



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER VE VASKÜLER DEMANSDA LİPİD
PROFİLİ VE YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep BAYDEMİR

KAYSERİ 2012



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER VE VASKÜLER DEMANSDA LİPİD
PROFİLİ VE YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep BAYDEMİR

Danışman

Prof. Dr.Emel KÖSEOĞLU

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSU-10-3265 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ 2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALZHEIMER DEMANS	7
2.2. VASKÜLER KOGNİTİF BOZUKLUK.....	20
2.3. DİSLİPİDEMİ VE DEMANS PATOGENEZİNDE KOLESTEROL	28
2.4. VİTAMİNLER VE DEMANS	31
3. MATERYAL VE METOD.....	38
3.1. İSTATİSTİK	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	63
KABUL ONAY	76

KISALTMALAR

AD	:Alzheimer demans
Aβ	:Amiloid beta
APOE	:Apolipoprotein E
APP	:Amiloid prekürsör protein
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte bulunan serebral otozomal dominant arteriopati)
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition
FTD-ALS	: Frototemporal demans- Amyotrofik lateral skleroz
GAS-6	:Growth arrest spesific gene-6
GBÖ	: Global bozulma ölçeği
GDNF	:Glial cell-derived neurotrophic factor
HDL	: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HKB	: Hafif kognitif bozukluk
KDS	: Klinik demans skalası
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
MMDT	: Mini mental durum testi
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
PS	: Presenilin
PTH	: Parathormon
TG	: Triglycerid
TK	: Total Kolesterol
VaD	: Vasküler demans
VDR	: Vitamin D reseptör
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Demans için DSM-IV kriterleri.....	4
Tablo-2: Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması	6
Tablo-3: Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (DSM-IV).....	8
Tablo-4: Muhtemel Alzheimer hastalığı kriterleri (NINCDS-ADRDA).....	9
Tablo-5: Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri	10
Tablo-6: AH Nöropatolojisi	13
Tablo-7: Petersen kriterleri	14
Tablo-8: Alzheimer hastalığı klinik evreleri	18
Tablo-9: Vasküler Demansın DSM-IV Kriterleri	21
Tablo-10: Vasküler demans tanı kriterleri (NINDS-ARIEN)	23
Tablo-11: Hachinski İskemik Skoru (Orijinal versiyon ve bir modifikasyonu)	24
Tablo-12: Binswanger hastalığı tanı kriterleri	27
Tablo-13: Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımları.....	41
Tablo-14: Çalışmaya alınan grupların yaş ve VKİ dağılımı	42
Tablo-15: Demans gruplarındaki hastaların klinik demans derecelendirme skorlarına göre dağılımı	42
Tablo-16: Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitamin düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo-17: Çalışmaya alınan grupların serum lipid düzeyleri yönünden karşılaştırılması	44
Tablo-18: Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri arası ilişkilerin değerlendirilmesi.....	45
Tablo-19: Çalışmaya alınan grupların TK düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması	46

Tablo-20: Çalışmaya alınan grupların LDL düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması	47
Tablo-21: Çalışmaya alınan grupların HDL düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması	48

ALZHEİMER VE VASKÜLER DEMANSDA LİPİD PROFİLİ VE YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLER

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Alzheimer Demans (AD) ve Vasküler demans (VaD)'lı hastalarda serum lipid düzeyleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bir değişiklik olup olmadığını belirleyip bu parametrelerin demans ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya uluslararası kriterlere göre tanıları konulmuş 60 AD, 52 VaD hastası ile genel olarak yaşları ve cinsiyetleri uyumlu 61 kontrol vakası alındı. Serum elektrolitlerini içerir rutin biyokimya tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit, homosistein ile serum lipid profilleri ve yağda eriyen vitamin düzeyleri (A, D, E, K) çalışıldı. Bu tetkikler sonrasında AD ve VaD hastaları ile kontrol vaka gruplarının arasında lipidler ile yağda eriyen vitamin değerleri yönünden anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Lipidler ve yağda eriyen vitaminler arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel çalışmada parametrik verilerin karşılaştırmasında ANOVA ve t-testi; parametrik olmayan verilerin karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik veriler arası ilişkiler Pearson, parametrik olmayan veriler arası ilişkiler ise Spearman korelasyon testleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Serum D vitamini değerleri AD ve VaD hasta gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p= 0.001$). Diğer yağda eriyen vitamin değerleri arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. Grupların lipid profilleri incelendiğinde total kolesterol (TK) değerlerinin, her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p= 0.001$). Ayrıca kontrol grubunda, TK ile D vitamini arasında istatistiksel anlamlı bir negatif ilişki gözlemlendi ($p<0.005$). D vitamini için diğer hasta gruplarında ve diğer vitaminler ile lipidler arasında bir ilişki bulunmadı. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

Sonuç: Vitamin D düşüklüğü ile TK yüksekliği AD ve VaD hastalığı ile birliktelik göstermektedir. Her iki demans tipi arasında ise bu parametreler açısından farklılık görülmemektedir. Ayrıca sağlıklı kontrol vakalarında vitamin D ile TK arasında saptanan ters ilişki demans hastalarında gözlenmemiştir. Bütün bunlar vitamin D ve TK'nin demans ile ilişkisinin daha ayrıntılı incelenmesinin faydalı olacağını ortaya koyar.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer demans, vasküler demans, lipid profili, yağda eriyen vitaminler

LIPID PROFILE AND FAT SOLUBLE VITAMINS IN ALZHEIMER AND VASCULAR DEMENTIA

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine whether serum lipid levels and fat soluble vitamin levels of the patients who suffer from Alzheimer's Dementia (AD) and Vascular Dementia (VaD) is different from the healthy control group and to examine the relation of these parameters with dementia.

Materials and Methods: Sixty AD patients and 52 VaD patients who were diagnosed according to international criteria and 61 control cases whose ages and sexes were compatible in general were taken to the study. Routine biochemical tests including serum electrolytes, thyroid function tests, vitamin B12 and folic acid, homocysteine and serum lipid profiles and fat soluble vitamin levels (A, D, E, K) were studied. After these inspections, whether there was a meaningful difference between the AD and VaD patients and control case group in terms of lipids and fat soluble vitamin values was evaluated statistically. The relationship between lipids and fat soluble vitamins was examined. At the statistical study, ANOVA and T-test were used at the comparison of the parametric data and Kruskal Wallis variance analysis and Mann Whitney U Test were used at the comparison of nonparametric data. Relationship between the parametric data was evaluated by Pearson test and the relationship between nonparametric data was evaluated by Spearman correlation tests.

Results: Serum vitamin D values at the AD and VaD patient groups was found significantly lower than the control group ($p= 0.001$). No significant difference was determined between other fat soluble vitamin values. When the lipid profiles of the groups were analyzed, total cholesterol values were determined significantly higher at the two patient groups than the control group ($p= 0.001$). Moreover, a significantly negative relationship between total cholesterol and D vitamin was observed at the control group ($p<0.005$). No relationship at the other patient groups and other vitamins and lipids for D vitamin was found. No difference between the patient groups and

control groups in terms of high density lipoprotein, triglyceride and low density lipoprotein values was found.

Conclusion: Vitamin D deficiency and high total cholesterol shows association with AD and VaD diseases. There is no difference between these two dementia types in terms of these parameters. Moreover, the inverse relation determined between vitamin D and total cholesterol at healthy control cases is not observed at the dementia patients. All these suggest that a detailed analysis of the relation between vitamin D and total cholesterol and dementia will be useful.

Key Words: Alzheimer dementia, vascular dementia, lipid profile, fat soluble vitamins.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans sözcüğü latince kişinin aklının yitirilmesi anlamına gelir. Bellek başta olmak üzere kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede zihinsel ve sosyal yeteneklerin yıkılması şeklinde tanımlanabilir (1). Demansta; bilinç bozulmasından ziyade bilişsellikte bozulma olur. Yıkım ilerleyicidir. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)'nda demans, bilinçte bozulma olmaksızın bellek yıkımını da içeren birçok bilişsel bozukluğun bulunması şeklinde tanımlanır (2). Demansta etkilenen bilişsel işlevler genel zekâ, öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir. Kişilik de etkilenir. Dejeneratif demansta kognisyon ve işlevsellikte ilerleyici bir kayıp vardır. En sık görülen demans tipi AD'dır ve dünyada onbeş milyondan fazla insanı etkilemektedir (3). Alzheimer demansın yaşla beraber sıklığı artmaktadır ve beklenen yaşam süresi arttıkça AD'nın sıklığının da artacağı düşünülmektedir. Her beş yılda bir AD sıklığı iki katına çıkmaktadır. Tüm demans vakalarının % 50-70'ini AD oluşturmaktadır. Alzheimer demansında beyinde nörofibriler yumakların içinde hiperfosfarile tau ve senil plakların içinde amiloid β ($A\beta$) peptid olmak üzere bölgesel olarak biriken karakteristik anormal protein agregatları ile progresif beyin atrofisi bulunmaktadır.

Demans etiyolojileri arasında VaD ise, dünyanın pek çok bölgesinde sıklık açısından ikinci sıradadır (4). Vasküler kognitif bozukluk terimi, kognitif kayba katkıda bulunabilecek serebrovasküler hastalığı ve ilişkili olabilecek farklı patolojik anormallikleri yansıtmak için kullanılan bir tanımlama olarak önerilmiştir (5). VaD'li

hastaların bilişsel profilinin, AD'li hastalardan en belirgin farkı, bellek bozulmasının daha az olmasıdır. Alzheimer demansında demans sinsi ve yavaş bir şekilde başlar ve ilerler. Oysa vasküler demanslı hastanın öyküsünde tekrarlayan tıkayıcı vasküler olayların yol açtığı hemipleji, afazi gibi akut nörolojik epizodlar bulunabilir. Demans ani başlar ve dalgalanmalar gösterebilir. Yürütücü işlevlerde bozulma ön plandadır.

Kandaki yağ oranlarının (kolesterolü de içeren) normal olması vasküler hastalıklardan korunmada önemlidir. Kandaki lipid değerleri, vasküler olaylar, serebrovasküler hastalıklar ve dolayısıyla VaD için olduğu gibi AD için de önemli olabilir. Kanda TK ve LDL yüksekliği, HDL seviyesinin düşüklüğü demans için risk faktörü teşkil etmektedir (6).

Literatürde tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, serum lipid ve lipoproteinlerinin konsantrasyonları ve demans ilişkisinin varlığı hakkında yayınlar bulunmaktadır. Yüksek düzeydeki TG (6), TK (7,8) (yüksek düzeyi AD için risk faktörü olarak, düşük düzeyi ise AD'da bulgu olarak saptanmıştır), LDL-kolesterol ve düşük düzeydeki HDL kolesterol'ün (9) demansla ilgili olduğu bildirilmektedir. Bu değişikliklerin bazıları Apolipoprotein E (APOE4) alleli ile ilişkilendirilmiştir (10,11).

Demans hastalıklarında serbest radikal hasarına karşı savaşan antioksidan özellikli Vitamin A, C ve E vitaminlerinin plazma seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (12). Bu vitaminlerin suplementasyonunun kognitif fonksiyonlar yönünden etkisi bulunmaktadır.

Vitamin D'nin antioksidasyon, nöronal kalsiyum regülasyonu, immunmodülasyon, sinir iletimini artırma yanında detoksifikasyon mekanizmaları ile nöroprotektif olduğu ve vitamin D reseptörlerinin beyin kompleks planlama, işleme ve yeni hafızalar oluşturma ile ilgili bölgelerinde lokalize olduğu bildirilmektedir (13). Vitamin K'nin ise beyinde aktivite göstererek hücrelerin ve adhezyon moleküllerinin yapılanmasında ve apoptozdan korunmasında görev aldığı düşünülmektedir (14).

Bu çalışmada, Alzheimer Demans (AD) ve Vasküler demans (VaD)'lı hastalarda serum lipid düzeyleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bir değişiklik olup olmadığını belirleyip bu parametrelerin demans tipleri ile ilişkilerini incelemek amaçlanmıştır. Ayrıca lipidler ve yağda eriyen vitaminler arası ilişki de incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Demans terimi ilk kez M.S. birinci yüzyılda Celsus tarafından kullanılmıştır. XX. yüzyıl başlarına kadar bir akıl hastalığı tanımının karşılığı olarak kullanılmış ve 1906 'da Alzheimer ve 1908 'de Pick'in otopsi raporlarından sonra demans, organik bir beyin hastalığının tanımı olarak halen günümüzde kullanılmaktadır. Dilimizde popüler kullanımıyla bunama adı verilen demans kelimesi, Latince akıl anlamına gelen mens kelimesinden türemiştir ve demens aklın yitilmesi anlamına gelir.

İkibinbir yılında, "Practice Parameters Subcommittee of the American Academy of Neurology" (AAN), demansların erken farkedilmesi, tanısı ve tedavisi için, özet halinde kanıta dayalı tıp kılavuzları yayımlanmıştır (15,16). Bu kılavuzlarda, demans tanısı için, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) (17), Alzheimer Demans için National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(18) tanı kriterlerinin kullanımı tavsiye edilmiştir.

Tablo-1: Demans için DSM-IV kriterleri

Bellek bozukluğunu ve aşağıdakilerden en az birini içeren birden fazla kognitif bozukluğun gelişimi
Afazi
Apraksi
Agnozi
Yürütücü fonksiyonlarda bozulma
Kognitif bozukluklar aşağıdaki kriterleri karşılamalı
Mesleki veya sosyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olacak ağırlıkta olmalı
Önceki yüksek fonksiyon düzeyinden azalma olmalı
Kognitif bozukluklar yalnızca deliryum sırasında gelişirse demans tanısı konamaz. Bununla beraber, deliryum olmadığı zamanlarda demans durumu varsa, hem demans hem de deliryum tanısı konabilir.
Demans etyolojik olarak genel dahili durumlarla, madde bağımlılığı ile (toksine maruz kalmayı da içerir) veya bu faktörlerin kombinasyonu ile ilişkili olabilir.

Özetle, bu kriterler afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanan diğer kognitif alanlardan en az birinin yıkımı ile birlikte hafıza yıkımını gerektirirler. En önemlisi bu yıkım hastanın mesleki veya sosyal yaşantısını etkilemeye yetecek kadar şiddetli, kademeli ve progresif olmalıdır.

Demansın ana özellikleri, günlük yaşam aktivitesini etkileyecek düzeyde birden fazla kognitif alanda kazanılmış, kalıcı ve sıklıkla ilerleyici bir kayıptır. DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı için bellek bozukluğunun gerekli olmasına rağmen, bazı demansın bazı formlarında bellek bozukluğunun erken bir semptom olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Demans sınıflamaları genel olarak başlangıçta primer ve sekonder demans ayrımını içermekte ve alt gruplar bu iki ana başlığa göre düzenlenmektedir. Bu gruplara bakıldığında:

A. Primer Dejeneratif demanslar

B. Sekonder Demanslar

Sekonder Demanslar alt gruplara ayrılmakta ve temel alınan özelliğe göre (etyolojik benzerlik, semptom grupları, nöropatolojik benzerlik) ortak olarak ele alınabilmektedir.

Primer dejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahiptir. Nörodejeneratif demanslar yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevalans % 47 olarak tahmin edilmektedir (19).

Tarihsel olarak bakıldığında, demanslar kortikal ve subkortikal demanslar olarak sınıflandırılmıştır; ancak bu sınıflandırma anatomik geçerlilikten çok pratik yararlılığa sahiptir. Subkortikal demans kavramının, kortikal ve subkortikal patoloji arasındaki kesin ayrımı açığa çıkardığı kabul edilir ama patolojik değişiklikler genellikle her iki alanda da bulunur. Klinik olarak net bir ayrım her zaman gösterilemeyebilir ve bazı hastalıklarda (örn: Lewy Cisimcikli Demans) demans ile deliryumun bir arada olduğu durumlarda her iki patern de gözlenebilir.

Tablo-2: Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması

Primer (Dejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
Fronto-temporal demans	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL
Semantik demans	Normal basınçlı hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson hastalığı demansı	B12 vitamin eksikliği
Kortiko-bazal dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif supranükleer paralizi	Kronik karaciğer hastalığı
Huntington hastalığı	Organik çözücülere maruz kalma
Multi-sistem atrofiler	İlaçlar
Wilson hastalığı	İnfeksiyonlar
Nöroakantositoz	Herpes simpleks ensefaliti
Prion hastalıkları	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob hastalığı	Kronik menenjitler
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	HIV-demans kompleksi
Fatal familyal insomni	Whipple hastalığı
Çeşitli pediyatrik demanslar	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematom
Gaucher hastalığı	Otoimmun-inflamatuar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
Diğer ender demanslar	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukozan cisimcik hastalığı	Granülomatöz anjitis
Arjirofilik tahıl hastalığı	Primer sinir sistemi vaskülit

2.1. ALZHEIMER DEMANS

1907 yılında Alman nörolog ve patolog olan Alois Alzheimer senil plaklar ve nörofibriler yumaklarla birlikte progresif kognitif yıkımı ve davranış değişikliği olan ellibir yaşındaki bir kadın hastayı rapor etmiştir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında AD'a presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Sonraki yıllarda Blessed ve arkadaşları, 1968 yılında yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AD tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir (20).

Alzheimer hastalığındaki hafıza bozukluğu sıklıkla kısa dönem hafıza kaybı ile karakterize olan yeni bilgileri öğrenememe şeklindedir. Hastalığın erken ve orta dönemlerinde, uzak geçmişteki iyi öğrenilmiş materyallerin geri çağırılması korunmuş gibi görünmektedir, fakat yeni bilgiler hafızaya yeterli bir şekilde alınamaz. Detaylı değerlendirmeler göstermektedir ki, uzaktaki olayların geri çağırımında da sıklıkla olayların tarih ve zamanlamalarında bozulma olmaktadır. İleri evrelerde ise iyi bilinen ve iyi öğrenilmiş bilgilerin bile geri çağırılmasında ağır bir kayıp vardır.

Alzheimer hastalığında dil bozuklukları da belirgindir. Spontan konuşma sırasında kelime bulma güçlüğü dikkati çeker. Kelime dağarcığı giderek azalır ve dolaylı anlatıma başvurular başlar. Kelime bulma güçlüğünden dolayı konuşma sırasında kesintiler olur.

Apraksi, güç ve koordinasyonda belirgin bozukluk olmamasına rağmen beceri gerektiren işlerde bozulmadır. Neredeyse tüm AD hastalarında ileri dönemlerinde apraksi gelişir. Çoğu AD'da özellikle ileri evrelerde spasyal agnozi, prosopagnozi ve vizüel obje agnozisi gibi vizüel fonksiyonlarda da bozukluk görülür. Planlama, organize etme, sıraya koyma ve soyutlama gibi yürütücü fonksiyonlarda da özellikle ileri evrede bozulma görülür. Bir diğer önemli problem de hastaların hastalığını kabul etmemesidir. Psikoz ve ajitasyon, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan davranışsal semptomlardır. Paranoid özellikli, kendini aldatma şeklinde delüzyonlar ve görsel özellikte daha sık olmak üzere halüsinasyonlar da sıktır.

Tablo-3: Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (DSM-IV)

<p>A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:</p>
<ol style="list-style-type: none">1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:
<ol style="list-style-type: none">a. Afazi (dil bozukluğu)b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)
<p>B.A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.</p>
<p>C. Progresif seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.</p>
<p>D.A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:</p>
<ol style="list-style-type: none">1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar
<p>E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.</p>
<p>F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.</p>

Tablo-4: Muhtemel Alzheimer demansı kriterleri (NINCDS-ADRDA)

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

Etyoloji ve Kognitif yıkımı artıran risk faktörleri

Alzheimer demansında etyopatolojik mekanizma tam olarak saptanamamıştır. Genetik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır (21). Erken başlangıçlı familial otozomal dominant (OD) AD tanımlanmış ve 21,14 ve1. kromozom ile ilişkilendirilmiştir. Birinci derece yakınları etkilenmiş olan bireylerin (OD aile hikayesi olmayan) yaşlarına göre AD geliştirme riskleri iki-dört kat artar. İki veya daha fazla sayıda birinci derece demanslı akrabası olan kişilerde normale göre AD gelişme riskinin 40 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir (22). Ondokuzuncu .kromozomdaki APOE-e4 alleli geç başlangıçlı familial ve sporadik AD için artmış risk teşkil eder. Down sendromlu hastaların hemen

tamamında ileri yaşlarda AD'nın nöropatolojik bulguları gelişir. Çoğuna da demans eşlik eder. Ailede Down sendromu öyküsü olması da AD gelişimi için risk faktörüdür (23).

Yapılan çalışmalar neticesinde Alzheimer hastalığının birçok nedenden ileri geldiği ve birçok patojenik faktörün hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Tablo-5'deki faktörler kognitif yıkımın artışına en çok katkıda bulunan faktörlerdir (24).

Yaş, kadın cinsiyet ve aile öyküsü dışında kesinleşmiş risk faktörü yoktur. Yaşlanmayla kognitif kapasitenin nasıl bozulmaya başladığı ile ilgili yapılan "Oregon Brain Aging" çalışmasında yaş, hipokampal volüm, mantıksal düşünme kapasitesi, eğitim seviyesi, APOE4 varlığı kognitif kapasite üzerine etkili risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (25).

Altmış yaşından önce başlayan hastaların % 50'sinden fazlasında aile hikayesi rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda bu kalıtımın OD olduğu saptanmıştır (26).

Tablo-5: Alzheimer Hastalığı Olası Risk Faktörleri

1-İleri yaş	13-Hipertansiyon
2-Aile hikayesi	14-Homosistein
3-Apolipoprotein E4 alleli	15-Diyabet
4-Down sendromu	16-Vitamin B12 eksikliği
5-Düşük eğitim seviyesi	17-Dislipidemiler
6-Sık kafa travması	18- Hipotiroidizm
7-Kadın cinsiyet	19-İnfeksiyonlar
8-Nörotoksinler, sigara, alkol	20-Serum demir yüksekliği
9-Serebrovasküler hastalık	21-Ferritin yüksekliği
10-Estrojen kullanımı koruyucu	22-C-reaktif protein yüksekliği
11-NSAID ilaçlar koruyucu olabilir	23-Folat eksikliği
12-Miyokard infarktüsü	24-Menopoz

Patogenez ve patofizyoloji

İki ana özellik AD'nı karakterize eder: kırkiki amino-asitli amiloid β ($A\beta$) peptidinden oluşan ekstraselüler plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklar. Temel patolojik bulgular olan amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY)'nin yanında intraserebral ve intravasküler amiloid protein depozitleri (amiloid anjiopati), Hirano cisimcikleri ve granulovakuoler dejenerasyon da izlenebilmektedir.

Amiloid plakların çapları 15 μ ila 100 μ arasındadır. Korteks ile amigdala ve hipokampus gibi limbik nukleuslar boyunca dağılmışlardır. Amiloid plaklar, yumaklar ve bir miktar da sinaptik kaybın hepsi kognitif yıkımın şiddetiyle ilişkilidir. Plakların bilinen primer komponenti beta amiloid proteindir. Beta-peptid, amiloid prekürsör protein (APP) olarak bilinen ve 21. Kromozomda kodlanan daha büyük olan bir proteinden köken alır. Prekürsör protein, sekretaz enzimleri olarak bilinen enzimlerce proteolize olur. Bunlar alfa-sekretaz, beta-sekretaz ve gama-sekretaz olarak bilinirler. Alfa sekretaz ile parçalandığında amiloidin çözülebilir bir türevi oluşur, ancak beta-sekretaz ve gama-sekretaz ile parçalanırsa iki peptid meydana gelir: $A\beta$ 40 ve $A\beta$ 42. Amiloid-beta peptid monomeri diğer peptidlerle bağlanarak oligomerler oluşturur ve hastalığın tüm formlarında amiloid birikimi gerçekleşir.

Yaşla birlikte bir miktar amiloid depoziti meydana gelebilir. Pekçok yazar daha sonra bu plağa karşı gelişen reaksiyonun AD'ye spesifik tetikleyici olay olduğunu savunmaktadır. AD patogenezine yönelik bu modelde makrofajlar insolubl beta-amiloide karşı reaksiyon gösterirler, bu inflamatuvar kaskad sonunda nöronal ölüme yol açar.

NFY'lar, nöronların içindeki fibriler intrasitoplazmik yapılardır. AD'deki ayırd edici özellikleri çift helikal yapılardır. Demansı olmayan yaşlı erişkinlerin beyinlerinde de az miktarda nörofibriler yumak görülebilir. Nörofibriler yumakların belirlenen protein komponentleri mikrotübüler komponentler, tau (microtubular associated protein-MAP) ve ubiquitin'dir. Ubiquitin proteolitik süreçte sinyal peptid olduğu düşünülmektedir. Taunun anormal fosforilizasyonu nörofibriler yumak patogenezine katkıda bulunur. NFY, AD'ye spesifik olmasa da ilk olarak hipokampal oluşumda ortaya çıkar, sonra tüm serebral korteksde görülebilir.

Amiloid prekürsör protein (APP) ve PS genlerinde mutasyonların varlığının saptanması ile hastalık patofizyolojisi anlaşılmasına başlanmıştır. En sık görülen genetik anormallik 21. Kromozomdadır. 21, 14, 1. Kromozomlardaki mutasyonlar ile sırasıyla APP, PS-1 ve PS-2 oluşmaktadır (27). Beynin AB42 amiloid miktarı PS1 mutasyonu olanlarda en fazlayken, PS2 mutasyonunda daha az, sporadik olgularda en az saptanır. Altmış yaşın altındaki başlangıç erken başlangıç kabul edilmektedir. PS1 mutasyonu olan aileler erken başlangıçlı olma eğilimindedir. PS2 mutasyonu olan ailelerde çok daha geniş bir başlangıç yaşı (40–75) vardır (28,29). Erken başlangıçlı AD’ında ayrıca APP geninde mutasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (30). Son zamanlarda gama-sekretazın otozomal dominant AD ile ilgili olan mutasyonların meydana geldiği presenilin-1 (PS-1) geninde kodlandığı düşünülmektedir (31).

Ayrıca 19. Kromozomda APOE geninde yatkınlık faktörü bulunmaktadır. APOE, 19. kromozomda kodlanan, üç izoformu olan 299 aminoasidli bir proteindir. Genel olarak e4 alleli aterosklerozun yüksek riskine ek olarak TK ve LDL’nin yüksek plazma konsantrasyonlarıyla ilgiliyken, e2 formu düşük plazma kolesterolüyle ilişkilidir. e4 allelinin kalıtımı hem sporadik, hem de geç başlangıçlı AD için majör risk faktörüdür (32). APOE- e4 AD riskini arttırdığı uluslararası olarak kabul görmüş olan tek genetik belirteçtir (33). Alzheimer demansında e4 genotipi, demans başlangıç yaşını gen-doza bağımlı olarak allel başına 7-9 yıl indirir (34).

Erken başlangıçlı AD’nın sık olarak görüldüğü ailelerde aile fertlerinde genetik danışmanlık verilmelidir. Ancak geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yakınları için böyle bir genetik danışmanlık ya da Apo-E genetik incelenmesine gerek yoktur.

Demans patogenezinde, biyokimyasal olarak en tutarlı değişiklik serebral korteks ve hipokampusta asetilkolin için biyosentetik enzim olan kolin asetiltransferaz aktivitesinde % 50-90 azalmadır (35). Dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterler de etkilenmiştir ve bunların fonksiyon bozuklukları AD’deki yürütücü fonksiyonlar gibi birçok kognitif olmayan semptomun sebebi olabilir (36). Alzheimer demansında yaygın kortikal kayıp en sık hipokampus ve temporal korteksin derin tabakalarında görülmektedir. Kognitif yıkımın en önemli sebebi ise nöron ve sinpslerin kaybıdır (37)

Oksidatif Reaksiyonlar

AH'de "Al", "Br", "Cd", "Cl", "Fe", "Pb", "Hg", "Na" ve "Zn"nin bulunduğu birçok eser elementin dengesizliği bildirilmiştir. En çok dikkat çekenler "Al", "Fe" ve "Zn"dir. Bu elementler oksidatif reaksiyona yol açarak amiloid agregasyonunu arttırlar. "Fe" serbest radikal oluşumunda katalizatör rol oynar. "Al" çok popüler olmasına karşın etkisi kanıtlanamamıştır. İntraserebral "Al"enjeksiyonu tavşanlarda NFY gelişimine neden olmuştur. Zn ve Cu'da serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Yaşlanmayla birlikte beyinde serbest radikallerde artış olur.

Beyin yüksek O₂ tüketimi, bol lipid içeriği ve diğer organlarla kıyaslandığında antioksidan enzimlerin azlığı nedeniyle serbest radikallerin yarattığı oksidatif hasara duyarlıdır. Oksidasyon lipid, protein ve DNA oksidasyonu şeklindedir. AD'da ayrıca mitokondrial işlev bozukluğu vardır (38).

Tablo-6: AD Nöropatolojisi

Nörofibriler yumaklar (NFY)
Amiloid plaklar (AP)
Nöron kaybı
Dendritik ve aksonal değişiklikler
Sinaps kaybı
Gliozis - inflamasyon
Kolinerjik innervasyonun kaybı
Diğer nörotransmitter kayıpları

Epidemiyoloji

AD'nın ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bir yılda yeni olgu görülme sıklığı; 75 yaş altında % 1-4, 75-84 yaşlarda % 19, 85< yaşlarda ise % 47 olarak tahmin edilmektedir. Altmışbeş yaşında itibaren her beş yılda bir hastalığın görülme sıklığı ikiye katlanır (40). Kadınların yaşam süreleri erkeklerden fazla olduğu için ve menapozla östrojen hormonu kaybolduğu için kadınlarda AD görülme olasılığı daha fazladır.

Ayrırcı Tanı

Demansın erken semptomları sinsidir ve sıklıkla medikal olarak dikkati çekmesinden yıllar önce başlar. Son zamanlarda geliştirilen Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) kavramı yaşla birlikte olandan daha ciddi derecede, tesbit edilebilir hafıza kayıpları olan, ancak demans tanısı koyamayacak kadar fonksiyonel kaybı olmayan olay olarak tanımlanabilir. HKB'ü olan bireylerin yılda % 10-15 kadarının AD'ye dönüştüğü bilinmektedir. Petersen HKB tanı kriterleri-1994 yılında ortaya atılmıştır ve halen hafif kognitif bozukluk tanısında kullanılmaktadır (41,42).

TABLO-7: Petersen kriterleri

Hastanın bellek kaybının subjektif olması
Semptomların hasta yakını tarafından doğrulanması
Günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonel defisit olmaması
Yaş ve eğitim durumuna göre bellek bozukluğunun saptanması
DSM-4 e göre demansın olmaması

Tam anlamıyla kanıtlanmış bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte HKB tedavisindeki potansiyel amaçlar semptomları iyileştirmek ve ilerlemeyi yavaşlatmaya dayanır (43).

Fonksiyonel kaybın nedeni araştırılırken deliryum ve depresyon gibi demansiyel olmayan durumlar dışlanmalıdır. Depresyon, AD gelişimine zemin hazırlayabilir ve birlikte bulunabilir. Depresyon öyküsü artmış demans riskiyle ilişkilidir (44).

İlerleyen yaşlarda kognitif kayba katkıda bulunacak ilaç ve madde kötüye kullanımı ve alkol kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Alzheimer demansına benzer klinikle karşımıza çıkabilecek, birçoğu tedavi edilebilir demans nedenleri olarak B12 vitamin eksikliği, hipotroidizm, nörosifiliz, AIDS ve inme akılda tutulmalıdır.

Alzheimer demansı hastalarının çoğunda frontal-tip semptomların dikkati çekmesinden dolayı ayırıcı tanıda Frontotemporal Demans (FTD)'da önemli yer tutar. FTD'da tipik olarak dil bozukluğu, disinhibisyon, impulsivite ve apati eşliğinde anormal sosyal ve toplumsal davranışlar görülür.

Lewy Cisimcikli demans, özellikle psikoz, parkinsonian motor bulgular ile seyrediyorsa akla getirilmesi gereken bir diğer ayırıcı tanıdır. Halüsinasyonlar çoğu vakada erken dönemde görsel halüsinasyonlar şeklinde seyreder.

Vasküler demans (multi-infarkt demans)'da belirgin kognitif yıkım olması yanında, diğer bulgular ve erken ortaya çıkan üriner disfonksiyon ve yürüyüş bozuklukları vasküler demansı AD'den ayırt etmeye yardımcı olan bulgulardır.

Normal basınçlı hidrosefali, geç dönem Creutzfeldt-Jacob hastalığı da AD'yi taklit edebilir. Prion hastalığı birkaç yılda ölüme yol açabilecek derecede hızlı progresyon gösterebilir. Erken dönemlerde miyoklonusların görülmesi ayırt edicidir.

Normal basınçlı hidrosefali (NBH) terimi ilk olarak 1965 yılında Hakim ve Adams tarafından tanımlanmıştır. Tanımlanan bu spesifik sendrom normal BOS basıncı ve ventriküler dilatasyonunun eşlik ettiği yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı ile ortaya çıkar. Yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı ile görülen klasik triadın BOS boşaltılması ile gerilediği bildirilmiştir (45).

Tanısal testler

Hafıza problemleri ve spesifik kognitif değişiklikler ile prezente olan bir hastada AD tanısına yaklaşım NINCDS-ADRDA kriterlerinde belirtilmiştir (Tablo 4)(18). Tanıda asıl dikkate alınması gereken AD'nin klinik paterninin tanımlanmasıdır (46). Demans şüphesi olan bireyleri değerlendirmede kognitif ve nonkognitif semptomların yanında karakteristik hafıza, dil ve vizuospasyal defisitleri belirlemek için yapılan mental durum testleriyle birlikte dikkatli bir fiziksel ve nörolojik muayene anahtar komponentlerdir. Ayırıcı tanı, depresyon ve laboratuvar testlerinde özellikle tiroid fonksiyonları ve

VitaminB12 seviyelerinin değerlendirilmesini içermelidir. Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral infarkt, neoplazm, ekstraserebral sıvı kolleksiyonu ve hidrosefali gibi demansa katkıda bulunabilecek yapısal lezyonların dışlanması için kullanılırlar. Preseptomatik nöropsikolojik testler olası demans geliştirebilecek bireyleri tanımlayabilirler (47). Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) ile tipik olarak yaygın bilateral hipoperfüzyon ve hipometabolizma görülür. Elektroensefalografi (EEG) jeneralize yavaşlamaya doğru giden dizilerle birlikte erken evrelerde normal olabilir. SPECT ve EEG ayırıcı tanıda zorlanılan bazı vakalarda yardımcı olabilirler.

AD'da BOS A β -42 düşük, tau yüksektir. Bu oranın tanısal sensitivitesi % 60-90, spesifikliğı % 70-96'dır. Ancak diğer taupatilerde de benzer sonuç alınabilir. Günümüzde antemortem AD tanısında en duyarlı test olarak kabul edilir. A β hem serum, hem de BOS'da bakılabilirken, tau serumda bakılamamaktadır (48).

Alzheimer demansının kesin tanısı ya otopsi ile ya da demans hikayesinin yanında biyopsi ile beynin spesifik alanlarından alınan plak ve yumakların sayılarının yeteri kadar olmasıyla konulabilir. Tanı için biyopsi genel olarak tavsiye edilmez. Negatif biyopsi Alzheimer demansını dışlamaz ve biyopsi sonuçları olası hastalıktaki tedavi planlarını değıştirmez.

Tarama testleri

Herhangi yakınması olmayan hastaların demans yönünden taramadan geçirilmesinin yararı tartışmalıdır. Ancak ileri geriatric yaş grubunda, hafıza bozukluklarından yakınmaya başlamış bir hastanın, kognitif fonksiyonlar yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunu için kullanılacak testler Mini mental durum testi (MMDT), saat çizme testi, üç nesne hatırlama testidir.

MMDT, erken geri çağırma, geç geri çağırma, konsantrasyon, hesap yapabilme, dil ve visuospsyal yetilerin değerlendirilip 30 puan üzerinden skorlandığı bir testtir. Testin puanlarının yaşa ve eğitim durumuna göre standardizasyonu sağlandığında sensitivitesi % 82 ve spesifitesi % 99'a çıkar (49).

Alzheimer Demansında klinik evreleme

Yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi vardır: Global Bozulma Ölçeği (GBÖ) ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi Skalası (KDS). GBÖ, Alzheimer dışı demanslarda AD'ye özgüllüğü dolayısıyla kullanılamaz. GBÖ evreleri 1 ila 7 arasında değişir. Kabaca GBÖ-1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GBÖ-2'ye AAMI (age associated memory impairment), GBÖ-3'e ise HKB evreleri denilebilir. GBÖ 4, 5, 6, 7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AD'nin klinik evreleridir.

KDS'de bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrenmesinde de kullanılabilir. KDS evreleri 0, 0.5, 1, 2, 3 olarak sıralanırlar. KDS 0, AAMI'ı da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. KDS 0.5 HKB'ye karşılık gelir ve 'kuşkulu demans' evresi adını alır. KDS 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir

Tablo-8: Alzheimer Demansı klinik evreleri

1. Erken evre
• İlerleyici günlük hayatı etkileyen unutkanlık
• Kelime bulmada güçlük, afazi
• Kişilik değişikliği
• Hesaplama zorlukları
• Eşyaları kaybetme, yerini karıştırma, uygunsuz yerlere koyma
• Soruların veya cümlelerin tekrarlanması
• Hafif oryantasyon bozukluğu
2. Orta evre
• Unutkanlıkta artış
• Afazide artış, uygunsuz kelimeler kullanma
• Temel günlük yaşam aktivitelerinde, öz bakımda bozulma
• Kişilik değişikliği
• Akrabaları, arkadaşları hatırlayamama
• İletişim kurmakta zorluklar
• Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar; ajitasyon, anlamsız gezinme, hallüsinasyon gibi
3. İleri evre
• Beslenmede bağımlılık
• Üriner ve fekal inkontinans
• Mobilite problemleri, yatağa bağımlılık
• Konuşamama

Prognoz ve komplikasyon

Muhtemel AD tanılı hastaların ortalama yaşam süreleri sekiz yıldır fakat bu aralık 15 yıla kadar uzayabilir (50).

İleri evre AD'larının çoğunluğu immobilizasyona bağlı dekübit ülserleri, akciğer ve idrar yolu enfeksiyonları, aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

Tedavi

Alzheimer demansının tedavisinde beş temel noktadan bahsedilebilir. Kolinesteraz inhibitörleri, nöroprotektif yöntemler, farmakolojik olmayan tedaviler, psikofarmakolojik ajanlar, genel sağlığı korumaya yönelik aktiviteler ve klinisyen ile hasta yakınları veya bakıcılar arasındaki işbirliği. Alzheimer demansının patogenezi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamadığından, bugün için yeterli ve tam önleyici bir tedavisi bulunmamaktadır (51). Tedavi kognitif kapasiteye, hastalık seyri sırasında gelişen psikiyatrik rahatsızlıklara, hasta ve bakıcı eğitimine, yaşam kalitesinin korunmasına ve artırılmasına yönelik olmalıdır. Hasta, hasta sahibi ve hekim arasında hastalığın prognozunun 2-10 yıl olabileceği, tedavilerin yetersiz kalabileceği ama belirgin faydaları olacağı, hastanın takibi, bakımı ve rehabilitasyonunda güçlüklerin çıkabileceği ilk vizitten itibaren konuşulmalıdır (52). Alzheimer demansının küratif bir tedavi protokolü yoktur. Temel sorun kolinerjik sistemdeki azalma ve glutamat toksisite artışı sonucunda nöron kaybı oluşmasıdır. Kolinerjik etkinliğin artırılması (Kolinesteraz inhibitörleri ile) ve glutamat toksisitesinin azaltılması (Memantine) hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın ilerlemesinde düzelmeye sağlarken, nöron kaybı geri döndürülemez (41,53).

Fiziksel ve mental aktiviteyi yerinde tutma, hastanın diğer sistemik hastalıklarının uygun tedavisi, uygun beslenmenin sağlanması; merkezi sinir sistemini olumsuz etkileyen ilaçlardan kaçınılması; geri dönüşlü demans sebeplerinin incelenmesi, infeksiyon, kardiyovasküler hastalık, subdural hematoma, ağrı, epilepsi, uyku bozukluğu gibi araya giren hastalıkların tedavisi Alzheimer demansının tedavisinde önemli yer tutar (54).

Son yayınlarda yüksek homosistein düzeyleri Alzheimer demansı için bağımsız bir

risk faktörü olarak bulunmuştur (41). Sitotoksik sülfür içeren homosisteinin DNA zincir kırıkları oluşturarak nörotoksik etki yaptığı düşünülmektedir. Vitamin B12, vitamin B6 ve folik asit kullanılmasının homosistein düzeyini düşürerek Alzheimer demansında etkili olabilecekleri fikri ortaya atılmıştır.

Alzheimer Demansına Yönelik Tedaviler

AD'na yönelik tedaviler oldukça çeşitlidir. Günümüzde kullanılan tedaviler şunlardır:

- A.** Kolinergik etkili ilaçlar: Asetilkolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Tacrine)
- B.** Glutamat toksisitesini azaltan ilaçlar: Memantine
- C.** Metabolik ve vasküler etkili ilaçlar
 - i. Antioksidanlar (Vitamin E ve C, ginkobiloba ekstreleri, ginseng ekstreleri, pentoksifilin, idebenon, selenyum...)
 - ii. Nootropikler (pirasetam, oxaricetam, aniracetam, etiracetam, pramiracetam)
- D.** Büyüme faktörleri: Sinir hücresi büyüme faktörü
- E.** Amyloid oluşumunu etkileyen ilaçlar: Amyloid beta peptid aşısı, sekretaz inhibitörleri (araştırma aşamasında)
- F.** Olası ilaçlar: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAI), östrojen, statinler
- G.** Davranış semptomlarına yönelik ilaçlar: Nöroleptikler, antipsikotikler (risperidone, olanzapin, quetiapine, klozapin), benzodiazepinler (diazepam, oxazepam, klonozapam, lorazepam), antikonvulzanlar (karbamazepine, valproik asit), antidepresanlar (serotonin geri alım inhibitörleri- sertralın, sitalopram ve trisiklik antidepresanlar)

2.2. VASKÜLER KOGNİTİF BOZUKLUK

İnme sonrası lezyonlara sekonder gelişen, kognitif fonksiyonlarda kayıpla seyreden bir klinik sendromdur. Vasküler demans için klinik demans bulgularının yanında nörolojik bakı ve laboratuvar bulgularıyla serebral vasküler bir lezyonun varlığı ve inmeyi takiben ortalama üç ay sonra demans bulgularının başlaması gereklidir. Bir çalışmada akut inme ile gelen hastaların yaklaşık % 25-30'unda olaydan üç ay sonra demans geliştiği bildirilmiştir (55).

Kortikal ve subkortikal alanlarda 100 ml civarında doku kaybı demansa neden olur. Doku kaybı yani enfarkt volümünün yanı sıra lezyonun lokalizasyonu da önemlidir. Frontal, temporal, bazal ganglionlar ve beyaz cevher lezyonları daha sık demansa neden olur (56).

Yaş, erkek cinsiyet, aterosklerotik faktörler (HT, DM, hiperlipidemi, myokard infarktüsü, sigara), genetik faktörler, infarktların sayısı ve lokalizasyonu gibi sebepler vasküler demans gelişiminde belirgin risk faktörleridir.

Tablo-9: Vasküler Demansın DSM-IV Kriterleri

A. Birden fazla kognitif defisit gelişimi
Bellek bozukluğu
Aşağıdakilerden en az biri:
Afazi
Apraksi
Agnozi
Yürütücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama, organize etme, soyutlama ..)
B. Sosyal ve mesleki becerilerde bozulma
C. SVH düşündürülen fokal nörolojik bulgu ve laboratuvar bulguları
D. Bu bozuklukların deliryumun gidişi sırasında olmaması

Klinik tablo

Tipik olarak serebrovasküler olaya bağlı olarak gelişen akut başlangıç, olasılıkla yeni tekrarlayan inme atakları sonrası basamaklı kognitif bozulma söz konusudur. Ani başlangıçlı bellek bozukluğuna geçici konfüzyon ve nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bellek bozukluğu AD'den daha hafiftir. Diğer kognitif bozukluklarda yamalı bir bozulma tipiktir. Yürütücü işlevler bozulur. Fokal nörolojik bulgular, piramidal bulgular, küçük adımlarla yürüme, parkinson bulguları, disartri, yutma -çiğneme bozuklukları, ortostatik hipotansiyon gibi bulgular eşlik eder. Nörolojik bulgular

demansı gölgeleyebilir. Öyküde inme ve nöroradyolojik olarak lezyonların görülmesi tanıyı doğrular.

Stratejik önemi olan tek bir infarkt da VaD'ye yol açabilir. Nükleus kaudatus başı, kapsula interna genu, medial ve anterior talamus, angular gyrus, hipokampus, medial temporal lob ve frontal lobda yerleşik enfarktlar VaD'ye neden olur. Talamusun anterior ve paramedian alanları bellekle ilgilidir. Kaudat nükleusun kortikal uyarıları taşıyan bir konneksiyon işlevi vardır. Nükleus kaudatus'un anterolateral lezyonlarında orbitofrontal bölge; posterior lezyonlarında inferior temporal ve oksipital lobla ilişki kesilir. Dolayısıyla görsel bellek bozukluğu ortaya çıkar. Korpus striatum lezyonlarında anlama, lisan, öğrenme, dikkat, bozukluğu olur.

Akut iskemik olaydan sonra kognitif bozuklukları olan hastaların hepsinde VaD gelişmez. İnme sonrasında haftalar içinde kognitif bozukluklarda düzelme başlayabileceği için, başlangıçtaki inmeden en az üç ay sonrasına kadar VaD tanısı düşünülmemelidir.

Tablo 10'da sunulan NINDS-AIREN kriterleri, "Muhtemel Vasküler Demans" (VaD) tanısı içindir. İşleme ve dışlama kriterleri açısından oldukça katı, bu nedenle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü oldukça yüksek bir kriterler dizisidir. "Hachinski İskemik Skoru" (HIS), VaD'ı muhtemel AD'den ve Miks tip demans'dan ayırmak amaçlı olarak BT öncesi dönemde geliştirilmiş, BT sonrasında bir dizi modifikasyonları önerilmiş, klinik uygulamada hala bir ölçüde yerini koruyan başka bir ölçektir (Tablo11). Duyarlılık ve özgüllük çalışmaları, onsekiz puanlık versiyonda VaD için yedi ve üstü, AD için dört ve altı puanları kabul edilebilir bulmuştur.

Tablo-10: Vasküler demans tanı kriterleri (NINDS-ARIEN)

1.Demans varlığı (bilinç bozukluğu, deliryum, ağır afazi, ağır duysal-motor bulgu eşlik etmemeli)
2.Serebrovasküler hastalık varlığı (iskemik, hemorajik, hipoperfüzyon, hipoksik-iskemik)
3.Klinik seyir: Akut, basamaklı, progresif ya da flüktüasyon
4.Hastalığın erken döneminde nörolojik bulgular (yürüyüş bozukluğu, sık düşmeler, inkontinans, davranış ve mizaç değişiklikleri, fokal motor, duysal bulgular, psödobulber bulgular)
5.İnme ile demans arasında zamansal ilişki (İnme'yi takiben ilk üç ayda demans bulguları ortaya çıkar)
6.Nöroradyolojik incelemelerde vasküler lezyonun varlığı (tek stratejik alan, multipl geniş arter, multipl laküner, yaygın beyaz cevher değişikliği)
7.Nöropsikolojik testlerde en az iki multipl kognitif yıkımın gösterilmesi: oryantasyon, dikkat, lisan, praksi, gnozi, vizuospanyal yetenekler, kalkülasyon, yargılama, soyutlama

DSM 4 ve NINDS AIREN miks tip demansı ayırmada başarısızdır. Vasküler Demansların dejeneratif demanslardan ayırımında HIS kullanılmaktadır (Tablo 11).

Tablo-11: Hachinski İskemik Skoru (Orijinal versiyon ve bir modifikasyonu)

Klinik Özellik	Hachinski (1975)	Modifiye HİS Loeb-Gandolfo(1983)
Ani başlangıç	2	2
Basamaksı kötüleşme	1	
Dalgalandan seyir	2	
Noktürnal konfüzyon	1	
Kişiliğın görelı korunması	1	
Depresyon	1	
Somatik yakınmalar	1	
Emosyonel inkontinans	1	
Hıpertansiyon öyküsü	1	
İnme öyküsü	2	1
Jeneralize ateroskleroz	1	
Fokal nörolojik belirtiler	2	2
Fokal nörolojik bulgular	2	2
Bilgisayarlı Tomografi		
Hıpodens alan – izole		2
Hıpodens alan – multipl		3
Maksimum skor	18	10
Vasküler sınır	7-18	5-10
Karma sınır	5-6	3-4
Dejeneratif sınır	0-4	0-2

Vasküler demans nedenleri

1. Multiinfarkt demans
2. Stratejik tek alan demansı
3. Subkortikal infarktlar (küçük damar tıkanıklığına bağlı demans)
4. Binswanger hastalığı (subkortikal arteriosklerotik lökoansefalopati)
5. CADASIL
6. Hemorajik demans
7. İskemik-hipoksik lezyonlar (hipoperfüzyon)

1.Multiinfarkt demans

En çok görülen vasküler demanstır. Bilateral multipl, supratentoriyel kortikal ve subkortikal geniş arter infarktlarına bağlı gelişir. Basamaksal bir bozulma vardır. Her yeni inme atağında yüksek kortikal fonksiyonlarda bozulma daha belirgin hale gelir. Hem büyük kortikal enfarktlar, hem de lakünler vardır. Demans ile birlikte psödobulber paralizisi, hemiparezi, dizartri, küçük adımlarla yürüme, akinezi, rijidite, duysal bozukluk gibi fokal nörolojik bulgular vardır. Hastalarda vasküler risk faktörleri vardır. Nöroradyolojik olarak multipl kortikal ve subkortikal zamansal açıdan farklı infarktlara ek olarak lökoariozis ve kortikal atrofi izlenir.

2. Stratejik tek enfarkt demansı

Orta serebral arter, posterior serebral arter, anterior serebral arter tıkanmalarına bağlı bellek fonksiyonlarıyla ilgili stratejik önemi olan alanlarda tek lokalize infarkt gelişimi sonucu ortaya çıkar. Talamus, angular girus, kaudat nükleus, hipokampus, medial temporal ve frontal loblar gibi dorsolateral frontal-subkortikal ve hipokampal-hipotalamik-talamik çemberleri ya da korteksin assosiasyon alanlarını etkileyen lezyonlarda ortaya çıkar.

Orta serebral arter infarktı: Angular girus lezyonları, AD bulgularına benzer bulgulara neden olur. Angular girus infarktı sonucunda sensoriyel afazi, apraksi, aleksi ile agrafi, vizüospasyal dezoryantasyon, konstrüksiyonel yeteneklerde bozulma, bellek bozukluğu meydana gelir. Medial frontal girus, medial temporal girus ya da inferior

parietal lobülün (heteromodal assosiasyon korteksi) etkilendiği durumlarda konfüzyon meydana gelir. Dikkat kaybı, ilgi eksikliği, ajitasyon olabilir.

Posterior serebral arter infarktı: Mediotemporal lob, hipokampus, oksipital lob, talamik ve mezensefalik hasara yol açar. Görme alan defektleri, vizüel agnozi, palinopsi, prosopagnozi, vizüel hallüsinasyonlar izlenir.

Anterior serebral arter infarktı: Özellikle frontopolar ve kallosomarginal damar tıkanıklığı sonucu apati, ilgisizlik, davranış, kişilik değişikliği, taklit ve utilizasyon davranışı, abuli, apraksi, transkortikal motor afazi ve bellek bozukluğu ortaya çıkar.

3.Subkortikal infarktlar :

Laküner enfarktlara bağlı gelişir. Unilateral talamik infarktlarda, dikkat eksikliği, bellek, lisan ve soyut düşünce bozukluğu meydana gelebilir. Bilateral olunca bilinç bozukluğu, oküler felç ve ardından demans gelişir. Kaudat nükleus başı enfarktlarında apati, abuli olur.

Kapsula interna genu infarktlarında apati, dikkatte flüktüasyon, psikomotor retardasyon olur. Laküner enfarktlarda demans daha sık gelişir (normal popülasyondan beş kat fazla). Özellikle sessiz, yani klinik olarak asemptomatik lakünlerin kümülatif etkisi ileri yaşlarda demansa yol açmaktadır.

4.Binswanger hastalığı (subkortikal arteriosklerotik lökoansefalopati)

Beyaz cevherin derin perforan dallarının tıkanmasına bağlı multipl derin infarkt, subkortikal arteriopati, hiyalinizasyon, demyelinizasyonla karakterizedir. Olguların çoğunda kaudat nükleus, talamus, pons ve kapsula internada laküner infarktlar vardır. Kortikal yapılar korunmuştur. Sadece radyolojik görüntülerin olduğu asemptomatik hastalar olabilir. Tanı kriteri olarak yavaş progresif demans vardır. Demans daha hafif subkortikal demans özelliğindedir. Başlangıç bulgusu değildir. Hastalığın başlamasından 3-7 yıl sonra ortaya çıkar. Vasküler risk faktörleri olmalıdır. Etiyolojide ateroskleroz ve HT en önemli bulgulardır (% 80-95). Fokal subkortikal nörolojik bulgular vardır. BT’de bilateral lökoariozis, MRG’de bilateral, büyük, multipl, diffuz beyaz cevher değişiklikleri vardır.

Tablo-12: Binswanger hastalığı tanı kriterleri

İnme risk faktörleri (HT, amiloid anjiopati, CADASIL)
55-75 yaş
Demans (hafif subkortikal)
Subakut başlangıçlı fokal subkortikal nörolojik bulgular: rijidite, küçük adımlarla yürüme, inkontinans, akinezi, abuli
BT'de bilateral lökoariozis
MRG'de bilateral, multipl, diffuz subkortikal beyaz cevher değişiklikleri (T2 de artmış intensite) ve subkortikal laküner infarktlar
Nöroradyolojik olarak multipl ve bilateral kortikal lezyon olmaması

5.CADASİL(Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoansefalopati)

Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal enfarktlar ve lökoansefalopati kromozom 19 üzerindeki *Notch3* genindeki mutasyonla ilişkili olan herediter bir hastalıktır. Eozinofilik birikintiler halinde proteinin küçük serebral arter damar duvarlarının mediasında birikimi vasküler patolojiye neden olmaktadır. Bu patoloji beyinde küçük arterlerin ve kapillerlerin anjiopatisidir. Baskın özellikler inmeler ve kognitif kayıptır. Tanı biyopsi ile vasküler bazal membranda bozuklukların görülmesi ile konur.

CADASİL, genellikle 40'lı yaşlarda nöbetler, auralı migren tipi baş ağrısı ve klinik inme ile ortaya çıkar. Demans sendromu bellek ve frontal lob bozuklukları ile ilerleyici seyir gösterebilir. MRG'de subkortikal beyaz ve gri cevherde özellikle internal kapsül ve bazal gangliada, belirgin beyaz cevher lezyonları ile iskemik lezyonlar ve laküner enfarktlar görülür (55).

6. Hemorajik demans

Kronik subdural hematoma, subaraknoid kanama, arteriovenöz malformasyon, amiloid anjiyopati dahil olmak üzere vasküler nedenli serebral hematomlara bağılı gelişen demansdır.

Tedavi

Öncelikle inmeden korunmaya yönelik önlemleri almak esastır.

Antitrombotik ajanlardan ASA (Asetil salisilik asit)'nin inmede sekonder korumada etkinliğı kanıtlanmıştır. VaD'deki kognitif gerileme üzerinde de olumlu etkileri olabilir (57).

Perindopril inmeden sekonder korumada ve inme sonrası demanstan primer korumada etkilidir; ama başlamış durumda olan VaD'de etkisiz gibi görünmektedir (58). Asetilkolin esteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistlerinin, AD ve VaD hastalarında kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkileri vardır, bağımlılığı azaltmaktadırlar (59).

2.3. DİSLİPİDEMİ VE DEMANS PATOGENEZİNDE KOLESTEROL

Lipoproteinler; fosfolipidler, kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliseridlerin çeşitli kombinasyonları ile apolipoproteinler denen spesifik taşıyıcı proteinlerin moleküler agregatlarıdır. Ultrasantrifüjdeki yoğunluklarına göre şilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL, Lp(a) şeklinde alt gruplara ayrılır.

Şilomikronlar, lipoproteinlerin en büyükleri ve dansitesi en küçük olanlarıdır. Yüksek oranda trigliserid içerir. Diyetteki trigliseridlerin ince barsaktan diğer dokulara taşınmasını sağlar. VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein), şilomikronlardan daha küçüktürler. Endojen trigliserid bakımından oldukça zengindir. Diyet gerekenden daha fazla yağ asidi içerirse karaciğerde trigliserid haline dönüştürülür. Oluşan endojen trigliserid VLDL'nin yapısına katılarak ekstrahepatik dokulara taşınır. LDL, VLDL artığı olarak damar içinde sentezlenir. Trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin lipoproteinlerdir. LDL, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşır. Temel apolipoproteini olan ApoB-100 aracılığıyla ekstrahepatik dokuların kolesterol ve kolesterol esterlerini almasına aracılık eder. HDL, LDL'den daha küçüktür. Karaciğerde ve ince bağırsak duvarında sentezlenen HDL, dolaşımdaki

diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini toplar, karaciğere taşır. Total kolesterol değeri formüle olarak; LDL, HDL ve TG'nin % 20'sinin toplamı ile elde edilir ($TK=LDL+HDL+TG/5$).

Literatürde tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, serum lipid ve lipoproteinlerinin konsantrasyonları ve demans ilişkisinin varlığı hakkında yayınlar bulunmaktadır. Yüksek düzeydeki trigliserid (6), TK (7,8) (yüksek düzeyi Alzheimer demansı için risk faktörü olarak, düşük düzeyi ise Alzheimer demansında bulgu olarak saptanmıştır), LDL - C ve düşük düzeydeki HDL kolesterol'ün demansla ilgili olduğu bildirilmektedir. Bu değişikliklerin bazıları APOE4 alleli ile ilişkilendirilmiştir (60).

Kolesterol, amiloid prekürsör protein metabolizması ve A β protein üretimindeki enzimlerin aktivitelerini etkiler. Amiloid prekürsör proteinin beta (β) ve gama (γ) sekretaz enzimleriyle posttranslasyonel yıkılımı ile ortaya çıkan amiloidojenik ürünler ekstrasellüler plak olarak birikirler, oysa ki alfa(α)-sekretaz ile yıkılım sonucunda çözünebilir amiloid prekürsör protein meydana gelir (61). Kolesterolün A β üretimi ve metabolizmasındaki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kolesterolün hücre membranının akışkan ve katı olma gibi özellikleri ile sekretaz enzimleri gibi membrana bağlı proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerini etkilediği düşünülmektedir. Lipidlerdeki yüksek kolesterol, β ve γ sekretaz enzimlerinin substratlarıyla lokalize oldukları membran bölgelerinde optimum konfigürasyonda kümeleşmelerine yardımcı olur, böylece amiloid prekürsör proteininin istenmeyen patolojik yıkılımı meydana gelir (62). Bu da kolesterolün AD'da tetikleyen bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir.

İnsanda kolesterol açısından en zengin organ beyindir. Kolesterol hücre membranı için esansiyel bir bileşen olup nöronal plastisite ve fonksiyonunun idamesi ile gelişimi için de çok önemlidir. Beyinde kullanılan kolesterolün tümü SSS'de sentezlenir. Kolesterolün SSS'de taşınma ve depolanması birçok yol içerir. Astrositler kolesterolü sadece sentezlemez aynı zamanda dejeneratif sinir terminallerinden salınmış olan kolesterolü de yeniden kullanıma sokarlar. Nöronlara gönderilen ve yeni membran oluşumu ile sinapsiste kullanılmak üzere yapılandırılan bu kolesterol formu APOE ve fosfolipidlerle kompleks durumdadır. APOE; kolesterolü bağlar, LDL-reseptör-related proteinleri (LRP) gibi hücre-yüzey-lipoprotein reseptörleri için ligand görevi görür, nöronlara yapılan lipid transportunun düzenlenmesinde ve kolesterolün ekstrasellüler matriksten temizlenmesinde önemli metabolik roller alır. APOE sentezindeki majör

bölge karaciğer olmasına rağmen SSS, APOE mRNA konsantrasyonu için ikinci büyük organdır. APOE SSS'deki en yaygın lipoproteindir.

Serebral arteriyel sirkülasyondaki gibi intakt bir kan beyin bariyeri kolesterolün beyinden venöz sirkülasyona transportunu kısıtlar. AD'de, APOE-e4 taşıyıcılarındaki bozulmuş kolesterol transportuna ek olarak dejeneratif nöronlar ve sinaplardan kolesterol salınımı artar (63). Fazla kolesterol beyinden kan dolaşımına transport edilmek zorundadır çünkü memeli hücrelerinde kolesterol için bir yıkım metabolizması yoktur. APOE'ye bağımlı bir mekanizma HDL benzeri lipoprotein içerip her gün klerensi 1-2 mg olan kolesterolü SSS'den ayırır.

Bununla birlikte 6-7 mg kolesterol de okside metabolit form olup lipofilik olduğu için kan-beyin bariyerini serbest olarak geçebilen 24S-hidroksikolesterol şeklinde beyinden elimine edilir. Serbest kolesterolün 24S-hidroksikolesterolle dönüşümü kolesterol 24-hidroksilaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. BOS'taki 24S-hidroksikolesterol/kolesterol oranı plazmaya göre 30 kat fazladır, bu da 24S-hidroksikolesterolün başlıca beyinde depolandığını düşündürmektedir. Dolaşımdaki 24S-hidroksikolesterolün % 90'dan fazlası beyin kaynaklıdır ve buradan da kandaki 24S-hidroksikolesterol konsantrasyonunun SSS'deki kolesterol turnoverının bir yansıması olduğu kanısına varılmaktadır (64).

Son zamanlarda kolesterol metabolizmasındaki muhtemel değişikliği ve kan-beyin bariyeri transportundaki düzenlenmeyi tayin etmek için plazma ve BOS'ta bu metabolitlerin düzeyi ölçülmektedir. AD'nin erken evrelerinde 24S-hidroksikolesterol konsantrasyonu BOS'ta ve periferel sirkülasyonda yüksektir, bu da artmış kolesterol turnoverının potansiyel bir yansımasıdır (65). Halbuki AD'nin ileri evrelerinde 24S-hidroksikolesterol konsantrasyonu azalır bu da hastalık ilerledikçe kolesterol transport veya metabolizma oranının düştüğünün göstergesidir.

Tau fosforilizasyonundaki ve nörofibriler yumak oluşumundaki kolesterol homeostazisinin rolü çok iyi tanımlanmamıştır. Kolesterolün tau ve yumak oluşumunda direkt ve indirekt etkisi olabilir. Rat korteksine A β -42 enjeksiyonu hiperfosfarilize tau proteininde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Membran kolesterolü A β fibrilogenezisini ve A β -42 formasyonunun up-regülasyonunu modüle eder, bu da aşırı membran kolesterolünün nörofibriler yumak üretimini indirekt olarak ilerlettiğini düşündürür (66).

Statinler, kolesterol sentezinde HMG-CoA'nın mevalonata dönüşüm basamağında rol alıp kilit görevi gören düzenleyici enzim HMG-CoA Redüktaz'ın kompetitif inhibitörleridirler. Statinerler, membran tarafları arasındaki kolesterol dağılımını stabilize ederek, amiloid prekürsör proteinin patolojik izoformlarına (A β -40 ve A β -42) ayrılmasını önlerken enzimlerin normal fonksiyonlarını sürdürmelerine yardımcı olurlar (67).

Kolesterolün beyindeki turnoverının düşürülmesinin A β formasyonunun azalmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ağır evrede olmayan Alzheimer demansı hastalarında simvastatin ile 26 haftalık tedaviden sonra BOS'taki A β konsantrasyonlarının azaldığı izlenmiştir (68). Bununla birlikte son zamanlarda yapılmış olan iki çalışmada simvastatin alan Alzheimer demansı hastalarının BOS ya da plazma A β konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır, fakat solubl amiloid prekürsör proteininde artış bulunmuştur, bu durum statinlerin non-amiloidojenik işlemleri up-regüle ederek A β üretimini azalttığını düşündürmektedir (69).

2.4. VİTAMİNLER VE DEMANS

Vitaminler vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan, vücutta sentez edilmeyen veya yetersiz derecede sentez edilen, besinler içinde çevreden ufak miktarda alınması zorunlu maddelerdir. Sağlıklı yaşamın sürdürülmesi için proteinler, yağlar, karbonhidratlar ve inorganik tuzlar (Na, Cl,..vs) gibi makrobesleyiciler'in yanısıra vitaminler ve esansiyel mineraller (Fe, Zn, Ca,..vs) gibi mikrobesleyiciler'e ve doymamış yağlar ile aminoasitlere gereksinim vardır.

Vitaminlerin çoğu bitkisel ve hayvansal besinler içinde bulunur:

- B12 hariç suda çözülen vitaminler ile E ve K vitaminleri bitkisel besinler, sebze, meyve, hububatta bulunurlar.
- A ve D vitaminleri ile B12 vitamini hayvansal besinlerde (et, karaciğer, et yağı, yumurta, süt) bulunurlar.

Karbonhidrat, yağ, protein gibi ana besin öğelerini yeterli miktarda ve özellikle çeşitli kaynaklardan sağlanmış bir besin diyetiyle yapılan dengeli beslenme vücudun günlük

gereksinimine yetecek kadar vitamin sağlar. Çeşitli fizyolojik (gebelik, spor, gelişme çağı, vs) ve patolojik (ateş, diyare, travma, vs.) durumlar ile çevresel faktörler (iklim, coğrafi bölge) ve ilaç tedavileri (fenitoin, izoniasid, metotreksat, vs.) vitamin gereksinimini arttırır.

Vitaminler için günlük minimal gereksinim değerleri kesin olarak saptanamamıştır. Ayrıca kişilerin vitamin eksikliğine dayanıklılığı bireysel çok büyük farklılıklar göstermektedir. Vitaminler birçok biyokimyasal süreçte görev alırlar ve sağlıklı bir yaşam için gereklidirler. Vitamin eksikliği ile kognitif bozulma arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır. Fakat sebebinin beslenme yetersizliğine mi yoksa kognitif bozulmaya ikincil gelişen bir beslenme bozukluğu mu olduğu net aydınlatılamamıştır (70).

Patofizyolojik mekanizmalar

Nörodejeneratif hastalıklar spesifik nöronal hücrelerin ilerleyici kaybı olarak tanımlanır ve protein birikimiyle ilişkilidir. Oksidatif stres nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde anahtar role sahiptir (70,71). Süperoksit anyonu, hidroksi radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri normal hücresel reaksiyonların bir neticesi olarak oluşur (70,72). Reaktif oksijen ürünleri üç yolla hücre hasarına neden olur:1-lipid peroksidasyonu 2-proteinlerin oksidasyonu 3-DNA oksidasyonu. Bundan dolayı oksidatif stres ile mücadele için hücreler birçok savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Antioksidanlar ilk basamak savunmadır.

Beyin dokusu, endojen antioksidan seviyelerinin düşük olmasından dolayı, serbest radikal hasarına yatkındır (73). Nöropatolojik çalışmalarla AD'lı hastaların beyinlerinde serbest oksijen radikallerine maruziyet sonrası oluşan tipik lezyonlar dokümente edilmiştir (70,74,75).

Oksidatif stres neticesinde görülen kognitif bozulma uzun dönemde indirek etkiyle aterosklerotik faktörler ile ve direk etkiyle selektif nöronal hasarla ilişkilidir. Nitekim β karoten (76), vitamin E ve vitamin C (77) gibi antioksidanların ateroskleroz ve demansa karşı koruyucu faktörler olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca, öyle görünüyor ki antioksidan tedavi mitokondriyal hemostazı sağlayarak hücre fonksiyonlarını iyileştirmektedir (78).

Pratico ve arkadaşları (79) AD, HKB ve sağlıklı kontrol grubunda plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında (BOS) yağ peroksidasyonunun spesifik bir işaretleyicisi olan izoprostan düzeylerini çalışmıştır. İdrar izoprostan düzeyi AD'da daha yüksek olmak üzere AD ve HKB grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, biyolojik seviyede AD ve aynı zamanda HKB'de oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Ayrıca oksidatif hasarın erken dönemde henüz klinik oturmadan başladığını göstermektedir.

Yukarıdaki serbest radikal hipotezine göre oksidatif stres demans gelişimi için (özellikle AD) önemli bir risk faktörü gibi gözükmektedir. Bu nedenle çeşitli vitaminler AD'ye karşı koruyucu olabilir.

A Vitamini

A vitaminleri α , β , γ olmak üzere üç tür karotenden meydana gelir. A vitamini yağlarla beraber ve safra tuzlarının yardımıyla emilir. A vitamini eksikliğinde muhtelif mukozalarda ve cilt epitelinde bozukluklar meydana gelir. Epitel hücreleri çekirdeklerini kaybederek keratinize olurlar. Aynı zamanda epitelin enfeksiyonlarına karşı direnci azalır. A vitamini yetersizse niktalopia (gece körlüğü) ortaya çıkar.

Vitamin A, β amiloid plakların oluşum, genişlemesini engeller. Amiloid β 'nin oligomerizasyonunun engellenmesi AD tedavisinde hedef olarak öngörülmektedir. İn vitro çalışmalarda, A vitamininin A β 40 ve A β 42'nin oligomerizasyonuna inhibitör etkisi gösterilmiş. İn vivo fare modellerinde intraperitoneal vitamin A enjeksiyonu sonrasında A β depolanması ve tau fosforilasyonunun inhibe olduğu görülmüştür (80).

D Vitamini

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir.

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir. Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor

metabolizmasını düzenler (81). D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan “calbindin” aralığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar.

D vitamini yetersizliği çocuklarda rikets hastalığına yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite etmekte, ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır. D vitamini hormonunun sağlıklı kemik gelişiminin yanı sıra; birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (82).

D vitamininin iki formu vardır. Bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitaminD2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitaminD3). Kimyasal olarak farkları ergokalsiferolün çift bağ ve ek bir metil grubu içermesidir. İnsan vücudunda provitamin D3 (7-dehidrokolesterol) sentez edilebilir. Kolesterol sentezinde bir ara metabolit olan 7-dehidrokolesterol, insanlarda dermis ve epidermiste güneş ışığına maruz kaldığında kolekalsiferole (D3 vitamini) çevrilir. D vitamini, güneş ışığından yararlanmanın kısıtlı olduğu durumlarda besinsel bir gereksinimdir. Deride 7- dehidrokolesterolün ultravole radyasyonla D3 vitamini dönüşme derecesi güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere, giyilen giysilerin miktarına, derideki pigmentasyonun derecesine gibi faktörlere bağlıdır. Günlük 15-30 dakika güneş ışığına maruziyet gerekli olan D vitamini sentezi için yeterlidir. Plazmadaki en önemli D vitamini metaboliti, 25-hidroksikolekalsiferol'dür (25(OH)D) ve inaktiftir. Aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. Yağlı balıklar, yumurta ve tereyağı gibi hayvansal besinlerde bulunan D3 vitamininin miktarı ve tüketimi değişiklik gösterir. D2 ve D3 vitaminleri bağırsaklardan emildikten sonra spesifik bir globülin ve vitamin D bağlayıcı protein ile dolaşıma geçer. D3 vitamini deride, karaciğerde, bağırsaklarda, kemikte, kaslarda ve böbreklerde depolanabilir.

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Vitamin D sadece kemik metabolizmasında görevli olmayıp, birçok hücrede bulunan Vitamin D reseptör (VDR) vasıtasıyla multipl biyolojik hedefleri vardır (13).

Vitamin D'nin antioksidasyon, nöronal kalsiyum regülasyonu, immunmodülasyon, sinir iletimini artırma yanında detoksifikasyon mekanizmaları ile nöroprotektif olduğu ve vitamin D reseptörlerinin beyin kompleks planlama, işleme ve yeni hafızalar oluşturma ile ilgili bölgelerinde lokalize olduğu bildirilmektedir (13).

Vitamin D kan beyin bariyerini geçebilen ve kognisyon için anahtar role sahip bölgeler olan hipokampus, hipotalamus, korteks ve subkorteks'de var olan vitamin D reseptörlere bağlanan bir nörosteroid hormondur. Fagositozu stimüle ederek Aβ 42 depolanmasını azaltarak AD'da amiloid hipotezin bir parçası kabul edilir. Ayrıca Vitamin D hipokampüste voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının nöronal eksitabilitesini modüle eder ve hipokampal nöronların intraselüler kalsiyum konsantrasyonlarını düzenler (83).

Çalışmalar D vitamininin detoksifikasyon ve nörotropin sentezi yoluyla nöronların yapısı ile bütünlüğünü koruyabileceğini göstermiştir (84). Geleneksel antioksidanların etkilerine benzer şekilde 1,25(OH)₂D₃ iskemik olaylar sırasında, Alzheimer ve Parkinson hastalarında up-regülasyona uğrayan bir enzim olan indüklenebilir NOS (nitrik oksit sentetaz)'ı inhibe eder. 1,25(OH)₂D₃ aynı zamanda doğal antioksidan yolları güçlendirir. Hormon gama glutamil transpeptidazı upregüle eder (85) ve ardından glutasyonu artırır. Glutasyon oligodendritleri ve mental işleme için önemli olan sinir iletim yollarının bütünlüğünü koruyan doğal bir antioksidandır.

AD'li hastalarda yüksek oranda düşme ve kırık prevalansı mevcuttur. Yapılan toplum çalışmalarında AD'lerinde düşük 25(OH)D düzeyleri tesbit edilmiştir. Bir yıl güneş maruziyet sonrası düşme ve kırıkların azaldığı görülmüştür (86).

E Vitamini

E vitamini etkisi gösteren bileşikler, kimyasal olarak tokoferoller olarak adlandırılırlar. Bunlar arasında biyolojik aktivitesi en fazla olan α-tokoferoldür. Tokoferoller besinlerde, özellikle buğday, mısır, soya ve pamuk yağında bulunur.

E vitaminlerinin etki şekli henüz açıklıkla bilinmemektedir. Tokoferollerin kuvvetli bir antioksidan etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Yağların içinde bulunan tokoferoller yüksek yapılı doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlerler. Safra asitleri E vitamininin bağırsaklardan emilmesini sağlar. Tokoferollerin büyük bir kısmı şilomikronlar ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerle birlikte lenf yolu ile kan dolaşımına geçer. Tüm dokularda depolanan vitaminin en önemli deposu adipoz dokudur (87). Eksiklik belirti ve bulguları arasında; huzursuzluk, ödem ve hemolitik anemi bulunmaktadır. Eritrositlerin membran hasarına bağlı yaşam sürelerinin kısalmasından dolayı hemolitik anemi görülür.

E vitamininin SSS'deki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöronal hücrelerde A β bağımlı lipid peroksidasyonunu önlediği ve oksidatif hasarı azalttığı bilinmektedir. Peroksitlerin ve serbest oksijen radikallerinin etkisini nötralize ederek hücre membranlarını oksidatif hasara karşı korumada rol alır. Antioksidan özelliğine ilaveten tokoferol antienflamatuvar ajan olarak etkir ve bu da nöroprotektif bir özellik olarak düşünülebilir (88).

Fare deneyleri, erken yaşlarda vitamin E desteğinin A β seviye ve depolanmasını belirgin düşürdüğünü göstermiştir. Ancak geç yaşta E vitamin desteği sonrası bakıldığında bu etki plaseboda farklı bulunmamıştır (89).

K Vitamini

Üç formu tesbit edilmiştir. Fillokinon (K1) bitkilerde, menakinon (K2) hayvan dokularında bulunur. Menadion (K3) doğada bulunmayan sentetik formudur. K vitamini karaciğerde bazı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör2: protrombin, F7, F9, F10) sentezinde koenzim olarak kullanılır. Ayrıca protein C ve S sentezinde de kullanılır. Barsaklardan emilimini safra kolaştırır. Emildikten sonra şilomikronlar ile mukoza hücrelerinden karaciğere taşınır. Karaciğerden diğer dokulara ise β -lipoprotein ile taşınır. K1 vitamini özellikle ıspanak, kaba yonca vs. yeşil yapraklarda mevcuttur. Bundan başka karnıbahar, lahanaya, domates, soya fasulyesi, pirinç kepeği ve yulaf filizlerinde de vardır. K2 vitamini aynı zamanda bağırsak bakterilerinin bir metabolizma ürünüdür. K vitaminleri ısıya dayanıklıdır, fakat ışık, alkali ve alkolde harap olurlar. Organizma normalde K vitamini ihtiyacını besinlerden ve bağırsaklarda sentez ettiği vitaminlerden sağlar. K vitaminleri yağda çözündükleri için yağ emiliminin yetersizliğinde K vitamini noksanlığı söz konusu olabilir. K vitamini hayvan dokularındaki oksidatif fosforilasyonda, bitkilerde fotosentezdeki fosforilasyon olaylarında önemli bir tamamlayıcıdır. Eksikliğinde kanamaya eğilim artar, pıhtılaşma süresi uzar. Eritrosit membranına toksik etkili olduğundan fazlalığında hemolitik anemi görülebilir.

K vitaminin beyinde birçok önemli rolüne dair deliller giderek artmaktadır (90). Vitamin K myelin ve nöronal plazma membranının ana bileşeni olan sfingolipid sentezinde (91) ve hücrelerin çoğalma, apoptoza karşı korunma ile yaşamını sürdürmesindeki rolü iyi bir şekilde dokümente edilen Growth-arrest-spesific gene-6 (GAS-6) geninin biyolojik aktivasyonunda görev almaktadır (90). Hücre kültür çalışmaları, Gas-6'nın kortikal nöronları amiloid-beta bağımlı apoptozdan

kurtarabileceğini göstermiştir (14). Allison da 2001 yılında K vitaminin beyindeki potansiyel durumu ve Apolipoprotein E ile arasındaki bağlantıya istinaden AD patogenezinde rolü olabileceğini düşünmüştür (92).

APO E4, AD için kanıtlanmış bir risk faktörüdür (93). APO E4 alleli taşıyan insanlarda taşımayanlara göre kandaki vitamin K konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur (92).

Otuz hastayla yapılan bir çalışmada, AD'de Vitamin K alımının belirgin düşük olduğu saptanmış ve yetersiz vitamin K alınmasının AD'de bir risk faktörü olabileceği veya AD progresyonunu artırabileceği düşünülmüştür (94).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Eylül 2010 - Şubat 2012 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Kayseri Huzurevi - Sosyal Hizmetler Bakımevinde yaşayan çalışmaya alma kriterlerine uyan demans hastaları alındı.

Çalışmaya 60 Alzheimer demansı, 52 vasküler demansı ile genel olarak yaşları ve cinsiyetleri uyumlu 61 kontrol vakası dahil edildi. Demans tanısı, Alzheimer demansı ve vasküler demans tanıları uluslararası kriterlere (Demans için DSM-4, Alzheimer demansı için NINCDS-ADRDA, vasküler demans için NINDS-AIREN kriterleri ve Hachinski İskemik Skoruna göre konuldu. Hastalık süreleri, AD grubunda ortalama $6,2\pm 4$ yıl (1-10 yıl), VaD grubunda ise ortalama $3,1\pm 2$ yıl (1-8 yıl) idi.

Hasta grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Altmışbeş yaş veya üzerinde olmak
2. Alzheimer veya vasküler demans hastalığı olması
3. Tiroid fonksiyon testleri, homosistein, Vitamin B12, folik asit, serum Ca ve albumin ile sedimentasyon değerlerinin normal olması
4. İyi beslenme düzeninin olması

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

1. Son beş gün içinde antihiperlipidemik tedavi alması
2. Demansa bağlı olmadığı düşünülen psikiyatrik hastalığın olması

3. 3.Vasküler risk faktörü olabilecek sistemik hastalıklar dışında dahili hastalıkların (tümör, kronik enfeksiyöz ve inflammatuar hastalıklar gibi) olması
4. İlaç, vitamin ve madde aşırı kullanım hikayesinin olması
5. 5.Vitamin preparatı kullanımı

Kontrol grubu için çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Altmışbeş yaş veya üzerinde olmak
2. Tiroid fonksiyon testleri, homosistein, Vitamin B12, folik asit, serum Ca ve albumin ile sedimentasyon değerlerinin normal olması
3. Vasküler risk faktörü olabilecek hastalıklar dışında psikiyatrik, nörolojik ve dahili açıdan sağlıklı olmak
4. İyi beslenme düzeninin olması

Kontrol grubu için dışlama kriterleri:

1. Demans hastalığının olması
2. Psikiyatrik hastalığının olması
3. Vasküler risk faktörü olabilecek hastalıklar dışında dahili hastalıkların olması
4. İlaç ve madde aşırı kullanım hikayesinin olması
5. Son beş gün içinde antihiperlipidemik tedavi almış olması
6. Vitamin preparatı kullanımı

Çalışmaya alınan tüm kişilerde vasküler risk faktörleri değerlendirilerek, genel fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Tüm kişilerin vücut kitle indeksleri belirlendi. Beslenme alışkanlıkları bakımverenlerinden öğrenildi. Demanslı hastaların mini mental durum testleri yapıldı, klinik durumları klinik demans skalası ve global bozulma ölçeğine göre değerlendirildi. Hastaların beyin görüntülemeleri (tercihan MR, mümkün olmadığı durumlarda BT) atrofi ve vasküler değişiklikler açısından değerlendirildi.

Gönüllülerden alınan sekiz ml kandan; serum elektrolitleri, lipid profilleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit değerleri çalışıldı. Yağda eriyen vitamin düzeyleri ise Araştırma Biyokimya ABD laboratuvarında A ve E vitaminleri 'ELİSA' yöntemi ile, D vitamini Enzyme İmmüno Assay (EIA) yöntemi ile, K vitamini ise High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle çalışıldı.

Bu tetkikler sonrasında Alzheimer ve vasküler demans hastaları ile kontrol vaka gruplarının arasında lipidler ile yağda eriyen vitamin değerleri yönünden anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Lipidler ve yağda eriyen vitaminler arasındaki ilişki tüm gruplarda incelendi. Bazı hastaların lipid değerleri güvenilir olmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

3.1. İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

Nitel veriler % olarak tanımlandı. Ordinal ve nitel veriler arası karşılaştırmalarda X^2 testi uygulandı. Nicel (ölçülebilir) veriler dağılımı $X \pm SD$ olarak tanımlandı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov normallik analiz testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilere oneway-Anova testi kullanılarak bakıldı, hangi grubun farklı olduğu ise Scheffer testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak incelendi. Hangi grubun farklı olduğunu araştırmak için Barferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Her bir çalışma grubu lipid düzeylerine göre normal ve yüksek değer alt gruplarına ayrıldı. Lipid düzeyleri normal ve yüksek değerdeki alt grupların vitamin seviyelerinin karşılaştırılmasında parametrik koşullara uyanlara student-t, parametrik koşullara uymayanlara Mann-Whitney-U testi kullanılarak bakıldı.

Parametrik koşullara uyan veriler arası ilişkiler Pearson, uymayan veriler arası ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanarak değerlendirildi.

Hasta gruplarında farklı klinik demans skorlu gruplarda (KDS) yeterince hasta olmadığı için, yaptığımız incelemelerde KDS' ye göre bir değişiklik olup olmadığını değerlendiremedik.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 AD, 52 VaD ve 61 kontrol vakası olmak üzere toplam 173 kişi alındı.

Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımı Tablo 13’de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan bireylerde, AD grubunda kadın oranı daha fazlayken, VaD ve kontrol gruplarında erkek katılımcı oranı daha fazla idi. AD grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo-13: Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımları

	AD		VaD		Kontrol	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	22	36,6	30	57,6	34	55,7
Kadın	38	63,4	22	42,4	27	44,3
Toplam	60	100	52	100	61	100

$X^2:6,2$ $P<0,05$

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

Çalışmaya alınan bireylerin yaş ve vücut kitle indeksi dağılımı Tablo 14’de gösterilmektedir. Yapılan değerlendirmelerde, çalışmamıza katılan AD hastalarının,

VaD'lı hastalara ve kontrol grubuna göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır. VKİ yönünden çalışma grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo-14: Çalışmaya alınan grupların yaş ve VKİ dağılımı

	AD n:60 (X±SD)	VaD n:52 (X±SD)	Kontrol n:61 (X±SD)	p
Yaş	76,1±5,3*	73,2±6,2	71,7±5,9	=0,01
VKİ(kg/m ²)	27,6±2,9	29,0±3,7	27,5±2,4	>0,05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

VKİ : Vücut kitle indeksi

*: iki gruba göre farklı olan grubu gösterir.

Demans gruplarındaki hastaların klinik demans derecelendirme skorlarına göre dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir. Alzheimer demans hastalarından biri, vasküler demans hastalarından ise ikisi KDS'ye göre ağır evredeydi. İki demans grubundaki hastaların KDS dağılımlarını karşılaştırabilmek için ağır evre hastalarını, sayıları az olduğu için, orta evre hastalarla birlikte değerlendirdik. Yapılan istatistik sonucunda iki grup arasında KDS dağılımları açısından fark olmadığını saptadık ($p>0,05$).

TABLO-15: Demans gruplarındaki hastaların klinik demans derecelendirme skorlarına göre dağılımı

KDS	AD (n)	VaD (n)
1	28	32
2-3	32	20

$X^2=2,48$

$p>0,05$

KDS : Klinik demans skoru

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitamin düzeylerine bakıldığında; D vitamini değerleri her iki hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,01$). AD ve VaD hastaları arasında bu açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Diğer serum yağda eriyen vitamin düzeylerinde ise demans gruplarında kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo-16: Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitamin düzeylerinin karşılaştırılması

	AD n:60 (X±SD)	VaD n:52 (X±SD)	Kontrol n:61 (X±SD)	p
Vitamin A (ng/ml)	564,5±148,3	586,4±175,1	599,2±190,2	>0,05
Vitamin D (nmol/l)	86,0±80,2	80,5±84,1	102,1±27,4*	=0,001
Vitamin E (µmol/l)	2,6±1,4	2,9±1,4	2,6±1,1	>0,05
Vitamin K (ng/ml)	5,5±3,9	5,9±4,6	6,4±3,2	>0,05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

* : iki gruba göre farklı olan grubu gösterir.

Grupların lipid profilleri incelendiğinde total kolesterol değerleri, hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0.001$). Diğer yandan trigliserid, HDL ve LDL seviyelerinde hasta grupları ile kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo-17: Çalışmaya alınan grupların serum lipid düzeyleri yönünden karşılaştırılması

	AD	VaD	Kontrol	
	n:53 (X±SD)	n:49 (X±SD)	n:59 (X±SD)	p
HDL (mg/dl)	45,2±11,1	43,8±12,3	43,2±8,1	>0.05
LDL (mg/dl)	127,0±38,1	126,8±34,0	122,9±25,8	>0.05
TG (mg/dl)	144,6±81,9	151,3±80,1	135,8±51,2	>0.05
TK (mg/dl)	192,6±46,3	197,4±37,3	165,9±36,3*	=0,001

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

TG : Trigliserit

TK : Total kolesterol

* : iki gruba göre farklı olan grubu gösterir.

Çalışmaya alınan gruplarda, serum yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; kontrol grubunda D vitamini ile total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Diğer vitaminler yönünden ve hasta gruplarında D vitamini açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo18).

Tablo-18: Çalışmaya alınan gruplarda serum yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri arası ilişkilerin değerlendirilmesi

		Vitamin A		Vitamin D		Vitamin E		Vitamin K	
		r	p	r	p	r	p	r	p
HDL (mg/dl)	AD	-0,15	>0.05	-0,12	>0.05	-0,21	>0.05	-0,02	>0.05
	VaD	-0,08	>0.05	-0,04	>0.05	-0,04	>0.05	-0,04	>0.05
	Kontrol	-0,06	>0.05	0,14	>0.05	0,06	>0.05	0,01	>0.05
LDL (mg/dl)	AD	-0,09	>0.05	-0,02	>0.05	0,22	>0.05	-0,07	>0.05
	VaD	0,15	>0.05	0,03	>0.05	-0,12	>0.05	-0,10	>0.05
	Kontrol	-0,14	>0.05	-0,17	>0.05	-0,03	>0.05	0,15	>0.05
TG (mg/dl)	AD	-,015	>0.05	-0,09	>0.05	0,18	>0.05	-0,05	>0.05
	VaD	0,08	>0.05	-0,01	>0.05	0,16	>0.05	0,22	>0.05
	Kontrol	-0,21	>0.05	0,02	>0.05	-0,21	>0.05	-0,24	>0.05
TK (mg/dl)	AD	-0,15	>0.05	-0,09	>0.05	0,19	>0.05	-0,05	>0.05
	VaD	0,16	>0.05	0,07	>0.05	-0,33	>0.05	0,14	>0.05
	Kontrol	-0,16	>0.05	-0,26	<0,05*	-0,12	>0.05	-0,09	>0.05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

TK : Total kolesterol

* : Vit D ile TC arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Çalışmaya alınan grupların her birini yüksek ve normal TK şeklinde alt gruplara ayırıp vitamin düzeyleri yönünden karşılaştırdığımızda; sadece kontrol grubunun alt grupları arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı farklılık bulduk. Normal TK olan alt grubun, yüksek TK olan alt gruba göre vitamin D düzeyi daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo-19: Çalışmaya alınan grupların TK düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Normal TK (AH):32 n : (VaD):23 (Kont):49 (X±SD)	Yüksek TK (AH):21 n : (VaD):26 (Kont):10 (X±SD)	p
Vitamin A (ng/ml)	AD	780,7±330,9	746,8±324,8	>0.05
	VaD	576,9±281,0	623,7±317,3	>0.05
	Kontrol	592,5±263,9	442,0±134,2	>0.05
Vitamin D (nmol/l)	AD	101,5±95,0	84,6±66,5	>0.05
	VaD	76,1±83,2	86,0±91,0	>0.05
	Kontrol	103,9±26,5	85,3±14,3	<0,05
Vitamin E (µmol/l)	AD	2,6±1,3	2,82±1,6	>0.05
	VaD	2,86±1,4	3,02±1,4	>0.05
	Kontrol	2,74±1,1	2,33±1,08	>0.05
Vitamin K (ng/ml)	AD	10,82±7,2	10,5±6,3	>0.05
	VaD	8,7±5,7	10,4±6,6	>0.05
	Kontrol	3,1±1,2	2,6±1,07	>0.05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

TG : Trigliserit

TK : Total kolesterol

* : Kontrol grubunda normal ve yüksek TK düzeyleri olanların D vitamin değerleri birbirinden farklıdır.

Çalışmaya alınan gruplarda normal ve yüksek LDL seviyesi olan alt grupların serum yağda eriyen vitamin düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20)

Tablo-20: Çalışmaya alınan grupların LDL düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Normal LDL (AH):29 n:(VaD):27 (Kont):39 (X±SD)	Yüksek LDL (AH):24 n:(VaD):22 (Kont):20 (X±SD)	P
Vitamin A (ng/ml)	AD	781,9±338,6	749,6±318,8	>0.05
	VaD	536,2±287,6	682,2±298,6	>0.05
	Kontrol	609,9±283,2	483,4±150,9	>0.05
Vitamin D (nmol/l)	AD	102,3±99,9	85,7±62,0	>0.05
	VaD	76,3±76,7	87,6±99,1	>0.05
	Kontrol	104,5±27,6	93,5±22,1	>0.05
Vitamin E (µmol/l)	AD	2,3±1,2	3,1±1,6	>0.05
	VaD	2,9±1,4	2,9±1,4	>0.05
	Kontrol	2,7±1,1	2,5±1,1	>0.05
Vitamin K (ng/ml)	AD	11,9±7,2	9,4±6,1	>0.05
	VaD	8,7±5,8	10,8±6,6	>0.05
	Kontrol	3,1±1,3	2,8±1,1	>0.05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

Çalışmaya alınan gruplarda yüksek ve normal HDL seviyeleri olan alt grupların serum yağda eriyen vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 21).

Tablo-21: Çalışmaya alınan grupların HDL düzeylerine göre (yüksek ve normal) vitamin düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Normal HDL (AH):19 n: (VaD):21 (Kont):28 (X±SD)	Yüksek HDL (AH):34 n: (VaD):28 (Kont):31 (X±SD)	P
Vitamin A (ng/ml)	AD	839,8±320,3	726,7±326,4	>0.05
	VaD	603,7±250,7	600,3±334,7	>0.05
	Kontrol	545,9±278,6	586,1±229,1	>0.05
Vitamin D (nmol/l)	AD	113,3±104,1	84,4±71,1	>0.05
	VaD	106,1±126,1	62,7±27,7	>0.05
	Kontrol	97,3±22,3	103,9±29,2	>0.05
Vitamin E (µmol/l)	AD	3,1±1,7	2,4±1,2	>0.05
	VaD	3,1±1,7	2,8±1,1	>0.05
	Kontrol	2,5±1,1	2,7±1,1	>0.05
Vitamin K (ng/ml)	AD	11,2±6,4	10,4±7,1	>0.05
	VaD	9,5±6,1	9,6±6,3	>0.05
	Kontrol	3,1±1,4	3,1±0,9	>0.05

AD : Alzheimer demans

VaD : Vasküler demans

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

Çalışmaya alınan gruplarda, TG değerleri normal ve yüksek olan alt gruplardaki birey sayıları normal dağılıma uymadığı için, bu iki grup vitaminler açısından birbirleriyle karşılaştırılmadı (TG normal kişi sayısı 38 iken, yüksek kişi sayısı 5).

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada, AD ve VaD'lı hastalarda serum lipid düzeyleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerini belirleyerek sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırdık. Ayrıca tüm gruplarda lipid ve yağda eriyen vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Sonuç olarak, yüksek total kolesterol ve düşük D vitamini düzeyinin her iki tip demansla birliktelik gösterdiğini saptadık. Bu iki demans tipi arasında ise bu değerler açısından anlamlı farklılık olmadığını bulduk. Sağlıklı kontrol grubunda Vitamin D ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir ters ilişki bulunurken, demans gruplarında herhangi bir ilişki olmadığını belirledik.

Günümüzde yaşam süresinin uzamasıyla demans hastalığını önleme ve tedavi stratejilerine yönelik çalışmalar giderek önem kazanmıştır. Hiperlipideminin demans gelişimi için bir risk faktörü ve kolesterol artışının sinaptik dejenerasyon ve beta-amiloid oluşumuna katkısı olduğu düşünülmektedir (3).

Yapılan çalışmalarda demans ile birçok vitamin eksikliğinin birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca hiperlipidemi ve yağda eriyen vitaminler arası ilişki de, üzerinde çalışmaların yapıldığı bir konudur.

Çalışmamız bu konudaki değerlendirmelere, AD ve VaD'nin yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri açısından birbirleriyle karşılaştırılmaları ve demans gruplarında yağda eriyen vitaminler ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemesi yönünde katkı sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda A vitamini; AD grubunda daha belirgin olmak üzere her iki demans grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerlerdeydi, ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

A vitamininin oksidatif strese karşı etkinliğinin yanı sıra A β aracılı toksisiteye de karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (95). Diyetten A vitamini çıkarılması sonrasında, retinoid sinyal yollarında saptanan aksama sonrası genç farelerin beyin kan damarlarında A β depoları olduğu görülmüştür (96). Yapılan fare deneylerinde retinoik asidin A β depolanmasını azalttığı ve hafızayı düzelttiği gösterilmiştir (80). Buna benzer çalışmalar vitamin A'nın anti-amiloidojenik özelliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, A vitamini ve özellikle en aktif formu olan retinoik asidin reseptör gen ekspresyonunun yaşla ilişkili olarak azaldığı ve bunun öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlarda azalmayla ilişkili olduğu bildirilmektedir (97). Retinoik asidin AD tedavi ve önlenmesinde yeni bir yol olabileceği düşünülmektedir (95).

Vitamin A (76), vitamin C (77), vitamin E (98) ve diğer antioksidanların ateroskleroz ve demansa karşı önleyici faktörler olduğu gösterilmiştir. Demans çalışmalarının vitamin E ve C üzerinde yoğunlaştığı bildirilmekte; bu yüzden A vitamininin gelecek çalışmalar için iyi bir hedef olabileceği düşünülmektedir (70).

Goodman (99), A vitamini seviyelerinin yaşlanma ile beraber giderek azaldığını ve bu azalmanın geç başlangıçlı AD'de daha belirgin olduğunu bildirmiştir. Jimenez ve arkadaşları (100,101), A vitamini değerlerini AD grubunda kontrollere göre düşük bulmuşlardır. Ancak bu düşüklüğün yaş, hastalığın başlangıcı ve MMSE ile korele olmadığı saptamışlardır.

Perrig ve arkadaşları (102), yaptıkları araştırmada yüksek plazma beta-karoten seviyelerinin yaşlı popülasyonda daha iyi hafıza performansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Haller ve arkadaşlarının yaptığı SENECA çalışmasında, serum alfa ve beta karoten seviyeleri ile MMDT skorları arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (103). Yedi yıl süreyle takip edilen 455 yaşlı popülasyonda yapılan başka bir araştırmada, yüksek beta-karoten seviyelerinin, bilişsel durumda daha yavaş azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (104). Ortega ve arkadaşları ise, yaşlı popülasyonda diyetle A vitamini alımının daha iyi bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (105).

A vitamini düşüklüğü ile bilişsel bozulma arasında ilişki olduğunu belirten yayınların yanısıra bizim çalışmamızda olduğu gibi bunların ilişkisiz olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır. Devore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 54 yaş üstü 5395 demansı olmayan birey ortalama 9.6 yıl süreyle izlenmiş, diyetle A vitamini alım düzeyi ile demans arasında ilişki tespit edilmemiştir (106). Perkins ve arkadaşları da 4809 kişi ile yaptıkları araştırmada A vitamini ile hafıza düşüklüğü arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (107). Luchsinger ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 65 yaş üstü 980 kişinin dört yıl süreyle takibi sonunda A vitamini alımı ile AD arasında ilişki tespit edilmemiştir (108). Kalmijn ve arkadaşları ise, yaşları 68-89 olan 476 kişiyi üç yıl süreyle prospektif olarak izlemişler ve sonuç olarak A vitamini alımı ile kognitif bozukluk arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (109).

D vitamini sadece kemik değil, vitamin D reseptör (VDR) vasıtasıyla nöronlar ve glial hücreleri de içeren birçok biyolojik hedefi olan bir hormondur. D vitamini nörosteroid bir hormondur. Kan beyin bariyerini geçerek bilişsel fonksiyonlar için anahtar role sahip olan hipokampus, hipotalamus, korteks ve subkortikal alanlardaki VDR'lere bağlanır (83).

Antioksidan özelliği yanında, nöronal kalsiyum regülasyonu, immünmodülasyon, sinir iletimini artırması ve detoksifikasyon özellikleri ile nöroprotektif bir niteliğe sahiptir (70). Vitamin D'nin rodentlerde, hipokampal dejeneratif ve inflamatuvar süreci azalttığı (110) ve yaşlanan rodentlerde hipokampal atrofiyi önleyip nöron dansitesini koruduğu gözlenmiştir (111).

Nöroprotektif aktivitesine ilave olarak, gözlemsel deliller; düşük serum 25(OH)D seviyelerinin kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, DM, depresyon, diş hastalıkları gibi demans için risk faktörü oluşturacak durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür (70). AH'larında yüksek düşme ve kırık prevalansı mevcuttur (86). D vitamininin indirek yollardan kan basıncı düzensizlikleri, kardiyak hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayarak vasküler demans oluşumuna katkıda bulunduğu da belirtilmiştir (13).

Çalışmamızda D vitamin düzeyleri her iki demans grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerde olduğunu belirledik. AD ve VaD hastalarını birbirleriyle karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, Wilkins ve arkadaşları 40 orta evre AD ile kontrol grubunu karşılaştıran çalışmalarında düşük Vitamin D seviyeleri ile düşük kognitif fonksiyonlar arasında belirgin pozitif ilişki bulmuşlardır (112). Nörolojik ve psikiyatrik değerlendirmelere ek olarak MRI tetkikinde yapıldığı 311 yaşlı kişi üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada, demanslı olanların olmayanlara göre vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (113).

Düşük 25(OH)D seviyelerinin, bilişsel azalma ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Oudshoorn ve arkadaşları 225 yaşlıyı değerlendirdikleri çalışmalarında düşük MMSE değerleriyle vitamin D arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (114).

İtalya'da 65 yaş üstü 858 katılımcıyla 1998-2006 yılları arasında yapılan prospektif çalışmada; hastalar üç yıllık periyotlarla izlenmiş ve düşük vitamin D seviyelerine sahip hasta grubunda MMSE'de yıllık ortalama 0,3 puanlık düşüş saptanmıştır. Sonuç olarak vitamin D düşüklüğünün kognitif fonksiyonlarda önemsenecek derecede kayba neden olduğunu belirtilmiştir (115). Subjektif hafıza yakınmaları olan hafif kognitif bozukluğu olan 95 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, düşük vitamin D düzeyleri hafif kognitif bozuklukla ilişkili bulunmuştur (116).

Vitamin D desteği ile altı ay izlenen 169 AD hastasında bu süre sonunda fonksiyonel performans, reaksiyon zamanı ve dengede belirgin düzelme izlenmiştir (117).

25(OH) D eksikliği, parathormon (PTH) artışını tetiklemektedir. PTH yüksekliği ile bilişsel durum arası ilişki çoktandır bilinmektedir. Hiperparatiroidinin klinik bulguları arasında demans da bulunmaktadır ve ayrıca bir vakada paratiroidektomi sonrası düzelen demans bildirilmiştir. D vitamini yetersizliğinin iskelet dışı etkilerinin vitamin D'nin direk etkisi değil de PTH'a bağlı gerçekleştiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (118). Beyin parankiminden A β 'nin temizlenmesi, AD'nin gelişim ve ilerlemesini önlemede önemli bir faktördür. Masoumi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, D vitamininin A β 'nin fagositozunu stimüle ederek beyinden A β klirensini artırabileceğini bildirmişlerdir. Bu etkisiyle D vitamini amiloid hipotezin önemli bir parçası olabileceği kabul edilebilir (119).

D vitamini inflamasyon, Ca regülasyon bozukluğu ve artan oksidatif stresin yıkıcı etkilerinin aracılık ettiği vasküler ilişkili beyin hasarlarının düzeltilmesine yardımcı olur. İskemik olayda glutatyon ve Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) konsantrasyonunu artırarak doğal oksidatif defansı artırır (120). Rodentlerde, bu

değişikliklerin iskemik beyin hasarını azalttığı Wang ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (121). Epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini ile inflamasyonun bir belirteci olan CRP arasında bir ters ilişki görülmüştür (122). Serebrovasküler olayların MRI yöntemleriyle de değerlendirildiği 318 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada ise, vitamin D seviyesinin demanslı kişilerde daha düşük olduğu saptanmış; yaş, cinsiyet, VKİ, eğitim gibi parametreler açısından yapılan düzeltme sonrası vitamin D eksikliğinin tüm demans tipleri ve inme riskini iki katına çıkardığı belirtilmiştir (123).

Toplumda yaş artışıyla beraber beslenme desteğine rağmen özellikle D vitamini eksikliği açısından bir risk bulunmaktadır. Artan yaş ile beraber meydana gelen dermatolojik değişiklikler ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma gibi diğer risk faktörlerinin yanı sıra güneşe maruziyet azaldığında düşük D vitamini riski ortaya çıkabilmektedir. Altmış yaş sonrası kişilerin, serum vitamin D seviyelerini kontrol ettirmeleri, düşük tespit edilmesi durumunda vitamin desteği almaları veya güneşlenme sürelerini uzatmaları tavsiye edilmektedir (124).

Dejeneratif süreçlerde olduğu bilinen serbest oksijen radikalleri, hücre hasarına, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA oksidasyonu yoluyla neden olur. Antioksidan sistemi bununla başa çıkmak için geliştirilmiş ilk basamaktır. Antioksidan sistem; süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve vitamin E, C gibi küçük molekülleri içerir (125). E vitamini'nin peroksit ve serbest oksijen radikallerinin etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını oksidatif hasardan koruduğu gösterilmiştir. Bu durum beyin dokusu için dejeneratif süreçlere karşı çok önemlidir. Antioksidan özelliğine ilaveten antiinflamatuvar özelliği de mevcuttur (126).

Yaptığımız çalışmada E vitamin düzeyi incelendiğinde, her iki demans grubu ile kontrol grubu arası dahil tüm çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık.

Multiple antioksidan kullanımının AD'de koruyucu ve tedavi edici rolünün olduğunu savunan yayınlar olmakla birlikte (127), bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde E vitamini ile demans arasında ilişki tesbit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur (102,109,128,129). İtalya'da Cherubini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 yaş üstü kişilerde AD ve VaD grubunda vitamin E değerleri açısından fark görülmezken, kontrol grubunda hasta gruplarına göre düşük bulunmuştur (130). Luchsinger ve arkadaşlarının çalışmasında, diyetle veya dışarıdan vitamin A, C ve E vitaminlerinin

alınmasının AD riskini azaltmadığı şeklinde bir sonuç elde edilmiştir (108). Walters ve arkadaşları, 60 yaş üstü sağlıklı kadın grubu vitamin C, E ve beta karoteni de içeren multivitamin desteğiyle altı ay süreyle izledikleri çalışmalarında, kognitif performansda plaseboya göre bir değişiklik bulamamışlardır (131). Yine, başlangıçta kognitif yakınması olmayan 2969 yaşlı katılımcının E vitamini desteğiyle 5.5 yıl izlendiği çalışma sonucunda demans gelişim riskinde azalma olmadığı görülmüştür (132). Benzer şekilde; Fillenbaum ve arkadaşları, 616 yaşlıyı 13 yıl izleyerek yaptıkları çalışma neticesinde, E vitamini kullanımının demans gelişimini ertelediğini belirtmişlerdir (133).

Rinaldi ve arkadaşları; 25 hafif kognitif bozukluk, 63 AD ve 53 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada, periferik antioksidan seviyelerini ölçmüşler; vitamin A, E, C, ürik asit, β -karoten, plazma ve eritrosit süperoksit dismutaz ile glutatyon peroksidaz aktivitelerini hafif kognitif bozukluk ve AD gruplarında, kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Oksidatif hasarın demans gelişiminde en erken patofizyolojik değişikliklerden biri olduğu ve antioksidan tedavi ile bu durumun önüne geçilebileceğini vurgulamışlardır (134). Morris ve arkadaşları, ortalama 3,2 yıl süreyle takip ettikleri, yaşları 65-102 arasında değişen 2889 katılımcıyı değerlendirmeleri neticesinde, vitamin E desteğiyle (yemekle veya vitamin preparatıyla) kognitif gerilemenin yavaşladığını belirtmişlerdir (135). Rotterdam çalışmasında (136), 55 yaş üstü 5395 demansı olmayan katılımcının beş yıllık takip sonucunda 197'sinde (146'sı Alzheimer) demans gelişmiştir. Beslenme özellikleri incelendiğinde yüksek E vitamini, C vitamini ve beta karoten alan kişilerde diğer faktörler elimine edildiğinde demans gelişim riskinin daha az olduğu görülmüştür. Yaşlı popülasyonda serum antioksidanları ile bilişsel fonksiyonlar arası ilişkinin değerlendirildiği 4809 kişilik multi-etnik örnekte Perkins ve arkadaşları, düşük serum E vitamini seviyeleri ile düşük hafıza performansı arasında belirgin ilişki tespit etmişlerdir. Ancak diğer antioksidanlar (Vitamin A, C, β -karoten ve selenyum) ile hafıza düşüklüğü arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (107).

Avusturya inme önleme çalışmasında Schmidt ve arkadaşları, kognitif fonksiyonlarında bozukluk olan bireylerde, E vitamini seviyelerini kontrollere göre düşük olarak tespit etmişlerdir (137). Masaki ve arkadaşları; yaşları 71-93 arasında olan 3385 erkek katılımcıyı izleyerek yaptıkları prospektif çalışmada; vitamin E desteği ile düşük vasküler demans prevalansı saptamışlardır (138).

K vitamininin beyinde birçok önemli rolüne dair deliller giderek artmaktadır (90). Vitamin K myelin ve nöronal plazma membranının ana bileşeni olan sfingolipid sentezinde rol alır (91). Ayrıca, hücrelerin çoğalma, apoptoza karşı korunma ve yaşamını sürdürmesindeki rolü iyi bir şekilde dokümente edilen GAS-6 geninin biyolojik aktivasyonunda görev alır (90). Hücre kültür çalışmaları, GAS-6'nın kortikal nöronları amiloid-beta bağımlı apoptozdan kurtarabileceğini göstermiştir (14).

K vitamininin ekstrahepatik fonksiyonlarını etkileyecek şekilde rölatif eksikliği yaşlanan kadın ve erkek popülasyonunda yaygındır. Allison AC, 2001 yılında demans patogenezinde K vitamininin rolünü aydınlatmak üzere çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmiştir (92).

Presse ve arkadaşları, 2008 yılında otuz hastayla yaptıkları bir çalışmada AD'de vitamin K alımının belirgin düşük olduğu saptanmış ve yetersiz K vitamin alımının AD için bir risk faktörü olabileceği veya AD'nin progresyonunu artırabileceği bildirmişlerdir (94). Sato ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada K vitamin seviyelerini demans grubunda sağlıklı gönüllü gruptan düşük bulmuşlardır (139).

Biz ise yaptığımız çalışmada, her iki demans grubu ile kontrol grubu arasında K vitamini seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bu konuda literatürde bizi destekleyen çalışma yoktur. Zira bu konuda yapılan çalışma sayısı çok azdır.

Literatürde kolesterolün AD'de A β üretimini etkileyerek anahtar bir rol oynadığı, aynı zamanda aterosklerotik süreci de tetikleyerek VaD'ye da zemin hazırladığı bildirilmektedir (140). Lipid peroksidasyonunun oksidatif beyin hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (141).

Kolesterol seviyesi ile APP prosesi ve A β -40 toksisitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (25,52,142). Kolesterol beta-amiloid üretiminde birçok enzim aktivitesini etkiler. APP oluşturan enzimlerin yüksek kolesterollü bir ortamda daha aktif çalıştıkları gösterilmiştir (143). Deneysel çalışmalarda, diyetle alınan kolesterolün A β birikimini hızlandırdığı ve hipolipidemik tedaviyle bunun azaldığı izlenmiştir (61). Statin kullanan kişilerde AD insidansında belirgin azalma gözlenmesi, bazı statinlerin hipokampal nöronlar ve mikst kortikal nöron kültürlerindeki A β -42 ve A β -40'ın intraselüler ve ekstraselüler düzeylerini azaltmaları kolesterolün AD insidansında önemli rol oynadığını göstermektedir (144,145).

Oksidatif hasar, inflamasyon, hipertansiyon, APOE-e4 alleli, orta yaş yüksek sistolik kan basıncı, diyabet, inme gibi faktörlerle beraber orta yaş yüksek kolesterol seviyeleri de demansın ortaya çıkması ve ilerlemesinde etkili risk faktörleridir (146). Yapılan çalışmalarda orta yaşlarda serum total kolesterolün yüksek olması AD için bir risk faktörü olarak bildirilmekle birlikte ileri yaşlar için önemi net bilinmemektedir (147).

Ülkemizde Cankurtaran ve arkadaşları, dislipidemi ve demans arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik gerçekleştirdikleri çalışmada, AD, VaD, hafif kognitif bozukluk ve kontrol olmak üzere 1251 katılımcıyı dört gruba ayırarak yaptıkları değerlendirmeler neticesinde VaD hastalarında total kolesterol seviyelerini hafif kognitif bozukluğu olan gruba göre yüksek bulmuşlardır. Ayrıca yüksek TG seviyelerinin AD ve HKB ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (6). Lesser ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada total kolesterol ve LDL seviyelerinin AD grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (148).

Razay ve arkadaşlarının metabolik sendrom ile AD arasındaki ilişkiyi incelediği 50 katılımcıyla yaptığı çalışmada TG düzeyleri AD grubunda fazla bulunmuştur. Yüksek TG seviyelerinin ateroskleroz için bir risk faktörü olarak hem AD, hem de VaD sürecine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (149). Sueyadevara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, yüksek serum LDL ve düşük serum HDL konsantrasyonları aterosklerotik vasküler hastalık ve demans ile ilişkili bulunmuştur (9).

Yaptığımız çalışmada, hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; total kolesterol seviyelerini demans gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Ancak TG ve LDL seviyeleri açısından kontrol ve demans grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görmedik.

HDL beyindeki kolesterol transportunda ilk sırada yer alır. HDL'nin azalması kolesterolün nöronlardan serbestleşmesinde hasara yol açarak nörofibriler yumak ve amiloid plak formasyonlarının oluşumuyla sonuçlanır (149). Seksen beş yaş üstü 561 hastada yapılan bir çalışmada düşük HDL kolesterol seviyesinin yaş, eğitim, ateroskleroz varlığı ve stroke varlığından bağımsız olarak AD ve kognitif kapasitede bozulma için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (150). Ancak biz yaptığımız çalışmada hasta grupları ve kontrol grubu arasında HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Yaptığımız bu çalışmada grupların lipid ve vitamin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, kontrol grubunun total kolesterol değerleri ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki bulunmuştur. D vitamini için diğer gruplarda ve çalışılan diğer yağda eriyen vitaminler ile lipidler arasında ilişki saptanmamıştır.

Total kolesterol düzeyleri ile D vitamin değerleri arasındaki ilişkinin, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi gibi nedenlerle değerlendirildiği çalışmaların bazılarında pozitif yönde ilişkiyi gösteren bulgular olmakla birlikte (151,152), bazı çalışmalarda negatif yönde ilişki görülmüştür (153-155). Demans hastalarında D vitamini ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Yapılan çapraz karşılaştırmalı çalışmaların çoğunluğunda 25(OH)D seviyeleri ile HDL arasında pozitif bir ilişki saptanırken, TG düzeyleri ile negatif yönde ilişki saptanmıştır. D vitamini verilerek yapılan TK ve LDL düzeylerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmaların sonuçlarında da farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar yaş ve cinsiyete göre de farklılık göstermektedir (151). Postmenopozal dönemde olan 1259 kadın randomize edilip plaseboya karşı 1 gr kalsiyum ve 400 IU D vitamini verilerek beş yıl takip edildiği çalışmada, serum lipidlerindeki değişikliğin % 5' den az olduğu ve lipid düzeyleri arasında belirgin fark olmadığı bildirilmiştir (156).

Vitamin D'nin serum lipidleri üzerine etkisi muhtemelen PTH sekresyonunu inhibe etmesinden dolayı olabilir. PTH'nin in vitro olarak lipolizi azalttığı bildirilmiştir (157). Yine; Zittermann ve arkadaşlarının bildirdiği gibi, D vitamini, lipidleri hepatik TG oluşum ve salınmasının azalması ile sonuçlanan kalsiyum seviyelerinin artışıyla etkili olabilir (158). Ayrıca, vitamin D hem insülin salgısı, hem de insülin duyarlılığına etki ederek dolaylı yoldan lipid metabolizmasını etkileyebilir (159).

Yaptığımız çalışmada serum yağda eriyen vitaminlerden A, E ve K vitamini ile lipid profilleri arasında ilişki saptamadık. Gouado ve arkadaşları demansı olmayan 81 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, serum lipidleri (TK, LDL) ile vitamin A ve E arasında pozitif ilişki bildirirken (160); Viroonudomphol ve arkadaşları ise 2005 yılında demansı olmayan 112 kişiyi değerlendirdikleri çalışmada, antioksidan vitaminler (vitamin A, E, C) ile kolesterol, LDL ve HDL arasında negatif yönde ilişki olduğunu belirtmişlerdir (161).

Genel bir değerlendirme yaptığımızda; çalışmamızda kolesterol yüksekliği ve D vitamini düşüklüğünün, AD ve VaD ile birliktelik gösterdiğini saptadık. Demansla

birliktelik gösterdiğini bulduğumuz bu parametrelerin sağlıklı bireylerde birbirleriyle ilişki gösterip, demanslı hastalarda göstermemesi de ayrı bir bulgudur ve dikkat çekicidir. Kolesterol ve vitamin D arasında sağlıklı bireylerde görülen ters ilişki PTH ile düzenleniyorsa bu hormonal düzenlemenin demanslı hastalarda bozulduğu da düşünülebilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar doğrultusunda, kolesterol ve vitamin D'ye yönelik oluşturulacak terapötik girişimlerin potansiyel bir faydası olabileceği düşünülebilir. Fakat çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan söz konusu tedavi yaklaşımlarını tam anlamıyla değerlendirememektedir. Hastaların demans evrelerini göz önüne alamadan değerlendirme yapmamız ile çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılıklar bulmamız çalışmamızın diğer limitasyonlarıdır.

Global popülasyondaki yaşlanmada artış ve artan sağlık giderleri maliyet-etkin girişimlere olan acil gereksinime işaret eder. Günümüzde AD ve VaD tedavisinde kullanılan Ach esteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonist ilaçları bilişsel durumu kısmen düzeltirler ve ilerlemeyi kısmen yavaşlatırlar, ancak hastalık sürecini düzeltmezler. Eğer vitaminler, lipidler ve demans arası ilişkilerin geçerliliği gösterilirse, yeterli vitamin desteğinin sağlanması ile bilişsel sağlığın korunması sağlanacak ve bakım masrafları ile yükünü azaltma anlamında faydalı olacaktır. Yine A β 'nin oluşumu, çökmesi, depolanması ve temizlenmesine yönelik tedavi yaklaşımları çalışmalarında lipid ve vitaminlerle ilişkili ilaçların değerlendirilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Koruyucu ve tedavi edici potansiyel etkileri yönünden, vitamin ve lipidlerin, kognitif fonksiyonlarla ilişkilerinin incelenmesine yönelik iyi tasarlanmış prospektif araştırmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. D vitamin düzeylerinin Alzheimer ve vasküler demans gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Alzheimer ve vasküler demans grupları arasında ise anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu durum düşük vitamin D düzeyinin her iki demans tipiyle ilişkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir.
2. Alzheimer demans, vasküler demans ve sağlıklı kontrol grupları arasında vitamin A, E ve K yönünden anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Bu sonuç literatürde A ve E vitaminlerini demans ile ilişkisiz bulan yayınlarla uyumludur. K vitamini ile yapılan yayın sayısı literatürde çok azdır. Çalışmamızda literatürdeki yayınların tersine K vitamini demansla ilişkisiz olarak gözlenmiştir.
3. Alzheimer ve vasküler demans gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyleri yüksek bulundu. Alzheimer ve vasküler demans grupları arasında ise anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu sonuçlarla yüksek total kolesterol düzeyinin her iki demans tipiyle ilişkili bir faktör olduğu düşünüldü.
4. Sağlıklı kontrol grubunda vitamin D düzeyi ile total kolesterol düzeyleri arasında negatif ilişki bulundu. Benzer ilişki Alzheimer ve vasküler demans gruplarında görülmedi. Bu durum vitamin D ile total kolesterol arasındaki düzenleyici mekanizmanın demans hastalarında bozulduğu şeklinde yorumlanabilir.
5. Alzheimer ve vasküler demanslı hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında literatürdeki bazı çalışmalarla uyumsuz olarak HDL, LDL ve TG seviyeleri açısından anlamlı herhangi bir farklılık belirlenmedi.

6. Alzheimer ve vasküler demanslı hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarında Vitamin A, E ve K düzeyleri ile lipidler arasında herhangi anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu sonuç vitamin A ve E için literatürdeki bazı yayınlarla uyumludur. K vitamini için ise benzer yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eker E. Alzheimer Hastalığı Ve Diğer Demanslar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1(29): 3-16.
2. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri, El Kitabı. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ercan Abay. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1999: 31-4.
3. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2005; 4(12): 841-52.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980 to 1990 studies. Ann Neurol 1991; 30: 817-24.
5. O'Brien JH, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol 2003; 2: 88-98
6. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, et al. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? Archives of Gerontology and Geriatrics 2005; 41: 31-9
7. Notkola IM, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E 4 allele, and Alzheimer's disease, Neuroepidemiology 1998; 17: 14-20
8. Solfrizzi V, Panza F, D'Introno A, et al. Lipoprotein (a), apolipoprotein (a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease, J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 72: 732-6
9. Sueyadevara V, Storey SG, Aronow WS, et al. Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia, atherosclerotic vascular disease without dementia, dementia without atherosclerotic vascular disease, no dementia or atherosclerotic vascular disease. J Geront 2003; 58: 859-61
10. Mooser V, Helbeckua N, Miklossy J, et al. Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein (a) in patients with late onset Alzheimer's disease. Ann. Intern. Med 2000; 132: 533-37
11. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. Neuroscience Letters 2006; 408: 68-72

12. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular demnetia and Parkinson's disease. *Q J Med* 1999; 92: 39-45
13. Buell JS, Dawson-Hughes B, Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing 'D'ecline? *Mol Aspects Med* 2008; 29: 415-22.
14. Yagami T, Ueda K, Asakura K, et al. Gas6 rescues cortical neurons from amyloid protein-induced apoptosis. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1289-96
15. Doody RS, Stevens JC, BeckC, et al. Practice parameter: management of dementia(an evidence based reviev).*Reports of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology*2001; 56: 1154-162.
16. Peterson RC, Stevens RC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mildcognitive impairment(an evidence based review). *Reports of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology* 2001; 56: 133-42.
17. Frances A, Pincus HA, First MB. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM IV)*. Washington: American Psychiatric Association, 1994; p: 133–56.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
19. Hebert L, Scherr P, Bienias J, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the census. *Arch Neurol* 2003; 60(8): 1119-22.
20. Blessed et al. The association between quan titative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114(512): 797-811.
21. Selekler K. Alzheimer Hastalığı patolojik, klinik tanı ve ayırıcı tanı. *Modern tıp semineri* 26. Alzheimer ve diğer demanslar. Ed.Kaynak Selekler. 2003 Ankara Güneş Kitabevi Ltd.Şti.

22. Hofman A, Schulte W, Tanja TA. History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39(12): 1589-92
23. Mocerri V. Early risk factors and development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 415-20.
24. Kurt GS. Alzheimer hastalığında genetik dışı etyolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003; 1(1): 38-44.
25. Karaman Y. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Lebib Yalkın Matbaası. Ankara, 2002.
26. Clare L. Awareness in early stage Alzheimer's disease, a review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol* 2004; 43(2): 177-96.
27. Knopman DS et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia(an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2001; 56: 1143.
28. Tsuboi Y, Josephs KA, Cookson N, Dickson DW. Apolipoprotein E epsilon 4 allele, AD pathology and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60: 240-5.
29. Jannssen JC, Beck JA, Campbell A, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, et al. Early onset familial Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60: 235-9.
30. Matthews B, Siemers ER, Mozley PD. Imaging based measures of disease progression in clinical trials of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psych* 2003; 11(2): 146-59.
31. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol.* 2000 Jul; 2(7): 428-34.
32. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2003; 349(11): 1056-63.
33. Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999; 10(3): 199-209.

34. Jarvik GP, Wijsman EM, Kukull WA. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995; 45(6): 1092-6
35. Lewis P. Rowland. *Merrit's Neurology* (11th Ed.) 2008; p:773
36. Blass JP. Pathophysiology of Alzheimer's Syndrome. *Neurology* 1993; 4: 25-6.
37. Terry RD, DeTeresaR, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol* 1987; 21: 530-5
38. Pratico D. Alzheimer's disease and oxygen radicals: new insights. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 563-7.
39. Perry G, Cash AD, Srinivas R, et al. Metals and oxidative homeostasis in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2002; 56: 293-9.
40. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-ARIEN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
41. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *NEJM* 2004; 351: 56-67.
42. Peterson R et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1915-9.
43. David SG. Differential diagnosis of dementia syndromes. *Clin Geriatr Med* 2004; 20: 27-43.
44. Green RC, Cupples LA, Kurz A. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2000; 60(5): 753-9
45. Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965; 2: 307-27.
46. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278(16): 1363-71.
47. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52(5): 485-90

48. Buerger K, Frisoni G, Uspenskaya O, Ewers M, Zetterberg H, Geroldi C, et al. Validation of Alzheimer's disease CSF and plasma biological markers: the multicentre reliability study of the pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (E-ADNI). *Exp Gerontol* 2009; 44: 579–85.
49. Yavuz BB, Arıoğul S. Yaşlıda demans, risk faktörleri ve tedavisi. *Cep Tıp Geriatri serisi Nöropsikiyatri*, 2005.
50. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(11): 1248-55.
51. Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve tedavisinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri* 2002; 9(3): 128-36.
52. Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. *Nurs Clin North Am* 2004; 39(3): 545-59.
53. Jones R. The Dementias. *Clinical Medicine* 2003; 3: 404-8.
54. Pinkston EM, Linsk NL, Young RN: Home –based behavioral family treatment of the impaired elderly. *Behav Ther* 1988; 19: 331-44.
55. Walter GB, Robert BD, Gerald M. Et al. *Neurology in clinical Practice*. 5th Ed.P: 1887-93
56. Varpetian A, Gonthier R, Chui H. Natural history of vascular dementia, vascular cognitive impairment. T Erkinjuntti, S Gauthier (Ed). London Martin Dunitz 2002; 541–55.
57. Williams PS, Spector A, Orrell M, et al. Aspirin for vascular dementia *Cochrane Database Syst Rev* 2000; p: 1296-97.
58. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al (PROGRESS Collaborative Group). Effects of blood pressure lowering with perindopriland indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
59. Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntti T. Prevention and treatment of vascular dementia. *Vascular Cognitive Impairment*. London 2002; p:587–95.
60. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2006; 408: 68 - 72.

61. Refolo LM, Papolla MA, LaFrancois J. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001; 8(5): 890-9.
62. Wahrle S, Das P, Nyborg AC. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis.* 2002; 9(1): 11-23.
63. Heverin M, Bogdanovic N, Lutjohann D. Changes in the levels of cerebral and extracerebral sterols in the brain of patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res.* 2004; 45(1): 186-93.
64. Kolsch H, Heun R, Kerksiek A. Altered levels of plasma 24S- and 27-hydroxycholesterol in demented patients. *Neurosci Lett* 2004; 368(3): 303-8.
65. Papassotiropoulos A, Lutjohann D, Bagli M. 24S-hydroxycholesterol in cerebrospinal fluid is elevated in early stages of dementia. *J Psychiatr Res* 2002; 36(1): 27-32.
66. McLaurin J, Darabie AA, Morrison MR. Cholesterol, a modulator of membrane-associated Aβ-fibrillogenesis. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 2 p: 130-5.
67. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002; 110(3): 285-8. Review
68. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52(3): 346-50.
69. Hoglund K, Thelen KM, Syversen S. The effect of simvastatin treatment on the amyloid precursor protein and brain cholesterol metabolism in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19(5-6): 256-65.
70. Koseoglu E. *Vascular Dementia: Risk Factors, Diagnosis and Treatment.* Ed: Sarah R. Jacobsen. *What are the Roles of Vitamins in Vascular Dementia?* Chapter:5 2011.
71. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993; 49: 577-87.
72. Halliwell B. Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? *Ann Neurol* 1992; 32(Suppl.): 10-5.

73. Reiter RJ. Oxidative processes and an tioxidative defence mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-33.
74. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(2); 621-9.
75. Pratico D & Delanty N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 2000; 109(7): 577- 85.
76. Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons.The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 275-80.
77. Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ* 1996; 312: 608-11.
78. Head E, Nukala VN, Fenoglio KA, et al. Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a The Relations Between the Vitamins and Alzheimer Dementia 511canine model of human aging. *Exp Neurol* 2009; 220(1): 171- 6.
79. Pratico D, Clark CM, Linn F, Rokach J. et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59(6): 972-76.
80. Ono K, Yamada M. Vitamin A and Alzheimer's Disease.*Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(2): 180-8.
81. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23.
82. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl): S1678- 88.
83. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, et al. Vitamin D, nerveus system and aging. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: p278-86.
84. Kang H, Schuman EM. Intracellular Ca(2+) signaling is required for neurotrophin-induced potentiation in the adult rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2000; 282(3): 141-4.
85. Baas D, Prufer K. et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia* 2000; 31(1): 59-68.

86. Kipen E, Helme RD, Wark JD & Flicker L. Bone density, vitamin D nutrition, and parathyroid hormone levels in women with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: (10) 1088-91.
87. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Tietz. Ed: Carl A.Burtis. Beşinci baskı.2007 Palme yayıncılık. s:545-50
88. Ricciarelli R, Argellati F, Maria A. et al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine* 2007; 28: 591–606.
89. Sung S, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces A β levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004; 18: 323–5.
90. Ferland G. Vitamin K. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Washington, DC: ILSI Press; 2006; p:220-30.
91. Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: Evidence to date. *Nutr Rev* 2005; 63: 111-21.
92. Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Medical Hypotheses* 2001; 57 (2): 151-5.
93. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430: 631-9.
94. Nancy P, Bryna S, Marie JK, et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of AD. *J diet ass* 2008; p:2095-99.
95. Sahin M, Karazum SB, Perry G, et al. Retinoic acid isomers protect hippocampal neurons from amyloid-beta induced neurodegeneration. *Neurotox Res* 2005; 7(3): 243-50.
96. Corcoran JP, So PL, Maden M. Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid in the adult rat brain. *Eur J Neurosci* 2004; 20(4): 896-902.
97. Ding Y, Qiao A, Wang Z, et al. Retinoic Acid Attenuates Amyloid Deposition and Rescues Memory Deficits in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model. *J Neurosci* 2008; 28(45): 11622–34.
98. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study, *N Engl J Med* 1997; 336: 1216–122.

99. Goodman AB. Retinoid receptors, transporters, and metabolizers as therapeutic targets in late onset Alzheimer disease. *J Cell Physiol* 2006; 209(3): 598-603.
100. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, de Bustos F, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 1999; 6(4): 495-7.
101. Zaman Z, Roche S, Fielden P, et al. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age and Ageing* 1992; 21(2): 91-4.
102. Perrig WJ, Perrig P & Stahelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(6): 718-24.
103. Haller J, Weggemans RM, Lammi-Keefe CJ & Ferry M. Changes in the vitamin status of elderly Europeans: plasma vitamins A, E, B-6, B-12, folic acid and carotenoids. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(2): 32-6.
104. Hu P, Bretsky P, Crimmins E, et al. Association between serum beta-carotene levels and decline of cognitive function in highfunctioning older persons with or without apolipoprotein E4 alleles. *J Geront A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(6): 616-20.
105. Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, et al. Cognitive function in elderly people is influenced by Vitamin E status. *J Nutr* 2002; 132(7): 2065-8.
106. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA & Hofman A. Dietary antioxidants and long term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67(7): 819-25.
107. Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM, et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150(1): 37-44.
108. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch NeuroL* 2003; 60: 203-8.
109. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, ET AL. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epid* 1997; 145: 33-41.
110. Annweiler C, Beauchet O. Hypovitaminosis D: Don't forget dementia. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(7): 73-4.

111. Landfield PW & Cadwallader-Neal L. Long term treatment with calcitriol (1,25 (OH)₂ vit D₃) retards a biomarker of hippocampal aging in rats. *Neurobiol Aging* 1998; 19(5): 469-77.
112. Wilkins CH, Sheline YI, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatr* 2006; 14: 1033–40.
113. Scott TM, Peter I, Tucker KL, et al. The Nutrition, Aging, and Memory in Elders (NAME) study: design and methods for a study of micronutrients and cognitive function in a homebound elderly population. *Int J Geriatr Psychiatr* 2006; 21(6): 519-28.
114. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Van Der Velde N, et al. Higher serum vitamin D₃ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2008; 25: 539–43.
115. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170(13): 1135-41.
116. Annweiler C, Fantino B, Schott AM, et al. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol*. 2012; 19(7): 1023-9.
117. Dhesi JK, Jakson SH, Bearne LM, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589-95.
118. Cherniak EP, Florez H, Roos BA, et al. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *J Nut He & Ag* 2008; 12: 366–73.
119. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2009; 17(3):703–17.
120. Naveilhan P, Neveu I, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7 (13): 2171–5.
121. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res*. 2001; 904(1): 67-75.
122. Timms PM, Mannan N, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95(12): 787–96.

123. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74(1): 18-26.
124. Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis* 2009; 17(1): 151-9.
125. Halliwell B, Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res* 1999; 31: 261-72.
126. Martin A, Janigian D, Shukitt-Hale B, et al. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. *Brain Res* 1999; 845(1): 50-9.
127. Behl C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Subcell Biochem* 2005; 38: 65-78.
128. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006; 166(22): 2462-8.
129. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Eng J Med* 2005; 352(23): 2379-88.
130. Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, et al. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *Neurobiol Aging* 2005; 26(7): 987-94.
131. Wolters M, Hickstein M, Flintermann A, et al. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women-the effect of 6-month multivitamin supplementation. *Prev Med*.2005; 41(1): 253- 9.
132. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(2): 291-5.
133. Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, et al. Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *Ann Pharmacother* 2005; 39(12): 2009-14.
134. Rinaldi P, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 915-9.
135. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*2002; 59: 1125-32.

136. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study; *Neurology* 2002; 59(12): 1915-21.
137. Schmidt R, Hayn M, Reinhart B, et al. Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(11): 1407-10.
138. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54(6): 1265-72.
139. Sato Y, Honda Y, Hayashida N, et al. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 576-81.
140. Sparks DL, Sabbagh MN, Breitner JC. Is cholesterol a culprit in Alzheimer's disease? *Int Psychogeriatr* 2003; 15(1): 153-9.
141. Basset CN, Montine TJ. Lipoproteins and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2003; 7: 24-9.
142. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level risk factor for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res* 2003; 72: 141-6.
143. Van Duijn CM. Risk factors for Alzheimer's disease. Overview of EURODEM. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 4-11.
144. Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002; 59: 1257-8.
145. Sparks DL, Conner DJ, Browne P, et al. AD Cholesterol-Lowering Treatment Trial Team, 2002. Should the guidelines for monitoring serum cholesterol levels in the elderly be re-evaluated? *J Mol Neurosci* 2002; 19: 209-12.
146. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56(12): 1683-9.
147. Whitmer RA, Sidney S, Selby J. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64(2): 277-81.
148. Lesser G, Kandiah K, Libow LS, et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 138-45.

149. Razay G, Vreugdenhil A. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64(1): 93-6.
150. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation between plasma lipids to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 705-14.
151. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50(4): 303-12.
152. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, et al. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 82-9.
153. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37.
154. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, et al. The relationship of vitamin d status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 58-61.
155. Karhapää P, Pihlajamäki J, Pörsti I, et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010; 24: 100-8.
156. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 894-9.
157. Zemel MB, Shi H, Greer B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-8.
158. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321-7.
159. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, et al. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 126-32.
160. Gouado I, Ejoh RA, Kenne Met al. Serum concentration of vitamins A and E and lipid in a rural population of North Cameroon. *Ann Nutr Metab* 2005; 49(1): 26-32.

- 161.** Viroonudomphol D, Mahaisiriyodom A, Mingkhawn R, et al. Relationship between serum antioxidant vitamins A, E, and C and lipid profiles in priest subjects at the Priest Hospital; Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005; 36 (Suppl 4): 246-53.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Recep BAYDEMİR 'e ait "ALZHEİMER VE VASKÜLER DEMANSDA LİPİD PROFİLİ VE YAĞDA ERİYEN VİTAMİNLER " adlı çalışma, jürimiz tarafından NÖROLOJİ Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 07.11.2012

İmza



Başkan Prof. Dr. Al. Özdemir ERİSİ İmza



Üye Prof. Dr. Emel Köteçoğlu İmza



Üye Prof. Dr. Nihal Nurza İmza



Üye Prof. Dr. Mehmet Aksoy İmza



Üye Prof. Dr. U. Saygın Zülal İmza

