilir bir testtir (41). Sensitivitesi %87 ve spesifitesi %82 olarak bulunmuştur. Kısa sürede uygulanabilir (5-10 dk). Kognitif fonksiyonları geniş bir şekilde ölçer. Oryantasyon, dikkat, hatırlama, hesaplama, dil kullanımı ve tasarım hakkında bilgi verir.

Toplam skor 30'dur ve ortalama 24'ün altı anlamlı kabul edilir (42). Ancak semptomatik kişilerde 26-27 değerleri de incelenmelidir (43). SMMT, toplumda geniş popülasyonlara uygulandığında yaş ve eğitimle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

#### Standardize Mini Mental Test (Tablo-4)

Saat çizme testi (CLOX), SMMT ile karşılaştırılmış ve kognitif test skorları ile sıkı ilişkili bulunmuştur. Pratikte kolay uygulanabilir bir araştırma testidir.

Hopkins Verbal Learning Test (HVLТ) kolay uygulanabilir, %87 sensitivite ve %98 spesifitesi olan ayrı bir tarama testidir (44).

Kognitif testlerin bozuk bulunduğu vakalarda yapılan ayırıcı tanı çalışmalarında başlıca 4 grup bulunmuştur. Bunlar: demans, serebvasküler olay, davranış bozukluğu ve depresyondur (45). Depresyon durumunda kognitif testler yanlış pozitif sonuç verebilir (46).

### Demansa Laboratuvar

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin demansla önerdiği rutin tetkikler; tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum vitamin B12 ve sifiliz serolojisi (47). Hastanın durumuna göre bu testlere eklemeye yapılabilir. Reversibl demanslar son zamanlarda değişik çalışmalarda %14'ün altında bulunmuştur. Bunların çoğunu depresyon ve ilaç in-

toksikasyonu oluşturmaktadır (48). Bu nedenle majör incelemeler ancak çok gerektiğinde yapılmalıdır.

### **Demansa EEG**

EEG tetkiki Alzheimer hastalığının tanısında zorunlu değildir. Bir araştırmada Alzheimer hastalığının EEG bulguları; delta dalgaları, fokal değişiklikler, değişikliklerin lateralizasyonu, senkronizasyon ve sivri, keskin dalgaların varlığı olarak sınıflandırılmıştır. EEG anomalilerinin derecesi ve kognitif bozukluklar arasında korelasyon mevcuttur (49).

Subakut Sklerozan Panensefalit'te periyodik EEG kompleksleri mevcuttur, bunlar bilateral, senkronize ve simetrik. Çoğu vakada bu komplekslerden sonra anterior hemisferlerde delta aktivitesi bildirilmiştir. Vakaların yarısında frontal, santral ve temporal bölgelerde multipl epileptiform anormallikler vardır (50).

### **Demansa CT ve MRI**

Demansa görüntüleme endikasyonları, semptomların erken ortaya çıkması (<60 yaş), fokal nörolojik bulgular ve hızlı ilerlemedir. Çoğu demans vakasında görüntüleme tekniklerine ihtiyaç duyulmaz. Alzheimer tanısı koymak için CT veya MRI ihtiyacı yoktur. Bu hastalıkta CT veya MRI çoğunlukla diğer durumları dışlamak amacıyla yapılır.

Alzheimer, vasküler demans ve serebrovasküler olay (demans olmadan) da yapılan bir çalışma, CT ve MRI bulgularını araştırmıştır. Vasküler demansa CT'de; beyaz cevher lezyonları (Binswanger hastalığı), nonlaküner infarktlar ve sol subkortikal infarktlar, Alzheimer hastalığında MRI'da temporal sulkuslarda, temporal boynuzlarda, 3.ventrikülde atrofi ve sağ hemisferde infarktlar, serebrovasküler olay (Demans olmadan) da ; CT ve MRI'da lezyonların eşit şekilde dağılımı ve 3.ventrikülde atrofi belirgin olarak bulunmuştur. Demans subtipinin belirlenmesinde ipuçları; infarktlar, özellikle 3.ventrikülde atrofi ve beyaz cevher lezyonları

dır (51). Hipokampusta atrofi gösterilmesi Alzheimer hastalığının tanısı için yararlı bir bulgudur.

Frontotemporal demans ve Pick hastalığında CT tetkikinde karakteristik olarak frontal loplara anterior kısımları ve temporal loplara inferior kısımlarının tutulduğu görülür. MRI bulguları beyaz cevher tipindedir.

### **Yeni Görüntüleme Teknikleri**

**Manyetik Rezonans Spektroskopisi:** Alzheimer hastalığında hippocampal formasyonun (hippocampus-hc) manyetik rezonans metabolit spectrum ile patolojik değişikliklerin tayini tanıda erken ve güvenilir sonuç vermiştir (52).

**Pozisyon Emisyon Tomografi (PET):** Serebral glukoz kullanımındaki bozuklukların tayini esasına dayanır. Bölgesel beyin metabolizma bozukluğunun tayini Alzheimer hastalığı ve nörodejeneratif hastalıkların duyarlı (%94 sensitivite) bir göstergesidir. Negatiflik durumunda patolojik kognitif bozulmanın ortalama 3 yıl içinde olmayacağı öngörülür (53). Oldukça pahalı bir yöntem olmakla beraber patolojinin erken belirlenmesinin tedavi masraflarını azaltması, yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçların azaltılması yararları tartışılarak değerlendirilmelidir.

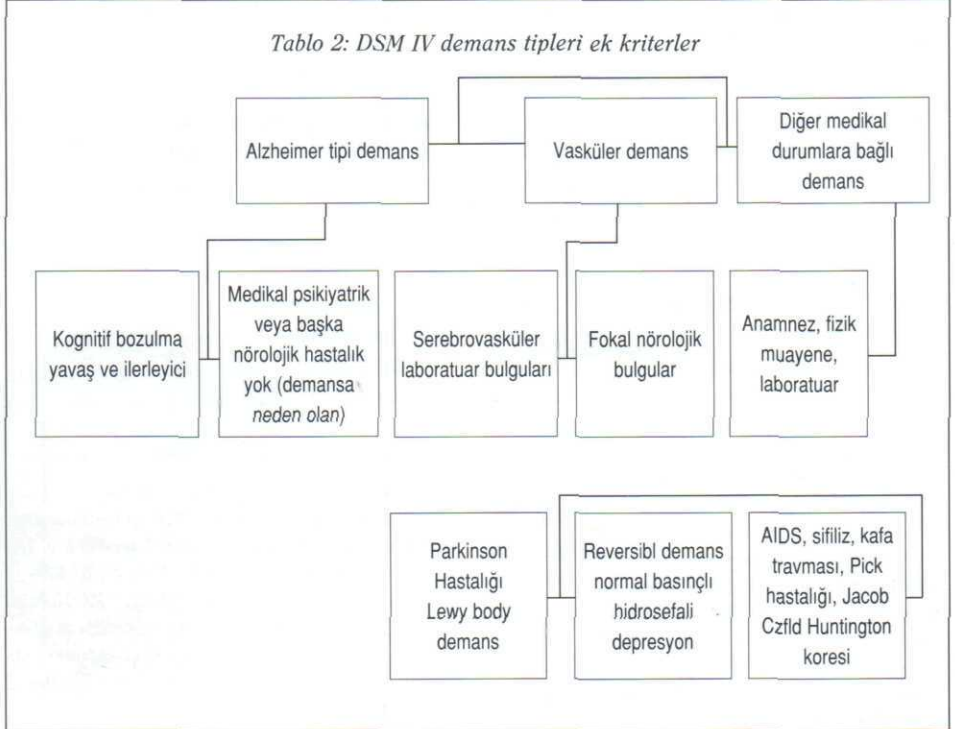
### **Sonuç**

Demansın hem hastaya hem de topluma getirdiği yük ve maliyet göz önüne alınırsa risk faktörlerinin iyi belirlenip gerekli koruyucu önlemlerin alınması (hiperlipideminin tedavisi, diyabetin kontrol altına alınması, psikososyal koşulların ve aktivitenin düzenlenmesi vb.) ile olayın gelişmesi önlenemez veya süreci uzatılabilir. Demansla ilgili ilk bulgu ve incelemeler birinci basamak sağlık hizmetinde ele alınabilecek düzeydedir. Bu aşamada erken tanı ve idare hastalığın prognozu üzerinde çok olumlu etkilere sahiptir ve ayrıca tedavi maliyetini de azaltacaktır.

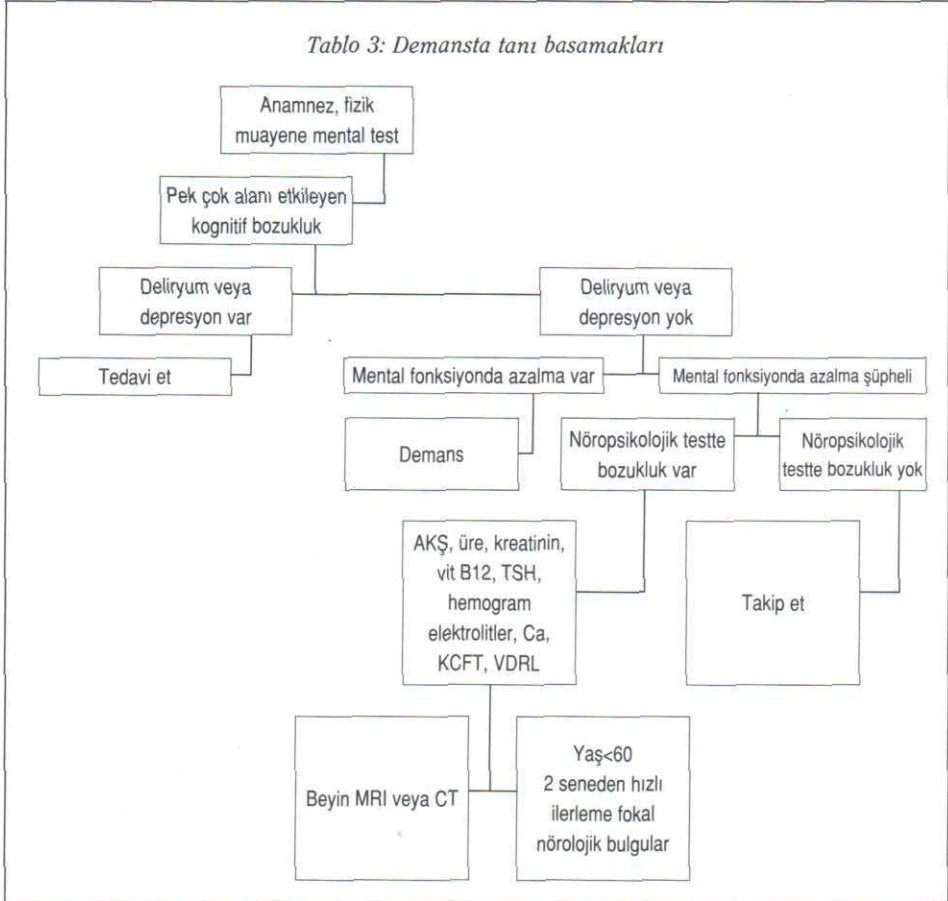
Tablo 1: DSM IV demans kriterleri



Tablo 2: DSM IV demans tipleri ek kriterler



Tablo 3: Demansta tanı basamakları



## Kaynaklar

1. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000 Dec 12; 55 (11): 1724-7
2. Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology* 1992 Feb; 42(2): 396-401
3. Barrett JJ, Haley WE, Harrell LE, Powers RE. Knowledge about Alzheimer disease among primary care physicians, psychologists, nurses, and social workers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997 Jun; 11(2): 99-106
4. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988 Sep 15;109(6): 476-86
5. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study *JAMA* 1997 Mar 12; 277 (10): 813-7
6. Patterson MB, Schnell AH, Martin RJ, Mendez MF, Smyth KA, Whitehouse PJ. Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990 Jan-Mar; 3 (1): 21-30
7. Harhangi BS, De Rijk MC, Van Duijn CM, Van Broeckhoven C, Hofman A, Breteler MM. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 2000 Mar 28; 54 (6): 1272-6
8. McKeith LG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report



Tablo 4: Standardize mini mental test oryantasyonu (Toplam 10 puan)

Puan	Hangi	Yıl	Mevsim	Ay	Ayın kaçı	Gün
5	Hangi	Ülke	Şehir	Semt	Bina	Kat
<b>KAYIT HAFIZASI (TOPLAM 3 PUAN)</b>						
3	3 isim söyleyip bitirdikten sonra tekrarlama (kalem, saat, ceket vb.) Her doğru 1 puan (20 sn süre)					
<b>DİKKAT VE HESAP YAPMA (TOPLAM 5 PUAN)</b>						
5	100'den geriye doğru 7 çıkararak git. Her doğru 1 puan.					
<b>HATIRLAMA (TOPLAM 3 PUAN)</b>						
3	Yukarıdaki 3 ismi hatırla. Her doğru 1 puan (20 sn süre)					
<b>LİSAN (TOPLAM 9 PUAN)</b>						
9	Gördüğünüz 2 nesnenin ismi (2 puan) Tekrar et 'Eğer ve Fakat istemiyorum' (Doğru ve tam cümle 1 puan) Söylenilen 3 emri yapın. (Her doğru hareket 1 puan) Yazılan emri uygulayın (1 puan) Kağıda anlamlı bir cümle yazın (1 puan) Şekli aynen çizin (1 puan)					

of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996 Nov; 47 (5): 1113-24

9. Arthur AJ, Jagger C, Lindesay J, Matthews RJ. Evaluating a mental health assessment for older people with depressive symptoms in general practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2002 Mar; 52 (476): 202-7

10. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B (12) deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002 May 14; 58 (9): 1395-9

11. Tripathi M, Sheshadri S, Padma MV, Jain S, Meshwari MC, Behari M. Serum cobalamin levels in dementias. *Neurol India* 2001 Sep; 49 (3): 284-6

12. Reid SD. Pseudodementia in a twenty-one-year-old with bipolar disorder and vitamin B12 and folate deficiency. *West Indian Med J* 2000; Dec; 49 (4): 347-8

13. Fylkesnes SI, Nygaard HA. Dementia and hypothyroidism. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000 Mar 20; 120 (8): 905-7

14. Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999 Jul; 15 (1): 15-28

15. Freund G, Ballinger WE Jr. Loss of cholinergic muscarinic receptors in the frontal cortex of alcohol-abusers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988 Oct; 12 (5): 630-8

16. Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 1998 Feb; 7 (2): 101-10

17. Butterworth RF. Pathophysiology of alcoholic brain damage: synergistic effects of ethanol, thiamine deficiency and alcoholic liver disease. *Metab Brain Dis* 1995 Mar; 0 (1): 1-8

18. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992 Jan; 42 (1): 115-9

19. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA* 1995 May 3; 273 (17): 1354-9

20. Van Duijn CM, Clayton D, Chandra V et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol* 1991; 20 Suppl 2: S13-20

21. Henderson AS, Easton S, Jorm AF et al. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet* 1995 Nov 25; 346 (8987): 1387-90

22. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M ve ark. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med* 1995 Nov 9; 333 (19): 1242-7
23. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ ve ark. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994 Jun; 7 (2): 180-4
24. Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein (a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2000 Apr 4; 132 (7): 533-7
25. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC ve ark. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000 Oct 24; 55 (8): 1158-66
26. Jellinger KA, Paulus W, Wrocklage C, Litvan I. Effects of closed traumatic brain injury and genetic factors on the development of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2001 Nov; 8 (6): 707-10
27. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999 Dec 10; 53 (9): 1948-52
28. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 1991 Dec 1; 134 (11): 1303-15
29. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Stern Y, Mayeux R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1999 Jul 21; 282 (3): 254-60
30. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002 Mar; 59 (3): 78-84
31. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001 Sep 25; 57(6): 1089-93
32. Golde TE, Eckman CB. Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Discov Today* 2001 Oct 15; 6 (20): 1049-1055
33. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 Dec 10; 53 (9): 1937-42
34. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14; 346 (7): 466-8.
35. Postiglione A, Milan G, Ruocco A, Gallotta G, Guiotto G, Di Minno G. Plasma folate, vitamin B (12), and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology* 2001 Nov-Dec; 47 (6): 324-9
36. Hong X, Zhang X, Li H. A case-control study of endogenous estrogen and risk of Alzheimer's disease. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001 Oct; 22 (5): 379-82
37. Zhang X, Li C, Zhang M. Psychosocial risk factors of Alzheimer's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999 May; 79 (5): 335-8
38. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Barnetson L, Combrinck M, Smith AD. Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2001 Jun; 22 (3): 163-8
39. Ivnik RJ, Smith GE, Cerhan JH, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC. Understanding the diagnostic capabilities of cognitive tests. *Clin Neuropsychol* 2001 Feb; 15 (1): 114-24
40. Bland RC, Neuman SC. Mild dementia or cognitive impairment: the Modified Mini-Mental State examination (3MS) as a screen for dementia. *Can J Psychiatry* 2001 Aug; 46 (6): 506-10
41. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Staging the severity of dementia: comparison of clinical (CDR, DSM-III-R), functional (ADL, IADL) and cognitive (MMSE) scales. *Acta Neurol Scand* 1994 Oct; 90 (4): 293-8
42. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ ve ark. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996 Sep; 71 (9): 829-37
43. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994 Sep; 47 (9): 1061-7
44. Hogervorst E, Combrinck M, Lapuerta P, Rue J, Swales K, Budge M. The Hopkins Verbal Learning Test and screening for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13 (1): 13-20
45. Jorm AF, Fratiglioni L, Winblad B. Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol* 1993 Jan; 50 (1): 72-7
46. Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, Teng EL et al Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar; 48 (3): 295-9

47. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1994 Nov; 44 (11): 2203-6
48. Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol* 1995 Jul; 242 (7): 466-71
49. Kowalski JW, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M. The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J Clin Neurophysiol* 2001 Nov; 18 (6): 570-5
50. Gürses C, Öztürk A, Baykan et al Correlation between clinical stages and EEG findings of subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalogr.* 2000 Oct ; 31 (4) : 201-6
51. Charletta D, Gorelick PB, Dollear TJ, Freels S, Harris Y. CT and MRI findings among African-Americans with Alzheimer's disease, vascular dementia, and stroke without dementia. *Neurology* 1995 Aug; 45 (8): 1456-61
52. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Marinho VM, Rozenthal M, Oliveira AC Jr. Alzheimer's disease and magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus. *Arq Neuropsiquiatr* 2001 Dec; 59 (4): 865-70
53. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001 Nov 7; 86 (17): 2120-7