



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



**ALZHEIMER VE DİĞER
DEMANS HASTALIKLARI
KLİNİK PROTOKOLÜ**

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

ANKARA, 2020



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı
Alzheimer ve Diğer Demans Hastalıkları Klinik Protokolü (Versiyon 1.0)

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1179

ISBN: 978-975-590-781-9

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/Ankara

Tel: 0312 471 15 37

Web: www.shgm.saglik.gov.tr, <https://argestd.saglik.gov.tr>, <https://hta.saglik.gov.tr>, www.klinikkalite.saglik.gov.tr



ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamak ta Bakanlığımızın 2019-2023 Stratejik amaç ve hedefleri arasındadır. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz çatısı altında hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamalarını tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

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

Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar, günümüzde tüm dünyada demansla yaşayan yaklaşık 40-50 milyon insan ile büyük ve artan bir küresel sağlık sorunudur. Alzheimer hastalığı bunama yapan hastalıklar içinde en sık izlenen bozukluktur. Çünkü hastalık ile ilgili en önemli risk faktörü yaştır ve yaşlanma kaçınılmaz bir durumdur. Günümüzde tüm dünyada (özellikle gelişmiş ülkelerde ve refah toplumlarında) en hızlı artan yaş grubunu 65 yaş ve üstü kişiler oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığının görülme sıklığı yaş ile artmaktadır (65 yaş üstü 100 kişiden 8'inde Alzheimer hastalığı görülmektedir). 21. yüzyılda hastalığın görülme sıklığının daha da artacağı beklenmektedir. Günümüzde Türkiye'de 300 -600 bin civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir. Genç nüfusun giderek yaşlanacağı bir ülke olarak Türkiye'de 30-40 yıl sonra bu hastalığın en önemli sağlık sorunu olacağı düşünülmektedir.

Alzheimer hastalığının küresel yükünü önemli derecede azaltmak ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının hastaları teşhis ve etkili bir şekilde tedavi etmeleri amacıyla kanıta dayalı hazırlanmış iyileştirilmiş bakım standartları büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla Alzheimer hastalığının güncel tanı ve tedavi ilkelerini vurgulamak için hazırlanan Alzheimer Klinik Protokolünün sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



ÇALIŞMA EKİBİ

Proje Koordinatörü

Adile ACAR

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

Yazarlar (Yazar isimleri isme göre alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.)

Prof. Dr. Başar BİLGİÇ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Prof. Dr. Barış TOPÇULAR

İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Prof. Dr. Demet Özbabalık ADAPINAR

Türk Nöroloji Derneği

Prof. Dr. Esen Saka TOPÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Prof. Dr. Figen GÜNEY

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD

Prof. Dr. Görsev YENER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD
Türkiye Alzheimer Derneği

Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN

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



İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------|-----|
| Önsöz | iii |
| Çalışma Ekibi | iv |
| Tablolar..... | vii |
| Şekiller | vii |

1. BÖLÜM

| | |
|--|----------|
| GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Giriş ve Klinik Protokolün Amacı | 1 |
| 1.2. Klinik Protokol Geliştirme Süreci | 1 |
| 1.3. Demans Tanı ve Tedavi Algoritması | 2 |
| 1.4. Demans Tanımı ve Demansa Yaklaşım | 3 |
| 1.5. Epidemiyoloji | 5 |
| Bölüm Kaynakları | 9 |

2. BÖLÜM

| | |
|--|-----------|
| ALZHEİMER HASTALIĞI | 10 |
| 2.1. Giriş | 10 |
| 2.2. Alzheimer Hastalığında Klinik Değerlendirme | 10 |
| 2.3. Alzheimer Hastalığında Klinik Tanı | 10 |
| 2.3.1. İkinci ve Üçüncü Basamakta Alzheimer Hastalığı Tanısı | 10 |
| 2.3.2. Birinci Basamakta Alzheimer Hastalığı Tanısı..... | 12 |
| 2.3.3. Hafif Kognitif Bozukluk ve Tanısı | 13 |
| 2.4. Tedavi..... | 14 |
| 2.4.1. Alzheimer Hastalığı Demansının Farmakolojik Tedavisi | 14 |
| 2.4.2. Alzheimer Hastalığında Kognisyon Dışı Belirtilerin Tedavisi | 14 |
| 2.4.3. Tedavide Diğer Konular | 15 |
| 2.5. Yönetimi..... | 15 |
| Bölüm Kaynakları | 15 |

3. BÖLÜM

| | |
|--|-----------|
| ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR | 16 |
| 3.1. Parkinsonizm ile İlişkili Demanslar | 16 |
| 3.1.1. Klinik Değerlendirme..... | 16 |
| 3.1.2. Tanı | 17 |
| 3.1.3. Tedavi | 19 |
| 3.1.4. Yönetimi | 20 |
| 3.2. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları..... | 20 |
| 3.2.2. Tanı | 22 |
| 3.2.3. Tedavi | 23 |
| 3.2.4. Yönetimi | 24 |
| Bölüm Kaynakları | 25 |





4. BÖLÜM

| | |
|--|-----------|
| VASKÜLER DEMANS | 26 |
| 4.1. Tanı..... | 26 |
| 4.2. Vasküler Demans Risk Faktörleri | 30 |
| 4.3. Vasküler Demansın Tedavi İlkeleri ve Yönetimi | 31 |
| <i>Bölüm Kaynakları</i> | 32 |

5. BÖLÜM

| | |
|--|-----------|
| DİĞER DEMANSLAR | 33 |
| 5.1. Huntington Hastalığı..... | 33 |
| 5.1.1. Klinik Değerlendirme..... | 33 |
| 5.1.2. Tanı | 33 |
| 5.1.3. Tedavi | 33 |
| 5.1.4. Yönetimi | 34 |
| 5.2. Otoimmün Ensefalitler..... | 34 |
| 5.2.1. Klinik Değerlendirme..... | 34 |
| 5.2.2. Tanı | 35 |
| 5.2.3. Tedavi | 35 |
| 5.2.4. Yönetimi | 35 |
| 5.3. Hashimoto Ensefalopatisi | 36 |
| 5.3.1. Klinik Değerlendirme..... | 36 |
| 5.3.2. Tanı | 36 |
| 5.3.3. Tedavi | 36 |
| 5.3.4. Yönetimi | 37 |
| 5.4. Creutzfeld-Jakob Hastalığı..... | 37 |
| 5.4.1. Klinik Değerlendirme..... | 37 |
| 5.4.2. Tanı | 37 |
| 5.4.3. Tedavi | 38 |
| 5.4.4. Yönetim | 38 |
| 5.5. HIV ilişkili Kognitif Bozukluklar:..... | 38 |
| 5.5.1. Klinik Değerlendirme..... | 38 |
| 5.5.2. Tanı | 39 |
| 5.5.3. Tedavi | 39 |
| 5.5.4. Yönetimi | 39 |
| 5.6. Nörosifiliz | 39 |
| 5.6.1. Klinik Değerlendirme..... | 39 |
| 5.6.2. Tanı | 40 |
| 5.6.3. Tedavi | 40 |
| 5.6.4. Yönetim | 40 |
| 5.7. Wernicke-Korsakoff | 40 |
| 5.7.1. Klinik Değerlendirme..... | 41 |
| 5.7.2. Tanı | 41 |
| 5.7.3. Tedavi | 41 |
| 5.7.4. Yönetimi | 41 |



| | |
|--|-----------|
| 5.8. İdiopatik Normal Basıncılı Hidrosefali..... | 41 |
| 5.8.1.Klinik Değerlendirme..... | 42 |
| 5.8.2. Tanı..... | 42 |
| 5.8.3. Tedavi..... | 43 |
| 5.8.4. Yönetim..... | 43 |
| <i>Bölüm Kaynakları.....</i> | <i>44</i> |

Tablolar

| | |
|---|----|
| Tablo 1.1. Demansta Üç Ana Semptom Kategorisinin Sorgulanması..... | 7 |
| Tablo 1.2. Demansa Neden Olan Hastalıkların Sınıflandırılması..... | 8 |
| Tablo 3.1. Frontotemporal Demans İçin Davranış Varyantı İçin Olası Tanı Kriterleri..... | 24 |
| Tablo 3.2. Primer Progresif Afazinin Tanı Kriterleri..... | 25 |
| Tablo 4.1. DSM-V'e Göre "Vasküler Nörokognitif Bozukluk" Diagnostik Kriterleri..... | 27 |

Şekiller

| | |
|--|----|
| Şekil 4.1. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study'ye Göre "Vasküler Demans" Alt Tipleri..... | 29 |
|--|----|



1. BÖLÜM GİRİŞ

Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI

1.1. Giriş ve Klinik Protokolün Amacı

Alzheimer hastalığı ve diğer demanslara neden olan hastalıklar Türkiye gibi yaşlı nüfusu hızla artan ülkelerde büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Bu hastalık grubu 65 yaşın üstünde en sık görülen beş hastalığın içinde yer alır ve mortalite oranlarını belirgin bir şekilde arttırırlar. Ayrıca hasta yakınları için de bakım yükünün en fazla olduğu hastalıklar arasında sayılırlar. Demans hastalarının bakım yükünün fazlalığı hasta yakınlarının da zaman içinde tükenmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle hasta, bakıcı ve toplum sağlığı perspektifinden demansa neden olan hastalıkların erken tanısı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tıp eğitimi süresi içinde demans hastaları ile öğrenciler maalesef yeteri kadar karşılaşmamaktadır. Buna karşın günlük pratikte hekimler pek çok demans hastasının teşhis ve tedavisi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Elinizdeki protokolün hazırlanmasındaki en önemli amaç başta Alzheimer hastalığı olmak üzere demansa neden olan hastalıkların tanı ve tedavisi ile ilgilenen tüm hekimler için bilgi sağlamaktır. Ayrıca elinizdeki protokolün Alzheimer hastalığı ve diğer demans hastalıkları ile ilgili tedaviler için bir rehber olması amaçlanmıştır.

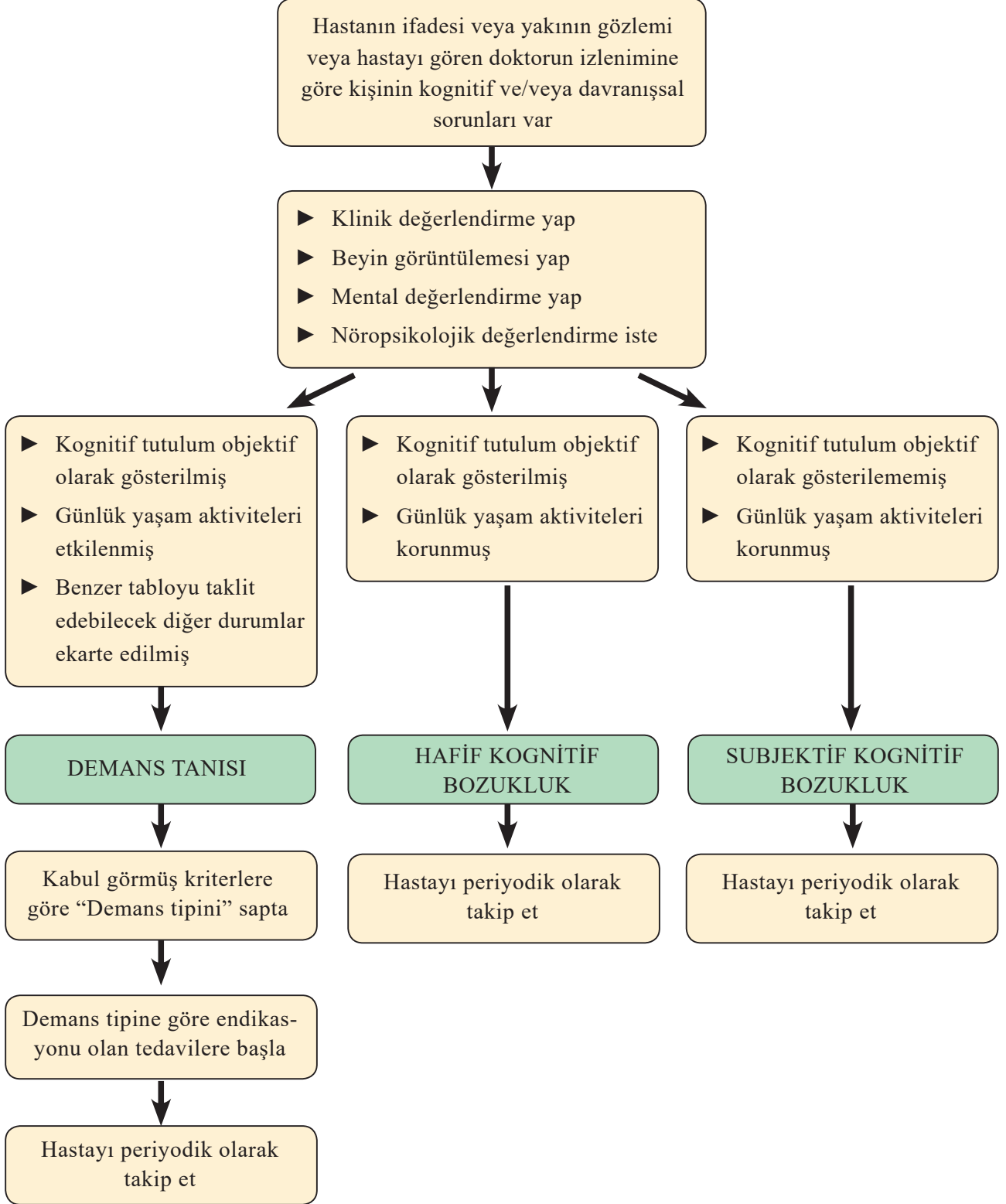
1.2. Klinik Protokol Geliştirme Süreci

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, ilgili uzmanlık derneklerindeki yetkililer ve bu konu ile ilgili akademisyenlerin birlikte çalışması sonucu elinizdeki klinik protokol hazırlanmıştır. Çalışma grubunun hiçbir üyesi, bu protokoldeki önerilerin yanlılığına yol açacak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Bu tanı ve tedavi kılavuzu, bilimsel çalışmaların sonuçlarına göre Türkiye Alzheimer Derneği ve Türkiye Nöroloji Derneği Davranış Nörolojisi Çalışma Grubu üyesi uzman hekimler tarafından hazırlanmıştır. Protokol hazırlanırken tüm tanı ve tedavi önerilerinin günümüzde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamalara uyumlu olmasına özen gösterilmiştir. Sunulan tedavi seçenekleri, her bir hasta için taşıdığı risk ve beklenen yarar ışığında bireysel olarak değerlendirilmelidir.



1.3. Demans Tanı ve Tedavi Algoritması





1.4. Demans Tanımı ve Demansa Yaklaşım

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

Bir hastaya klinik olarak demans tanısının koyulabilmesi için birkaç temel özelliğin bir arada bulunması gerekmektedir. Demans tanısı için olması gereken ilk temel özellik hastada premorbid düzeye göre zihinsel bir bozulmanın bulunması gerektiğidir. Demanslı hastaların zihinsel fonksiyonlarında sonradan oluşan bir bozulma, kazanılmış zihinsel işlevlerin kaybı söz konusudur. Bu özellikleriyle demans normal zihinsel işlevlerin hiçbir kazanılmadığı oligofreni gibi gelişimsel bozukluklardan ayrılır.

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

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

Yukarıda bulunan özellikler göz önüne alındığında demans tanımı şu şekilde özetlenebilir: “Demans, erişkin merkez sinir sisteminin edinsel hasarı sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma ve bu bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemesidir”.

Demans sendromunun semptomları üç ana kategoride sınıflanabilir:

1. Kognitif,
2. Davranışsal,
3. İşlevsel

Demans öyküsü, bu semptomların sorgulanması ile alınır (**Tablo 1.1**). Bu alanlar dışında motor, otonomik ve uyku bozukluklarına ilişkin yakınmaların da sorgulanması ve buna yönelik muayene yapılması demansa neden olan bazı hastalıklar açısından önem taşır. Öykü mutlaka bir hasta yakınından da eş zamanlı olarak alınmalıdır. Tek başına hastadan alınan öykü çoğunlukla oldukça eksiktir.



1. BÖLÜM - GİRİŞ

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

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

Tanı aşamasında önemli bir nokta demans sendromunun benzerlerinden ayırt edilmesidir. Bu bağlamda sık rastlanan bir ayırıcı tanı sorunu **akut konfüzyonel durum'dur (deliryum)**. Çeşitli sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar ve bazı ilaçların kullanımı ile ortaya çıkabilen akut konfüzyonel durum ile demans tablosu benzer özellikler taşıyabilir ve hatta iç içe geçebilir. Akut konfüzyonel durumun klinik özellikleri arasında ani başlangıç, dalgalanan seyir, bilinçte ve dikkatte bozulma, uyku-uyanıklık siklusunda değişiklik, psikomotor bozukluklar, emosyonel bozukluklar ve algı bozuklukları sayılabilir. Bazı hastalarda konfüzyonel durum aylarca sürebilir.

Demans tablosuyla karışan diğer sık sorunlar hafif kognitif bozukluk ve yaşla ilişkili kognitif değişikliklerdir. **Hafif kognitif bozukluk** normal yaşlanma ile Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar arasındaki geçişi tanımlamak için kullanılan klinik bir terimdir. Hafif kognitif bozukluk kavramı genel günlük yaşam aktiviteleri korunmuşken bellekte veya başka bir kognitif alanda objektif olarak saptanabilen bir bozulma olduğunu ifade eder. En sık görülen tipi amnestik hafif kognitif bozukluktur. Tipine bağlı olmak üzere hafif kognitif bozukluk tablosundan demansa dönüş oranları yıllık yaklaşık %12-15 arasında değişmektedir. Bu evreden önceki evre **subjektif kognitif bozukluk** olarak adlandırılır. Bu evredeki kişiler unutkanlık gibi zihinsel yakınmalardan bahsederler ancak gerek mental muayenede gerekse günlük yaşam aktivitelerinde bir bozukluk saptanmaz. Bu hastalar yine de ileride demans riskine karşı periyodik aralıklarla izlenmelidir.

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

Demanslar primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (**Tablo 1.2**). Primer demansların nedeni Mer-



1. BÖLÜM - GİRİŞ

kezi Sinir Sisteminin ilerleyici nörodejenerasyonudur. İlerleyici nörodejenerasyon sonucu hücre ölümü ve sinaps kaybı meydana gelmekte, buna bağlı olarak etkilenen beyin bölgelerine göre değişen zihinsel alanlarda bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların kendine has patolojik özellikleri vardır. Nörodejeneratif demans patolojileri hastalık türüne göre beyinde farklı alanları daha belirgin olarak tutarlar. Alzheimer hastalığı için bu alan entorinal korteks, limbik korteks daha sonra assosiasyon korteks alanları iken, frontotemporal demans için frontotemporal alanlar, Lewy cisimcikli demans için bazal ganglia ve kortikal yapılardır. Başlıca demans nedenleri **Tablo 1.2'de** görülmektedir. Primer nörodejeneratif demanslar izole kognitif bozuklukla veya bir hareket bozukluğunun eşlik ettiği tablolar olarak ortaya çıkabilirler (örn. Huntington hastalığı, Progresif Supranükleer Felç, Parkinson hastalığı demansı, Kortikobazal dejenerasyon).

Sekonder demanslar nörodejeneratif kökenli değildir. Altta yatan sistemik veya başka nörolojik bir hastalığa, otoimmün nedenlere, travmaya, neoplazilere veya toksinlere bağlı olarak gelişirler. En sık sekonder demans nedeni vasküler nedenlerdir. Demans tanısı konulmuş bir hastayı incelerken mutlaka sekonder demans nedenlerinin dışlanması gerekir. Sekonder demanslardan bazıları tedavi edilebilir olması bakımından ayrıca önem taşır. Bazen demansa neden olabilecek iki veya daha fazla patolojik süreç birlikte bulunur. Bu demanslara karma (mikst) demans adı verilir. Günlük pratikte karma demans en sık olarak Alzheimer hastalığı ve vasküler demans (veya vasküler kognitif bozukluk) birlikteliğini anlatmak için kullanılır.

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



1.5. Epidemiyoloji

Demans sendromuna neden olan hastalıklar günümüzde özellikle yaşlanan toplumlarda büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Alzheimer Hastalığı Derneği'nin yayınladığı rapora göre 2018 yılında dünya üzerinde 50 milyon civarında tahmin edilen demanslı hasta sayısının eğer tedavi ve önleme konusunda büyük bir gelişme olmazsa 2030 yılında 82 milyona, 2050'de 152 milyona yükselmesi beklenmektedir. Demans dünyada en sık 5. ölüm nedenidir. Demans hastalarına harcanan para yıllık 1 trilyon dolara yaklaşmaktadır.

Demans hastalıklarının sıklığı 65 yaşında yaklaşık %1-2 oranındadır. Yaklaşık her altı yılda bir bu oran iki katına çıkar. Demans sıklığı doksanlı yaşlarda %30-40'lara varır. Demanslı hastaların %90'dan fazlası 65 yaşın üzerindedir. Ülkemizde 2018 yılında 65 ve daha yukarı yaştaki kişilerin toplam nüfus içindeki oranı %8,8'e yakındır. Nüfus projeksiyonlarına göre bu oranın 2023 yılında %10, 2030 yılında %13, 2060 yılında %22, 2080 yılında %25 civarında olması tahmin edilmektedir. Dolayısıyla diğer yaşlanan toplumlar gibi ülkemizde de demanslı hasta sayısının belirgin bir şekilde artması beklenmektedir.

Alzheimer hastalığı demans sendromunun en sık görülen nedenidir, klinik ve otopsi serilerindeki tüm demansların %60-70'inden sorumlu olduğu saptanmıştır. Yetmiş beş yaşına kadar yaşayan bir kişinin Alzheimer hastası olma ihtimali %10-12'dir. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demans nedenleri (sıralama farklı çalışmalarda değişmek üzere) vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve Frontotemporal demanstır. Ülkemizde 800.000'e yakın demanslı hasta olduğu ve bu sayının 2/3'ünü Alzheimer hastalarının oluşturduğu tahmin edilmektedir.

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



1. BÖLÜM - GİRİŞ

Tablo 1.1. Demansta Üç Ana Semptom Kategorisinin Sorgulanması

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



1. BÖLÜM - GİRİŞ

Tablo 1.2. Demansa Neden Olan Hastalıkların Sınıflandırılması

| Primer (Nörodejeneratif) | Sekonder |
|--|--|
| Alzheimer Hastalığı | Vasküler Demans |
| Frontotemporal Demans | -Multi- <i>infarkt demans</i> |
| Hareket Bozukluğu ve Demans | - <i>Binswanger hastalığı</i> |
| - <i>Lewy cisimcikli demans</i> | - <i>Stratejik infarkt demansı</i> |
| - <i>Parkinson hastalığı demansı</i> | - <i>Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL)</i> |
| - <i>Progresif supranükleer felç</i> | - <i>Serebral otozomal resesif arteriopati subkortikal infarktlar (CARASIL)</i> |
| - <i>Kortikobazal dejenerasyon</i> | - <i>Post-anoksik</i> |
| - <i>Huntington hastalığı</i> | Normal Basıncılı Hidrosefali |
| - <i>Spinocerebellar ataksiler (bazı formları)</i> | Toksik-Metabolik Demanslar |
| - <i>ALS-Demans kompleksi</i> | - <i>Wernicke-Korsakoff hastalığı</i> |
| - <i>Wilson hastalığı Pantotenat kinaz</i> | - <i>B12 vitamin eksikliği</i> |
| - <i>İlişkili nörodejenerasyon</i> | - <i>Nikotinik asit eksikliği</i> |
| Prion Hastalıkları | - <i>Hipotiroidi</i> |
| - <i>Creutzfeldt-Jacob hastalığı</i> | - <i>Kronik karaciğer hastalığı</i> |
| - <i>Gerstmann-Sträussler-Scheinker</i> | - <i>Organik çözücülere maruz kalma</i> |
| - <i>Fatal familyal insomni</i> | - <i>İlaçlar</i> |
| Diğer | - <i>Alkolizm</i> |
| - <i>Nöronal seroid lipofuskinosis</i> | Enfeksiyonlar |
| - <i>Gaucher hastalığı</i> | - <i>Herpes simpleks ensefaliti</i> |
| - <i>Niemann-Pick hastalığı</i> | - <i>Nörosifiliz</i> |
| - <i>“Arjinofilik tahıl” hastalığı</i> | - <i>Kronik menenjitler</i> |
| - <i>Nasu Hakola hastalığı</i> | - <i>Subakut sklerozan panensefalit</i> |
| - <i>Mitokondriyal hastalıklar</i> | - <i>Progresif multifokal lökoensefalopati</i> |
| | - <i>HIV-demans kompleksi</i> |
| | - <i>Whipple hastalığı</i> |
| | Kafa İçi Yer Kaplayıcı Hastalıklar ve Travma |
| | - <i>Neoplazi</i> |
| | - <i>Subdural hematom</i> |
| | - <i>Kafa travması ile ilişkili demans</i> |
| | - <i>Kronik travmatik ensefalopati</i> |
| | Otoimmün-İnflammatuar Hastalıklar |
| | - <i>Multipl skleroz</i> |
| | - <i>Behçet hastalığı</i> |
| | - <i>Sarkoidoz</i> |
| | - <i>Sistemik vaskülitler</i> |
| | - <i>Primer sinir sistemi vaskülit</i> |
| | - <i>Paraneoplastik ve otoimmün limbik ensefalit</i> |
| | - <i>Nonvaskülitik otoimmün inflammatuar meningoensefalit</i> |



Bölüm Kaynakları

1. Sacuiu SF. *Dementias. Handb Clin Neurol.* 2016;138:123-51.
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. *Alzheimer's disease. Lancet.* 2016;388(10043):505-17.
3. De Carli C. *Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology and treatment. Lancet Neurol* 2003;2:15-21.
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. *Alzheimer's disease. Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):59-70
5. *World Alzheimer Report 2018: Attitudes to dementia.* <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>.
6. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. *Delirium. Am J Psychiatry.* 2019 Oct 1;176(10):785-793.



2. BÖLÜM

ALZHEİMER HASTALIĞI

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

2.1. Giriş

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

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

2.2. Alzheimer Hastalığında Klinik Değerlendirme

Alzheimer hastalığının altın standart tanısı histopatolojik değerlendirme ile yapılır. Bu değerlendirme postmortem olarak çok sınırlı sayıda hastada yapılabilmektedir. Bu nedenle günümüzde Alzheimer hastalarının çoğu “klinik tanı” almaktadır. Klinik tanı için hastanın hikayesinin alınması, uygun şekilde değerlendirilmesi ve bazı laboratuvar yöntemlerinin yapılması gerekmektedir.

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

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

2.3. Alzheimer Hastalığında Klinik Tanı

2.3.1. İkinci ve Üçüncü Basamakta Alzheimer Hastalığı Tanısı

Yukarıda anlatılan şekilde tıbbi hikaye alındıktan sonra;

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



2. BÖLÜM - ALZHEİMER HASTALIĞI

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

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

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

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

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

Bu aşamalar ile tanı konulamayan ve ayırıcı tanı yapılamayan hastalarda BOS biyoışaretleyicileri (BOS amiloid beta 1-42, Fosforilenmiş tau 181, total tau düzeyleri) ve beyin PET-BT incelemesine (FDG PET, Amiloid PET, Tau PET) başvurulabilir.

Otozomal dominant kalıtım paterni olan ailesel Alzheimer hastalığı düşünülen durumlarda Presenilin 1, Presenilin 2 ve Amiloid Prekürsör protein gen mutasyonları araştırılmalıdır ve saptanmaları halinde ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.



2. BÖLÜM - ALZHEİMER HASTALIĞI

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

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

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

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

Olası Alzheimer hastalığı tanısı aşağıdaki durumlarda konulmalıdır:

- a. Çekirdek bulguların belirtilen hastalık seyri dışında karşılanması,
- b. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen eşzamanlı kognitif bozukluk ile zamansal ilişki gösteren inme olması veya geniş ve birden çok infarkt olması veya yaygın ak madde bozukluğu olması
- c. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen Lewy cisimcikli demansın çekirdek bulgularının olması
- d. Çekirdek bulguların karşılanmasına rağmen kognisyonu kötüleştirebilecek başka aktif bir nörolojik veya nörolojik olmayan bir hastalık veya ilaç kullanımı.

2.3.2. Birinci Basamakta Alzheimer Hastalığı Tanısı

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



2. BÖLÜM - ALZHEİMER HASTALIĞI

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

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

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

2.3.3. Hafif Kognitif Bozukluk ve Tanısı

Nörodejeneratif demanslar bir klinikopatolojik süreklilik şeklinde seyrettiğinden, erken dönemde izlenen kognitif bozukluklar demans şiddetinde olmayıp daha hafif şekilde kendini belli edebilir. Bu durum “hafif kognitif bozukluk (HKB)” olarak tanımlanır. Hafif kognitif bozukluk sadece demans seyrinde izlenen bir durum değildir. Hafif kognitif bozukluk'da bulgular ilerleyici olabileceği gibi stasyonere ve reversible olabilir.

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

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

Hafif kognitif bozukluk tanısı koyabilmek için diğer gerekliliklerden birisi de kişinin demans kriterlerini karşılar düzeyde olmaması yani kognitif bulguların gündelik yaşamda soruna yol açacak düzeyde olmamasıdır. Bir kognitif alan (tek alanlı HKB) veya birden fazla kognitif alanda (çok alanlı HKB) sorun olabilir. Saptanan kognitif bozukluklar bu durumdan sorumlu olabilecek sistemik veya beyin hastalıkları (vasküler, travma, ilaç kullanımı) ile ilişkili olmamalıdır.

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



2. BÖLÜM - ALZHEİMER HASTALIĞI

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

2.4. Tedavi

2.4.1. Alzheimer Hastalığı Demansının Farmakolojik Tedavisi

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

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

- ▶ Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaçlar bazı durumlarda (örn; akut dönemdeki gastrointestinal kanama/ülser; böbrek-karaciğer yetmezliği, hızlı kilo kayıpları ve nutrisyonel bozukluk, ağır kardiyak ileti blokları, kronik obstruktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde) kontrendike olabilir.
- ▶ Alzheimer hastalığı tedavisinde mümkün olduğunca, önerilen günlük tedavi dozuna ulaşılmaya çalışılır.

2.4.2. Alzheimer Hastalığında Kognisyon Dışı Belirtilerin Tedavisi

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



2.4.3. Tedavide Diğer Konular

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

2.5. Yönetimi

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

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

Bölüm Kaynakları

1. S. Sorbia, J Hortb, T. Erkinjunttic,d, T. Fladbye,f, G. Gainottig, H. Gurvit, B. Nacmias, F. Pasquieri, B. O. Popescuj, I. Rektorovak, D. Religal,m, R. Rusinan, M. Rossoro, R. Schmidtp E. Stefanovaq, J. D. Warreno, P. Scheltensr on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive NeurologyEFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia, *European Journal of Neurology* 2012, 19: 1159–1179
2. NICE guideline: short version Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers January 2018
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May; 7(3): 263–269.
4. De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology and treatment. *Lancet Neurol* 2003;2:15-21.
5. Gurvit İH: Demans sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *Nöroloji Ders Kitabı. Güneş Kitabevi.* 2002: Sf:367-415.



3. BÖLÜM

ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

Prof. Dr. Esen SAKA TOPÇUĞLU

3.1. Parkinsonizm ile İlişkili Demanslar

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

Bu bölümde yalnızca Parkinson hastalığı demansı (PHD) ve Lewy cisimcikli demans irdelenecektir.

3.1.1. Klinik Değerlendirme

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

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

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

Nöropsikolojik değerlendirmede dikkat, yürütücü işlevler, epizodik ve semantik bellek, görsel-mekansal beceriler ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hem LCD hem de PHD'de dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal beceriler en çok etkilenen kognitif işlevlerdir. Bu işlevlerde etkilenme Alzheimer hastalığından belirgindir. Buna rağmen epizodik bellekte bozukluk olmaz ya da hafif derece olur. Bu özellikler bu hastalıkları Alzheimer hastalığından ve Frontotemporal demanstan ayırt etmede de önemlidir.



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

3.1.2. Tanı

Parkinson Hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demans tanısında geçerliliği ve güvenilirliği oldukça yüksek klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu tanı kriterleri hastalıkların klinik özelliklerini tanımlar iken yardımcı tanı yöntemlerinden de yararlanılmaktadır.

3.1.2.1. Parkinson Hastalığı Demansında Tanı

Parkinson Hastalığı Demansı tanı kriterlerinde (Emre ve ark. 2007) çekirdek, kognitif ve davranışsal özellikler aşğıdaki gibi tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı demansı tanısında çekirdek özellikler Queen Square Beyin Bankası kriterlerini karşılayarak Parkinson hastalığı tanısını almak ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan yavaş başlangıç ve yavaş ilerleme gösteren demans kliniğinin varlığıdır. Hastalarda demans tanı kriterleri karşılanmalıdır. Bu iki çekirdek özelliğinin olması durumunda, hastalarda bazı kognitif ve davranışsal özelliklerin olması beklenir. Aşğıda sıralanacak kognitif özelliklerden en az 2'sinin ve davranışsal özelliklerden en az birinin olması ve yine aşğıda sıralanacak PHD tanısını olanaksız hale getiren özelliklerin olmaması durumunda muhtemel (probabl) PHD tanısı konulabilmektedir. Olası PHD tanısı ise çekirdek özelliklerin olması halinde aşğıda sıralanan PHD kognitif özelliklerden bir ya da daha fazla atipik özelliklerin olması ya da PHD'de tanıyı kararsızlaştıran özelliklerden birinin olması durumunda konulmaktadır.

Parkinson hastalığı demansında kognitif özellikler:

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

Parkinson hastalığı demansında davranışsal özellikler:

1. Apati: spontanlığın azalması, motivasyon, ilgi ve çaba kaybı.
2. Kişilik ve duygulanımda değişiklikler, depresif özellikler, anksiyete.



3. BÖLÜM - ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

3. Halüsinasyonlar: çoğunlukla görsel, kompleks, iyi oluşmuş; insanlar, hayvanlar ya da objeler şeklinde.
4. Sanrılar: genellikle paranoid, sadakatsizlik, evde istenmedik misafirler yaşıyor gibi.
5. Aşırı gündüz uykululuğu

Başka durum ya da hastalıkların mental bozukluğun nedeni olduğunu telkin eden ve varlığında güvenilir PHD tanısını imkansız hale getiren özellikler:

- ▶ Kognitif ve davranış semptomlarının yalnızca sistemik hastalık ya da ilaç intoksikasyonuna bağlı akut konfüzyon durumunda ya da DSM IV kriterini karşılayan majör depresyon durumlarının varlığında görülmesi.
- ▶ Hastanın kliniğinin NINDS-ARIEN(National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ve the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN))'e göre olası vasküler demans kriterlerini karşılayan özellikler göstermesi.

Parkinson hastalığı demansını dışlamayan ancak tanıyı kararsızlaştıran özellikler:

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

3.1.2.2. Lewy Cisimcikli Demansta Tanı

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

Lewy cisimcikli demansta çekirdek özellikler:

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

Lewy cisimcikli demansta indikatif biyobelirteçler:

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



3. BÖLÜM - ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

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

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

3.1.3. Tedavi

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

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



3. BÖLÜM - ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

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

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

3.1.4. Yönetimi

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

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

3.2. Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları

Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) frontal ve/veya temporal lobların progresif atrofi ile ortaya çıkan fokal nörodejeneratif bir grup hastalığı tanımlar. Bu spektrum içindeki hastalıkların farklı genetik ve histopatolojik özellikleri vardır. Farklı ağ yapılarının etkilenmesi ile farklı klinik bulgu ve belirtiler gösteren FTLD hastalıkları son yıllarda daha çok Frontotemporal demans sendromları (FTD) olarak tanımlanmaktadır.

Çoğunlukla serebral korteksin ön tarafına yani frontal loblara ve/veya temporal lobların ön tarafına sınırlı olması ile özelleşmiş olan hastalık, hangi bölgenin öncelikli şekilde etkilenmiş olmasına bağlı olarak farklı belirtiler ve hastalık süreçleri gösterir. Frontotemporal demans hastalıkları, sinsiz başlangıçlı, davranış, kişilik, lisan gibi kognitif alanlardaki ilerleyici bozulma ile seyirli birden fazla alt tipe ayrılır. Bu alt tipler şu şekilde sıralanabilir.



3. BÖLÜM - ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

1. Frontotemporal demansın davranışsal varyantı (dvFTD)
2. Primer Progresif Afazi (PPA)
 - a. Primer progresif afazinin semantik varyantı (svPPA)
 - b. Primer progresif afazinin tutuk agramatik varyantı (nfaPPA)
3. Motor nöron hastalığı ile ilişkili FTD (FTD-MND)
4. Kortikobazal sendrom (KBS)
5. Progresif supranükleer palsi (PSP)
6. Tau proteini ile ilişkili FTD (tau-FTD)

Frontotemporal demans 65 yaş altı popülasyonunun ikinci en sık görülen demans nedeni olarak bilinir. Frontotemporal demans epidemiyolojisi değişken olmakla birlikte, 45 ila 64 yaşları arasındaki her 100.000 kişiden yaklaşık 20'sinde FTD vardır. Frontotemporal demans hastalıklarının %10'u, 45 yaşından önce, %30'u ise 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır.

Hastaların yüzde 10'unda bir otozomal dominant geçiş olduğu bilinmektedir.

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Frontotemporal demans alt tip hastalıklarının farklı ya da benzer çekirdek başlangıç bulguları vardır. Zaman içinde bulgular birbiri ile örtüşebilir ve hastalıklar birbirine benzer kliniklere de dönüşebilir. Hastalıklarda ortaya çıkan işlev bozuklukları; kişilik, davranış, dil ve yönetici işlevleri içeren kognitif alan bozulmaları ve bazen de eklenen motor işlevlerde bozulma ile karakterizedir.

Frontotemporal demans için davranış varyantı (dvFTD); Frontotemporal demans içinde en sık görülen klinik olup kişilik ve sosyal davranış değişiklikleri, disinhibisyon, apati, empati kaybı, perseveratif ve kompulsif davranışlar, hiperoralite ve yeme içme alışkanlıklarında değişiklik ile karakterizedir. Hastalar disinhibe davranışlar gösterirler, bunlara örnek olarak kişisel bilgileri sosyal ortamda kolayca paylaşma, kendisi ya da başkaları için cinsel veya aşağılayıcı yorumlarda bulunma, uygunsuz dokunmalar, gereksiz ve sınırı aşan şakalar, aşırı harcamalar verilebilir. Bireylerin hemen hemen her zaman iç görü bozukluğu vardır ve davranış değişiklikleri tanı konmadan önce ciddi sosyal, finansal veya yasal sonuçlara yol açabilir. Bellek ve oryantasyon gibi diğer kognitif beceriler buna karşın geri planda etkilendirilmiştir.

Yeniden gözden geçirilmiş Uluslararası tanı kriterlerine göre **“Olası” dvFTD** için 6 özellikten (disinhibisyon, apati, sempati/empati kaybı, perseveratif/kompulsif davranışlar, hiperoralite ve diseksekütif nöropsikolojik profil) 3 tanesi mutlaka olmalıdır. Hastaların görüntüleme incelemeleri hastalık ile uyumlu olmalıdır. **Frontotemporal demans için davranış varyantı** ile tutarlı semptomları olmasına karşın, normal yapısal veya fonksiyonel beyin görüntülemesi olan kişiler de **“olası” dvFTD** olarak tanımlanırlar. **Tablo 3.1.** dvFTD tanısal kriterlerini göstermektedir.



Tutuk (nonfluent) agramatik primer progresif afazi varyantı (nfvPPA); hastalarda, motor konuşma ve gramer bozukluğu ile karakterizedir. Dilbilgisi hataları ve konuşmada durmalar ve konuşma apraksisi saptanır. Hastalar konuşmakta büyük zorluklar çekerler, ancak anlamakta genelde zorluk çekmezler. Kelimeler doğru olarak telaffuz edilemez (hece hatası), kelimeleri bulmak zorlaşır (kelime bulma bozukluğu) ve esasen kullanılmak istenen kelimelerle sesteş olan yanlış kelimeler kullanılır. Hastalar ayrıca çok erken safhalarda okuma ve yazma yeteneklerini kaybederler. Davranışsal sorunlar genellikle daha sonraki evrelerde ortaya çıkar, bellek gibi kognitif işlevler neredeyse hiç etkilenmez. Dilbilgisi hatalıdır. Hastalarda geç dönemde mutizm oluşur.

Primer progresif afazinin semantik varyantı (svPPA); hastalarda obje ve kelime bilgisinin kaybı ile karakterizedir. Nesnelere doğru olarak adlandırılmaz, kelime hazinesi gittikçe azalır. Akıcılık ve gramer sıklıkla korunmuştur. Kişiler hiperverbaldir ve karşılıklı konuşma özelliğini kaybetmişlerdir. Hastalığın ilerlemesi ile konuşma içeriği boş hale gelir, nesnelere ve tanıdık insanların yüzleri tanınmamaya başlar. Kişisel olayların (biyografi, kişisel hatıralar) kaydedildiği epizodik bellek ve öğrenme kabiliyeti nispeten iyi korunur.

Motor nöron hastalığı ile ilişkili FTD (FTD-MND); amiyotrofik lateral skleroz (ALS) için tanısal kriterleri karşılayan kişilerin yaklaşık %30'unda sıklıkla, dvFTD veya nfvPPA özellikleri olan FTD semptomları vardır.

Kortikobazal sendrom; patolojik olarak kortikobazal dejenerasyon tanısı konan bazı hastalar frontotemporal demans ve progresif afazi kliniği gösterebilir.

Progresif Supranükleer Palsi (PSP); hastaların %20'sinde hastalığın başlangıcında progresif davranış değişiklikleri ya da akıcı olmayan/apraksik dil bozukluğu olabilir.

3.2.2. Tanı

- Öykü, nörolojik ve kognitif muayene muayene,
- Nöropsikolojik değerlendirme
- Nörogörüntüleme

a) Öykü, Kapsamlı Bir Nörolojik ve Kognitif Muayene

Hastada var olan durumu anlamak için yanındaki kişilerin gözlemleri önemlidir. Erken evre dvFTD'de muayene süresinin sınırlı olması nedeniyle gözlem süresi boyunca hastanın davranışı normal görünebilir. Bu nedenle birlikte geldiği kişi ya da kişilere hastanın davranış ve dikkatine ait sorular yöneltilir.

Tutuk (nonfluent) agramatik primer progresif afazi varyantı hastalarında kelime bulma duraklamaları veya kekemelik ile yavaş konuşma, fonemik parafazik hatalar ve göreceli olarak anlama korunmuş



3. BÖLÜM - ALZHEİMER DIŞI NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR

agramatizm vardır. İleri dönemlerde hastalar, dvFTD, kortikobazal dejenerasyon (KBD) veya PSP gibi farklı patolojik süreçlerin klinik özelliklerini gösterebilir veya geliştirebilir.

Primer progresif afazinin semantik varyantı hastalarında değerlendirme sırasında boş ve tekrarlanan konuşma gözlemlenir. Nörolojik muayenenin geri kalanı normaldir.

Tablo 3.2'de Primer progresif afazi tanı kriterleri gösterilmiştir.

Bu varyantlar zaman içinde birbirlerine, atipik parkinsonizm (ilerleyici süpranükleer palsi [PSP] ve kortikobazal dejenerasyon sendromu [KBS]) veya motor nöron hastalığı (MNH) ile giden farklı kliniklere dönüşebilir.

b) Nöropsikolojik değerlendirme

Frontotemporal demans hastalarında bellek ve görsel mekansal işlevler gibi kognitif alanlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde bozulacağından Kısa Mental Durum Muayenesi (KMMT) gibi olağan demans tarama testi normal olarak bulunabilir.

Frontotemporal demans için davranış varyantı hastalarında, yürütücü işlev bozukluğu, epizodik bellek ve vizyospasyal işlevlerde bozukluk saptanır. **Tutuk (nonfluent) agramatik primer progresif afazi varyantı** hastalarında, hastalığın erken aşamalarında konuşma tipik olarak korunmasına rağmen, pasif ses ve karmaşık cümleleri anlamada zorluk yaşanabilir. Gramer ve parafazik hatalar görünse de, tekrarlama tipik olarak iyidir. **Primer progresif afazinin semantik varyantı** hastalarında kelime anlamı kaybı, kelime anlam testlerinde bozulma vardır.

c) Nörogörüntüleme

Bilgisayarlı tomografi veya tercihen Manyetik rezonans ile beyin görüntüleme, alternatif yapısal veya vasküler nedenleri ekarte etmek ve atrofinin karakteristik paternlerini değerlendirmek için gereklidir.

Yetersizse, FDG-PET veya SPECT görüntüleme frontotemporal hipometabolizma paternini gösterebilir; ancak, FTD'nin tanısında SPECT'in rutin kullanımı önerilmemektedir.

3.2.3. Tedavi

Herhangi bir FTD sendromunda altta yatan hastalık sürecini değiştiren tedavi henüz gösterilmemiştir. Frontotemporal demans hastalarında serotonerjik fonksiyon azalır, bu nedenle SSRI, SNRI ve trazodon gibi antidepressan ilaçların kullanımı önerilir. Hastalıkta görülen ajitasyon- agresyon gibi davranış bozukluklarında yan etki profilleri göz önünde tutularak atipik nöroleptik ilaçlar kullanılabilir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantinin etkinliği bu grup hastalarda gösterilmemiştir.



3.2.4. Yönetimi

Hastalık süresi ortalama 8 yıl olarak gösterilmiştir, ancak önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir (2-20 yıl). Şimdiye kadar ilaç dışı tedavi yaklaşımlarının (örn. davranış terapisi, ergoterapi, kognitif eğitim, müzik terapisi gibi) etkili olduğuna dair bilimsel tabanlı çok az sayıda deneyim bulunmaktadır. Erken evrelerde oluşan konuşma bozuklukları için konuşma terapileri tavsiye edilmektedir. Hastalığın yönetimi hastalığın, hastanın sosyal ortamı, günlük işleyişi ve bakım ihtiyaçları üzerindeki etkisini anlamak ve uygun koruma ve gelecekteki bağımsızlık kaybını öngörmek, şeklinde planlanır.

Tablo 3.1. Frontotemporal Demans İçin Davranış Varyantı İçin Olası Tanı Kriterleri

| I. Nörodejeneratif Hastalık |
|--|
| Frontotemporal demans için davranış varyantı kriterlerini yerine getirmek için aşağıdaki semptomların bulunması gerekir. |
| A. Hikaye ya da gözlem ile davranış ve/veya kognisyonda ilerleyici bozulmanın görülmesi (bilgi sahibi bir kişi tarafından bildirilmeli) |
| II. Olası dvFTD |
| Aşağıdaki davranış/kognitif bulgularından (A-F) en az 3 tanesinin olması kriterleri karşılar. |
| A. Erken davranışsal disinhibisyon bulguları; (A.1-A.3) En az bir tanesi olmalı: A.1. Sosyal açıdan uygunsuz davranışlar A.2. Nezaketsizlik ve adapsızlık A.3. İmpulsif, telaşlıca veya dikkatsizce eylemler |
| B. Erken apati ve atalet (B.1–B.2) En az bir tanesi olmalı: B.1. Apati B.2. Atalet |
| C. Erken dönemde empati ve sempati kaybı (C.1–C.2) En az bir tanesi olmalı: C.1. Diğer kişilerin ihtiyaç ve duygularına daha az tepki vermek C.2. Sosyal ilgi ve iletişim azalması |
| D. Erken dönem perseveratif, stereotipik veya kompulsif/ritüelistik davranışlar: (D.1 D.3) en az 1 tanesi olmalı D.1. Basit tekrarlayıcı davranışlar D.2. Kompleks, kompulsif veya ritüelistik davranışlar D.3. Sterotipik konuşma |
| E. Hiperoralite ve yeme içme alışkanlıklarında değişiklikler (E.1–E.3) en az bir tanesi olmalı: E.1. Yeme tercihinde değişme E.2. Aşırı yemek yeme, ağzına tıkma, alkol veya sigara kullanımında artış E.3. Yenmeyen şeyleri ağzına götürme ya da yemeye çalışma |
| F. Nöropsikolojik profil; Bellek ve görsel-mekansal işlevlerin görece korunduğu diseksekütif sendrom [aşağıdakilerin (F.1–F.3) olması gerekir]: F.1. Yürütücü işlevlerde bozukluklar F.2. Epizodik belleğin görece korunması F.3. Görsel-mekansal işlevlerin görece korunması |



Tablo 3.2. Primer progresif afazinin tanı kriterleri

| |
|---|
| <p>Primer progresif afazinin semantik varyantı Her iki çekirdek bulgu olmalı</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Obje isimlendirmesinde bozulma▶ Tek kelime çıkışında bozulma <p>Aşağıdaki görünümünden 3 tanesi olmalı</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Özellikle düşük frekanstaki obje bilgilerinde bozulma▶ Disleksi, disgrafi▶ Tekrar korunmuş▶ Konuşmanın motor çıkışı ve gramer korunmuş |
| <p>Tutuk (nonfluent) agramatik primer progresif afazi varyantı Aşağıdaki çekirdek bulgulardan en az biri olmalı</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Agramatizm▶ Konuşma apraksisi <p>Aşağıdaki görünümünden 2 tanesi olmalı</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Kompleks cümle yapımında bozulma▶ Tek kelime çıkışı normal▶ Obje bilgisi korunmuş |

Bölüm Kaynakları

1. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 1837.*
2. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100.*
3. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, Donaghy P, Morris C, Taylor JP, Thomas A, Attems J, McKeith I. *Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. Mol Neurodegener. 2019 Jan 21;14(1):5*
4. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. *Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord. 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602*
5. Rascovsky K. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia, Brain. 2011 Sep; 134(9): 2456-2477.*
6. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. *Clinical review. Frontotemporal dementia. BMJ 2013; 347:f4827.*



4. BÖLÜM

VASKÜLER DEMANS

Prof.Dr. Figen GÜNEY

Vasküler demans beyinde birkaç farklı vasküler mekanizma ile ortaya çıkan heterojen bir hastalık olup, prevalansı %4,5-39 arasında değişen, tüm dünyada Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen demans nedenidir. Epidemiyolojideki bu farklılığın nedeni vasküler demans teşhisindeki zorluğa, metodolojik ve coğrafi farklılıklara bağlanmaktadır. Patolojik çalışmalardaki prevalans oranı ise %0,03 den %85,2'ye değişirken ortalama %11 olarak rapor edilmiştir.

4.1. Tanı

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

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

Vasküler Nörokognitif Bozukluk için 2013 yılında güncellenen DSM-V kriterlerine göre 4 majör diagnostik kriter tanımlanmış, muhtemel ve olası vasküler kognitif bozukluk için de 3 kriter daha eklenmiştir (Tablo 4.1).



4. BÖLÜM - VASKÜLER DEMANS

Tablo 4.1. DSM-V'e* Göre "Vasküler Nörokognitif Bozukluk" Diagnostik Kriterleri

| |
|--|
| A. Bu kriterler ağır ve hafif nörokognitif bozukluğu karşılar |
| B. Vasküler etyolojiyi düşündüren klinik bulgular aşağıdadır: <ul style="list-style-type: none">▶ Kognitif defisitini başlangıcı bir veya daha fazla serebrovasküler olaya zamansal olarak bağlıdır.▶ Frontal yürütücü işlevlerde ve işleme hızını içeren karmaşık dikkatte azalma belirgindir. |
| C. Nörokognitif defisitten sorumlu olduğu düşünülen serebrovasküler hastalığın öykü, fiziksel muayene, ve/veya görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi |
| D. Semptomların bir başka beyin hastalığı ya da sistemik bozuklukla daha iyi açıklanamaması |
| Muhtemel Vasküler Nörokognitif Bozukluk: Aşağıdaki kriterlerden birini karşılırsa "Muhtemel Vasküler Nörokognitif Bozukluk", karşılamazsa "Olası Vasküler Nörokognitif Bozukluk" tanısı konur. <ul style="list-style-type: none">▶ Klinik kriter serebrovasküler hastalığa bağlı parankim hasarının nörogörüntüleme ile desteklenmesi,▶ Nörokognitif sendrom; serebrovasküler olay ya da olaylara bağlıdır,▶ Serebrovasküler patolojinin klinik ve genetik kanıtının olması. |
| Olası Vasküler Nörokognitif Bozukluk: <ul style="list-style-type: none">▶ Klinik kriteri karşılıyor ancak bir ya da daha fazla serebrovasküler olay nörogörüntüleme ile desteklenmiyor ya da zamansal ilişkisi yoksa düşünülür. |

*Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı (DSM-V)

Lezyonun yerine bağlı olarak gelişen fokal nörolojik belirti ve bulguların yanısıra demans gelişimi karakteristiklidir. Vasküler demans genellikle akut olarak gelişir. İşlevsellikte hızlı değişiklikler oluşabilir. Klinik gidiş son derece değişkendir. Hasara uğrayan beyin bölgesine bağlı olarak bazı kognitif işlevler erken dönemde etkilenirken diğerleri hiçbir şekilde etkilenmeyebilir. Bu nedenle klinik tablo adeta "yamalı" (basamaklı) bir bozukluk örüntüsü verebilir. Bozukluk erkeklerde kadınlara göre ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda belirgin şekilde daha sıktır.

DSM-V'e göre vasküler nörokognitif etkilenen anatomik bölgeye göre karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve hafıza, konuşma, perseptüel-motor, duygu durum ve sosyal kognisyon alanlarında bozulma olur. Prefrontal kortikal, striatum (nü. kaudatus ve putamen), limbik sistem hasarında dikkatin sürdürülmesi, dikkatin bölünmesi, özel dikkat ve işlem hızını içeren karmaşık dikkat bozulur. Ağır nörovasküler kognitif bozuklukta yeni bilgi hafızada tutulamaz, aritmetik hesaplama yapılamazken hafif nörovasküler kognitif bozuklukta rutin işlevleri yerine getirirken hasta hata yapar ve daha uzun sürede yerine getirir. Dorsofrontal kortikal, prefrontal kortikal, parietal kortikal, singulat girus hasarında planlama, karar verme, çalışma belleği gibi yürütücü işlevler bozulur. Hippokampus, talamus, frontal kortikal, temporal ve parietal kortikal hasar olduğu zaman öğrenme ve hafıza başta olmak üzere anlık bellek, yakın bellek ve uzak bellek bozulur. Frontal lob (Broca), temporal lob (Wernicke), talamus, ar-



4. BÖLÜM - VASKÜLER DEMANS

kuat fasikülüs etkilendiği zaman dil işlevlerinde belirgin bozulma olur. Etkilenen alana göre motor afazi, sensoriyel afazi gelişir, gramer ve sentaks bozulur. Subkortikal, sentrum semiovale, parietotemporal kortikal bölge hasarlanırsa vizuel persepsiyon, vizuel konstrüksiyon bozulur. El göz koordinasyonu yapılamaz, apraksi ve agnozi gelişir. Orbitofrontal, prefrontal kortikal hasar gelişince insan yüzlerindeki emosyonların tanınması bozulur. Sosyal kognisyon alanında bozulma olur.

2017 yılında yayınlanan "The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study" (VICCCS)'ye göre Vasküler Demans (VaD) 4 alt tipe ayrılır (Şekil 4.1).

1. İnme-Sonrası Demans (İSD)
2. Karma Demans (KD)
3. Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SİVaD)
4. Multi-İnfarkt Demans (MİD)

İnme Sonrası Demans (İSD):

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

Karma Demans:

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

Subkortikal İskemik Vasküler Demans (SİVaD):

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

Multi-İnfarkt Demans (MİD):

Multipl büyük kortikal infarktları olan bir hastada demansın gelişmesiyle tanınır.

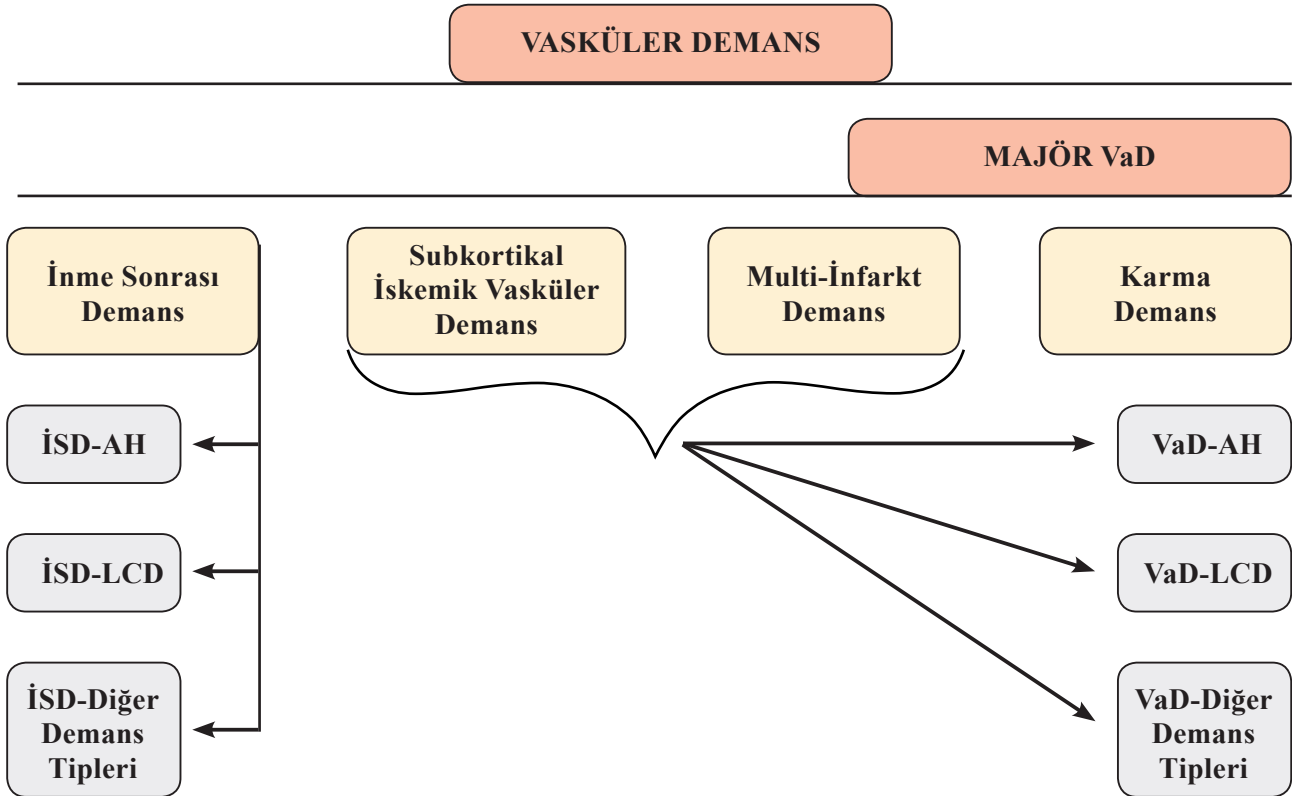
Bu konsensusta vasküler demansın herediter ve sporadik nedenlerinin muhtemel mekanizmaları ya vasküler demansın alt tiplerinin sınıflandırılması yapılırken katılımcıların %67'sinin de aynı görüşte olması



4. BÖLÜM - VASKÜLER DEMANS

eşik değer olarak belirlenmiştir. Bu nedenle stratejik infarkt demansı, hemorajik demans, hipoperfüzyon demansı, spesifik arteriopatlere bağlı demans, vasküler hafif kognitif bozukluk ve karma alzheimer hastalığı ve vasküler demans terimleri %67'nin altında kabul gördüğü için sınıflandırmada ayrı başlıklar halinde ele alınmamıştır. Spesifik arteriopatlere genetik, herediter ve gelişimsel anomaliler olarak iki ayrı çerçevede değerlendirilmesi gerektiğinde görüş birliği mevcuttur. Bunlar Fabry hastalığı, orak hücreli anemi, subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile serebral otozomal dominant arteriopati (CADASIL), subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile serebral otozomal resesif arteriopati (CARASIL), kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, inflamatuvar, immunolojik vaskülitte bağlı küçük damar hastalığı, Moyamoya hastalığı, aterosklerozisidir.

Yukarıdaki konsensüs çalışmasına göre vasküler demansın herediter ve sporadik nedenlerinin muhtemel mekanizması olarak %93 katılımcı görüşüyle serebral amiloid anjiopati, beyaz cevher hiperintensiteleri, nörodejeneratif hastalıklara eşlik eden vasküler demans öne çıkmaktadır. Bu çalışmadaki oranlara göre %89 mikrohemorajiler, mikroinfarktlar, %82 lokal ve sistemik inflamatuvar sendromlara sekonder gelişen vaskülitler, %70 subdural ya da subaraknoid hemorajiler, %63 venöz trombozlar, infarktlar, %53 infeksiyöz vaskülitler, %42 hipokampal skleroz, %33 anjiomatöz lezyonlar, lokal çalma fenomeni ile vasküler tümörler, %9 ile kronik migren de vasküler demansın nedenleri arasında yer almaktadır.



Şekil 4.1. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study'ye Göre "Vasküler Demans" Alt Tipleri



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

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

4.2. Vasküler Demans Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörleri:

- ▶ Hipertansiyon
- ▶ Diyabetes mellitus
- ▶ Hiperkolesterolemi
- ▶ Atrial fibrilasyon
- ▶ Sigara
- ▶ Obezite
- ▶ İnme öyküsü: İnme öyküsü demans riskini iki kat artırır.

Demografik risk faktörleri:

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



4.3. Vasküler Demansın Tedavi İlkeleri ve Yönetimi

Hipertansiyon, diyabet, atrial fibrilasyon, hiperkolesterolemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisi ve sigaradan uzak durmak, egzersiz yapılması, sağlıklı beslenme gibi alışkanlıklar edinilerek vasküler demanstan primer korunma, sekonder tedaviden daha önemlidir. Son meta-analiz ve gözlemsel çalışmalarda vasküler risk faktörlerinin düzeltilmesiyle gelişmiş ülkelerde demans insidansında belirgin düşme gözlemlendiği rapor edilmiştir. Otopsi çalışmalarında demanslı hastaların %70'inde vasküler patoloji bulunduğu belirtilerek vasküler risk faktörlerinin düzeltilmesinin önemine dikkat çekilmiştir.

Vasküler demans gelişen hastalarda tedavide asetilkolinesterazlar inhibitörlerinden antiplateletlere ve mikroRNA temelli terapötik ajanlara kadar geniş bir yelpazede bir çok ilaç kullanılmakla birlikte bu ilaçların birçoğu ile ilgili halen araştırma çalışmaları devam etmektedir. Aspirin ve diğer antiplatelet ajanlar sekonder inme önlenmesinde etkili iken VaD tedavisi ve önlenmesinde etkili bulunmamıştır. Ancak sekonder inmeyi önlemede etkili olduğu için halen vasküler demansı olan hastalarda da klinik pratikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Kolinerjik disfonksiyon Alzheimer hastalığında olduğu gibi vasküler demansta da dökümente edilmiştir. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan donepezil, galantamin ve rivastigmin vasküler demans tedavisinde de kullanılmaktadır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile yapılan 6 meta analiz çalışmasında her bir ilaç için ADAS-COG skalasında belirgin düzelme olduğu ancak bu düzelmenin süreklilik arz etmediği belirtilmiştir. Vasküler demans tedavisinde bu asetilkolinesteraz inhibitörlerinden birinin diğerinden üstün olmadığı veya bir ajandan diğerine geçmenin de herhangi bir fayda sağlamadığı rapor edilmiştir. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)'ya göre asetilkolinesteraz inhibitörlerinin vasküler demans tedavisinde kognisy işlevlere faydalı olduğu belirtilmiştir. N-Metil-D-aspartat reseptör antagonisti memantin eksitotoksiteyi inhibe ederek nörolojik hasardan koruyucu etkiye sahip olup orta ve ileri evre Alzheimer Hastalığı tedavisinde kullanılır. Vasküler demans tedavisinde memantin ile yapılan çalışmalarda kognitif skalalarda düzelme görülürken günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ya da klinik global düzelme görülmemiştir. Homosistein yüksekliği vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olup demans gelişmesinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Homosistein yüksekliği vazodilatatör olan nitrik oksit sentezini potent nitrik oksit sentaz inhibitörü olan "asymmetric dimethylarginine (ADMA)" akümülyasyonunu indükleyerek bozar. Ayrıca nöronal hücrelerde amiloid β 42 birikimine neden olarak kognitif fonksiyonun bozulmasına neden olur. Randomize kontrollü bir çalışmada folat, vitamin B12, B6 ve B2 desteği ile homosistein düşürülmüş ancak bir yıl sonraki takipte hastaların bilişsel fonksiyonlarında düzelme görülmemiştir. Bu nedenle vasküler demans tedavisine homosisteinin düşürülmesi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

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



Bölüm Kaynakları

1. Grinberg LT, Heinsen H. Toward a pathological definition of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2010; 299: 136-138.
2. American Psychiatric Association. Major or mild vascular neurocognitive disorder. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatry publishing; 2013; 621-624.
3. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, C.C, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer Dementia* 2017 (13): 624-633.
4. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782-792.
5. Gorelic PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart association/American Stroke association. *Stroke* 2011; 42: 2672-2713.
6. Farooq M, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for vascular cognitive impairment. *CNS Drugs* 2017; 31: 759-776.
7. Toyama K, Spin JM, Mogi M, Tsao PS. Therapeutic perspective on vascular cognitive impairment. *Pharmacological Research* 2019; 146: 104266.



5. BÖLÜM

DİĞER DEMANSLAR

Prof. Dr. Barış TOPÇULAR

Yukarıda anılan demanslar dışında yer alan demanslar diğer demanslar başlığı altında incelenecektir.

5.1. Huntington Hastalığı

Huntington Hastalığı (HH) koreiform hareketler, demans ve psikiyatrik semptomlar ile karakterize nöro-dejeneratif bir hastalıktır. Huntington hastalığı otozomal kalıtım gösteren bir hastalıktır ve 4. kromozom üzerinde bulunan Huntingtin (HTT) geninde CAG (sitozin-adenin-guanin) tekrar artışı sonucu gelişir. Prevelansı 100000'de 5,7'dir.

5.1.1. Klinik Değerlendirme

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

5.1.2. Tanı

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

5.1.3. Tedavi

Huntington Hastalığının günümüzde kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomatik tedavi ve destek tedavisi olarak ikiye ayrılabilir. Semptomatik tedavide hastalarda en sık tedavi gerektiren semptomlar, kore ve diğer hareket bozuklukları, psikoz, depresyon ve diğer psikiyatrik semptomlar ve demanstır. Kore tedavisinde birinci basamak tedavi olarak tetrabanezin kullanılabilir. 12,5mg/gün dozunda başlanıp haftalık 12,5mg artışlarla 50mg/gün dozuna çıkılabilir. Daha yüksek dozlara çıkmadan önce sitokrom



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

P45 (CYP2D6) genotiplendirmesi gereklidir. Alternatif olarak risperidon, olanzapin gibi antipsikotikler kullanılabilir ancak parkinsonzmi kötüleştirebileceği akılda bulundurulmalıdır. Seçilmiş vakalardaki parkinsonizm için levodopa preparatları ya da dopamin agonistleri denenebilir ancak genellikle etkileri sınırlı olacaktır. Psikotik semptomların tedavisinde ilk tercih ketiapin ya da klozapindir. Depresyon tedavisinde SSRI tipi antidepresanlardan faydalanılabilir. Demansiyel semptomların tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin ve memantinin etkisi gösterilememiştir.

Destek tedavisi olarak multidisipliner bir yaklaşım önerilir. Destek tedavisi planlanırken hastaların fiziksel, kognitif ve psikolojik ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde uygun yöntemler ile beslenmenin desteklenmesi önemlidir.

5.1.4. Yönetimi

Tanıdan itibaren hastalığın semptomları ve seyri ile ilgili hasta ve yakınları uygun şekilde bilgilendirilmelidir. Tedavinin hastanın semptom ve ihtiyaçlarına göre düzenlenmesi ve medikal tedavi kadar destek tedavisinin sunulması son derece önemlidir.

5.2. Otoimmün Ensefalitler

Otoimmün ensefalitler (OİE) geniş bir klinik tablo spektrumuna sahiptir. Hastalık nöronal yüzey antijenleri veya sinaptik proteinlere karşı antikolar nedeniyle gelişir. Otoimmün ensefalitler genellikle subakut yerleşimlidir ve ağır bir klinik tabloya neden olurlar. Aşağıda en sık görülen otoimmün ensefalit nedenlerinin bazılarında bahsedilecektir.

5.2.1. Klinik Değerlendirme

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

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

Anti-Caspr2 ensefaliti: En sık prezentasyon şekli limbik ensefalittir ancak Morvan sendromu (nöromiyotoni, bellek bozukluğu, konfüzyon, uyku bozuklukları, otonom disfonksiyon) veya izole nöromiyotoni ile prezente olabilir. Altmışbeş yaş üstü erkeklerde daha sık görülür. Kognitif bozukluk ile beraber se-



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

rebellar semptomlar, otonom disfonksiyon, nöropatik ağrı görülebilir. Anti-Caspr2 ensefalitinin kanser ile birlikteliği nispeten nadirdir.

Anti-AMPA ensefaliti: Elli-altmış yaş arası kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla limbik ensefalit kliniği ile prezente olur. Nöbetler eşlik edebilir.

5.2.2. Tanı

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

Otoimmün ensefalit kesin tanısı için aşağıdakiler kriterlerden dördü de gereklidir:

- ▶ Subakut başlangıçlı limbik sistem tutulumuna işaret edern çalışma belleği bozukluğu, nöbetler veya psikiyatrik semptomlar,
- ▶ T2/FLAIR kesitlerinde medial temporal loblarda bilateral hiperintensite,
- ▶ Aşağıdakilerden en az biri:
 - Beyin omurilik sıvısında pleositoz (>5 hücre/mm³),
 - EEG incelemesinde temporal loblarda epileptik aktivite ya da yavaş dalga aktivitesi,
- ▶ Diğer olası nedenlerin dışlanması.

5.2.3. Tedavi

Altta yatan olası infeksiyöz etyoloji ekarte edilince tedavi derhal başlanmalıdır. Antikor tayinini beklemek tedavide gecikmeye neden olabilir. Steroidler, intravenöz immünoglobulin ya da plazmaferez hastaların çoğunda belirgin iyileşme sağlar. Bunlara yanıt alınamayan durumlarda siklofosamid veya rituksimab denenebilir. Nöbetler uygun antiepileptik tedavi ile kontrol altında alınmalıdır.

5.2.4. Yönetimi

Hastaların yaklaşık üçte birinde relapslar görülebilir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar takibi önemlidir. Relaps gelişen hastalarda prognoz daha kötüdür ve uzun dönem immunsupresif tedavi gerekebilir. Nöbetler ve diğer sekel semptomlar için uygun semptomatik tedavi düzenlenmelidir.



5.3. Hashimoto Ensefalopatisi

Hashimoto Ensefalopatisi (HE) Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu düşünülen nadir bir oto-immun ensefalopati tablosudur. Genellikle subakut gelişen konfüzyon, nöbetler, bilinç değişikliği ve miyokloni ile karakterizedir. Hastalık için en yaygın kullanılan isim Hashimoto Ensefalopatisi olsa da muhtemelen Oto-immun tiroidit ile ilişkili steroide yanıtı ensefalopati (Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis - STREAT) daha doğru bir adlandırmadır. Hastalığın mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber çalışmalar hipotiroidizm ve/veya hipertiroidizmden bağımsız olduğunu göstermektedir. Temel etyolojinin otoimmün inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. İlk semptomlar sıklıkla kırklı yaşlarda görülür ve kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksektir.

5.3.1. Klinik Değerlendirme

Hashimoto ensefalopatisi iki farklı klinik tablo ile prezente olabilir. Daha sık olarak yavaş ilerleyen kognitif bozukluk, konfüzyon, halusinasyon ve uyanıklık kusurunun olduğu bir tablo ile karşılaşılır. Hashimoto ensefalopatisi bazen de inme benzeri akut-subakut fokal nörolojik defisitler ve bunlara eşlik eden kognitif semptomlar ve uyanıklık kusuru ile görülebilir.

5.3.2. Tanı

Hashimoto ensefalopatisi tanısında serumda antitiroid peroksidaz antikorlarının ve/veya antitiroglobulin antikorlarının pozitifliği temel laboratuvar bulgusudur. Tanı sırasında tiroid seviyeleri hipotiroid, hipertiroid ya da ötiroid olabilir. Beyin omurilik sıvısı analizlerinde protein yüksekliği en sık bulgudur. Glukoz seviyesi normaldir. Lenfosit ağırlıklı pleositoz görülebilir. Oligoklonal bandlar pozitif olabilir.

EEG incelemesinde sıklıkla yaygın organizasyon bozukluğu görülür. Nadiren fokal diken ya da keskinler görülebilir. Kranyal MR incelemeleri genellikle normaldir ancak atrofi ya da non spesifik T2 hiperintensiteleri görülebilir.

5.3.3. Tedavi

Hashimoto ensefalopatisi tedavisinde birinci basamak tedavi steroidlerdir. Ayrıca eğer eşlik eden tiroid hormon seviyesi düzensizliği var ise düzeltilmelidir. Çeşitli çalışmalarda oral ve IV pulse steroid tedavileri kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir ancak bu iki protokolü karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Hastaların büyük çoğunluğu steroid tedavisi ile düzelir ancak yanıt alınamayan durumlarda azatiyoprin, siklofosamid, intravenöz immunoglobulin ya da plazmaferez düşünülebilir.



5.3.4. Yönetimi

Hashimoto ensefalopatisi genellikle iyi prognozludur ve tedavi ile semptomlar tamamen ya da tamama yakın düzelme gösterir ancak tedavinin geç başladığı durumlarda özellikle kognitif sekeller görülebilir. Hastaların bazılarında HE relaps yapabilir ve bu grup olgularda uzun dönem immun supresif tedavi gerekli olabilir.

5.4. Creutzfeld-Jakob Hastalığı

Creutzfeld-Jakob Hastalığı (CJH) ailevi, sporadik ve edinsel olarak sınıflanır. Hastalık hızlı seyirli ve fataldir. Hastaların büyük çoğunluğunu sporadik vakalar oluşturur. İnfeksiyöz ajan prion proteinin (PrPc) patolojik formudur (PrPSc). PrPSc posttranslasyonel modifikasyon ile PrPc'yi patojen forma çevirir ve nörodejenerasyona neden olur.

5.4.1. Klinik Değerlendirme

Creutzfeld-Jakob hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve hızlı ilerleyen demans şeklinde kendini gösterir. Başlangıç yaşı genellikle 60'lı yaşlardır. En sık görülen başlangıç belirtileri kognitif bozulma, ataksi ve miyoklonustur. Kognitif bozulma bellek kaybı, afazi, yürütücü işlev bozukluğu ve/veya apraksi şeklinde olabilir. Serebellar semptomlar, davranış değişiklikleri, motor semptomlar yine hastalık seyrinde eşlik edebilir. Hastalığın son döneminde hemen hemen tüm hastalar akinetik mutizm tablosundadır. Ortalama yaşam süresi 1 yıl civarındadır.

5.4.2. Tanı

Creutzfeld-Jakob hastalığı tanısında bir çok yardımcı tanı yönteminden yararlanılır. Hastalığın özellikle erken dönemlerinde tanı güç olabilir. EEG incelemesi sıklıkla başvurulan yöntemlerden biridir. EEG'de periyodik keskin-dalga komplekslerinin görünmesi oldukça özgün bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür ve hastalığın ileri dönemlerine kadar görülemeyebilir. Beyin-omurilik sıvısı belirteçlerinden en yaygın kullanıma sahip olanı protein 14-3-3'tür. Bu belirteç %92 özgünlüğe ve %80 duyarlılığa sahiptir. Ancak bu proteinin hızlı nöral yıkım ile giden frontotemporal demans, kafa travması, serebrovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta da yüksek olabildiği akılda bulundurulmalıdır. Yakın zamanda kullanıma girmeye başlamış olan real-time quaking-induced conversion assay (RT-QuIC) amplifikasyon yöntemi ile PrPSc saptanmasına dayanmaktadır ve çalışmalar diğer biyolojik belirteçlere göre daha yüksek duyarlılığı ve özgünlüğü olduğuna işaret etmektedir.

Kranyal MR bulguları CJH tanısında önemli rol oynar. Özellikle diffüzyon ağırlıklı kesitlerde kortekste ve bazal gangliada diffüzyon kısıtlılığı en sık görüntüleme bulgusudur. Lezyonlar proton ve T2 kesitlerinde de görülebilse de diffüzyon ağırlıklı kesitler en yüksek duyarlılığa sahiptir. Diffüzyon ağırlıklı



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

MR özellikle hastalığın erken dönemindeki en duyarlı yöntemdir ve miyokloni gibi tipik bulgulardan ve EEG değişikliklerinden önce ortaya çıkar.

5.4.3. Tedavi

Creutzfeld-Jakob hastalığı için kesin bir tedavi yoktur ve hastalık fatal seyirlidir. Tedavi semptomatik ve desteğe yöneliktir. Miyokloni tedavisinde benzodiazepinler ve diğer bazı antiepileptikler etkilidir. Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin ve NMDA reseptör antagonistlerinin etkisi yoktur.

5.4.4. Yönetim

Creutzfeld-Jakob hastalığı fatal seyreden bir prion hastalığıdır ve kesin tedavisi yoktur. Hastalığı erken tanısı, hastanın ve yakınlarının bilgilendirilmesi önemlidir. Hastalığın erken dönemlerindeki davranışsal semptomlara uygun farmakolojik yöntemler ile müdahale edilebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde beslenme güçlüğü ve solunum yetersizliği için PEG ve noninzavif/invazif solunum desteği sağlanması gerekir.

5.5. HIV ilişkili Kognitif Bozukluklar:

HIV hastalarında bellek, konsantrasyon, dikkat ve motor becerilerde değişiklikler sık görülür. Bu semptomlar HIV hastalarında birçok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabileceğinden doğru tanı önemlidir. HIV hastalarında ortaya çıkan, başka nedene atfedilemeyen kognitif bozukluklar HIV İlişkili Kognitif Bozukluk (HİKB) olarak tanımlanır.

5.5.1. Klinik Değerlendirme

HIV ilişkili kognitif bozukluk nöropsikolojik testlerdeki değişiklikler ve fonksiyonellikteki bozulmalar göz önünde bulundurularak üçe ayrılır:

- ▶ Asemptomatik nörokognitif bozukluk (ANB): Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk yok.
- ▶ Hafif Nörokognitif Bozukluk (HNB): Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk hafif düzeyde.
- ▶ HIV İlişkili Demans (HİD): Nöropsikolojik testlerde en az iki alanda bozulma, fonksiyonel bozukluk günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde.

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

HIV ilişkili demans klasik tablosu subkorikal ve derin gri maddenin etkilenmesini yansıtır şekilde su-



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

bkorikal disfonksiyon, dikkat ve dikkati sürdürmede bozulma, depresif bulgular ve psikomotor hızda azalma ile karakterizedir. Bellek bozukluğu ve yürütücü işlev bozukluğu genellikle tabloya eşlik eder. Apati, irritabilite, huzursuzluk sık görülen davranışsal değişikliklerdir.

5.5.2. Tanı

HIV ilişkili kognitif bozukluk tanısı HIV pozitif bir hastada nörokognitif semptomlar gelişmesi ile konulur. Tanı için diğer olası nedenlerin dışlanması gerekir. HIV ilişkili kognitif bozukluk tanısı için yapılan bir nörokognitif değerlendirmede dil işlevleri, dikkat ve çalışma belleği, yürütücü işlevler ve soyut düşünme, bellek, bilgi işleme hızı mutlaka incelenmelidir. HIV ilişkili kognitif bozukluk değerlendirmesi sırasında HIV enfeksiyonunun evresini bilmek için CD4 hücre sayısı ve plazma viral yükü gibi incelemeler de önemlidir. Beyin MR incelemesi HIV ilişkili kognitif bozukluk şüphesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Kranyal MR incelemesinde HIV ilişkili kognitif bozukluk olgularında sıklıkla diffuz serebral atrofi ve subkortikal ak madde değişiklikleri görülür ancak bu bulgular hastalık için spesifik değildir.

5.5.3. Tedavi

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

5.5.4. Yönetimi

Kognitif yakınmalar gelişen HIV pozitif hastada mutlaka altta yatan ya da eşlik eden olası nedenler için ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Eğer hasta halihazırda ART altında değil ise tedavi başlanmalı, eğer tedavi altında ise başka bir tedavi rejimine geçmek düşünülmelidir.

5.6. Nörosifiliz

Nörosifiliz merkezi sinir sisteminin Treponema pallidum enfeksiyonudur. Sifilizin erken döneminde serebrospinal sıvı, meninksler ve vasküler yapılar etkilenir. Geç dönemde ise beyin ve omurilik etkilenir.

5.6.1. Klinik Değerlendirme

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce nörosifiliz primer sifiliz enfeksiyonu olanların %25 kadarında gelişirdi. Günümüzde ise daha sıklıkla HIV pozitif hastalarda gelişmektedir. HIV pozitif has-



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

talarda risk CD4+ T hücre sayısı ile ters orantılıdır. Erken dönem nörosifiliz asemptomatik nörosifiliz, semptomatik menenjit ya da meningovasküler sifiliz olarak karşımıza çıkabilir. Geç dönem nörosifiliz ise genel paralizi ya da tabes dorsalis şeklinde görülür.

5.6.2. Tanı

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

5.6.3. Tedavi

Önerilen standart tedaviler

- ▶ Kristalize penisilin G: 24 milyon ünite/gün, IV, 10-14 gün ya da
- ▶ Prokain penisilin G: 2.4 milyon ünite, intramüsküler, beraberinde probenesid 500 mg 4x1/gün, oral, 10-14 gün.
- ▶ Penisilin allerjisi olan hastalarda seftriakson 2g/gün intravenöz/intramüsküler tercih edilebilir⁴³

5.6.4. Yönetim

Takipte klinik bulguların gerilemesi ve serebrospinal sıvı laboratuvar bulgularının düzelmesi temel parametrelerdir. Beyin omurluk sıvısı incelemesi tedavi bittikten 3-6 ay sonra tekrarlanmalı ve BOS bulguları tamamen düzeline kadar 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Serum RPR titresinin normale dönmesi de başarılı tedavi bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

5.7. Wernicke-Korsakoff

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



5.7.1. Klinik Değerlendirme

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

5.7.2. Tanı

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

5.7.3. Tedavi

Wernicke-Korsakoff Sendromu'ndan şüphelenildiği anda tedaviye başlanmalıdır. Önerilen tedavi şeması tiamin 500mg IV (30dk infüzyon), ardından 2 gün boyunca günde 3 sefer daha sonra 5 gün süreyle diğer B vitaminleri ile beraber günde bir sefer uygulama şeklindedir.

5.7.4. Yönetimi

Tedavi altında en erken dönemde göz bulguları geriler (genellikle günler içinde), bunu denge bozukluğunda iyileşme izler (haftalar içinde). Eğer tedaviye başladıktan sonra günler içinde okulomotor bulgularında düzelme olmuyorsa tedavi gözden geçirilmelidir. Okulomotor semptomlar sıklıkla tedaviye iyi yanıt verirken, denge bozukluklarının tedavi yanıtı daha düşüktür. Tedaviye rağmen denge bozukluğu ve amnestik sendrom kalıcı olabilir.

5.8. İdiopatik Normal Basıncılı Hidrosefali

İdiopatik Normal Basıncılı Hidrosefali (İNBH) erişkinlerde en sık görülen hidrosefali tipidir. Hastalarda yürüme bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinansa eşlik eden ventriküllerde genişleme ile karakterize bir sendrom görülür. Hastalık başlangıç yaşı sıklıkla 70 yaş civarındır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür.



5.8.1. Klinik Değerlendirme

İdiopatik normal basınçlı hidrosefali yürüme bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinans ile karakterizedir. Her ne kadar hastalık klinik triadında kognitif bozukluk ve üriner inkontinans da bulunsa da yürüme bozukluğu da hastalıktan şüphelenilmesi için yeterlidir. Bu nedenle ileri yaşlarda ortaya çıkan yürüme bozukluğunda mutlaka iNBH'den şüphelenilmelidir. Tanıdaki önemi nedeniyle tüm semptomlar ile ilgili ayrıntılı öykü alınması önemlidir. Kognitif bozukluk varlığında hasta yakınlarından da bilgi alınmalıdır. Hidrosefaliye neden olabilecek intrakranyal hemoraji, travma ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları mutlaka sorgulanmalıdır.

Kranyal görüntüleme ventrikulomegali saptanması üzerine yönlendirilen asemptomatik hastalarda tanı kriterlerini doldurmadıkları (klinik triadın en az ikisi zorunlu) için ileri inceleme gerekli değildir. Ancak böyle hastalar gelişmekte olan ya da ileride gelişebilecek iNBH açısından yıllık takibe alınmalıdır.

Nörolojik muayene denge, yürüme ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmaya ait bulgular haricinde normaldir. İdiopatik normal basınçlı hidrosefali bulguları simetriktir ve asimetric etkilenme diğer hastalıkları akla getirmelidir. İdiopatik normal basınçlı hidrosefali seyrinde görülen yürüme bozukluğu adımlarda küçülme ve genişleme, magnetik adımlar ile karakterizedir. Hareketi başlatmada güçlük görülebilir. İdiopatik normal basınçlı hidrosefali seyrinde görülen kognitif bozukluk yürütücü işlevlerde bozulma ve frontal tipte bellek bozukluğu ile karakterize subkortikal demans tipi bir tablodur. İdrar tutma güçlüğü ve idrar sıklığında artış iNBH seyrinde en sık görülen üriner semptomlarıdır. Hastanın idrarını kaçırdığını fark edememesi iNBH için atipiktir.

Görüntüleme: iNBH şüphesi ile incelenen hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi(BT) ya da beyin magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılması gereklidir, eğer mümkün ise MRG tercih edilmelidir. İdiopatik normal basınçlı hidrosefali hastalarında üçüncü ve lateral ventriküller genişlemiş görünür, BOS akımında obstrüksiyon saptanmaz. Görüntüleme en sık kullanılan tarama testi Evans indeksidir. Evans indeksi frontal hornlar arası en geniş mesafenin aynı aksiyel kesitteki beynin en geniş çapına oranıdır. Bu oranın 0,3'ün üzerinde olması iNBH'ye işaret eder.

5.8.2. Tanı

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



5. BÖLÜM - DİĞER DEMANSLAR

Olası iNBH: Aşağıdaki 5 özelliğin tamamını karşılar

- ▶ Yakınmalar 60 yaşından sonra başlamıştır,
- ▶ Klinik triadın en az ikisi: yürüme bozukluğu, kognitif bozukluk ve üriner inkontinans,
- ▶ Ventriküler dilatasyon (Evans indeksi >0,3),
- ▶ Klinik semptomlar başka hastalıklar ile açıklanamaz,
- ▶ Ventriküler dilatasyona neden olabilecek hastalık öyküsü (subaraknoid kanama, menenjit, kafa travması, konjenital hidrosefali, akuadukt stenozu gibi) yok.

Muhtemel iNBH: Aşağıdaki 3 kriterin hepsini karşılar

- ▶ Olası iNBH kriterlerini karşılar,
- ▶ BOS basıncı 200 H₂O veya altında ve BOS biyokimyası ve hücre sayımı normal,
- ▶ Aşağıdaki 3 değerlendirme yönteminden biri,
 - Yürüme bozukluğu varlığında yüksek konveksite düzeyinde sulkuslarda ve subaraknoid mesafelerde daralma,
 - Lomber ponksiyon ile BOS boşaltılması sonrasında semptomlarda iyileşme,
 - BOS drenajı sonrasında semptomlarda iyileşme.

Kesin iNBH

- ▶ Şant operasyonu sonrasında semptomlarda iyileşme.

5.8.3. Tedavi

İdiopatik normal basınçlı hidrosefali hastalarında önerilen tedavi yöntemi ventrikuloperitoneal şant operasyonudur. Asetazolamid ya da diğer moleküllerin iNBH tedavisinde kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Operasyon öncesinde şant işlemine yanıt için prediktif testler genel olarak önerilmektedir. Lomber ponksiyon ile BOS boşaltılması çoğu merkezde uygulanabilen basit bir prediktif testtir. Genellikle en az 50cc BOS boşaltılması, işlemin hemen öncesinde 2 ila 4 saat sonrasında önerilmektedir. Testin pozitif olmasının şant işleminin başarılı olacağına işaret ettiğini ancak sonucun negatif olmasına rağmen hastanın yine de şant işleminden fayda görebileceği akılda tutulmalıdır.

5.8.4. Yönetim

İdiopatik normal basınçlı hidrosefali hastalarının ileri yaşta olması ve bu yaş grubunda diğer demansiyel sendromların sıklığının yüksek olması nedeniyle klinisyen eşlik eden diğer demansiyel sendromlar açısından dikkatli olmalıdır. Şant operasyonu sonrasında hastanın düzenli nörolojik takibi önemlidir. Hastalar diğer demansiyel sendromlarda olduğu gibi düzenli aralıklar ile görülmeli ve yürüme, kognitif fonksiyonlar ve üriner inkontinans açısından değerlendirilmelidir. Klinik takibin yanı sıra radyolojik takip önemlidir ve klinisyen özellikle ilk 6-12 ay içinde aşırı drenaja işaret eden bulgular açısından



(subdural efüzyon ya da hematoma gibi) dikkatli olmalıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda şant tıkanıklığı geliştiğinden takipte iNBH ile ilişkili semptomlarda kötüleşmeye dikkat edilmelidir. Ancak bu yaş grubunda diğer nörolojik bozukluklara bağlı olarak da benzer klinik tabloların gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Bölüm Kaynakları

1. Abdel-Wahab BA, Abd El-Aziz SM. *Ginkgo biloba protects against intermittent hypoxia-induced memory deficits and hippocampal DNA damage in rats. Phytomedicine* 2012; 19(5): 444-450.
2. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. *Huntington disease. Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15005.
3. Chaudhuri A, Behan PO. *The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). Curr Med Chem* 2003; 10:1945.
4. Dalmau J, Graus F. *Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med* 2018; 378:840.
5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. *Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol* 2011; 10:63.
6. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al. *EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol* 2010; 17:1408.
7. Graff-Radford NR, Jones DT. *Normal Pressure Hydrocephalus. Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):165–186. doi:10.1212/CON.0000000000000689
8. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. *2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1581.
9. Mind Exchange Working Group. *Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. Clin Infect Dis* 2013; 56:1004.
10. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. *Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. Expert Rev Neurother* 2015; 15:1391.
11. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, et al. *Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. Lancet Neurol* 2012; 11:618.
12. Rosenblatt A. *Overview and principles of treatment. In: A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease, 3rd ed, Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt A, Wheelock V (Eds), Huntington's Disease Society of America, 2011. p.5.*