

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Yaşlı Erkek Olgularda Alzheimer Hastalığı ile Seks Steroidleri Düzeyinin İlişkisi

Dr. Rumeysa (Atabey) Çiftçi

Prof. Dr. S. Nilgün Erten

İSTANBUL

2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlanma olanağına sahip olduğum, tezimin hazırlanmasında baştan sona ilgi ve anlayışını azaltmayan değerli tez danışman hocam, sayın Prof.Dr. S.Nilgün Erten'e ve uzmanlık eğitimimde emek veren tüm dahiliye hocalarıma içtenlikle teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tez süresince desteğini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalından sayın Doç.Dr Haşmet Hanağası'na, tezin her aşamasında bana yol gösteren, bilgilerini paylaşan, sorularıma cevap arayan, kıymetli vaktini bana ayıran değerli Geriatri uzmanımız sayın Dr. Fatih Tufan'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Tezle ilgili mali desteğinden dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje(BAP) Fonu'na çok teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasındaki yardımlarından dolayı sayın Prof.Dr.Beyhan Ömer'e, Biyolog İsmet Demir'e ve diğer biyokimya laborantlarına, tezime olan katkılarından dolayı sevgili asistan arkadaşlarıma, poliklinik ve servis hemşirelerine, Geriatri ve Nöroloji poliklinik sekreterlerine de teşekkürü borç bilirim. En çok da , bakımı, iknası ve nakli zor olan yaşlı Alzheimer hastaları ile onları özveriyle polikliniğe getirerek bilime katkı sağlayan hasta yakınlarına ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, başarılarımın gerçek sahibi olan aileme içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Rumeysa(Atabey) Çiftçi

İÇİNDEKİLER

	<u>sayfalar</u>
Önsöz.....	ii
İçindekiler Dizini.....	iii
Özet.....	v
İngilizce Özet (Summary).....	vi
Kısaltmalar Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	xi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Alzheimer Hastalığı(AH).....	4
2.1.1. AH'nin Tanımı ve Terminoloji.....	4
2.1.2. AH'nin Tarihçesi.....	4
2.1.3. AH'nin Epidemiyolojisi ve Toplum Sağlığı Açısından Önemi.....	5
2.1.4. AH'nin Etiyolojisi, AH Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler.....	6
2.1.5. AH'de Patogenez ve Nöropatoloji.....	13
2.1.6. AH Tanı Kriterleri.....	20
2.1.7. AH'de Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı	26
2.1.8. AH'de Evreleme.....	34
2.1.9. AH'de Prognoz ve Komplikasyonlar.....	43
2.1.10. AH'de Bakım ve Tedavi.....	43
2.1.10.1.AH'de alternatif tedavi yaklaşımları.....	46
2.2. Erkeklerde Seks Hormonları ile Kognitif Fonksiyonların İlişkisi.....	47
2.2.1. Seks Hormonlarının Fizyolojisi ve Nöroprotektif Etkileri.....	47
2.2.2. Testosteron Eksikliğinin Klinik Yansımaları.....	52
2.2.3. Testosteron Eksikliğinin Nedenleri.....	54
2.2.4. Testosteron Replasman Tedavisi (TRT).....	55
2.2.5. Testosteron Eksikliğinin AH ile ilişkisi.....	56
3. Materyal ve Metod.....	58
4. Sonuçlar.....	60

5. Tartışma ve Sonuç.....	69
6. Kaynaklar.....	84
7. Özgeçmiş.....	109

ÖZET

Yaşlı Erkek Olgularda Alzheimer Hastalığı ile Seks Steroid Hormonları Düzeylerinin İlişkisi

Amaç: Çalışmamızda yaşlı erkek olgularda Alzheimer hastalığı (AH) ile seks steroid hormonları düzeyinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) tanı kriterlerine göre Alzheimer tipi demans tanısı konulmuş olan 33 yaşlı erkek olgu (4'ü ileri, 20'si orta ve 9'u erken evre) ile demansı olmayan 33 yaşlı erkek olgu alınmıştır. Tüm olguların GDS (geriatrik depresyon skalası) ve MMSE (mini mental durum muayenesi) skorları, kan serbest testosteron (ST), total testosteron (TT), prolaktin, luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), östradiol (E2), androstenedion (AS) ve progesteron düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun ST, TT, LH, FSH, SHBG, DHEAS, AS, E2, progesteron, prolaktin düzeyleri benzerdi. Hasta grubunda yaş ortalaması ve GDS skoru daha yüksekken, modifiye MDRD (modification of diet in renal disease) ile bakılan kreatinin klirensi daha düşüktü. Kontrol grubunda ise KVH sıklığı daha fazlaydı. ST düşük olanların sıklığı hasta grubunda daha fazla olma eğilimindeydi. ST değeri düşük olanlar içinde kontrol grubunda FSH ortalaması daha yüksekti ve yüksek FSH bulgusu daha sıklı. Bu bulgu anlamlı düzeyde olmasa da LH için de geçerliydi.

Sonuç: AH olan yaşlı erkeklerde, düşük ST düzeylerine uygun gonadotropin yanıtı bozulmuş olabilir. Bunun nedeni bazı bireylerin yaşlandıkça beyinlerinde androjen duyarlılığının azalması olabilir. Yaşlı erkeklerde AH- androjen ilişkisinde beyin androjen duyarlılığı kan androjen düzeyinden daha önemli bir faktör olabilir. AH- androjen duyarlılığı- sekonder hipogonadizm ilişkisini inceleyen daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, yaşlı, erkek, seks steroid hormonları, gonadotropinler

SUMMARY

Relationship between Alzheimer's Disease and Levels of Sex Steroid Hormones in Elderly Men

Objective: We aimed to assess the relationship between Alzheimer's disease (AD) and levels of sex steroid hormones in elderly men.

Materials and Methods: We enrolled 33 elderly with AD according to DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) criteria (4 patients were severe, 20 patients were moderate, 9 patients were mild AD) and 33 elderly men without dementia. MMSE (mini mental status examination) and GDS (geriatric depression scale) scores, prolactine, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), dihydroepiandrosteron-sulphate (DHEA-S), sex hormone binding globulin (SHBG), estradiol (E2), androstenedion (AS), total testosterone (TT) and free testosterone (FT) levels were assessed.

Results: Levels of TT, FT, FSH, LH, SHBG, E2, prolactine, DHEA-S, progesterone and AS were similar in AD and control groups. Mean age and GDS scores were higher and creatinine clearance levels estimated with modified MDRD (modification of diet in renal disease) formula were lower in the AD group compared to controls. Cardiovascular disease prevalence was significantly higher in the control group. Ratio of cases with decreased FT levels tended to be higher in the AD group. Among cases with decreased FT levels, mean FSH level and ratio of cases with increased FSH levels were significantly higher in the control group compared to AD group. Although not significant, this finding was also valid for LH levels and ratio of cases with increased LH levels.

Conclusions: Appropriate gonadotropin response to decreased FT levels may be influenced in elderly men with AD. This may be due to decreased androgen sensitivity in the brain with aging. For elderly men with AD, brain androgen sensitivity may be a more important factor than solely androgen levels about relationship between androgens and AD. More comprehensive studies are needed to show the relationship between AD, androgen sensitivity and secondary hypogonadism.

Keywords: Alzheimer's disease, elderly, men, sex steroid hormones, gonadotropins

KISALTMALAR DİZİNİ

AAMI:	Age associated memory impairment, yaşla ilintili bellek bozukluğu
AB:	Amiloid beta
ACE-R:	Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş
ACh:	Asetil kolin
AChE:	Asetilkolinesteraz
ADAM:	Androgen deficiency in aging men, yaşlanan erkekte androjen eksikliği
ADDL:	Amiloid betadan türeyen difüze olabilen ligandlar
AGE:	İleri glikasyon son ürünleri
AH:	Alzheimer hastalığı
AKD:	Akut konfüzyonel durum
ALS:	Amiyotrofik lateral skleroz
AMPA:	Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
AP:	Amiloid plak
APP:	Amiloid prekürsör protein
ApoE:	Apolipoprotein E
AR:	Androjen reseptörü
BACE:	Beta-site APP cleaving enzyme
BOMC:	Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CDR:	Demansın klinik evrelendirilmesi ölçeği(Clinical Dementia Rating Scale)
ChEI:	Kolinesteraz inhibitörleri
CJH:	Creutzfeldt Jacop hastalığı
CYP:	Sitokrom p450 enzimi
DAT:	Dementia of Alzheimer type, Alzheimer tipi demans
DS:	Down sendromu
DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition
DHEAS:	Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT:	Dihidrotestosteron

E2: Östradiol

FAMAS: The Florey Adelaide Male Aging Study

FDA: The U.S. Food and Drug Administration, Amerika Besin ve İlaç İdaresi

FDG-PET: İşaretli glukoz pozitron emisyon tomografisi

FSH: Folikül uyarıcı hormon

FTD: Frontotemporal demans

GABA: Gamma aminobütirik asit

GDS: Global bozulma ölçeği(Global Deterioration Scale)

GSK-3 β : Glikojen sentetaz kinaz 3 β

GYA: Günlük yaşam aktiviteleri

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HH: Huntington hastalığı

HSP: Isı şoku proteini

HT: Hipertansiyon

HRT: Hormon replasman tedavisi

IDE: İnsülin degrade edici enzim

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LC: Lewy cisimcikleri

LCD: Lewy cisimcikli demans

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Luteinizan hormon

LHRH: Luteinizing hormone releasing hormone

LTD: Uzun süreli depresyon

LTP: Uzun süreli potansiasyon

MAPK /ERK: Mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal regulated kinase

MCI: Hafif kognitif bozukluk(mild cognitive impairment)

MDM: Mental durum muayenesi

MDRD: Modifiye modification of diet in renal disease

MeDi: Akdeniz diyeti

MMSE: Mental Durum Muayenesi

MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi

MPTP: Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MSA: Multisistem atrofi

MSS: Merkezi sinir sistemi

NFκB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NFY: Nörofibriler yumak

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA: N-methyl-D-aspartic acid

NPH: Normal basınçlı hidrocefali

NSAİD: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar

OD: Otozomal dominant

PAD: Progresif amnestik disfonksiyon

PDB/PYB: Progresif davranışsal/yürütücü bozukluk

PGMB: Progresif görsel-mekansal bozukluk

PH: Parkinson hastalığı

PHD: Parkinson hastalığı demansı

PHF: Çözümeyen çift sarmallı filamanlar

PIB: Pittsburgh Compound B, Pittsburg bileşeni

PPA: Primer progresif afazi

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

PP2A: Protein fosfataz 2A

PRAD: Probable Alzheimer's disease, muhtemel Alzheimer hastalığı

PSEN 1: Presenillin 1

PSEN 2: Presenillin 2

PSP: Progresif supranükleer felç

RAGE: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü

RUDB: REM-uykusu davranış bozukluğu

SARM: Selektif androjen reseptör modülatörü

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

sRAGE: Çözünebilir RAGE

STMS: Kısa mental durum testi

T: Testosteron

TT: Total testosteron

ST: Serbest testosteron

TACE: Tümör nekrotizan faktör- α çevirici enzim

TBG: Testosteron bindig globuline

TES: Testosteron eksikliği sendromu

TNF: Tümör nekrotizan faktör

TRT: Testosteron replasman tedavisi

Tip 2 DM: Tip II diabetes mellitus

VaD: Vasküler demans

WHIMS: Kadın sağlığı inisiyatifi çalışması

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. TAPS Çalışması’nda yaşa ve cinsiyete göre katmanlandırılmış prevelans oranları.....	6
Tablo 2. Alzheimer Hastalığı’nda Rol Oynayan Faktörler.....	7
Tablo 3. AH Nöropatolojisi.....	14
Tablo 4. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 5. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri	23
Tablo 6. Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması.....	29
Tablo 7. NIMH-AAMI Tanı Kriterleri.....	35
Tablo 8. Petersen-Mayo MCI Kriterleri.....	35
Tablo 9. Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği –CDR.....	40
Tablo10. Global Bozulma Ölçeği –GDS.....	41
Tablo11. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, MMSE, GDS ve hormon düzeyleri açısından Karşılaştırılması.....	60
Tablo12. Hasta ve kontrollerin komorbid durumlar açısından karşılaştırılması	62
Tablo13. ST değeri düşük olan hasta ve kontrollerin kıyaslanması.....	63
Tablo14. Tüm olgular, hasta ve kontrol grubunda korelasyonlar.....	64
Tablo15. Hasta grubunda korelasyonlar.....	66
Tablo16. ST düzeyi düşük olan olgulardaki korelasyon analizleri.....	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşla kognitif fonksiyonlar azalır ve demans sıklığı artar. Alzheimer hastalığı (AH), yaşlanmayla ilişkili demansa yol açan dejeneratif nöropsikiyatrik bir hastalık olup demansın en sık nedenidir[1].

AH'de patolojik olarak beyinde spesifik bölgelerde depolanan beta amiloid protein (AB)'nin oluşturduğu senil plaklar(=amiloid plak=AP), sitoskeletal tau proteininin hiperfosforilasyonu ile oluşan nörofibriler yumaklar(NFY) ve nörofil iplikler, inflamasyona yol açan glia aktivasyonu, sinaps ve nöron kaybı görülür[1,2]. AH'nin başlaması ve devamlılığında uzun süreli AB yüksekliğinin rolü vardır. AB, amiloid prekürsör protein (APP) metabolizmasının yan ürünüdür. APP, gen transkripsiyonundan aksonal transporta kadar çok çeşitli görevleri olan bir protein olup bunun metaboliti olan AB çeşitli dokularda az miktarda, çözünebilir formda doğal olarak bulunmaktadır. AB üretim veya temizlenmesinde bozulma olması, AB birikmesine ve AB'nin oligomerik bir yapı kazanarak AH'de olduğu gibi nöral dejenerasyonu başlatmasına yol açar. AH'nin tek bir nedeni tanımlanmamış olup, yapılan son çalışmalarda, çok sayıda patojenik faktörün hastalık riskini ve ekspresyonunu etkilediği ortaya konulmuştur. AB birikiminde rol oynadığı düşünülen faktörlerden biri de seks steroidleridir [1].

Seks steroidlerinin merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde nöronlar üzerinde güçlü düzenleyici etkilerinin olduğu, androjenlerin uzaysal beceri, sözel akıcılık ve duygu durumu düzelttiği; serbest testosteron (ST) indeksi daha yüksek olan erkeklerde görsel ve sözel bellek ile viziomotor taramanın daha iyi olduğu gösterilmiştir[1].

Erkeklerde yaşlanmanın doğal sonucu olarak testosteron (T) düzeyi azalır. T seviyesi üçüncü dekattan itibaren düşmeye başlar. Total testosteron (TT) düzeyi yılda %0,2-1, biyoyararlanımı olan T düzeyi ise yılda %2-3 azalır. Her erkekte testosteron düzeyi yaşla belirgin olarak azalır ancak bunun derecesi ve klinik yansıması değişkendir. Erkeklerde yaşlanmayla birlikte androjen yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan yaşlanan erkekte androjen eksikliği (ADAM); beyin de dahil olmak üzere androjen duyarlı organlarda çeşitli derecelerde disfonksiyon ile karakterizedir. Sarkopeni, osteoporoz, düşmeler ve tüm sebeplere

bağlı mortalitede artış görülür. Yaşlanmayla birlikte doğal olarak ortaya çıkan T azalmasının ilişkili olduğu hastalıklardan biri de AH'dir [1].

Düşük T seviyeleri ile AH'nin ilişkisini araştıran çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada beyin T seviyeleri ölçülmüş ve beyin T düzeyi düşük olan erkeklerde AH riskinin arttığı saptanmıştır. Yaşlanma üzerine yapılan Baltimore çalışmasında 4-37 yıl izlenen erkeklerde, AH gelişenlerde serbest T seviyesinin daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün AH tanısından 5-10 yıl önce başladığı görülmüştür[80]. Bu durum AH patogenezinde T düşüklüğünün rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ancak erkeklerde yaşla ortaya çıkan kognitif disfonksiyon ve demansın önlenmesinde ve AH'nin tedavisinde androjen replasmanının etkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma yoktur ve mevcut çalışmalar da birbirinden farklı sonuçlar vermiştir[82-84, 89, 98-105].

Androjenler AH riskini çeşitli mekanizmalarla azaltabilir. Bunlardan en iyi bilineni nöroproteksiyondur. Yapılan çalışmalar, androjenlerin nöroprotektif etkisinin beyin bölgesi, lezyon tipi [106-116, 119, 120, 128, 132-134] ve androjen konsantrasyonuna [136-8] da bağlı olduğunu göstermektedir[1]. Androjenlerin direkt nöroproteksiyona ek olarak tau hiperfosforilasyonu üzerinden de AH riskini azalttığı düşünülmektedir [139-142]. Bu konuda çok az sayıda çalışma mevcut olup Papasozomonas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tau hiperfosforilasyonu üzerine T ve E2'nin etkisi incelenmiş, ısı şoku ile indüklenen fosforilasyon modelinde T'nin tau hiperfosforilasyonunu önlediği, E2'nin ise böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir[140]. T, ayrıca calpaine bağlı tau temizlenmesini önlemek suretiyle, 17 kDa'luk tau fragmanlarının oluşumunu da engellemektedir [142].

Seks steroidleri ile AH ve kognitif disfonksiyon arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalardan ortak bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda prolaktin, luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), östradiol(E2), progesteron, androstenodion, TT ve ST birlikte değerlendirilmemiştir. Bu nedenle yaşa bağlı olarak gelişen kognitif disfonksiyon ile seks hormonlarının kesin olarak ilişkili olduğunu veya ilişkiliyse hangisinin daha fazla ilişkili olduğunu söylemek güçtür. Çalışmamızda, yaşlı erkek olgularda kan TT, ST, E2, prolaktin, DHEAS, SHBG, LH ve FSH düzeyleri ile kognitif fonksiyonlar ve

AH arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları erkeklerde AH patogeneziyle ilgili yeni veriler sağlayabilir. Bu konuda literatürde az sayıda çalışma olması, bu çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar vermesi ve ülkemizde bu konu üzerine yapılmış güncel bir çalışmanın olmaması nedeniyle böyle bir çalışma yapılması tasarlanmıştır. Bu kesitsel çalışmada erkeklerde yaşlanma ile ortaya çıkma olasılığı artan iki ayrı durum olan seks steroidleri düzeylerinde azalma ve AH arasındaki ilişki incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı(AH)

2.1.1. AH'nin tanımı ve terminoloji

AH, genellikle yaşlanmayla ilişkili, demansa yol açan dejeneratif nöropsikiyatrik bir hastalık olup demansın en sık nedenidir[1]. Demans ise erişkin MSS'nin hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olacak şekilde birden fazla kognitif alanın bozulması ile karakterize, kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur[2].

Demans genelde yaşlılarda görülür ancak yaşlanmanın doğal bir parçası değildir. Demansın en sık nedeni olan AH, sinsi, progresif ve fatal bir hastalıktır[3]. Tüm demansların üçte ikisinden fazlası AH'ye bağlıdır. AH'nin bir biyolojik işaretleyicisi olmadığı için kesin tanı ancak nöropatolojik yöntemlerle mümkündür. Bu durumda klinik tablo için AH değil de “Alzheimer Tipi Demans” (Dementia of Alzheimer Type =DAT) sendromu, ya da bu tablonun yüksek olasılıkla AH'ye bağlı olduğunu belirten “Muhtemel Alzheimer Hastalığı” (Probable Alzheimer's Disease= PRAD) demek daha doğrudur. DAT terimi DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition); PRAD ise NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tanı kriterlerine göre verilen isim olup DAT ve PRAD büyük ölçüde örtüşürler. Geniş nekropsi serilerinde, klinik olarak PRAD ya da DAT tanısı konulan olguların %90'ının kesin AH patolojik tanısı aldıkları görülmüştür[2].

2.1.2. AH'nin tarihçesi

AH'nin ilk olgusu Auguste D. isminde 56 yaşında bir kadın hastadır. 1906'da Alman nörolog ve patolog olan Alois Alzheimer hastanın semptomları ile beyinde nöronların içinde ve çevresinde anormal madde depolanmaları arasındaki bağlantıyı ilk kuran kişi olmuştur. Emil Kraepelin 1913'te bu tür olgulara Alzheimer'in adını vermiştir. 1976'da AH'nin demansın en sık nedeni olduğu belirlenmiştir. 1980'de Alzheimer Derneği kurulmuştur. 1984'te beta

amiloid protein ve 1986'da tau proteini bulunmuştur. 1993'te AH için ilk risk faktörü geni olan ApoE-ε4 (apolipoprotein E) bulunmuştur.

2.1.3. AH'nin epidemiyolojisi ve toplum sağlığı açısından önemi

Günümüzde, özellikle ortalama yaşam beklentisinin giderek arttığı gelişmiş ülkelerde, henüz etyolojisinin aydınlatılamamış ve kesin tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle, AH en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. AH, ABD'de 5,2 milyon, dünya çapında ise yaklaşık 27 milyon insanı etkilemektedir. ABD'deki verilere göre 2050 yılına kadar yaklaşık 16 milyon Amerikalı insanın AH olacağı tahmin edilmektedir. AH, 2008'de ABD'de 18 yaş üzerindeki kişilerin en sık ölüm nedenleri arasında 6. olmuştur[5]. Tahminlere göre ABD'deki AH olgularının yaklaşık 200.000'i 65 yaşın altındadır. 2050 yılına dek yılda 1 milyon yeni AH vakasının olacağı tahmin edilmektedir. ABD'de her 70 sn'de 1 kişide AH ortaya çıkmaktadır. 2050 yılına kadar 65 yaşın üzerindeki her 5 kişiden birinin AH olacağı tahmin edilmektedir[4,6]. Şu anda AH için kür sağlayan bir tedavi olmasa da demansa erken ve doğru tanı konulması doğru tedavi, uygun bakım ve destek imkanı sağlayarak hasta ve yakınlarının yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayabilir[5]. AH ve diğer demanslar, ABD'de 2005 yılındaki tespitlere göre 112 milyar dolara mal olmuştur[7]. ABD'de yaklaşık 10 milyon kişi demanslı bir hastaya karşılıksız olarak bakmaktadır ve bunun maliyeti 2007 verilerine göre yılda yaklaşık 89 milyar dolardır. Çoğu devletin demansa karşı kapsamlı bir stratejisi bulunmamaktadır[8]. Dünyada yapılan prevalans çalışmalarının metaanalizi 65-70 yaşları arasında AH sıklığının %4-5 olup, her 5 yılda bir katlanarak artıp 90'lı yaşlarda %50'ye kadar ulaştığını ortaya koymaktadır. Ülkemizde İstanbul ve Kadıköy'de gerçekleştirilen TAPS isimli prevalans çalışmasının sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir[9]. 90'lı yaşlardan sonraki prevalans artışının devam edip etmediği konusu halen tartışmalıdır. Yaşa-özellik insidans, yaş aralıkları arttıkça hızla artar. Jorm ve Jolley'in 1998 tarihli meta-analizlerinde 65-69 ile başlayıp 85-89 ile sonlanan 5'er yıllık 5 yaş katmanında insidans %1.6, %3.5, %7.8, %14.8 ve %26.0 şeklinde yine katlanarak artmaktadır[144].

Tablo 1. TAPS Çalışması'nda yaşa ve cinsiyete göre katmanlandırılmış prevelans oranları

	PRAD	Toplam AH	Toplam demans
Yaş grupları bir arada			
Tümü	%11	%16	%20
Erkek	%9	%13	%17
Kadın	%13	%17	%22
Cinsiyet grupları bir arada			
70-74	%9	%14	%18
75-79	%14	%19	%22
80+	%13	%17	%23
Erkek			
70-74	%8	%12	%16
75-79	%9	%12	%15
80+	%11	%16	%20
Kadın			
70-74	%10	%15	%19
75-79	%18	%23	%26
80+	%15	%20	%25

PRAD: muhtemel Alzheimer hastalığı; toplam AH: PRAD artı mümkün AH; toplam demans: toplam AH artı non-AH demanslar

2.1.4. AH'nin etyolojisi ve AH oluşumunda rol oynayan faktörler

Olguların çoğunda AH'nin nedeni tam olarak bilinmemekte ve hastalığın multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır. AH'de rol oynayan risk faktörleri ve koruyucu faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Alzheimer Hastalığı'nda Rol Oynayan Faktörler

Risk faktörleri	Koruyucu faktörler
· Yaş · Kadın cinsiyet · Düşük eğitim · Ailede demans öyküsü · Genetik etkenler (APOE-ε4) · Bilinç kayıplı kafa travması · Down sendromu · Majör depresyon öyküsü · Vasküler olaylar · Plazma homosistein düzeyi · Küçük kafa çevresi · Hipotiroidi · Bazı toksik ve zararlı durumlara maruz kalma	· Yüksek eğitim · APOE-ε2 · Anti-oksidan kullanımı (?) · Anti-inflammatuar kullanımı (?) · Östrojen kullanımı (?) · Statin kullanımı (?) · Kırmızı şarap · Akdeniz diyeti · Fiziksel ve zihinsel aktivite

AH'de en önemli risk faktörleri, değiştirilemeyen risk faktörleridir: yaş, aile öyküsü ve kalıtım.

AH olanların çoğunun 65 yaş ve üzerinde olması ve AH riskinin 85 yaş üzerinde %50 olması da göz önüne alındığında ileri yaş AH için en büyük risk faktörüdür [2,3]. 65 yaş altında AH tanısı konulduğunda buna erken başlangıçlı AH denir. Olguların % 5'i böyledir[3]. Yaşla neden AH riskinin arttığı tam olarak bilinmemektedir. Genellikle erken başlangıçlı olan otozomal dominant(OD) geçişli ailevi AH olguların yanısıra, ailede demans öyküsü AH için

kendi başına bir risk faktörüdür. AH'li hastaların kardeşlerinde yaşam boyu hastalık riski ikiye katlanarak %23'ten %48'e çıkar. Monozigotik ikizlerde dizigot ikizlere oranla AH birlikteliği anlamlı oranda fazladır. OD aile hikayesi olmayan, fakat birinci derece akrabaları etkilenmiş olan bireylerin yaşitlarına göre AH geliştirme riskleri 2-4 kat artar. 2 ya da daha fazla sayıda demanslı birinci derece akrabası olan fertlerin olmayanlara göre AH geliştirme risklerinin 40 kez daha fazla olduğu ileri sürülmüştür[10].

Hem erken hem de geç başlangıçlı AH'de güçlü genetik komponent bulunmaktadır[3]. AH'de genetik risk faktörleri genellikle hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere yatkınlık oluşturarak etkili olurlar. AH ile ilişkili genler hastalığın olma ihtimalini artıran risk genleri ve varlığında doğrudan, kesinlikle hastalığa yol açan deterministik genler olarak gruplandırılabilir. Bilinen en etkili risk geni ApoE-ε4'tür. ApoE proteinini kodlayan gen (ApoE, 19. kromozom) mutasyonlarıyla doğrudan belirleyici olmayıp, polimorfizmiyle sporadik AH'de risk faktörüdür. Kolesterolün taşınmasında rol oynayan ApoE proteini; ε2, ε3 ve ε4 şeklinde üç ayrı allelik forma sahiptir. AH'de ε4 sıklığı ikiye katlanarak %40-50'ye ulaşır. ApoE-ε4, AH riskini doza bağlı bir şekilde arttırır ve hastalık başlangıç yaşını azaltır. ApoE-ε4 homozigotlarının yaşam boyu kümülatif risklerinin %90 olduğu hesaplanmıştır. ApoE-ε4'ün patogenezdaki rolü kesinlik kazanmamıştır. ApoE-ε4 alleli geç başlangıçlı familyal ve sporadik AH için artmış risk teşkil eder. Kafa travması, serebro-vasküler hastalık gibi beyin hasarlarından sonra ApoE-ε4 taşıyıcıları daha kötü prognoz gösterirler. ApoE-ε4 frekansı Lewy cisimcikli demansta da artar. AH olan transgenik fare modellerinde, ApoE-ε4 allelinin AB-40 depolanımını arttırarak nörotik plak ve serebral amiloid anjiopatiyi ilerlettiği görülmüştür[11-14]. ApoE-ε 4 alleli, orta yaştaki yüksek kolesterol değerleri ve orta yaştaki yüksek sistolik kan basıncı AH için bağımsız birer risk faktörüdür[15-18]. ApoE-ε 4'ün AH olgularının %20-25'inde etkili bir faktör olabileceği tahmin edilmektedir [2-4]. Deterministik genlerle ilişkili 3 protein tespit edilmiştir: presenilin 1 ve 2 (PSEN1, 14. kromozom ve PSEN2, 1. kromozom), amiloid prekürsor protein (APP, 21.kromozom). Bu genlerin varlığında tüm AH'li olguların yaklaşık %5'ini oluşturan ve tipik olarak erken (65 yaş öncesi) başlayan, OD ya da familyal AH'den bahsedilir. Bu mutasyonlar her durumda AB fragmanının üretimini artışına neden olmaktadır[2,3]. PSEN 1 ve PSEN 2 genlerindeki mutasyonlar AB yıkımını sağlayan alfa sekretaz enziminde bozulmaya; 21. kromozomdaki mutasyonlar ise AB sentezinde artışa yol açmaktadır[4]. AH gelişimini önleyen bir tedavi henüz mevcut olmadığı için AH'de rutin gen tetkiki önerilmemektedir[3]. Down sendromu (DS) da AH için önemli bir risk faktörüdür. APP'yi kodlayan 21. kromozomun 3 kopyasını

taşıdığı için ömürleri boyunca APP proteolizinden üretilcek daha fazla AB'yi temizlemek zorundadırlar. Bu hastalar 30'lu yaşlardan itibaren hemen daima AH'nin nöropatolojik değişikliklerini göstermeye başlarlar. İlerleyen yaşlarda bu hastaların tümünde nörohipokampal disfonksiyon gelişmektedir. Ayrıca DS aile öyküsünün olması da AH riskini 2 ila 3 misli arttırmaktadır. 35 yaşın altındayken DS'li çocuk doğuran annelerin AH riski de artmaktadır[2,3].

Kafa travması ile AH arasındaki ilişkiyi bildiren (örneğin, EURODEM) ve bunu reddeden (örneğin, Rotterdam Çalışması ve Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması) çalışmalar mevcuttur. Bilinç kaybına neden olmuş şiddetteki kafa travmalarının bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi daha doğrudur. Dementia pugilistica gelişen boksörlerin otopsilerinde gevşek neokortikal amiloid plaklar saptanmıştır[2]. Ciddi travmatik beyin hasarında AB42 selektif olarak atmaktadır[4].

Öz geçmişte 10 yıl kadar geriye giden, tedavi gerektirmiş bir depresyon öyküsü AH riskini 3 kat arttırır. Jorm tarafından yapılan 2001 tarihli meta-analizde yaşlılıkta depresyon özgeçmişinin demans geliştirme riskini ikiye katladığı bildirilmiştir. Kungsholmen, İsveç, ABD gibi önemli toplum temelli kesitsel ve uzunlamasına gözlem çalışmalarında kısıtlı sosyal ilişkilerin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Honolulu-Asya Yaşlanma Çalışması'nda bu risk, orta yaşlarından itibaren sosyal aktiviteleri azalan bireylerle sınırlı bulunmuştur[2].

Kardiyovasküler hastalıklarda (KVH), AH ve vasküler demans riski artmaktadır[3]. Miyokard iskemisi, hipertansiyon (HT), diyabet ve inme öyküsü ile metabolik sendrom mevcudiyetinin AH riskini anlamlı biçimde arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir[2]. The Cardiovascular Health Study All Stars çalışmasında KVH ve HT'nin yaşlılarda kognitif bozulmayla ilişkili olduğu, HT olan yaşlılarda kognitif bozulma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir[4]. Hiperlipideminin AH için bir risk olduğunu, kolesterol artışının sinaptik dejenerasyona yol açtığını ve beyinde kolesterol miktarındaki artışın AB yapım ve depolanmasını artırdığını ileri süren çalışmalar vardır[19]. Hayvan deneylerinde, diyetle alınan kolesterolün beyinde AB birikimini hızlandırdığı ve kolesterol düşüren ilaç kullanımıyla bunun azaldığı izlenmiştir[20-23]. Toplum bazlı bir çalışmada ise düşük serum kolesterol seviyelerinin daha kötü kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur[24]. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalması da NFY ve AP oluşumuna yol açmaktadır[25]. AH olanlarda metabolik sendromun araştırıldığı bir çalışmada AH'li olguların trigliserit (TG)

düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek ve HDL düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır[25]. Ayrıca yüksek plazma homosistein düzeyinin AH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir[2]. Çalışmalar serebrovasküler hastalık varlığında NFY ve AP'lerin AH semptomlarını ortaya çıkarma olasılığının arttığını, AH olanların %80'inde ayrıca KVH olduğunu, merkezi sinir sistemindeki (MSS) damar hasarı ile AH progresyonunun genellikle birliktelik gösterdiğini ve KV risk faktörleri ile AH'li hastaların beyinlerindeki nöron kaybının korele olduğunu göstermektedir[3,4]. Bazı çalışmalarda AH ile küçük kafa çevresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir[2].Hipotiroidinin de demans ve AH ile ilişkisi ortaya konmuştur fakat mekanizması bilinmemektedir.

Bir risk faktörü olarak cinsiyet tartışmalıdır. Çalışmalarda AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Limbik nöronlarda sinaptogeneze katkıda bulunan, nöroplastisitede ve Meynert'te asetilkolin(ACh) üretiminde rol oynayan ve beyinde bir nörotrofik faktör olarak işlev gören östrojenin beyinde hipokampus, serebral korteks, beyin ön kısmının bazalinde reseptörleri vardır[2,4]. Menapozda östrojensiz kalan kadınların AH'ye daha yatkın olmaları da azalmış östrojen düzeylerinin AH için muhtemel bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir[4]. İnsidans çalışmalarından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada 85 yaşının üzerindeki erkeklerde AH insidansının yılda %2.7, kadınlarda %8.9 olduğu [145]; başka bir çalışmada ise AH'li bir olgunun 1.derece kadın akrabalarının 1. derece erkek akrabalarına göre yaşam boyu AH riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [2]. Ancak AH prevalansının kadınlarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmaların [146-149] yanında, çok sayıda insidans çalışmasında AH'de cinsiyetler arası farklılık bulunmamıştır [150-155]. TAPS çalışmasında da kadınlarda prevalans daha yüksek olsa da cinsiyetin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür [9]. Ayrıca bir çalışmada, AH insidansının kadınlarda 80 yaşın üzerindeyken daha fazla olduğu, erkeklerdeyse 80 yaşın altındayken daha fazla olduğu gösterilmiştir[156]. Yaş, cinsiyet ve AH ilişkisini inceleyen bir metaanalizde, kadınlarda AH riskinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır[157]. Dört ayrı prospektif Avrupa çalışmasının verilerini analiz eden EURODEM İnsidens Araştırma Grubu, kadın cinsiyetin 85 yaş ile birlikte bir risk faktörü olarak belirlediğini, 90 yaş üzerinde bu riskin daha da arttığını bildirmişlerdir [158].

Düşük eğitim düzeyinin başlı başına bir risk faktörü olduğu artık yerleşmiş bir bilgidir. Eğitim deneyimindeki artışın bireyin kognitif rezervinin genişlemesine yol

açarak hastalığın ortaya çıkış eşiğini yükseltmesiyle açıklanabilir. TAPS çalışmasında da düşük eğitim, demans için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Düşük sosyoekonomik durumdaki grupta morbidite, AH dışındaki nedenlerle artar, bundan eğitimin görünürdeki koruyucu etkisi sorumlu olabilir [26].

TAPS çalışmasında ve 12 çalışmanın meta-analizi olan bir çalışmada, elektromanyetik alan ve aşırı düşük frekanslı elektrik maruziyeti AH için bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur [2,9]. Bu maruziyet elektrikçiler, tamirciler, santral operatörleri ve teknisyenleri, kaynakçılar, marangozlar, terzilerde özellikle önemlidir. Yerleşmiş tutarlılıkta bulgular olmasa da organik çözücüler, alüminyum ve genel anestezi maruziyetinin de risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür[2]. Rotterdam ve New York çalışmalarında sigaranın AH riskini birkaç kez arttırdığı yönünde bulgular elde edilmiştir [159, 160]. Kanda homosistein artışı, APP temizlenmesindeki bozulma, AB birikimi, oksidatif stres ve hasar ile korele olup homosistein yüksekliğinin AH gelişiminde bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir[4].

Nöronal kaybın tanıdan yıllar önce başladığı AH'yi önleyecek bir durum bilinmemektedir [3]. Epidemiyolojik çalışmalarda bazı faktörlerle AH arasında, bu faktörlerin “koruyucu” olabileceğini düşündürecek şekilde ters bir ilişki gösterilmiştir. Yüksek eğitim düzeyi ve profesyonel aktivite, AH açısından koruyucu bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. APOE-ε2 alleli bazı çalışmalarda koruyucu gibi görünmekteyse de ApoE-ε4'ün olumsuz rolü kadar sağlam bir bulgu olarak yerleşmemiştir[2].

Dejeneratif süreçte oksidatif gerilim ve eksitotoksisitenin de rol oynaması göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda antioksidan olan selejilin ve tokoferolün, ortadan geç evreye kadar olan dönemlerde hastalığın progresyonunu yavaşlattığı rapor edilmiştir[3]. E vitamininin koruyucu etkisini ileri süren bazı çalışmalar olsa da Washington Heights-Inwood Columbia Üniversitesi Yaşlanma Çalışması ve Honolulu Çalışması gibi diğer önemli çalışmalarda ise böyle bir etki gösterilememiştir. 1997'de Sano ve ark. tarafından 2000 IU/gün dozunda E vitamininin AH'de hastalık seyrini yavaşlattığı gösterilmiş, fakat 2005'te Petersen ve ark. hafif kognitif bozulmadan (minimal cognitive impairment= MCI) demansa dönüşmeyi engelleyemediğini göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda anti-inflamatuvar ajanların potansiyel koruyucu etkilerinin olduğu [28] ileri sürülmüştür, ancak sağlıklı yaşlılarda demans gelişimini engellemek veya AH'lilerde hastalık seyrini yavaşlatmak

amacıyla tasarlanan anti-inflamatuar klinik çalışmaları başarılı olamamıştır[2]. Östrojen kullanan postmenapozal kadınlarda AH'nin daha az görülmesi, östrojenin koruyuculuğu üzerine yoğun bir tartışma başlatmıştır. Ancak, Kadın Sağlığı İnsiyatifi çalışmasında yaşlı kadınlarda östrojen replasmanının jinekolojik kanserlerde artmanın yanısıra, ayrıca demans riskini arttırdığı bulunmuştur[29].

Çoğu uzman, KV risk faktörlerinin kontrolünün beyin sağlığını korumak açısından en faydalı ve mali etkin yol olduğuna inanmaktadır [3]. Buna paralel olarak statin grubu ilaç kullananlarda AH prevalansının kullanmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir [30-34]. Epidemiyolojik çalışmalarda statin tipi ilaçların [30] ve balık yağı diyetinin [35] potansiyel pozitif etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Bu etkinin kolesterol düşürücü etkinin ötesinde, statinlerin doğrudan α -sekretaz proteolitik yolunu uyarmasıyla ilgili olduğunu gösteren deneysel deliller mevcuttur. Yine de, AH'li olgularda klinik çalışmalarda sınıanan statin tedavisinin faydası gösterilememiştir[2].

Antihipertansif ve antidiabetiklerin vasküler risk faktörlerinin kontrolü aracılığıyla demansa karşı koruyucu olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Antihipertansiflerin birkaç prospektif çalışmada demansa karşı korudukları doğrulanmıştır. İnsülin degrade edici enzimin (IDE) AB klirensinde bir şaperon olarak işlev gördüğü bilinmektedir. İnsuline dirençli tip II diabetes mellitus (tip 2 DM) olanlarda, IDE beyinde işlev görmek yerine periferde artan insülini parçalamak için kullanılmaktadır. İnsülin direncini düşürerek işlev gören PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor) agonisti antidiabetikler, vasküler risk kontrolü yanısıra potansiyel olarak özgül anti-Alzheimer etki de gösterebilirler[2]. Bunlardan rosiglitazon, glukoz ve lipit metabolizması üzerine önemli etkilerinin yanında inflamatuvar gen ekspresyonunu da baskılamaktadır. Watson ve ark. 2005'te yaptıkları çalışmada, erken AH ve MCI'de rosiglitazonun amiloid birikimini ve hastalık progresyonunu yavaşlattığını bildirmiştir[4]. Hafif-orta düzeyde alkol tüketiminin özellikle resveratrol içeren kırmızı şarabın koruyuculuğu birçok çalışmada bildirilmiş, bu etkinin yüksek tüketimde kaybolduğu ileri sürülmüştür. Diyet ve egzersizin AH ile bağlantılı olan KVH riskini azalttığı bilinmektedir[3]. Tahıllar, sebzeler, meyvalar, peynir, süt, özellikle balık, zeytinyağı ve kırmızı şaraptan zengin olan Akdeniz diyeti (MeDi) koruyucu bir faktör gibi durmaktadır. Prospektif bir çalışma olan Columbia Üniversitesi MeDi Çalışmasında, MeDi'nin yaşlıları

demanstan koruyucu olduğu, Gustaw-Rothenberg nin çalışmalarında hayat boyu düşük yağ ve yüksek oranda sebze- meyve tüketiminin KVH riskini azaltarak AH gelişimini önleyebileceğı; Rotterdam ve Chicago Sağlık ve Yaşlanma Projesi gibi 2 büyük çalışmada ise balık tüketiminin daha yavaş kognitif bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir[2,4]. Zihinsel ve fiziksel aktivitenin koruyuculuğundan da söz edilebilir. 6000 yaşlı kadının dahil edildiğı longitudinal Osteoporotik Fraktürler Çalışması'nda yaşlılarda fiziksel egzersizin kognitif kayıp riskini azaltabileceğı [161]; Colcombe ve Kramer'in metaanalizinde egzersizin yaşlılarda kısa süreli kognitif düzelme sağladığı [162,163] gösterilmiştir [2]. AH'de sosyal ve mental içe kapanıklık hastalığın sebebi olabileceğı gibi sonucu da olabilir. Zihinsel aktivite, kognitif rezervi artırmak yoluyla AH'den koruyor olabilir. Çok sayıda çalışma zihinsel aktivite gösteren yaşlılarda AH gelişme riskinin daha düşük olduğunu ileri sürmektedir [2,3]. 2007'de Orly Lazarov, AH'ye yatkınlık genlerini taşıyan sıçanlarda fiziksel egzersizin ve mental stimülasyonun AH patolojik bulgularını azalttığını ve hücreler arası iletişimi iyileştirdiğini [3], Wilson ve ark. ise kognitif olarak stimüle edici faaliyetlere daha sık katılan yaşlıların daha düşük ihtimalle kognitif bozulma sergilediklerini göstermiştir [164].

2.1.5. AH'de patogeneze ve nöropatoloji

AH'de beyinde atrofi ve buna sekonder ventriküler genişleme olur. Atrofi, en şiddetli haliyle yeni bilgilerin belleğe aktarımını sağlayan hipokampusta görülür. AH'nin en temel iki patolojik bulgusu nörofibriler yumaklar (NFY) ve amiloid plaklardır (AP). Her iki lezyon da normal yaşlanmada olduğu gibi bir dizi başka dejeneratif hastalıkta da görülebildiğinden, kesin AH tanısı için patolojik olarak NFY ve AP'lerin belli bir nöroanatomik dağılımda ve belli miktarda saptanması gereklidir. Normal insanlarda 60 yaşlarından itibaren neokortikal gevşek AP'ler ve bazen limbik NFY'ler oluşmaya başlar. Ancak NFY'lerin neokorteks, AP'lerin ise nöritik veya sert plak biçimiyle limbik sistemde görülmesi AH için %100'e yaklaşan duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Gevşekten nöritike doğru, biçimini değiştirip limbik sistemde görülür hale gelen AP hemen daima AH'yi MCI'dan ayıran özelliktir. Ancak AP, klinik evreyle sayısal ve bölgesel olarak korelasyon göstermez. AH'nin patogenetik başlangıcından, kendisini demans şeklinde klinik olarak ortaya koymasına kadar 20 yıllık bir

süre gerekebileceği hesaplanmaktadır. Nörodejenerasyon limbik-paralimbik alanlara sınırlı kaldığı sürece bu durum bir ilerleyici, izole unutkanlık olarak kliniğe yansıyacaktır. Ancak, nörodejenerasyon neokortikal heteromodal kortekse yayıldığında, dil ve görsel-mekansal işlevler de bozulmaya başlayacağından demansın asgari koşulu olan “birden fazla kognitif bozukluk” kriteri doldurulmuş olacaktır. İşte yaşla ilintili unutkanlık (age associated mental impairment=AAMI) ve MCI’ların bir kısmı, muhtemelen limbik ve paralimbik dönemlere karşılık gelecek şekilde, AH’nin demans öncesi prelinik ve prodromal evrelerini oluşturmakta, DAT ise bu süreklilikte demans evresine karşılık gelmektedir[2].

NFY ve AP’lerin yanı sıra gliosis-inflamasyon, nöron ve sinaps kayıpları, aksonal ve dendritik morfolojik değişiklikler, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar AH nöropatolojisinin bileşenlerini oluştururlar(Tablo 3). Bunlar arasında AH’deki kognitif yıkımın en önemli nedeni nöron ve sinaps kaybıdır.

Tablo 3. AH Nöropatolojisi

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

NFY'lerin temel bileşeni intranöronal hiperfosforile tau proteindir. Tau 17. kromozomda kodlanan, mikrotübüllerin stabilizasyonu, sitoskeletal bütünlük ve hücre içi transportta önemli rolleri olan bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu için tau-tubulin etkileşimi gerekir. Fosforile edilen tau mikrotübülden ayrılır. Tau fosforilasyonu ile ilişkili fosfataz (protein fosfataz 2A'dır =PP2A) ve kinazların (glikojen sentetaz kinaz 3 β =GSK-3 β) dengesi önemlidir. Bağlanamamış hiperfosforile tau monomerleri kendi üzerlerine katlanarak (patolojik hatalı katlanma) toksik oligomerlere, tau oligomerleri de toksik, çözilemeyen çift sarmallı filamanlara (PHF) polimerize olurlar. PHF'ler ısı şoku proteinleri (özellikle Hsp90) ve ubiquitin etkisiyle intranöronal NFY'ler şeklinde kondanse olurlar. NFY ile hücre iskeleti bütünlüğü ve aksonal transport bozularak hücre ölümü meydana gelir. Hücre ölümüyle ortaya çıkan ekstrasellüler NFY'ye "hayalet yumak" adı verilir. Normal yaşlılık sürecinde limbik (entorhinal ve hipokampal) bölgede NFY'ler görülebilir. AH'de NFY'nin önceden görüldüğü bir bölgedeki sayısı artarken, daha sonra o bölgeyle bağlantılı olan komşu bölgeye transsinaptik olarak yayılır. Braak ve Braak'ın I'den VI'ya kadar sıraladıkları evreler boyunca, NFY'ler entorhinal kortekste görülmeye başlayıp önce hipokampus, sonra paralimbik alanlara, sonunda da heteromodal neokortikal alanlara yayılmakta ve sayıları artmaktadır.

NFY'lerin tersine yükleri hastalık şiddetiyle korele olmayan AP'lerin ana bileşeni AB olup, 21. kromozomda kodlanan, 770 aminoasitlik bir transmembran sinaptik adhezyon proteini olduğu düşünülen APP'nin metabolizma ürünlerindendir. Normalde vücut sıvılarında düşük seviyede, çözünebilir bir protein halinde bulunan AB'nin üretim veya klirensindeki değişiklikler AH patogenezinde rol oynamaktadır. Biriken AB oligomerik forma dönüşerek nörodejeneratif süreci tetikleyebilmektedir. AB birikimi üzerinde rol oynayan faktörler üzerine bir çok çalışma yapılmış olup bu faktörlerden biri de seks steroid hormonlarıdır[4]. APP, bir dizi proteolitik enzimle kesilerek metabolize edilir. Bu enzimlere α , β ve γ -sekretaz adları verilir. Amiloidojenik proteoliz β -sekretaz ile başlatılır, çözünebilir bir fragman ayrıldıktan sonra, membrana bağlı kalan fragmanın γ -sekretaz ile yıkılması sonucunda AB'nin başta AB 40 ve AB 42 olmak üzere çok sayıda izoformu oluşur. Nonamiloidojenik proteolizi başlatan α -sekretaz APP'yi kestiğinde nörotrofik olduğu düşünülen, çözünebilir APP adı verilen ekstrasellüler parça oluşur [2,4]. γ -sekretaz, α -sekretazın ürününü kestiğinde, zararsız, p3 adı verilen parça oluşur; buna karşılık β -sekretazın ürününü kestiğinde daha ağırlıklı AB40, daha az oranda da, daha toksik formu olan AB42 fragmanı, yani amiloid plaklarda

birikecek materyal ortaya çıkar. Normal yaşlanmada α -sekretaz aktivitesi baskınken, AH'de denge β -sekretaz alternatifine kaymaktadır. OD-AH'de özellikle AB42 üretimini artmaktadır. α -sekretaz aktivitesini ADAM ailesinden metalloproteinazların, özellikle de ADAM17 olarak bilinen tümör nekrotizan faktör- α çevirici enzim (TACE) ve ADAM 10'un yerine getirdiği bilinmektedir. β -sekretazın 11. kromozomdaki genine BACE (beta-site APP cleaving enzyme) adı verilmiştir. γ -sekretazın aktif katalitik bölgesi PSEN 1 ve 2'yi de içeren 4 ayrı proteinin bileşimidir [2].

Ortama salınan AB monomerleri kendi başına zararsız olup, mikrogial fagositozla temizlenebilecekleri gibi şaperon moleküllerin (ApoE allelik formları, IDE, α 2-makroglobulin, neprilizin ve matriks metalloproteinaz) yardımı ile de temizlenebilir. Klirens kapasitesi aşıldığında temizlenemeyen AB monomeri, çözülebilir oligomerler halinde biraraya gelir. Çözülebilir oligomer, sinaptik disfonksiyonu tetikler, AH'nin en erken fizyopatolojik özelliği olan LTP (uzun süreli potansiasyon) depresyonuna neden olur. Oligomerler daha toksik olan, amiloid betadan türeyen difüze olabilen ligandlara (ADDL) parçalanabilecekleri gibi, toplanmaya devam ederek toksik, çözülemeyen AB fibrillerine de dönüşebilirler. AB fibrilleri de hücre yıkıntı ürünleri olan distrofik nöritlerle birlikte nöritik plaklarda hapsedilirler. ADDL'ler içinde en toksik olan ve birikme potansiyeli en fazla olan AB42'dir. Nöritik plaklar, oksidatif gerilim ve inflamasyona yol açar. AB fragmanının oligomerizasyonu için Cu^{++} bağlanması ve fibrilizasyonu için Zn^{++} bağlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

AP'lerin ilk birikim yeri NFY'lerin tersine limbik sistemde değil, neokortekste ve gevşek (difüz) plaklar şeklindedir, amiloid çoğunlukla fibriler değil granüler AB oligomerleridir. AB42'den zengin olan gevşek plaklar normal yaşlıda da görülebilir. Buna karşılık diğer plak formu olan katı (kompakt) plaklar çekirdeğini beta katlanmış fibriler AB'nin oluşturduğu plaklardır, bu aşamadan sonra dejenere nöritler içeren katı plaklara nöritik plaklar adı verilir. Bu olgun yani nöritik plaklar yalnızca demanslı beyinlerde görülür. Hastalığın seyri içinde bölgesel olarak farklı başlangıç yatkınlıklarına sahip olan NFY ve AP'ler, PHF(+) nöritik plaklarla birlikte yan yana gelirler. Nöritik plaklar, tam boy AB40 ve AB42'nin her ikisini de içerdikleri gibi ADDL'leri de içerirler. Plaklardaki AB42 yoğunluğu demans şiddetiyle koreledir [2].

Son zamanlarda AB'nin, özellikle AB42 formunun nöron içindeki agrezomda biriktiğine dair çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmalar intranöronal AB birikiminin sinaps ve nöron kaybına neden olan, ekstrasellüler plak birikimini önceleyen erken bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. İntrasellüler AB'nin mitokondriyal stabiliteyi de bozup apoptozu tetikleyecek reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.

Nöron kaybının zaman içinde ilerleme ve anatomik yatkınlık tarzı genel anlamda NFY'nin tarzına benzese ve NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptansa da, nöron ölümünün tek sorumlusu NFY'ler değildir. Amiloid nörotoksitesinin neden olduğu sinaps kaybı ve transsinaptik dejenerasyon ile inflamasyon hücre ölümünde rol oynadığı düşünülen diğer etmenlerdir[2]. AH'de gözlenebilen bir diğer bulgu serebral amiloid anjiopatidir. Serebral kan damarlarının duvarlarında depolanmış AB izoformları; özellikle de AB40 ile birlikte AH prevelansı oldukça yüksektir.

Bütün korteksin kolinerjik innervasyonu temel limbik yapılardan biri olan bazal önbeyindeki Meynert çekirdeğinden sağlanır. Dikkat ve bellek işlevleri için çok önemli olan kolinerjik aksonların kaybı en fazla limbik ve asosiasyon kortekslerini etkilemektedir. Asetilkoline (ACh) bağlı nikotinik etkilerin dikkat tonusunun sağlanmasında rol oynadığı, muskarinik etkilerin ise kalıcı sinaptik değişikliklerle yeni bilginin depolanmasında rolü olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda AB ve kolinerjik kaybın birbirlerini pozitif geri besledikleri ortaya konmuştur. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi ACh'yi asetat ve koline hidrolize ederek ACh'nin postsinaptik aktivitesini durdurur. AChE'nin diğer yandan AB oligomerleriyle oluşturdukları fibriller kompleksin de toksik etkileri gösterilmiştir. Dolayısıyla, katalitik kısma bağlanan klasik kolinesteraz inhibitörlerinden farklı olarak, ayrıca periferik kısmı da bloke edecek "dual inhibitörler" daha güçlü bir anti-Alzheimer etki gösterebilirler. Çözünür AB oligomeri, ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (=RAGE) üzerinden, NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) sinyalizasyonunu ve inflamasyonu tetikler. Ayrıca RAGE, AB'nin kan-beyin bariyerini geçmesinde primer rol oynayan transporterdir[2,4]. Bir metalloproteinaz aracılığıyla RAGE kesildiğinde çözünür RAGE (sRAGE) oluşur. sRAGE, AB'yi bağlayıp nötralize eder. RAGE, AB'yi yeniden beyne alırken; dolaşımdaki sRAGE, AB'yi bağlayarak buna karşıt çalışır. DNA onarımıyla görevli sirtuin ve sirtuin sinyalizasyonunu bozan intrasellüler AB birbirine ters etkilere

sahiptir. İnsulin sinyalizasyonu da protein kinaz C fosforillenmesi üzerinden anti-Alzheimer etkiler (ADAM17 aktivasyonu, β -sekretaz ve GSK3 β inhibisyonu) gösterir [2].

Sinaps kaybı, klinik demans ağırlığıyla, nöron kaybından bile daha kuvvetli, en yüksek korelasyon gösteren yapısal değişikliktir. Sinaptik kayba yol açan primer hasarın, özellikle de intrasellüler çözülebilir AB oligomeri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Glutamaterjik sinaps, GABA'erjik (gamma aminobütirik asit) olanın tersine AH'de erken dönemde hasarlanır. Çözünür AB oligomerinin etkisiyle önce NMDA(N-metil-D-aspartik asit), sonra da AMPA (amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit) olmak üzere glutamaterjik sinapslar endositozla kaybedilir. Reseptörlerin kaybıyla sinaps atrofiye uğrar. Sonuçta glutamaterjik aktiviteye dayanan ve öğrenmenin moleküler mekanizması olan LTP giderek azalırken, uzun süreli depresyon (LTD) artar. AB'nin tetiklediği sinaptik değişiklikleri geri çevirebilen Wnt sinyalizasyonu ve sirtuin aktivitesi ise yaşlanmaya birlikte zayıflamaktadır.

Serebral insülin sinyalleme sinaptik enerji homeostazından sorumludur ve anti-Alzheimer etkileri tetikleyebilmektedir. AH hastalarının bir bölümü yüksek açlık insülin düzeylerine sahiptir (periferik direnç). FDG-PET (pozitron emisyon tomografisi) ile de gösterilen nöronal glukoz kullanımı bozukluğu da bunu destekler. AH'li hastaların bir bölümünde nöronal insülin reseptörleri ve glukoz taşıyıcı proteinler azalır (santral direnç). AB, dendritik insülin reseptörlerini azaltırken, insülin AB oligomerinin tetiklediği LTP baskılanması ve sinaptik kaybı tersine çevirir. Ayrıca AH'li beyinlerde mitokondriyal membran stabilitesinden sorumlu füzyon proteinleri dynaminlerin ve bunların arasında özellikle de DLP1'in düzeyi düşmekte, bunun sonucunda intrasellüler mitokondri sayısı azalmakta ve sonunda sinaps kaybına yol açmaktadır [2].

Gliosis, AH nöropatolojisinin bir başka özelliğidir. AB'nin nöritik plaklarda birikiminin mikrogial ve astroglial hücreleri aktive ettiği iyi bilinmektedir. Mikrogial aktivasyon ise inflamasyonu harekete geçirir. Plaklardan bağımsız olarak, doğrudan AB oligomerinin RAGE ile bağlanarak MSS'deki başlıca pro-inflamatuar sinyalleme sistemi olan aktive B hücrelerinin kappa hafif zincir güçlendiricisi nükleer faktörünü (NF- κ B) tetiklemesinin AH'de erken bir fenomen olarak inflamasyona yol açtığı ileri sürülmektedir [2].

AH'de ACh dışındaki nörotransmitterlerde de değişiklik olabilmektedir. AH'de serotoninerjik (5-HT-erjik) dorsal raphe çekirdeğinde görülen kayda değer nöron kaybı depresyon ve saldırgan davranış ile koreledir. Limbik sistemde zengin bulunan ve plastisite karşıtı işlev gören 5-HT1a ve 5-HT6 reseptörler nedeniyle AH'de serotonerjik sistemin hiperaktif olduğu yönünde görüşler de vardır.

Beyin sapındaki noradrenerjik çekirdek olan locus ceruleusta da nöronal kayıp ve NFY oluşumu gözlenir. AH ileri evrelerinde sıklıkla görülebilen parkinsonizmde büyük sıklıkla substantia nigra da dopaminerjik nöronlarda kayıp ve Lewy cisimcikleri (LC) mevcuttur. LC'ler AH'de en sık amigdalada ve %60'a yaklaşan bir oranda görülürken, Lewy cisimcikli demansa(=LCD) özgü neokortikal ve beyin sapı yerleşimi AH'de çok daha seyrekir.

Mesulam, AH'nin nedenselliği için "nöroplastisite yetmezliği" teorisini ileri sürmüştür (Mesulam,1999-2000). Nöroplastisite, MSS'nin yeni yaşantılama ve doku hasarına karşı verdiği yapısal tepkileri içerir. Bu hipoteze göre AH özetle, genetik ve çevresel etkilerle yaşam boyunca artarak biriken plastisite yükünün artık kaldırılamaz olması ile normal yaşlanmadan sapmanın sonuçlarıdır. Nöroplastisite yükseltici faktörler, AH patolojisinden korumaktadır. Nöroplastisite potansiyeli, AH'de NFY oluşumunun yayılımı ile örtüşür biçimde en yüksek limbik sistemde iken, azalan sırayla paralimbik yapılar, asoiasasyon neokorteksi ve en az da primer sensoryel-motor korteksler şeklinde kendini gösterir[2].

Sonuç olarak demans, AH'nin oldukça ileri bir evresine karşılık gelmektedir ve bu ileri evrede amiloidle tam anlamıyla başa çıkmak mümkün olmamaktadır. Hastalığı demans öncesi aşamasında, hatta pre-klinik döneminde tanımak artık bir zorunluluk olmuştur. Bu nedenle gerçekte prodromal AH olan AAMI ve MCI'lı bireylerin biyoışaretleyicilerle hassasiyetle ayırdedilmesi gerekmektedir [2]. Erken tanıya yönelik yöntemlerin tümü henüz çalışma aşamasındadır, bu çalışmaların bazılarında ümit verici sonuçlar elde edilse de henüz rutin kullanımda yerleri yoktur [3]. Günümüzde AH için geniş çaplı birçok çalışmayla onaylanmış, geçerlilik kazanmış bir biyoışaretleyici yoktur. Erken tanı açısından görüntülemeye en önemli gelişmelerden biri 2004'te AB'ye bağlanabilen ve PET'te tespit edilen Pittsburgh Compound

B (PIB) isimli radyolojik işaretleyicinin Chester A. Mathis and William Klunk tarafından geliştirilmesidir. Bu yöntemle beyinde belirgin küçülme başlamadan önce amiloid içeren beyin bölgeleri PET'te kırmızı, normal alanlar ise koyu mavi olarak görüntülenebilmektedir. MRI ile beynin küçülme paternlerinin incelenmesi de erken tanı için bir diğer potansiyel stratejidir[3]. MRG-volümetri ile hipokampus, entorhinal korteks ve superior temporal sulkus volümetrisi yöntemi, özellikle normal yaşlanma-MCI-AH devamlılığının ayırımında giderek değer kazanmaktadır. BOS (beyin omurilik sıvısı) AB düzeyi, daha preklinik evrede PIB-PET ile amiloid yükünün saptanabilmesinden önce düşmeye başlar; klinik evrelerden itibaren PIB-PET ile amiloid yükü fazlaca değişmez. AAMI'den itibaren kognisyon bozulmaya, BOS tau düzeyleri artmaya başlar. MCI evresinde FDG-PET ile bölgesel metabolizma azalması izlenir olur ve sonrasında demans evreleri boyunca yaygınlaşarak şiddetlenir. Hipokampus hacmi AAMI'den itibaren küçülmeye başlar. Genetik inceleme ile ApoE-ε4 allellerinin saptanması atipik olgularda düşünülebilir. Ailevi gibi duran olgularda genetik analizin yararı aşikardır, daha etkin tedavilerin geliştirilmesi ile genetik analizin kullanımı yaygınlaşabilir[2].

2.1.6. AH tanı kriterleri

AH, merkezini limbik sistem dejenerasyonuna bağlı yakın bellek bozukluğunun oluşturduğu, sinsili başlangıçlı, yavaş seyirli bir tempoyla neokortikal tutulumun da katılmasıyla diğer kognitif işlevlerin de bozulduğu bir demans sendromudur (GYA'ları bozan sinsili başlangıç, yavaş seyirli en az iki kognitif bozukluk). AH'de tanıyı koymaya yarayan tek bir test olmadığından hastanın anamnezi, kognitif fonksiyonları ve nörolojik muayenesi ile diğer demans nedenlerinin dışlanması yoluyla tanı konur. AH tanısı konurken, depresyon ve laboratuvar testlerinde özellikle tiroid fonksiyonları ve vitamin B12 seviyeleri değerlendirilmelidir. AH'nin kesin tanısı ya otopsi ile ya da demans hikayesini destekleyen beyin biyopsisi ile konulabilir. Tanı için biyopsi genel olarak tavsiye edilmez. Negatif biyopsi AH'yi dışlamaz ve biyopsi sonuçları tedavi planlarını değiştirmez. AH'nin klinik tanısı için oluşturulan NINCDS-ADRDA ve DSM-IV kriterlerinin her ikisi de (Tablo 4 ve Tablo 5) yukardaki koşulların doldurulmasını ve benzer tabloya yol açabilecek sekonder nedenlerin (sistemik, nörolojik, psikiyatrik) ekarte edilebiliyor olmasını zorunlu kılmaktadır. Bu

koşulların gerçekleştirildiği tipik tabloya DSM-IV “Alzheimer tipi demans” adını vermektedir. NINCDS-ADRDA için ise aynı tablonun adı “muhtemel Alzheimer hastalığı” olmaktadır. NINCDS-ADRDA, başlangıç ve seyirde beklenmedik özellikler (akut başlangıç ve/veya hızlı seyir), demansa neden olabilecek fakat klinisyenin demans nedeni olarak düşünmediği ikinci bir durumun varlığı (örneğin, inme, hipotiroidi vb.) ve izole tek bir ilerleyici kognitif bozukluk olarak sıraladığı atipik tablolar için “mümkün Alzheimer hastalığı” adını kullanır, böylece duyarlılık artar, fakat özgüllük azalır. Her iki yaklaşım da AH’nin görece geç bir aşamasına karşılık gelen demans sendromunu tanımlamakta ve tanısal kesinlik sağlayamamaktadır.

Tablo 4. NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri (McKhann et al. 1984)

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG’nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT’de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaş için normal BT.

IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyrinde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Tablo 5. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (1995)

A. Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde ortaya çıkar:

(1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

(2) Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri:

(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 nesneleri tanımakta güçlük)

(d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

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.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

(1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

(2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)

(3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

AH öyküsünde kognitif, davranışsal, işlevsel semptomların yanında motor, otonom sistem, uyku bozuklukları ile ilgili semptomlar da sorgulanmalıdır. Kognitif belirtiler arasında en sık rastlanılan belirti bellek alanına aittir. AH'de bu bozulma tipik olarak yeni bilgilerin

hafızaya aktarımını ifade eden yakın bellekte başlamakta ve ancak hastalığın ileri evrelerinde uzak bellek de bozulabilmektedir. AH'de sık görülen görsel-mekansal işlevlere ait bozulma kendini önce yabancı mekanlarda, giderek bildik mekanlarda yön bulma güçlüğü ve bazen kaybolma şeklinde gösterir. AH'de dil bozukluğu erken dönemde adlandırma güçlüğü, kelime hazinesinde daralmayla başlayıp giderek anlamının da bozulduğu bir akıcı afaziye ilerler, ilerlemiş vakalarda dahi tekrarlama sıklıkla korunmuştur. Semantik demansta ise sıradan nesnelerin anlamlarının kaybolduğu bir tek kelime anlama bozukluğu söz konusudur.

AH'nin tanı ve ayırıcı tanısında hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş de önemlidir. Nörolojik özgeçmişte gelişimsel bozukluklar, geçirilmiş hemorajik-iskemik inme ya da geçici iskemik ataklar, özellikle şuur kayıplı kafa travması, subdural hematoma, MSS infeksiyonları (menenjit, ensefalit), epilepsi, beyin tümörü, hidrosefali gibi durumların varlığı; genel medikal özgeçmiş içinde vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, tip 2 DM), endokrin-metabolik bozukluklar (özellikle hipotirodi, B12 vitamini eksikliği), kronik infeksiyonlar (tüberküloz, sifilis, AIDS), sistemik otoimmün-inflamatuvar hastalıklar (sistemik lupus, Sjögren, romatoid artrit, Behçet), sistemik neoplazi, genel anestezi kullanılmış cerrahi girişimler, özellikle kardiyak girişimler kaydedilmelidir. Bunlardan bir bölümü sekonder demansların nedenleridir. B12 eksikliği, hipotiroidi, vasküler risk faktörleri gibi durumlar ise AH'yi komplike eden ve tedavi edilebilecek durumları oluşturur. Soygeçmişte AH ve frontotemporal demans (FTD) gibi durumlarda ailede demans varlığının önemli bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

Her demans muayenesinde olduğu gibi AH muayenesi de davranışsal gözlemler, mental durum muayenesi (MDM) ve somatik nörolojik muayeneyi kapsar. Davranışsal özellikler motivasyonsuzluk, apati, dürtüsellik, çelinebilirlik, duygudurum ve afekt bozuklukları, sosyal uygunluk açısından değerlendirilmelidir. Disinhibisyonun bir parçası olan uygunsuz davranışlar alaycılık eğiliminden saldırganlığa kadar değişebilir. AH'de erken evrelerde motivasyonun korunmuş olması beklenirken, ileri evrede apati ya da çelinebilirlik nedeniyle muayene mümkün olmayabilir.

MDM, dikkat, dil, görsel-mekansal işlevler, bellek, yürütücü işlevler, gnosis, praksiş işlevlerinin değerlendirilmesini hedefleyen, genellikle basit, nicel skorlardan çok nitel

performans değerlendirmelerine dayanan testlerden oluşur. Bu testler eğitim düzeyi ve yaştan büyük ölçüde etkilenebilir. Eğitimsizlik, ağır dikkat ve dil bozukluğu hastanın yakın bellek testlerindeki gerçek performansı konusunda yanıltabilir. Muayenenin sonunda ön planda ve ikincil düzeyde bozulan alanlarla korunan alanların bildirileceği bir kognitif profil belirlenir. MDM tarama testleri, özellikle AH'de kognitif yıkımın ağırlığını saptamak, yıkımın zaman içindeki ilerleme hızını ve ilaca cevabı izlemekte kullanılırlar. MDM testleri tanı amacıyla kullanılmamalıdır.

MDM'lerden en yaygın kulanılanı mini mental durum muayenesi (MMSE)'dir. Diğer MDM tarama testleri ise Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R)dir.

Nöropsikolojik profil, bozulan ve göreli korunan nöronal alanları belgeleyerek hastalığı yüksek olasılıkla tahmin ettirir. Ağır ve yaygın yıkımın gerçekleştiği, demansların son evresinde ayırım güç olduğundan nöropsikolojik profiller, özellikle erken evrede anlamlı farklılıklar sergileyeceklerdir. Mesulam ve Weintraub'ın özellikle erken evre profillerini vurgulayarak demanslar için tanımladığı progresif amnestik disfonksiyon (PAD), primer progresif afazi (PPA), progresif görsel-mekansal bozukluk (PGMB), progresif davranışsal/yürütücü bozukluk (PDB/PYB) şeklindeki 4 farklı nöropsikolojik profile progresif apraksi de eklenebilir. Bunların tanım gereği, her birinin en az iki yıl boyunca ilerleyici izole bozukluk olarak kalması (primer) ve bu süre içinde GYA'ları bozan tek neden olması gerekir. Bu profiller birbirinden ayrı antiteler olmayıp nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır. PAD'da başka bir kognitif bozukluk olmaksızın yakın bellekte saptanan ilerleyici karakterli bozukluk GYA'ları da bozmaktadır. Bu tablo demansların erken evreleri içinde en sık rastlanılan tablodur. PAD'ın MCI tablosu ile pratik olarak aynı anlama geldiği söylenebilir. Büyük sıklıkla AH'nin henüz PRAD/DAT kriterlerinin doldurulamadığı erken evresine karşılık gelmektedir. PPA'da çekirdek bozukluk ilerleyici dil bozukluğu, PGMB'de görsel işleme bozukluğudur. PDB/PYB'de prefrontal sisteme atfedilen işlevlerin (yürütücü işlevler olan planlama, soyut düşünme yeteneği, yargılama, i ğ r , karar verme gibi amaca yönelik hareketler için önemli olan kognitif işlemler) ilerleyici bozukluğu temel özelliktir.

Progresif aprakside genellikle tek bir ekstremiteye ait ilerleyici beceriksizlik, sakarlık temel özelliştir. Kortikal duyu kusuru da bulunabilir. Tipik örneği kortikobazal sendromdur.

Her demanslı hastada yapılması gereken bazı rutin laboratuvar tetkikleri vardır. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 1995'te yayınladığı Uygulama Elkitabı'nın "Demans Tanı ve Değerlendirmesi" bölümünde tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, glukoz, BUN/kreatinin, karaciğer testleri, tiroid testleri, serum B12 vitamin düzeyi ve sifilis serolojisi testlerinin rutin olarak yapılması gerektiği söylenir. Kliniğimizde sifilis serolojisine rutin bakılmamaktadır. Elkitabı'nda diğer biyokimyasal testler, görüntüleme (BT/MRG), nöropsikolojik muayene, EEG ve lomber ponksiyon gibi inceleme yöntemlerinin, rutin dışında kalan özel durumlarda yapılabileceği belirtilmektedir

MRG'nin koronal T1 kesitlerinde gördüğü hippocampal atrofi AH için tipiktir. Özgül atrofi tarzlarının saptanması AH dışı demansların tanısında değerli olabilir. Bir ya da daha fazla lobe hematomla birlikte MRG'de gradyan eko tekniğiyle saptanan mikro-kanamalar serebral amiloid anjiyopatiye, hızlı seyirli bir demansta kortikal ve bazal ganglionik-talamik yüksek sinyal Creutzfeldt Jacop hastalığına (CJH) işaret edebilir.

Nöropsikolojik muayene temel olarak erken demansı değerlendirmekte, demans ve depresyonu ayırmakta, hukuki ehliyetin dokümantasyonunda yararlı olmaktadır. EEG'ye, nöbetlerin varlığında, CJH kuşkusunda başvurulabilir. Lomber ponksiyon, metastatik kanser, MSS enfeksiyonu kuşkusu, reaktif sifilis serolojisi, hidrosefali, genç demans, hızlı seyirli ve atipik demans, immunosupresyon ve MSS vaskülit kuşkusu gibi özel durumlar dışında rutin olarak önerilmemektedir.

2.1.7. AH'de klinik özellikler ve ayırıcı tanı

İlk adımda zihinsel bozukluğa yol açabilen diğer durumların (delirium, depresyon, MCI, kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanımı, meslek-ağır metallerle maruziyet, alkol, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar, özellikle B12 hipovitaminozu ve hipotiroidi gibi sistemik hastalıklar) dışlanması, demansa karar verildiği takdirde AH'yi diğer demans nedenlerinden ayırdedebilmek esastır. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, demans muayenesi kapsamında

davranışsal özellikler ve MDM yanında tam bir nörolojik muayene de yapılmalıdır. Bu işlemlerin her biri belli durumların elenmesi yoluyla ayırıcı tanıya katkıda bulunur.

Zihinsel yeteneklerde demansa özgü tarzda bozulma içinde, bozulan kognitif işlevlerin sayısı, bu bozulmanın başlangıç tarzı (sinsi, akut veya subakut), şiddeti, süresi ve doğal seyri (statik, kronik sürekli veya basamaklı, hızlı) onu diğer bozulma tarzlarından ayırdedici olmaktadır. Demansın ileri evreleri kronik konfüzyonel durum özelliği gösterebilir. Oysaki, akut konfüzyonel durumun (AKD veya delirium) akut başlangıç ve günler, bazen de haftalar sürüp, yine bazen kendiliğinden tümüyle düzelme tarzındaki seyri onu demanstan kolaylıkla ayırır. Ayrıca demans tanısı, bilinç bulanıklığı olmayan hastada konulur. Uyanıklık, farkındalık ve global dikkatin nöral karşılığı olan retiküler formasyonun işlevini bozarak ortaya çıkan AKD’lerde sıklıkla bilinç bulanıklığı tabloya eşlik eder. AKD’de klinik tablo bilinç dalgalanmaları yanı sıra, nöropsikolojik olarak başlıca global dikkat bozukluğu ve tüm kognitif işlevlerde buna sekonder bozulmaları yansıtır. Demanstaki nöronal rezervdeki aşırı kısıtlanma sonucu demans hastasının toksik-metabolik durumlar ya da sistemik infeksiyonlar sırasında AKD’ye çok daha yatkın olması nedeniyle klinik pratikte demans ve AKD durumlarının seyrek olmayarak iç içe geçebileceklerini, AKD’nin demans seyrinin üzerine binerek tabloyu bir süre için akut olarak ağırlaştırabileceğini unutmamak gerekir. Ayrıca, LCD’de dikkat dalgalanmalarının, genellikle bir AKD düzeyinde olmasa da, daha başlangıçtan itibaren klinik tablonun asli bileşenlerinden biridir.

Demanslar, özellikle de AH, sıklıkla sinsi başlangıçlı ve yıllar içinde yavaş ve sürekli ilerleyici seyrlidir. Yeterince şiddetli bir kafa travması, kognitif işlevler açısından stratejik bir konumdaki inme, global serebral iskemi ya da anoksi, klinik olarak demans özellikleri gösteren bir zihinsel bozukluğa neden olabilir. Bu durumlarda, akut başlangıç sonrası zihinsel bozukluğun şiddeti en fazla olarak en erken evrede görülür, hasta birinci yıl sonuna kadar sürebilecek bir düzelme eğilimi gösterir, sonrasında demans şiddetinde sekel kalabilir. Ancak bu tablo AH’dan farklı olarak, klinik ve nöropsikolojik olarak yıldan yıla farklılık göstermeyen bir statik demans niteliğindedir. Yetersiz tedavi edilmiş, başta Herpes Simpleks ensefaliti ve tüberküloz meningoensefaliti gibi MSS infeksiyonları da statik demansa yol açabilir. Vasküler demanslar (VaD) arasında multiinfarkt demans ya da stratejik infarkt demansları, AH’dan farklı olarak akut başlarlar. AH’nin sürekli ilerleyici seyrine karşın

VaD'in seyri, iki inme arasında değişmeden kalan bir plato dönemi, sonrasında inmeyi izleyen ani kötüleşme şeklinde basamaksı ilerleme şeklindedir. Genelde 60 yaş üzerinde görülen, nadir ve hızla ölüme sürükleyen bir prion hastalığı olan CJH, geç fazında demansa yol açabilir. Demans AH'nin tersine çok hızlı seyirlidir. Bir yılda ölüme sürükleyen hızlı progresyonu, irkilme miyoklonisi tipiktir. EEG bulguları, BOS'ta 14-3-3 protein düzeyi CJH'da tanıyı destekleyen tipik özelliklerdir.

Sistemik kanserler içinde en sık akciğer kanseri ile ilişkili olan paraneoplastik limbik ensefalit, genelde bir izole amnestik durumdur ve hızlı seyirli demansların ayırıcı tanısına girer. Anti-Hu antikoru pozitifliği tanıya yardım eder.

İnfeksiyöz (tüberküloz, nörosifiliz, kriptokok, Lyme, HIV), inflamatuvar (sarkoidoz, özellikle Hashimoto tiroiditi olmak üzere vaskülitik ve non-vaskülitik otoimmün meningoensefalitler) ve neoplastik subakut-kronik meningoensefalitler, özellikle inorganik cıva olmak üzere toksinler hızlı seyirli demanslar ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken durumlardır.

Demans tanısı konulduktan sonra ayırıcı tanı açısından demans sendromlarının nedenleri ve sınıflandırmasından bahsetmek yerinde olur. Demanslar öncelikle primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar. Demansların sınıflandırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. 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 famiyal insomni	Whipple hastalığı
Çeşitli pediyatrik demanslar	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematoma
Gaucher hastalığı	Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
Diğer ender demanslar	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukozan cisimcik hastalığı	VGKC ve NMDAR kanalopatileri
Arjirofilik tahıl hastalığı	Granümatöz anjitis
	Primer sinir sistemi vaskülit
	NAIM sendromu

Bu tabloda demansa neden olan tüm nedenlerin sıralanması amaçlanmamıştır. Büyük bir kısmının adı geçmekle birlikte asıl amaç primer ve sekonder demans kavramlarına açıklık getirmektir. Kısaltmalar: VGKC: Voltaj kapılı potasyum kanalı; NMDAR: N-metil D-aspartat reseptörü; NAIM: Non-vaskülitik otoimmün meningoensefalit.

AH'nin de dahil olduğu ve en büyük bölümü oluşturan primer demanslar, demansa neden olan MSS'nin nörodejeneratif hastalıklarını içerir. Nörodejenerasyon, AH'de olduğu gibiyse demans izole ya da ağırlıklı klinik tablo olarak kalır; oysa ki, motor sistem de dejenerasyona dahil olursa LCD'de olduğu gibi parkinsonizm, Huntington hastalığında olduğu gibi kore, demansla birlikte, bazen daha da önünde klinik tablonun ağırlıklı bir parçasıdır.

Erken ve orta evrelerinde tipik AH tablosu, yakın bellek (limbik), dilsel (sol hemisfer posterior heteromodal) ve görsel-mekansal (sağ hemisfer posterior heteromodal) işlevlerin bozulduğu, prefrontal kortekse özgü yürütücü işlevler ve kişiliğin görece salim kaldığı bir profile sahiptir. Buna karşılık FTD, öncelikle ve bazen de yalnızca prefrontal korteksi tutar, limbik ve posterior neokortikal alanlar salim kalır. FTD'de bu patogenezi yansıtır şekilde erken dönemde yürütücü işlevlerde bozulma, kişilik değişikliği, buna karşılık yakın bellek ve mekan oryantasyonu ve görsel-mekansal işlevlerde görece korunma saptanır. Kişilik değişikliği, apati şeklinde görülebileceği gibi hiperseksüalite ve oburluk tarzı dürtü kontrol bozuklukları şeklinde de görülebilir. FTD'de kişilik bozukluğu klinik tablonun temel özelliğiysen, AH'de kişilik değişikliği ve dürtü kontrol bozuklukları apatiye kıyasla daha seyrekler. Ayrıca FTD, AH'ye göre daha hızlı başlangıçlı olup ilk semptomları sıklıkla kişilik değişikliği, yürütücü fonksiyonlar ile davranış ve sosyal fonksiyonlarda bozulma şeklindedir. Oysa AH'de sosyal uygunluk ileri evrelere kadar korunmaktadır. FTD'de parkinsonizm ve ALS (amiyotrofik lateral skleroz) bulguları görülebilir. Erken inkontinans, normal EEG ve görüntülemelerde frontal, anterior temporal atrofi tipik bulgularıdır. Erken başlangıç ve sık aile öyküsü AH'yle kontrast oluşturan öykü özellikleri olarak göze çarpar. Hastalık ilerledikçe atrofi tarzı simetrikleşme eğilimi gösterir. AH'nin aksine, tutulumun nasıl ilerleyeceği önceden kestirilemez.

LCD de, senil dönemde, sinsi başlangıçlı, kronik progresif bir demans tablosu olup AH'den sonra ikinci en sık demans nedenidir. LCD tanısı konulan hastaların ChEİ'ne yanıtının iyi olması ve nöroleptiklere aşırı hassasiyetleri önemlidir. Demans, görsel halüsinasyonlar, spontan parkinsonizm, REM-uykusu davranış bozukluğu (RUDB), inkontinans gibi özelliklerin daha ilk evrelerden itibaren görülebildiği zengin klinik bulgularla prezentasyon, erken evrede bellek bozukluğunun geri planda olması, özellikle karmaşık dikkat, görsel-mekansal ve yürütücü işlevlerde bozulma olması önemli özellikleridir.

Episodik bellek ile ilgili testlerdeki performansları (çoktan seçmeli ile hatırlamaları serbest hatırlamadan iyidir) AH'si olan hastalara göre daha iyidir. Erken ve ön planda görsel-mekansal bozukluk LCD için tipiktir. MMSE'de AH'ye kıyasla görece yüksek puan alabilen, hatta demans için kesme puanının üzerinde kalan bir hastanın kesişen beşgenlerden puan kaybetmesi özellikle ayırt ettiricidir. Zihinsel işlevlerdeki dalgalanmalar, genellikle erken evrelerinde görülen tekrarlayıcı kompleks görsel halüsinasyonlar, aksiyel tutulumun daha belirgin olduğu, istirahat tremorunun daha az görüldüğü parkinsonizm tablosu da LCD'de tipiktir. AH'de orta evreden itibaren görülen halüsinasyonlar da sıklıkla görseldir. Halüsinasyonlar LCD'de hem erken evrede görülür, hem de AH'ye göre çok daha sık görülürler. RUDB bir sinükleopati (parkinson hastalığı(PH), multisistem atrofi(MSA) ve LCD) eşlikçisidir. LCD'li hastalar ve demansı olsun olmasın PH olanlar özellikle tipik nöroleptiklere karşı, demansta kullanımına alışılan çok düşük dozlarına dahi aşırı duyarlılık gösterirler ve ağır, akut bir akinetik-rijid tablo geliştirebilirler. Nöroleptik duyarlılığının olmaması LCD tanısını dışlamazken varlığı ise tanıyı kuvvetle destekler. Hastalığın erken döneminde ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, konstipasyon, impotans gibi otonomik semptomlar ve bunlara bağlı senkop, düşmeler görülebilir. Hezeyanlar içinde misidentifikasyon (burası benim evim değil, eve gidelim) ve Capgras hezeyanı (kişinin kendisinin, eşinin, yakınlarının ve önemli kişilerin eşlerinin yaratılarak, gerçeklerinin yerlerini aldığı şeklinde) özellikle sıktır. AH'de hezeyan sık olup orta evrenin özelliğidir ve özellikle hırsızlık ("bakıcı paramı çalıyor"), sadakatsizlik ("eşim beni bir başkasıyla aldatıyor") ve terk edilme ("beni bakımevine atacaksınız") hezeyanları ve kendisine kötülük yapılacağı şeklinde ortaya çıkar. LCD'de ise hezeyanların ilk evrede görülmeleri mutadtır. MRG'de, hipokampal ve medial temporal lob volümlerinin korunmuş olması, putamende atrofi tanı için yardımcıdır. Sağkalım yaklaşık 5 yıl olup AH'ye kıyasla daha kısadır. İntrasellüler LC'ler başlıca patolojik özelliktir. LC'ler, LCD dışında PH ve bazı AH olgularında da görülebilir. LC'lerin temel bileşeni 4. kromozomda kodlanan α -sinüklein isimli proteindir. LCD'li hastalarda AH patolojisi birarada olabilir. LCD tanısı, demans parkinsonizmden (eğer varsa) önce veya birlikte ortaya çıkar ise düşünülmelidir. AH'de parkinsonizm bulguları orta ve ileri evrelerde görülebilir. Parkinson hastalığı demansı (PHD) terimi, yerleşmiş PH bağlamında oluşan demansı tanımlamak için kullanılır. Başlangıçta demansı olmayan PH olgularında, 4 yıl sonunda %42 oranında demans geliştiği bildirilmiştir. PHD için en önemli risk faktörleri ileri yaş, uzun hastalık süresi ve ağır motor özürülüktür (özellikle bradikinezi-rijidite ve postüral insitabilite ve yürüme güçlüğü gibi aksiyel semptomlar). PHD, sinsi başlangıçlı ve

yavaş ilerleyici bir demanstır. Yürütücü işlev bozukluğunun erkenden başlayıp ön planda olduğu, sıklıkla apati, halüsinasyon ve hezeyanlar gibi davranışsal semptomların eşlik ettiği bir demans tablosudur. AH ile kıyaslandığında PHD’de daha fazla apati, daha belirgin kognitif yavaşlama (bradifreni), dikkatte daha ağır ve daha dalgalanan bir bozulma vardır. Belleğin tüm ögeleri bozulmuştur. AH’ye göre seçenekler arasında tanıma veya ipuçlarından yararlanarak hatırlama daha iyidir. Erken ve belirgin görsel-mekansal işlev bozukluğu PHD’nin diğer bir önemli özelliğidir ve AH’ye kıyasla daha ağırdır. Dil işlevleri büyük ölçüde korunmuştur. Davranışsal problemler ve kişilik değişiklikleri oldukça sıktır. Hezeyanlar en sık “phantom boarder” (evde bir yabancıнын olduğu hissi), hastanın arkasında ya da yanında birisinin durduğu hissi, bir gölgenin geçtiği düşüncesi, aldatma hezeyanları olarak ortaya çıkarlar. Motor bozukluk olarak sıklıkla simetrik bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite ön plandadır. Demans ve parkinsonizm belirtilerinin bir arada olduğunda, ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar progresif supranükleer felç (PSP), kortikobazal dejenerasyon, VaD, normal basınçlı hidrocefali (NPH) ve LCD’dır. Kortikobazal dejenerasyon, bazen demans, bazen de hareket bozukluğu şeklinde başlayabilir. Bu tabloda aynı tarafta kortikal duyu kusurunun eşlik edebildiği belirgin bir asimmetrik akinezi, apraksi veya distoni söz konusudur.

Huntington hastalığı (HH), PSP, multi sistem atrofi (MSA) gibi bir grup hastalıkta bir takım motor bulgular, klinik tabloda zamansal ve ağırlık olarak kognitif bozukluğun önünde olurlar. HH, OD bir nörodejenerasyon olup, koreye zaman içinde frontal yürütücü bozukluk ve tanınmanın korunduğu, sekonder yakın bellek bozukluğunun ön planda olduğu subkortikal demans eşlik etmeye başlar. PSP’de aksiyel baskın bir akinetik-rijid bozukluk, özellikle aşağıya bakış felci şeklinde bir vertikal bakış paralizisi, gözlerde sakkadik hareketlerde yavaşlama tipik özelliklerdir. Provoke olmayan sık düşmeler öykünün başlıca özelliklerindendir. MSA tabloları, akinetik-rijid sendrom, ataksi, RUBD, otonom disfonksiyon olarak kliniğe yansır. Yürütücü bozukluk şeklinde olan kognitif disfonksiyon genellikle hafif olup demans düzeyinde değildir. Wilson hastalığı, Hallervorden-Spatz hastalığı, Kufs hastalığı metabolik bozukluklara bağlı, hareket bozukluklarının ön planda olduğu yirmili yaşların demans hastalıkları olup bu yaşlarda başlayan demansların ayırıcı tanısına girerler.

Demans tablosunu andırabilen Wernicke-Korsakoff Hastalığı, B1 vitamini (tiamin) eksikliğine bağlı olarak limbik çekirdekler ve beyin sapı yapılarının hasarlanması sonucu gelişir. Konfüzyon, oftalmoparezi, ataksi ve nistagmustan oluşan ve haftalar süren bir akut dönem (Wernicke encefalopatisi) sonrası, bu bulgular çeşitli derecelerde düzelirken kronik tablo (Korsakoff psikozu) yerleşir. En sık, kronik alkolizm zemininde ortaya çıksa da, ülkemizde açlık grevleri sonrası verilen B1 içermeyen glukozlu parenteral sıvılar da önemli nedenleri arasındadır. AIDS, metastatik kanserler, belirgin tirotoksikoz da bu tabloya yol açabilir.

Adams-Hakim sendromu olarak da anılan NPH'de yürüyüş bozukluğu genellikle ilk, bazen de tek başvuru yakınmasıdır. Daha sık idrara çıkma, idrar için acele etme de tipiktir. Demans genellikle hafif şiddettedir ve yürüyüş bozukluğundan sonra başlar, tanının korunduğu bir bellek bozukluğu ve yürütücü bozukluk ön plandadır.

Sekonder demans sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında bu hastalıklarla ilişkili olarak demans tablosunun ortaya çıkması demektir ve en sık nedeni VaD'dir. VaD ve AH bir arada olduğunda mikst demanstan söz edilir. Gerek orta ve büyük çaplı serebral arterlerin birbirini izleyen tıkanmaları sonucu gelişen multiinfarkt demans, gerek hipertansif serebral küçük damar hastalığı (Binswanger hastalığı) ve gerekse de stratejik lokalizasyonlu tek infarktlar VaD nedeni olabilir. Binswanger sendromunda demans, yürüme güçlüğü, sfinkter kusuru triadı görülür. Yürüme güçlüğü alt beden yarısı parkinsonizmi(=vasküler parkinsonizm) şeklindedir ve derin küçük infarktlara bağlıdır. Oysa gerek parkinsonizm ve gerekse sfinkter kusuru AH'ye hastalığın ileri evrelerinden itibaren katılır. Multiinfarkt demansta hemiparezi sekelleri, görme alanı kusurları saptanabilir.

Hipoglisemi, hiperglisemi, hipoksemi ve elektrolit dengesi bozuklukları, diğer metabolik bozukluklar, kalp yetmezliği, hipotiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı((KOA), böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, bazı ilaçlar, ağır metallerle maruz kalma gibi durumlarda toksik-metabolik ensefalopati ortaya çıkar. Toksik-metabolik ensefalopatiler, büyük sıklıkla AKD olarak görünseler de bazen daha yavaş seyirli bir tabloyla demansa da benzeyebilirler. İnflamatuvar süreçler (nöro-Behçet sendromu, primer MSS vaskülit, granüloamatöz anjiitis, sistemik lupus, paraneoplastik limbik ensefalit), infeksiyonlar (tüberküloz meningoensefaliti,

Herpes Simpleks ensefaliti, HIV, Lyme, Whipple, nörosifiliz gibi), nörolojik hastalıklar içinde multipl skleroz, primer ya da sekonder beyin tümörleri, kronik subdural hematoma, NPH gibi yer kaplayıcı lezyonlar demansa da neden olabilirler. Psikiyatrik hastalıklar içinde özellikle yaşlılık depresyonu, afektif bulgularını gizleyen, ağırlıklı biçimde motivasyonel ve kognitif bulgulardan oluşan bir demans (bazı yazarlara göre psödodemans) tablosu şeklinde kendini gösterebilir. Depresyon, AH gelişimine zemin hazırlayabilir ve depresyon ile AH birlikte bulunabilir. Depresif kişiler genel olarak testlerde düşük efor gösterirler. Medikal tedaviye yanıt verse bile depresyon öyküsü artmış demans riskiyle ilişkilidir[37]. Demans sendromu tanısı konulmadan 10 yıl kadar önceye giden depresyon öyküsü, AH için başlı başına bir risk faktörüdür. AH’de sıklıkla erken evrede görülen depresyon AH’de hem bir risk faktörüdür, hem de AH’ye sekonder olarak gelişebilir. AH’de ayrıca mani, fobiler, emosyonel labilite, iritabilite, disfori, öfori, ajitasyon gibi duygudurum halleri de sıklıkla orta evreden itibaren görülebilir[2].

Geriatrik popülasyon özellikle polifarmasinin yaygın olduğu bir gruptur. Benzodiazepinler, trisiklik antidepressanlar ve diğer anti-kolinergik ajanlar, alfa-metil-dopa, reserpin gibi antihipertansif ilaçlar kognitif bozukluğun tek başına nedeni ya da ağırlaştırıcı etkeni olarak bulunabilirler[2].

2.1.8. AH’de evreleme

AH demans aşamasına ulaşmadan önce uzun yıllar (bazı hesaplamalara göre 15-20 yıl) kliniğe ilerleyici unutkanlık şeklinde yansıyan bir demans öncesi veya “prodromal” evreden geçmektedir. Bellek de dahil olmak üzere bazı kognitif yeteneklerde yaşlanmayla birlikte bir dereceye kadar azalma normal olarak beklenmektedir. AAMI, anormal bulunmayan, günlük yaşamda bağımsızlığı etkilemeyen, demansa ilerlemeyecek olan iyi huylu unutkanlığa karşılık gelmektedir. Yakın bellek testlerinde yaşa göre normal sınırlarda, genç erişkinlere göre ortalama değerlerin 1 standart sapma (SD) altında yer alır. Bunların bir kısmı demansa ilerleyebilir. AAMI tanı kriterleri Tablo 7’de gösterilmiştir. .

Tablo 7. NIMH-AAMI Tanı Kriterleri

Yaş > 50.

Günlük yaşamda belleğe ilişkin yakınmalar.

Genç erişkinlere göre 1 standart sapma daha düşük nesnel bellek performansı.

Demans mevcut değil.

Normal ya da normalin üstü zeka seviyesi.

MCI tanımı ile demans ve normallik arasında kalmış bir geçiş aşaması anlatılmaktadır. Uzunlamasına izlenen büyük serilerde MCI'ın demansa dönüşme hızı yıllık %8-14'ken, 5 yıllık izlemlerde %50 kadardır. Oysa ki, normal popülasyonda demans insidansı %1-2'dir. MCI otopsilerinde normalden hafif AH patolojilerine kadar değişen bir spektrum izlenebilmektedir[2]. MCI'da bellek başta olmak üzere mental fonksiyonlarda yakın çevrelerinin dikkatini çekecek ve mental durum testlerinde gösterilebilecek derecede, fakat günlük aktiviteleri etkilemeyen düzeyde bozulma vardır. Demans kriterlerini doldurmayan bu tabloda sıklıkla AH gelişse de olguların bir kısmında MCI ilerleme göstermez, hatta düzelebilir[3]. MCI tanı kriterleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Petersen-Mayo MCI Kriterleri

1. Hasta yakını tarafından doğrulanan bellek yakınması.
2. Genel kognitif işlevlerde bozulma yok.
3. Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yok.
4. Yaş ve eğitim normlarına göre saptanan bellek bozukluğu.
5. Demans mevcut değil.

AH öyküsü izole kognitif demans olarak başlar; davranışsal ve motor bulgular tabloya ileri evrelerde katılır. AH ilerleyici bir hastalık olduğundan evreleme yapılabilir. GYA'lara göre kabaca yapılan bir evrelemede: AAMI'yı sübjektif bellek yakınmaları, MCI'yı

GYA'ların korunduğu ama yakın kişilerin farkında olduğu bir bellek bozulması, hafif demansı işte ve ev dışında bağımsızlığın bozulmaya başladığı, orta demansı iş ve ev dışında bağımlılaşmanın olduğu, ev yaşamı ve kendine bakımda sorunların başladığı, ağır demansı ise sürekli bakım gereken, hastanın tümüyle bağımlı olduğu bir durum olarak tarif edilmektedir[2].

Bugün yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi vardır: Reisberg tarafından geliştirilen global bozulma ölçeği (Global Deterioration Scale=GDS) ve demansın klinik evrelendirilmesi ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR). GDS, AH'deki ilerleyici yıkım sürecini, bebeklik-erken ve geç çocukluk ve ergenlik şeklindeki insanın ilerleyici bireyselleşme-bağımsızlaşma gelişimsel sürecinin tam tersine çevrilmesi olduğu retrogenез olarak kabul eder. AH dışı demanslarda AH'ye özgüllüğü dolayısıyla GDS kullanılamaz. GDS evreleri 1 ila 7 arasında değişir. Kabaca, GDS1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken, GDS2'ye AAMI, GDS3'e ise MCI evreleri denilebilir. GDS 4-5-6-7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir. Buna göre AAMI-MCI'lı yaşlı, büyük ölçüde bağımsız olsa da bazı kararları için erişkin gözetimine gerek duyan ergeni; hafif demanslı, evinde ve ev dışında tanıdık mekanlarda belli bir bağımsızlığı kazanmış, ancak sosyal ilişkiler, muhakeme gerektiren karmaşık işlevlerde halen denetim gereksinen 7-12 yaşlarındaki okul çocuğunu andırır. Orta demanslı ise kabaca, ev yaşamı ve giyinme, yıkanma, yemek yeme gibi temel GYA'larda henüz gözetim gereken 2-6 yaşları arasındaki okul öncesi çocuğu gibidir. Ağır demanslı, yaşamını sürdürmek için 24 saat ana-babaya (bakıcıya) tümüyle bağımlı 0-2 yaş bebeğine benzer. Ağır evrenin kendisi de, yani giderek tüm motor ve verbal yeteneklerin kaybedildiği, yatağa tam bağımlı nihai döneme doğru yıkım, oturma, yürüme, konuşma, sfinkter kontrolünün geliştiği bebekliğin dinamik gelişiminin tam tersi olarak kavranıp alt evrelere ayrılabilir. Semptomların tipi ve çeşitliliği ile evrelerin süresi değişkendir. CDR kullanımı daha yaygındır, diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. CDR evreleri 0-0,5-1-2-3 olarak sıralanırlar. CDR 0, AAMI'ı da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 0,5 MCI'ya karşılık gelir ve "kuşku demans" evresi adını alır. CDR 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir. GDS ve CDR Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Hafif evredeki demanslı hasta işinde verimliliğini yitirmiştir. Yaratıcılık gerektirmeyen tekdüze işler başlangıçta sürdürülebilse de, iş arkadaşları performans düşüklüğünün farkındadırlar ve kısa süre içinde emeklilik kaçınılmaz olur. Yakın geçmişe ait olayların hatırlanmasındaki güçlük, aynı soruların tekrarlanması, kelime bulma güçlükleri yakınların dikkatini çeken başlıca özelliklerdir. Halen bildik mekanlarda dolaşabilse de, yabancı mekanlarda kaybolabilir. Araba kullanırken sinyalizasyonda dikkatsizlik, tepkilerde yavaşlama, yönleri karıştırma gibi güçlükler başlamıştır. Banka işleri, fatura ödemeleri gibi mali işlerde hatalar olmaktadır. Banka kartı, cep telefonu gibi yenilikleri öğrenip kullanmayı başaramaz. Hobiler (dikiş-nakış, bahçecilik, sanatsal uğraşlar, yetenek oyunları gibi) sürdürülemez olmuştur. Ev işlerini sürdürebilse de eski özenini bir ölçüde yitirmiştir. Okumak ve gazete-TV aracılığıyla aktüaliteye ilgi azalmıştır. Giyinmek, yıkanmak, sofrası alışkanlıkları ve temel hijyende henüz bir sorun yoktur. İritabilite, duygulanımda küntleşme ve inkar eğilimi ile kendiliğindenliğin azalması dışında davranışsal belirtiler yoktur ve sosyal uygunluk iyi korunmuştur. Uyku kalitesi bozulmaya başlar. Cinsel ilgi ve iştah bozulur. Eksikliklerin farkedilmesinin de katkısıyla bazı olgularda depresyon belirtileri ön planda olabilir. Ancak depresyon, sıklıkla keder ifadesi gibi afektif belirtilerden çok, isteksizlik gibi motivasyonel belirtilerle kendini gösterir. Muayenede yakın bellek ön planda olmak üzere, görsel-mekansal bozukluk, bazen uzak bellekte bozulmalar, adlandırma güçlükleri, dikkat ve soyutlama-planlamada bozulmalar saptanır. Praksis muayenesinde “beden-parçası-nesne-gibi” cevaplar alınır. Henüz gnostik bir kusur saptanmaz. İnsomni ve gündüz uyuklamaları şeklindeki diurnal ritm bozuklukları AH’de erken evrelerden itibaren görülebilir. Somatik nörolojik muayene normaldir. MMSE skoru kabaca 20-26 arasında olabilir. Sıklıkla GDS 4, CDR 1 olarak evrenirler. Bu hastaların otopsilerinde heteromodal kortekste NFY’ler, limbik sistemde nöritik AP’ler saptanır.

Orta demans evresine ulaşıldığında, hasta ev dışındaki bağımsızlığını artık tümüyle yitirmiştir. Gözetimle sokağa çıkabilse de, yalnız kaldığı takdirde yolunu bulamaz. Başkalarının evinde odaları karıştırabilir. Yeni bilgileri öğrenme artık mümkün olamamaktadır. Anlama, okuma ve yazma giderek bozulur; evrenin sonlarına doğru imzası tanınmaz olabilir. Birinci derece yakınları hakkındaki bilgiyi genellikle korusa da, torunlarının sayısı, isimleri, okulları gibi bilgileri karıştırmaktadır. Evdeki işlevselliği son derece yüzeyselleşmiştir. Uygun giysiyi seçmede zorlanma, giysilerin sırasını karıştırma (gömleğin üzerine iç çamaşırı gibi), düğmeleri yanlış ilikleme gibi güçlükler başlar. Sofrada

öncelikle bıçağı kullanamaz olduğundan yemeklerinin önceden kesilmesi gerekir. Giderek döküp saçarak yemek belirginleşir. Çatal-bıçağı karıştırmak, sıvıları çatala almaya çalışmak gibi hatalar görülebilir. Yıkanmakta öncelikle sıcaklığı soğukluğu ayarlamakla başlayan yardım gereksinimi ortaya çıkar. Henüz sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırımları dışında sorunsuzdur. Tuvalet mekaniği, elini yüzünü yıkamak gibi işlevleri kendi başına yapabilir. Davranışsal belirtiler artık vurgulanmaya başlamıştır. Hırsızlık, terkedilme ve sadakatsizlik hezeyanları olabilir. Yalnız kalmaktan ürker ve yakınıni (eşi, çocuğu) sürekli gözünün önünde ister. Hekim vizitleri gibi yaklaşan randevular aşık bir beklenti anksiyetesine yol açabilir. Uyku-uyanıklık ritiminde bozulma artık belirginleşmiştir. Gece sık uyanmalar ve gündüz sık uyuklamalarla geçer. Muayenede dilsel işlevlere ait bulguların ağırlaşması, dile dayanan testlerin yapılamaz olmasına neden olabilir. Praksis bozukluğu taraf apraksisi düzeyine ulaşabilir. Gnostik bozukluklar, özellikle sofrada göz önündeki nesneyi diğerleri arasından ayırıp bulamamak (simultanagnozi) şeklinde olabilir. Amaçsız-tekrarlayıcı hareketler (amaçsız dolaşma-adımlama, dolapları açıp-kapama, çarşafı katlayıp-açma gibi aynı hareketi tekrarlama, uygunsuz yerlere, toplama, istif etme) AH'nin orta-ileri evrelerinin özellikleridir. Algı bozuklukları gibi bunlar da başlangıçta geceye sınırlı iken giderek gün içine yayılma eğilimi gösterirler ve buna 'güneş batma fenomeni' denir. Temel nörolojik muayenede hafif parkinsoniyen değişiklikler saptanabilir. MMSE skoru 10-19 arasında değişir. GDS 5, CDR 2 olarak evrelenirler. Bu hastaların otopsilerinde NFY'ler unimodal asosiasyon kortekslerine de yayılmış olabilir.

Ağır demans evresinde bellek ağır düzeyde bozulmuştur. Yakınıni (eşi, çocuğu) ana-babasıyla karıştırabilir, aynadaki kendi yüzünü tanıyamayabilir. Giyinmek, yıkanmak, yemek gibi temel GYA'larda artık tam bir gözetim gerekmektedir. Evrenin sonlarında yutma güçlüğü de ortaya çıkar. Kelime hazinesi son derece fakirleşmiştir. Evrenin sonlarında tüm verbal yetenekler yitirilir. Ambulasyon giderek zorlaşır ve sonlara doğru giderek oturmak dahi mümkün olmaz hale gelir. Televizyondaki kişileri ev içindeymiş gibi sanıp konuşmak aynadaki

kendi

hayaliyle yabancıymış gibi konuşmak gözlenebilir. Ambulasyonun korunduğu sırada amaçsız dolaşma, istifçilik, amaçsız tekrarlayıcı hareketler izlenebilir. Tuvalet mekaniğinde bozulmalar(idrar ya da gaita sonrası uygun biçimde temizlenme, sifonu çekme sorunları), idrar kaçırma giderek belirginleşir. Epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Ağır evredeki hastaların formel muayenesi son derece güçtür ve mümkün olamayabilir. Yapılabildiğinde global bir yıkım saptanır. Temel nörolojik muayenede tonus değişiklikleri, yürüyüş bozuklukları şeklinde parkinsonyen bulgular biraz daha ortaya çıkmıştır. MMSE 0-9 arasındadır. GDS 6-7, CDR 3 olarak evrelenirler[2].

Tablo 9. Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği -CDR (Morris 1997)

CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir, yeni materyel hızla yitirilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabilir; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş.	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; inkontinans sıktır

Tablo 10. Global Bozulma Ölçeği –GDS (Reisberg et al. 1998)

1	Bellek kusuruna ilişkin yakınma yok. Klinik görüşme ile bellek kusuru saptanmıyor.
2	Bellek kusuruna ait, özellikle aşağıda sıralanan alanlarda yakınmalar var: (a) eşyalarını koyduğu yerleri unutuyor; (b) önceden iyi bildiği isimleri unutuyor. Klinik görüşmede bellek kusuruna ait nesnel bir kanıt yok. İş ve toplumsal ortamlarda nesnel bir bozukluk yok. Semptomatolojiye yönelik uygun düzeyde endişe taşıyor.
3	En erken gösterilebilir bozukluk bulguları. Aşağıdaki alanlarda birden fazla bulgu: (a) iyi bilmediği çevrelere gittiğinde kaybolabiliyor. (b) iş arkadaşları, hastanın bozulmaya yütutan çalışma performansının farkındalar. (c) kelime ve isim bulma güçlükleri yakınları tarafından fark ediliyor. (d) bir kitap yada yazıyı okuduğunda eskisi gibi hatırında kalmıyor. (e) yeni tanıştığı insanların isimlerini hatırlamakta güçlüğü var. (f) değerli bir nesne kaybedilmiş yada konulmaması gereken bir yere konmuş. (g) konsantrasyon eksikliği klinik testler sırasında aşkar. Bellek bozukluğuna ilişkin, ancak yoğun bir görüşmeden sonra ortaya konulabilen nesnel bulgular. Uğraşı gerektiren iş koşulları yada toplumsal ortamlarda düşük performans. Hastada inkar mekanizması belirgin hale gelir olmuş. Belirtilere ılımlı yada orta düzeyde bir anksiyete eşlik edebilir.
4	Dikkatli bir klinik görüşme sonrasında ortaya konulan aşkar bozukluk bulguları. Bozukluk aşağıdaki alanlarda ortaya konuyor: (a) günlük ve yakın geçmişe ait olaylara ilişkin bilgide azalma. (b) kişisel geçmişe ait bazı bellek problemleri. (c) çıkarma dizileriyle ortaya konulan konsantrasyon bozukluğu. (d) yolculuk yapma, para işleriyle uğraşma gibi yeteneklerde azalma. Aşağıdaki alanlar genellikle sorunsuz: (a) yer ve zaman oryantasyonu (b) bildik kişi ve yüzlerin tanınması. (c) bilinen yerlere yolculuk yapabilme. Karmaşık işlevlerin yerine getirilemez olması. Baskın savunma mekanizması olarak inkar kullanılıyor. Duygulanımda küntleşme ve sıkıntı yaratan durumlardan kaçınma.

5	Yaşamlarını sürdürebilmeleri için yardım gerekmektedir. Hasta güncel yaşamına ilişkin temel özelliklerden birini hatırlayamıyor. Örneğin: (a) yıllardır kullanmakta olduğu adres yada telefon numarasını. (b) yakın aile üyelerinin isimlerini (torunlar gibi). (c) mezun olduğu lise yada yüksek okulun adını. Zaman (gün, haftanın günü, mevsim, v.b) yada mekan oryantasyonunda bozulmalar. Eğitimli bir kişi, 40'tan geriye 4'er, yada 20'den geriye 2'ser saymakta güçlük çekebilir. Bu evredeki kişiler kendilerine ve diğerlerine ait temel gerçeklere ilişkin bilgiyi korurlar. Kendi isimlerini daima, eş ve çocuklarınıninkileri genellikle bilirler. Temizlenmek ve yemek yemek için yardım gerekmez, ancak uygun giysi seçmekte güçlükleri olabilir.
6	Bazen, yaşamlarını sürdürmek için tümüyle bağımlı oldukları eşlerinin ismini unutabilirler. Yaşamlarındaki yakın geçmişe ilişkin olay ve deneyimlerin tümünden büyük ölçüde habersizdirler. Çevreye ilişkin bazı bilgiler korunabilir; yıl, mevsim, v.b. 10'dan geriye, bazen de ileriye doğru 1'er saymakta güçlükleri olabilir. Günlük yaşam aktivitelerinde yardım gerekir: (a) idrar inkontinansı olabilir. (b) yolculuk için yardım gerekir, fakat bazen bildik yerlere gidebilirler. Diurnal ritm sıklıkla bozulmuştur. Hemen daima kendi isimlerini hatırlarlar. Genellikle, çevrelerindeki tanıdık kişileri yabancıardan ayırabilirler. Kişilik ve emosyon değişiklikleri görülür. Bunlar oldukça değişkendir ve şunları içerir: (a) hezeyan davranışı, örn., eşlerini taklit olmakla suçlayabilirler; çevredeki hayali kişilerle, yada aynadaki kendi imgeleriyle konuşabilirler. (b) obsesif belirtiler olabilir, örn., hasta sürekli olarak basit bir temizlik hareketini tekrarlayabilir. (c) anksiyete belirtileri, ajitasyon ve daha önce mevcut olmayan tarzda bir saldırganlık görülebilir. (d) kognitif abuli, örn., amaca yönelik bir davranışın uygulanması için gerekli düşüncenin yeterli süre taşınmaması nedeniyle irade gücünün kaybı.
7	Bu evre sürecinde tüm verbal yetenekler kaybedilir. Bu evrenin erken döneminde bazı kelime ve cümleler söylenebilse de konuşma son derece sınırlanmıştır. Evrenin ilerlemesiyle, homurdanmak dışında, konuşma tümüyle yitirilir. İdrar inkontinansı; temizlik ve yemek yemek için yardım gerekir. Temel psikomotor yetenekler (örn. yürümek) evrenin ilerlemesiyle kaybedilir. Beyin bedene ne yapması gerektiğini söyleme yeteneğini artık yitirmiş gibidir. Genel ve kortikal nörolojik bulgu ve belirtiler bu evrede genellikle mevcuttur.

2.1.9. AH'de prognoz ve komplikasyonlar

Muhtemel AH tanılı hastaların ortalama yaşam süreleri 8 yıldır, fakat bu aralık 15-20 yıla kadar genişleyebilir [3,36]. Hastalığın seyri kısmen de olsa tanı anındaki yaş ve diğer sağlık sorunlarına bağlıdır. İleri evrelerde AH olgularının çoğu aspirasyon pnömonisi, idrar yolu enfeksiyonu ve infekte dekübit ülserleri gibi immobilizasyona bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlardan ölürlür. Hafif bir metabolik düzensizlik varlığında bile AKD gelişmesi demansın yaygın bir komplikasyonudur.

2.1.10. AH'de bakım ve tedavi

AH'de kür imkanı olmadığından, esas tedavi bakım ve destek tedavisidir. Günümüzde AH'yi önleyen veya durduran bir tedavi yoktur. Mevcut medikal tedaviler hastanın ve bakımını sağlayan kişilerin hayat kalitesini artırmaya yarar. Ama bu tedaviler patogeneze, amiloid ve tau birikimine etki edememekte, ancak nöron hasarı oluştuktan sonra progresyonu geçici bir süre sınırlandırabilmektedir. Genel olarak AH'nin etkin tedavisi için hedef tedavinin hastalığın erken evrelerinde etkili olması gerektiği fikri kabul görmektedir. Mevcut ilaçlar hastaların bir kısmında bellekteki azalmayı geçici olarak geciktirerek semptomatik düzelme sağlayabilir. KV risk faktörlerinin kontrolü kognitif disfonksiyonun progresyonunu yavaşlatabilir.

FDA'nın (The U.S. Food and Drug Administration) demansta davranışsal ve psikiyatrik semptomların tedavisi için onayladığı spesifik bir ilaç yoktur, öncelikle nonfarmakolojik yaklaşım denenmelidir. Bu şekilde farmakolojik müdahale ihtiyacı minimuma indirilebilir[2,3]. AH'nin kendisi davranışsal semptomlara yol açabileceği gibi bazı ek durumlar da tabloyu kötüleştirebilir. Etraflarında meydana gelen özellikle stresli durumlar, yeni bir yere gitmek, bakıcının değişmesi, yakın çevredekilerde değişiklik, hastaneye yatış, banyo veya kıyafet değişikliğinin istenmesi davranış değişikliğini tetikleyebilir. Hastalar, AH ilerledikçe sıkıntılarını uygun şekilde dile getiremediklerinden, çok sıcak veya soğuk hissettiklerini veya infeksiyonların sık

görülen ağrı gibi semptomlarını veya idrar yapamadıklarını ifade edemeyebilirler. Davranış değişikliği gelişen hastaların tümü özellikle de ani değişiklik olanlar, eşlik eden diğer tıbbi durumlar (ilaç yan etkileri ve etkileşimleri, enfeksiyonlar, konstipasyon, duyma ve görme problemleri) açısından araştırılmalıdır.

İleri evre hastalıkta, evde profesyonel yardım veya kalıcı bir bakımevine nakil önerilir. Sözel ipuçlarıyla kademeli yardımın hastanın performansını arttırdığı gösterilmiştir. Psikotik belirtiler çok şiddetli değilse yeniden yönlendirme (konuyu değiştirme) en iyi başa çıkma yoludur.

FDA, AH'nin kognitif semptomlarını tedavi etmek için ChEI grubu ilaçlar ve memantinin kullanımını onaylamıştır. Bu ilaçlar geçici süre de olsa, hastaların yaklaşık yarısında AH ile ilişkili özellikle bellek ve düşünce ile ilgili semptomları tedavi etmektedir. AH'de kullanılan bu ilaçlar beyindeki hasarı önleyemese de, nörotransmitterler üzerinden belirli bir süre boyunca semptomları azaltabilir veya stabilize edebilir. ChEI'ler erken ve orta evrede kullanılır. Öğrenme ve hafıza için önemli olan ACh'in yıkımını önleyerek nöronlar arası iletişimini güçlendirir. Bu grupta FDA'nın onayladığı 4 ilaçtan AH tedavisinde ilk onaylanan takrin olup hepatotoksitesi nedeniyle günümüzde pek kullanılmamaktadır. Donepezil (Aricept®), rivastigmin (Exelon®) ve galantamin (Remynil®) diğer ChEI'lerdir. Bu ilaçlar hastaya yaklaşık 1 yıl kazandırır ve tanı konulduktan sonra ilaca ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi sonuç alınır[2]. Bulantı, kusma, iştahsızlık, barsak hareketlerinde artış ve diyare gibi yan etkileri olsa da genelde iyi tolere edilen bu ilaçların yaptığı semptomatik düzelme yaklaşık olarak 6-12 ay sürmektedir[3,4]. İlaçların etkisizlik ve kesilme kararlarına ilişkin çok aşık göstergeler olmasa da, düzenli kullanılan ilaca karşın yıl içinde sürekli kötüleşme gözlemleri sonucunda kesme kararı verilebilir. İlaçlardan biri kesildiğinde diğerinin kullanılmaya başlanması hastaların %50'sinde yararlı olabilmektedir. ChEI'lerin özellikler halüsnasyon, hezeyan, ajitasyon, apati gibi non-kognitif ya da davranışsal belirtiler üzerindeki olumlu etkileri de bildirilmektedir[2]. Donepezil, günde tek doz kullanılan selektif bir ChEI'dir, AH'nin tüm evrelerinde kullanılabilir. Donepezilin kognitif test skorlarını 9 aydan 12 aya dek koruduğu ya da üzerine çıkardığı ve 1 yıldan uzun bir sürede plasebodan üstün tuttuğu, GYA'ların sabit

tutulmasını desteklediği ileri sürülmektedir [38,39]. Bütiril kolin esteraz inhibisyonu etkisi de olan rivastigmin günde iki kez kullanım gerektirmektedir. Galantamin de günde iki doz şeklinde kullanılır ve presinaptik allosterik nikotinik reseptör modülasyonu etkisi de vardır. Memantin, düşük afiniteli bir glutamerjik NMDA reseptör antagonistidir. Memantin AH'de orta ve ileri evrede kullanılmaktadır. Memantin de non-kognitif, davranışsal olumlu etkileri mevcuttur. Baş ağrısı, konstipasyon, konfüzyon ve baş dönmesi gibi yan etkileri olabilir. Orta ve ileri evre AH'de memantin en az 6 ay kullanımının plaseboya göre yararlı olduğu fakat hastalığın aynı dönemlerinde ChEI kullanan hastalara göre düzelmenin daha az olduğu[40], orta ve ileri evre AH'de memantin ve donepezilin kombine kullanımının sadece donepezil kullanımına göre daha etkili olduğu[41] ileri sürülmektedir.

Depresyon tedavisinde öncelikle depresyonu bizzat ortaya çıkarabilecek veya şiddetlendirebilecek olan reserpin, α -metil-dopa, β -blokerler gibi antihipertansifler kesilerek daha uygun ilaçlara geçilmelidir. Trisiklik antidepresanlar antikolinerjik yan etkileri nedeniyle seçilmemelidir. SSRI ve SNRI grubu anti-depresanlar güvenle kullanılabilir. İmpulsivite ve dürtü kontrol kusurlarının tedavisinde de öncelikle SSRI'lar denenir. Seyrek olsa da emosyonel labilite, iritabilite ve öfori gibi durumlar bazen tedavi gerektirebilir. Bu durumda lityum, karbamazepin ve valproat gibi duygudurum stabilizatörleri kullanılabilir. Anksiyete tedavisinde çok gerekmedikçe kognitif depresan etkileri nedeniyle benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır. SSRI'lar ve trazodon bu amaçla öncelikle seçilebilir. Etkisiz kaldığında lorazepam veya alprozalam gibi kısa etkili benzodiazepinler seçilebilir. Hezeyan, halüsinasyon gibi psikotik belirtilerin, ajitasyon ve saldırganlığın tedavisinde gerekli olabilen antipsikotiklerin demansı olan yaşlı olgularda artmış inme ölüm riski ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir[3]. Mecbur kalındığında seçilecek ilacın ekstrapiramidal ve antikolinerjik yan etkilerinin olmaması istenir. Bu nedenle atipik nöroleptikler öncelikle tercih edilenlerdir. Atipikler arasında ketiapin (Seroquel®) rahatlıkla kullanılabilir. Demansta antipsikotiklere çok düşük dozlarda başlanır, en düşük dozda ve en kısa sürede kullanımı hedeflenir. Uykusuzluk tedavisinde trazodon (Desyrel®) veya Mirtazapin (Remeron®) verilebilir.

2.1.10.1. AH'de alternatif tedavi yaklaşımları

Homosistein düzeylerini düşürdüğü ve AH'de neokorteks atrofisini azalttığı bilinen folik asitin nöroprotektif olduğu, hafıza ve davranış üzerine yararlı etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Fakat klinik çalışmalarda günlük folik asit alımının kognitif fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkisi gösterilememiştir. E vitamini eksikliği AB klirensinde rol alan proteinlerin downregülasyonuna yol açar. E vitamininin antioksidan özelliği ile nöronları koruduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek dozda E vitamininin günlük aktiviteleri sürdürme yeteneğinin kaybını geciktirdiği gösterilmiştir. Fakat MCI'de E vitamininin anlamlı bir yararı olmamış, AH progresyonunu yavaşlatamamıştır. Ayrıca AH'de yüksek dozda verilen E vitamininin özellikle koroner arter hastalığı olanlarda ölüm riskini artırdığı, pıhtılaşmayı önleyen ve kolesterolü düşüren ilaçlarla etkileşebildiği gösterilmiştir[3]. Omega 3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olup mikrogliya kökenli IL1 düzeyini değiştirdiği gösterilse de inflamasyon belirteçleri üzerindeki rolü çelişkilidir. Freund-Levi ve ark. orta evre AH olan hastalara omega 3 yağ asidi desteğinin antiinflamatuvar yararının olmadığını bildirmişlerdir. Antiinflamatuvar etkili prednisonun bir yıldan uzun bir süre, 10 mg/gün dozunda alınmasının AH progresyonunda hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür[42]. Nonselektif nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve selektif COX-2 inhibitörlerinin de geniş skalalı klinik bir çalışmada AH progresyonuna hiç etkileri

olmamıştır[43]. Bir çalışmada da TNF-alfayı (tümör nekrotizan faktör) bloke eden etanerceptin perispinal enjeksiyonunu takip eden erken dönemde AH olan olgularda hızlı kognitif düzelme olduğu saptanmıştır[4]. AB'ye bağlanan antikorlar aracılığıyla beyindeki amiloid klirensinin artırılmasını amaçlayan immunoterapi ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir ve amiloide karşı geliştirilen aşı şu anda teorik olarak kalmaktadır[2-4].

2.2. Erkeklerde Seks Hormonları ile Kognitif Fonksiyonların İlişkisi

Kadın ve erkeklerde yaşlanmayla birlikte hem AH riskinde artış, hem de seks steroidlerinde azalma olmaktadır[1].

2.2.1. Seks hormonlarının fizyolojisi ve nöroprotektif etkileri

Erkek ve kadınlarda androjen ve östrojenler gonad ve surrenallerden salınır. Spermiogenez ve transportunun yapıldığı seminifer tubuller ile aralarına yerleşmiş, androjen üretimini sağlayan Leydig hücrelerinden oluşan testisler, hipotalamik-hipofizer yolla denetlenmektedir. Sekonder seks belirtileri LH'nin uyardığı Leydig hücrelerinden salınan T ile, spermatogenez ise FSH etkisiyle olmaktadır. Spermatogenezin başlaması için androjenlerin salınması; spermatid olgunlaşması için de temel hedefi Sertoli hücresi olan FSH'nin salınması şarttır. Sertoli hücresi denovo steroid sentezleyemese de, T'yi DHT ve östrojenlere çevirebilir, ayrıca salgıladığı inhibin ile FSH'ye negatif, aktivin ile de pozitif feedback yapmaktadır. T ve E2 de FSH salınımını inhibe edebilmektedir.

Testis fonksiyonları hipotalamohipofizer- testiküler aks üzerinden düzenlenir. Hipotalamik LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) ile hipofizer FSH ve LH salınımı uyarılır. Hipofizden gonadotropin salınımı feedback yolla temel olarak T tarafından düzenlenmektedir. Normal testisler günde ortalama 20mcmol ya da 6 mg T salgılamalıdır. LH ve T konsantrasyonları fluktuasyon gösterir; sabahları gece saatlerine göre %25-30 artmış bir salgılanma vardır[48].

Kolesterolden T sentezi 5 basamakta olur, bunun ilk 4 basamağı hem testis hem de surrenalllerde olmakta ve kolesterolden androstenodiona dek ulaşılmaktadır. Daha sonra 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile androstenodion, T'ye çevrilmektedir. T ise periferik dokularda 5 alfa redüktaz ile DHT'ye ve P450 aromataz ile E2'ye çevrilmektedir. T'nin büyük kısmı plazmada albumine ve testosteron bindig globuline (TBG) bağlanarak taşınır.

Erkeklerde gonadlara göre geri planda olmakla birlikte ikinci androjen kaynağı olan sürrenallerin major androjeni DHEA ve DHEAS olup diğerleri androstenodion, 11 hidroksi androstenodion ve T'dir. Sürrenal bezin %80-90'ını korteks oluşturur. Medulladan katekolaminler sentezlenir. Korteksin zona glomeruloza kısmında minerelokortikoidler, zona fasciculatada glukokortikoidler, zona retikulariste seks steroidleri üretilir. Kolesterolde sentezlenen steroidlerin temel çekirdeği siklopentanoperhidrofenantrendir. Bu yapı 3 adet 6 karbonlu heksan ve 1 adet 5 karbonlu pentan içerir. Adrenal steroidler 19 veya 21 karbon atomu taşırlar. C19 steroidlerin, C17 pozisyonunda keton grubu taşıyanlarına 17 ketosteroidler denir. Bu sayede C19 steroidler (androstanlar) androjenik özellik gösterirler.

Steroid sentezinde düz ER membranı ya da mitokondri iç membranında yer alan, P450 sitokromlar ve kısa zincirli dehidrogenazlar olmak üzere 2 tip enzim görev yapar. Kolesterolde steroid hormon sentezlenirken 5 adet sitokrom P450 enzimi(CYP) görev alır: CYP11A, 11B1, 11B2, CYP17 ve CYP2. Steroid hormon sentezinin ilk ve hız sınırlayan basamağı: kolesterol desmolaz-CYP11A'dır. CYP17'nin 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri sayesinde, 17 hidroksipregnenolon ve 17 hidroksiprogesterondan DHEA ve androstenodion sentezlenir. Kısa zincir dehidrogenazlarından en önemlisi 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz olup pregnenolonu progesterona, 17 hidroksipregnenolonu 17 hidroksiprogesterona, DHEA'yı androstenodiona çevirir. Aromataz enzimi, T'yi E2'ye, androstenodionu östrona çevirir. Aromataz aktivitesi periferik dokularda özellikle yağ dokusunda bulunur. Dolaşımdaki östrojenin kaynağı adrenal ve gonadlar kadar periferik aromatazasyondur. DHEA ve DHEAS, 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17 ketosteroid redüktaz ile T'ye dönüşürler. Erkekde T, başlıca testiste üretildiğinden sürrenalin androjen üretimine katkısı düşüktür. Kadınlardaysa dolaşımdaki T'nin %50'si sürrenal kökenlidir. DHEA ve androstenodion zayıf androjenler olup ekstrasglandüler dokularda T'ye dönüştükten sonra etki ederler. T, hem direkt salgılanmakta hem de periferik yolla DHEA ve androstenodiondan oluşmaktadır. Adrenal androjenler ACTH ile regüle edilir. Androjenlerin görece androjenik aktiviteleri

T: 100 kabul edildiğinde, DHT: 300, androstenodion: 10, DHEA ve DHEAS: 5 şeklindedir[48].

Seks steroidleri dolaşıma serbest olarak salınır ve plazmada proteinlere bağlanırlar. Dokuda etki edebilen sadece serbest form olup, proteine bağlı olarak taşınma hormonun yarı ömrünü uzatmaktadır. Androstenodion ve DHEA albumine zayıf, DHEAS ise albumine sıkıca bağlanır. DHEAS'nin yarı ömrü bu nedenle uzundur, plazma seviyeleri stabildir. T ve E2 ise SHBG'ye bağlı olarak bulunur. Genelde kanda ölçülen değerler hormonun total miktarıdır. Dokulara girebilen T fraksiyonu; serbest ve albumine bağlı kısmının toplamı ya da yaklaşık olarak total plazma T değerinin yarısı kadardır. Normal erişkin erkekte plazma T düzeyi 3-10ng/ml(10-35nmol/L)dir. DHT düzeyi erişkinde plazma T'nin yaklaşık onda biri kadar olup 0.6ng/ml(2 nmol/L)dir. LH'nin erişkinde amplitüd olarak gece-gündüz farkı olmaksızın pulsatil bir salgılanma paterni vardır. Bu hormonların plazma değerleri çok oynaktır. Buna karşılık DHEAS albumine daha sıkı bağlandığı için dolaşımda yüksek ve daha stabil seviyelere ulaşır[48].

T ve E2'nin kanda taşınması ve biyolojik aktivitesinin kontrolünde önemli role sahip olan, dolayısıyla bağlı-serbest hormon düzeylerini belirleyen SHBG'nin daha yüksek düzeyleri, daha düşük biyoaktif T ve E2 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur[47]. SHBG ve demans ilişkisini inceleyen kesitsel gözlemsel çalışmalarda AH'de SHBG düzeylerinin daha yüksek olduğu, SHBG düzeyleri daha fazla olanların kognitif test skorlarının daha düşük olduğu, DS olan kadınlarda AH riski ile SHBG düzeylerindeki yüksekliğin ilişkili olduğu gösterilmiştir[47]. Ayrıca SHBG düzeyleri, yaşam tarzı, KV risk faktörleri, özellikle de kilo, tip 2 DM ve insulin düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. SHBG düzeyi yüksekliğinin, ileri yaş ve vücut ağırlığındaki azalmayla güçlü bir birlikteliği vardır[47]. Yüksek SHBG düzeylerinin artan yaşla ilişkili bulunması, SHBG'nin hızlanmış yaşlanmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yüksek SHBG düzeylerinin kilo kaybı, sigara, karaciğer ve tiroid disfonksiyonu ile; düşük SHBG düzeylerinin tip 2 DM, hiperinsülinemi, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[47].

Sekonder seks özellikleri ve libido T tarafından düzenlenir. DHT, erkek seksüel farklılaşması ve virilizasyonda rol oynar. T ve DHT, nükleustaki androjen reseptör proteine bağlanır. Androjen reseptörü, X kromozomunun uzun kolunda kodlanır. Hormon bağlayan, DNA bağlayan ve fonksiyonel domainleri vardır. T'den oluşan östrojen ve DHT, ya parakrin etki eder ya da sistemik olarak T'ye yardım ederler. Kanda dolaşan DHT, başlıca androjen duyarlı dokularda oluşur. Östrojenler ise en fazla yağ dokuda oluşur. Yaşın ilerlemesi ve yağ dokusunun artışı ile ekstrasglanduler östrojen yapımı artar.

Steroid hormonların dolaşımdan temizlenmesinden karaciğer ve böbrek sorumludur. DHEA, androstenodion, T ve E2'nin yarı ömrü 20 dk, metabolik klirensleri 2000 lt/gündür[48].

Kadın ve erkeklerde, yaşla hem seks steroid hormonlarında azalma, hem de AH riskinde artış olmaktadır. Çalışmalar, kadınlarda AH'nin daha sık görüldüğünü, kadınlarda AH'nin klinik ve patolojik olarak daha ağır olabileceğini, ApoE-ε4 ile sporadik AH ilişkisinin kadınlarda daha güçlü olduğunu, ApoE-ε4 varlığının kadınlarda daha fazla hipokampal atrofi ve kognitif disfonksiyona eşlik ettiğini, erkeklerde ise tau patolojisinin daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. Tüm bu çalışmalar AH'deki cinsiyet farklılığını göstermekte ve kadınların AH'ye daha duyarlı olduğunu akla getirmektedir. Fakat postmenapozal kadınlarda östrojen ve progesteron eksikliğinin AH'ye yatkınlığa yol açtığını destekleyen ve desteklemeyen çeşitli çalışmalar mevcuttur[1]. Buna paralel olarak AH'nin önlenmesi veya tedavisinde hormon tedavisi kullanımı ile ilgili görüş birliği yoktur.

Hücre kültürlerinde birçok zararlı etkene karşı nöroprotektif olan östrojenlerin AB'nin indüklediği nöron kaybına karşı koruyucu olduğu bilinmekte ve bu korumada apoptozun anahtar rol oynadığı tahmin edilmektedir[56, 57]. Çok sayıda çalışmada östrojenin hücre kültürlerinde glutamat agonistleriyle oluşan eksitotoksik nöron ölümünü azalttığı gösterilmiştir [58-63]. AB'nin oksidatif strese rol oynayabileceği [64-66] ve mikrogial aktivasyon ile inflamasyona yol açabileceği [67, 68], östrojenin oksidatif hasarı güçlü şekilde önlediği, östrojenin bu antioksidan etkilerinin ER

(östrojen reseptörü) bağımsız ve sadece suprafizyolojik dozlardayken olduğu, östrojenin antiinflamatuvar etkilerinin ise ER bağımlı olduğu ve bu sayede dejenerasyonun esas nedenin inflamasyon olduğu hastalıklarda bir dereceye kadar önleyici veya tedavi edici olabileceği, travmatik hasar ve nörodejenerasyonda gözlenen reaktif gliotik yanıtı baskılayıp astrositler üzerinden de nöroprotektif etki sağlayabileceği, sinaptogenezi artırabileceği, östrojenin inflamasyonu mikrogial aktivasyon oluşmadan önce uygulandığında modifiye edebildiği ve tau hiperfosforilasyonunu inhibe edebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da östrojenin antiinflamatuvar etkilerinden, AH'nin tedavisinden ziyade önlenmesinde yararlanılabileceğini düşündürmektedir [1]. Bununla birlikte Kadın Sağlığı İnsiyatifi çalışmasında (WHIMS) hormon replasman tedavisinin (HRT) AH riskini azaltmak bir yana artmış AH riskiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Yaşla nöronal östrojen yanıtının kaybı, östrojenlerin nöroproteksiyonunu önleyebilecek progestagenlerle etkileşimi HRT'nin nöroprotektif etkilerini sınırlamış olabilir. Çalışmalarda yaşlanmayla birlikte östrojene duyarlılığın azaldığı dolayısıyla hormon tedavileriyle bile östrojenik nöroproteksiyonun azalmış olduğu, sürekli progestagen varlığında östrojenik etkilerin inhibe olduğu, siklik progestagen varlığında östrojenin nöral faydalarının artabildiği gösterilmiştir. Kadınlarda sıklıkla östrojen aktivitesini antagonize eden progesteron, HRT'de östrojen yan etkilerini minimize etmekte, insan endometrium kanseri gelişim riskini azaltmaktadır. Gözlemler, in vivo ve in vitro çalışmalar östrojen ve progesteronun birbirinden ayrı nöroprotektif etkileri olduğunu, fakat birarada olduklarında birbirlerinin etkilerini inhibe ettiklerini ve sonuçta protektif etkinin ortadan kalktığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise kısa süreli E2 ve progesteron ile tedavinin kolinerjik fonksiyonu düzeltebildiği ve kombine bu tedavinin, sürekli uygulamaya göre siklik kullanımda yararının arttığı gösterilmiştir[71].

Androjenler, toksik hastalıklar esnasında veya mekanik hasar sonrasında nöron canlılığının sürdürülmesinde rol alırlar. Androjenlerin nöroprotektif etkilerini destekleyen birçok çalışmanın aksine androjenlerin nöroproteksiyon yapamadığı hatta nöron hasarını artırabildiği durumlar da gözlenmiştir [132-134]. Bu konuda androjenin dozu da önemli olabilir. Fizyolojik düzeylerdeki T koruyucu olabilirken, suprafizyolojik dozlarda nöron ölümünü artırabilmektedir [136-138].

Androjenlerin nöroprotektif etkileri beyin bölgesi, zararlı etkenin tipi, hormon konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlere de bağlıdır[106-116, 119,120, 128,132-134]. Az sayıda da olsa mevcut çalışmalar androjenlerin tau hiperfosforilasyonuna karşı da nöroprotektif olabileceğini göstermektedir [139-141]. Son çalışmalarda androjenlerin tau temizlenmesini regüle ettiği ileri sürülmüştür [142].

Klasik nöroprotektif etkilerinin yanında androjenler AB birikimini düzenleyerek de beyni AH'den koruyabilir. Gandy ve ark. tarafından yapılan çalışmada, prostat kanseri nedeniyle antiandrojen tedavi (löprolid, flutamid) alanlarda, haftalar içinde kan T ve E2 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı, kan AB düzeylerinin ise önemli derecede arttığı gösterilmiştir [143]. Bununla birlikte androjen ve östrojen bazlı hormon tedavilerinin AH riskini azaltıp azaltmadığı tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2.2. Testosteron eksikliğinin klinik yansımaları

T düzeyleri 3. dekattan itibaren progresif olarak yılda % 0.4-2 oranında azalmaktadır. Yaşlanmanın sonuçları olan kas kitlesi ve kuvvette azalma, enerji, libido ve kemik yoğunluğunda azalma, duygudurum değişikliği, erektil fonksiyonda azalma hipogonadizmin klinik bulguları gibidir[44]. T seviyelerindeki düşüklük ile yaşlanmadaki fenotip arasındaki ilişkinin zayıf olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda yaşlı erkeklerin önemli bir kısmında T düzeyleri normal olduğu halde gonadotropin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve primer hipogonadizme dönüşme ihtimali nedeniyle bu tabloya kompanse veya subklinik hipogonadizm adı verilmiştir[45]. Genç erkekte kronik olarak FSH ve LH yüksekliği ile düşük T seviyesi testiküler hipogonadizm için tanısaldır. Düşük serum T seviyesine rağmen FSH ve LH'nin normal olduğu durum ise sekonder (hipotalamik-hipofizer) hipogonadizmdir.

Sekonder hipogonadizm riski yaşla artmayıp obezite ile artmaktadır; bunun nedeni adipöz dokuda T'nin E2'ye aromatisasyonunun artması, periferik ve santral insülin rezistansı, adipöz dokudan artmış proinflatuar sitokin üretimi olabilir. Nitekim bu

olgularda kilo verilmesiyle, antiöstrojen ajanlar veya aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile sekonder hipogonadizm düzelebilir.

Yaşlı erkeklerin az bir kısmında (%2) primer hipogonadizm riski vardır. Özellikle seksüel semptomlarla ilişkili olan bu durum yaşlanmayla ilişkili olarak Leydig hücrelerinin yıpranması sonucu oluşabilir. Sekonder ve primer hipogonadizmi olan erkeklerde ögonad olanlara göre E2 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Yaşla sıklığı artan kompanse hipogonadizm özellikle fiziksel semptomlarla ilişkilidir. Çünkü bu grupta T seviyeleri seksüel semptomlar açısından eşğin üzerinde kalsa da fiziksel fonksiyonların eski haliyle sürdürülmesi için yeterli olmayabilir[46].

Normal aralığın geniş olması göz önüne alınırsa, kompanse hipogonadizmi olan erkeklerde T seviyelerinin önceki yüksek- normal değerinden, ölçümdeki düşük- normal düzeye gerilemiş olması mümkündür. Kompanse hipogonadizmin primer hipogonadizme progresyonuyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Kompanse hipogonadizm oluşum mekanizmasında daha yüksek SHBG ve E2 düzeylerinin rolü olabilir, ancak bu konuda yeterince çalışma yoktur. Sekonder hipogonadizme yaştan bağımsız olarak obezite (potansiyel olarak geri dönüşümlü) eşlik etmektedir. Muhtemelen geç başlangıçlı hipogonadizmin orijinal formu olan primer hipogonadizm ise güçlü bir şekilde yaşla ilişkilidir. Kompanse hipogonadizm daha fazla kötüleşmeyi önlemek için sürekli takip gerektiren ayrı bir durumdur[44].

Testosteron eksikliği sendromu (TES) eski adıyla andropoz, serum T düzeylerinin düşük olması ile karakterize olup bu duruma androjen reseptör duyarlılığında değişiklik de eşlik edebilir. Geç başlangıçlı hipogonadizm de denilen TES'in 40 yaşın üzerindeki erkeklerde prevalansı önemli düzeyde olduğu halde, bunların sadece küçük bir kısmı yeterli düzeyde tedavi edilmektedir. TES; tip 2 DM, KVH'lar, metabolik sendrom, seksüel işlevlerde azalma, sarkopeni, emosyonel durum, osteoporoz ve hayat kalitesi ile ilişkili olduğundan önemli bir sağlık sorunudur[49]. Düşük T değerleri diyabetik olmayan yaşlı erkeklerde santral yağ dokusu ölçümleri ve SHBG düzeylerinden bağımsız olarak insülin duyarlılığında azalmayla birliktelik gösterir. Düşük-normal düzeyde T düzeyleri olan erkeklerde bile insülin duyarlılığı azalmaktadır. Yaşlanma

sürecinde SHBG düzeyleri artarken total ve serbest T düzeyleri azalmaktadır[50]. TES tanısı için klinik bulgularla birlikte laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır. TES'in derecesine göre klinik yansımaları değişebilir. Libido azalması, canlılıkta azalma, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, uykusuzluk, anemi, ejakülasyonda gecikme, kızarma(flush), erektil disfonksiyon, sarkopeni, vücut yağ kitlesinin artması, testiküler atrofi, güçsüzlük, agresivitede azalma osteopeni-osteoporoz, yüz, koltukaltı ve pubik kılların kaybı, sakalların yavaş uzaması görülür [48,49].

T seviyesini azaltan bir faktör de yaşlanmadır. Yaşlanma sürecinde SHBG düzeyleri artarken total ve serbest T düzeyleri azalmaktadır, öyle ki 40 yaşın üzerindeki erkeklerin bir kısmında TES görülür [49,50]. Ancak prevalansının yüksek olmasına rağmen TES olanların ancak %10'u testosteron replasman tedavisi (TRT) almaktadır. T eksikliği riskli gruplarda mutlaka taranmalıdır. Diabet ile TES arasında sıkı bir ilişki vardır. Diabetiklerde T eksikliği daha sık görülürken, T seviyesi daha yüksek olan erkeklerde tip 2 DM riski daha düşüktür. Tüm tip 2 DM olan erkeklerin, TES açısından taranması gerektiği belirtilmektedir. Semptomlara dayalı ADAM anketi TES taramasında en meşhur ankettir. TES düşündüren semptomları olan erkeklerin serum T seviyelerine bakılmalıdır [49].

2.2.3. Testosteron eksikliğin nedenleri

Tip 2 DM, metabolik sendrom, hipotiroidi, hemakromatoz, KOAH, obezite, HIV ile ilişkili kilo kaybı, glukokortikoid kullanımı, karaciğer hastalıkları, son dönem böbrek yetersizliği, sellada kitle, tümör, travma, radyasyon, infertilite, osteoporoz, genç yaşta patolojik fraktür, madde kötüye kullanımı gibi bazı komorbid durumlar T eksikliği prevalansının yüksek olduğu klinik durumlardır[48-9]. Sistemik hastalıklarda kombine hipofizer ve testiküler bozukluk T yapımının azalmasına yol açar. LH artışı beklenenden azdır. Karaciğerden iyi itrah edilemeyen surrenal kökenli androstenodionun birikerek periferik aromatisasyonu sonucunda östron ve E2'ye çevrilmesi sonucu sirotik hastalarda ortaya çıkan östrojen artışı LH'nin inhibisyonuna yol açar. Sirozlu erkeklerin %50'sinde testiküler atrofi ile jinekomasti vardır ve çoğu da

impotentir. Karaciğer nakli sonrası bu durum düzelebilmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde androjen sentezi ve sperm yapımı azalmış, gonadotropinler artmıştır. Ayrıca üremiklerin dörtte birinde hiperprolaktinemi bulunabilir. Orak hücreli anemi, Hodgkin lenfoma, malnütrisyon ve kanserde de sperm ve hormon yetmezliği görülebilir. Obez erkeklerde, total ve serbest T ile TBG azalır, kilo kaybı ile normale döner.

İlaçlar da testiküler disfonksiyon ve T eksikliğine yol açabilir. Örneğin spirinolakton ve ketokonazol T sentezini inhibe ederek, spirinolakton ve cimethidine androjen reseptör blokajı yaparak; marijuana, eroin, methadon, karcağier sirozu, yoğun ve uzun süreli alkol kullanımı östrojen yapımını artırarak, bazen de digitalis kullanımı T eksikliğine yol açabilir[48,49]. Hipotalamohipofizer tümörler, prolaktinoma, hemokromatöz, aşırı obezite ve Pickwick sendromu da akiz sekonder hipogonadizme yol açabilir[48,49].

2.2.4. Testosteron replasman tedavisi

TRT'nin cinsel istek, kas gücü, emosyonel durum, bilişsel fonksiyonlar, enerji, kemik mineral yoğunluğu, diabetiklerde glisemik kontrol, metabolik sendromun bazı komponentleri, erektil disfonksiyon başta olmak üzere genel sağlık durumunu iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. TRT, meme veya prostat karsinomu varlığında kontrendike olup TRT'ye başlamadan önce PSA değeri görülmeli ve rektal tuşe yapılmalıdır[49]. TRT yapılan hastalara semptomlardaki düzelme ve yan etkileri açısından düzenli takip gerekir. TRT'de kullanılan ilaçların aşırı libido artışı, sodyum ve su retansiyonu, prostat hipertrofisi, hepatotoksisite, HDL'de düşüş, LDL'de artış, peliozis hepatis, hepatoma, periferik aromatisasyon ile jinekomasti gibi yan etkileri vardır[48]. TRT'nin eritrositoz, ağır konjestif kalp yetersizliği ve tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apne sendromunda kötüleşmeye yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genellikle enerji, libido, emosyonel durum ve erektil disfonksiyondaki düzelme diğer semptomlara göre daha erken görülür. TES tedavisinde TRT'ye ilaveten diyet ve egzersiz, bifosfonatlar, fosfodiesteraz inhibitörleri, noninvazif mekanik ventilasyon, opioid kullanımının kesilmesi, antidepresanlar da gerekebilir [49].

2.2.5. Testosteron eksikliğinin AH ile ilişkisi

Erkeklerde normal yaşlanmayla ilişkili T düzeyinin azalması, AH de dahil olmak üzere birçok hastalık riskinin artışıyla birliktedir. Kadınlarda yaşla östrojen azalması ve artmış AH riskine benzer şekilde, erkeklerde de T yaşlanmanın doğal sonucu olarak azalmakta ve bu durum da AH riskinde artışla birliktelik göstermektedir. Erkeklerde yaşlanma ile menapozu andıran ADAM (androgen deficiency in aging men) ismi verilen bir klinik durum ortaya çıkmaktadır. Bu durumda normal, yaşlanmayla ilişkili T azalması ve buna bağlı olarak beyin de dahil olmak üzere androjen duyarlı dokularda disfonksiyon ve hastalıklara yatkınlıkla ilişkili semptomlar ortaya çıkar. Tüm erkeklerde tipik olarak 3. dekatta başlayan, yaşla ilişkili önemli düzeyde T kaybı olmasına rağmen, T kaybının derecesi ve klinik yansımalarının şiddeti oldukça değişkendir. Yetmiş yaş ve üzerindeki erkeklerin %30-70'inin hipogonad olduğu tahmin edilmektedir[1,49].

ADAM; artmış sarkopeni, osteoporoz, düşmeler, kırılabilirlik ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile birliktedir. Androjenlere çok duyarlı bir bölge olan beyinde androjenlerin çok sayıda yararlı etkileri bulunmaktadır. T'nin endojen nöroprotektif etkilerinin yanında AB birikimini önlediği de belirlenmiştir. Androjenler, nöroproteksiyon etkisini hem doğrudan, hem de E2'ye aromatisasyon yoluyla dolaylı yoldan yapmaktadır. Tüm bu bilgiler östrojenler, androjenler veya bunların reseptör modölatörlerinin AH gelişimi veya progresyonunu önleme potansiyelinin olabileceğini düşündürmektedir[1]. Androjenlerin duygudurum, spasyal yetenekler ve verbal akıcılık da dahil kognitif durumu düzelttiği gösterilmiştir. Çalışmaların bir kısmında ADAM, bozulmuş kognitif fonksiyonla ilişkili bulunmuş, diğer çalışmalarda ise böyle bir ilişki bulunmamıştır[72,73].

Çok sayıda çalışmada [74-78] düşük T düzeyleri ile AH tanısı arasındaki ilişki desteklenmiş olsa da, bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır[79]. Bu çalışmalarda, totalden ziyade serbest T ve 80 yaşın altında T -AH ilişkisi daha güçlü gibi görünmektedir. AH gibi yaşlanmayla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde seks steroidlerinin rolü henüz tam olarak anlaşılamamış olup, AH'nin

önlenmesi veya tedavisinde HRT'nin rolüyle ilgili olarak yeni çalışmalar gerekmektedir[1].

Çoğu çalışmada erkeklerde düşük T ile artmış AH riski arasındaki ilişki desteklenmiş olsa da düşük T düzeylerinin AH'de sebep mi sonuç mu olduğu söylenememektedir [80-81]. Mevcut çalışmalar erkeklerde yaşlanmayla ortaya çıkan T azalmasının AH için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Kadınların aksine erkeklerde yaşla ortaya çıkan kognitif bozulma ve AH'ye karşı TRT'nin koruyucu rolünü araştıran az sayıda çalışma mevcut olup, TRT'nin AH'de olumlu etkisi yönünde tutarlı sonuçlar elde edilememiştir[82-84]. ADAM'da ise, TRT kullanımı prostat tümoregenezine olumsuz etki potansiyeli nedeniyle tartışmalı olup, bu nedenle prostata etkimeden beyin, kas ve kemik gibi yerlerde androjenik agonistik etki eden SARM'lar(selektif androjen reseptör modülatörü) geliştirilmiştir [1].

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza fakültemiz nöroloji ve psikiyatri anabilim dalı poliklinikleri ve geriatri bilim dalı polikliniğinden takipli olan ve DSM IV tanı kriterlerine göre muhtemel AH tanısı konulmuş 65 yaşın üzerinde, yaş ortalamaları $77,2 \pm 4,9$ olan, toplam 33 erkek hasta ile demansı olmayan 65 yaş üstü, yaş ortalamaları $74,4 \pm 5,4$ olan 33 erkek olgu dahil edildi. Tüm olgulardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin eşlik eden diğer hastalıkları, antiandrojen ilaç kullanma öyküsü, alkol ve sigara alışkanlıkları ile kullanmakta olduğu ilaçlar hastalardan ve yakınlarından alınan bilgiye göre kaydedildi. B12 veya folat eksikliği, hipotiroidi ve ileri kronik böbrek yetersizliği (MDRD formülü ile hesaplanan GFR < 30ml/dk), karaciğer sirozu, İV ilaç bağımlılığı, son 1 ayda aktif alkol kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol ve hasta gruplarının mevcut kreatinin, glukoz, A1C, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, albumin, total protein, AST, ALT, TSH, B12, folat, hemogram, 25 OH D vitamini değerlerinden mevcut olanlar kaydedildi. Tüm hastaların mini mental durum muayenesi testleri ve geriatrik depresyon skalası ölçümleri, eğer son 1 ayda bakılmışsa dosyalarından; bakılmamışsa tekrar yapılarak sonuçları kaydedildi. Kontrol grubunun tümüne mini mental durum muayenesi testleri ve geriatrik depresyon skalası ölçümleri yapıldı.

Tüm olguların sabah 08.00-12.00 arasında, en az 8 saatlik açlık sonrasında alınan serumlarında iç hastalıkları endokrinoloji laboratuvarında RİA (radioimmunoassay) yöntemi ile Immunotech adlı cihazda serbest testosteron, Siemens Immulite 2000 systems analyzers isimli cihazda kemilüminesans enzim immün test yöntemi ile androstenodion, fakültemiz merkez biyokimya laboratuvarında, Roche Modular Analytics E170 cihazı ve ECLIA (elektrokemilüminesans immunolojik test) yöntemi ile DHEAS, FSH, LH, SHBG, progesteron, östrodiol, total testosteron ve prolaktin düzeylerine bakılmıştır. ST düşüklüğü için laboratuvarımızın normal ortalama değerinden 1 standart sapmadan daha fazla düşük değerler kabul edildi.

İstatistik analizler için tüm verilerin tüm olgular ve her iki grup için dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. İki grup arasında dikotom değişkenler

arasındaki fark ki kare testi ile belirlendi. Dağılımı normal olan sürekli değişkenler student t testi ile, dağılımı normal dışı olan değişkenler ve kategorik değişkenler Mann Witney U testi ile karşılaştırıldı. Dağılımı normal olan sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Pearson testi ile, dağılımı normal dışı olan değişkenler ve kategorik değişkenler arasındaki korelasyon ise Spearman testi ile incelendi. Korelasyon analizlerinde, 0,2-0,4 arasındaki r değerleri zayıf, 0,4-0,7 arasındaki r değerleri orta dereceli, 0,7 üzerindeki r değerleri ise güçlü korelasyon olarak değerlendirildi. Bütün analizlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmamıza toplam 66 olgu dahil edildi (33 hasta ve 33 kontrol grubu). Olguların yaşları, mini mental test skoru sonuçları, geriatrik depresyon skalası sonuçları, MDRD formülü ile belirlenen kreatinin klirensleri ve hormon düzeyleri tablo 11’de sıralanmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması ve GDS puanları anlamlı olarak daha yüksekti, MMSE skorları ve kreatinin klirensi değerleri ise daha düşüktü (Tablo 11). Hormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Bununla birlikte ST, TT, androstenodion, DHEAS, LH ve FSH düzeyleri hasta grubunda daha düşük olma eğilimindeydi.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, MMSE, GDS ve hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu	Hasta grubu	T	Z	P değeri
Yaş	74,36±5,42	77,24±4,89	-2,262		0,027
MMSE	28,73±0,97	18,28±5,056		-6,778	<0,001
GDS	2,12±1,9	3,79±2,36		-2,970	0,003
LH (mIU/ml)	9,61±6,19	8,027±5,67		-1,546	>0,05
FSH (mIU/ml)	12,82±9,65	11,74±14,35		-1,584	>0,05
E2 (pg/ml)	37,68±10,88	39,25±11,72	-0,563		>0,05
Progesteron (ng/ml)	0,40±0,18	0,37±0,26		-1,450	>0,05
Prolaktin (ng/ml)	9,29±5,19	12,18±11,06		-0,949	>0,05
TT (ng/ml)	4,59±1,48	4,35±1,29	0,723		>0,05
ST (pg/ml)	12,87±3,00	12,04±2,75	1,178		>0,05

DHEAS (mcg/dl)	96,44±57,16	80,29±60,85		-1,263	>0,05
SHBG (nmol/l)	58,00±22,55	58,06±21,19		-0,186	>0,05
Androstenodion (ng/ml)	1,46±0,52	1,34±0,40	1,030		>0,05
TT/LH	0,63±0,36	0,74±0,43	-1,072		>0,05
ST/LH	1,77±0,97	2,05±1,12	-1,075		>0,05
MDRD (ml/dk)	74,72±16,71	65,88 ±15,06	2,239		0,029

T: student t testi, Z: Mann Witney U testi, MMSE: mini mental durum muayenesi testi, GDS: geriatrik depresyon skalası, MDRD: Modifiye Modification of Diet in Renal Disease formülü ile belirlenen kreatinin klirensi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: östradiol, ST: serbest testosteron, TT: total testosteron, DHEAS: dihidroepiandrosteron sülfat, SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin.

Her iki grupta DM ve HT sıklığı ile sigara ve alkol kullanım oranları benzer bulundu. Atrial fibrilasyon, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) adı altında değerlendirildi. KVH sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ($X^2=7,584$; $p=0,006$). Komorbid durumlar ve sigara ile alkol kullanımı açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun komorbid durumlar açısından karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta	Fark	P değeri
Sigara	10/33(%30,3)	7/33(%21,2)	$X^2=0,713$	$>0,05$
Alkol	6/33(%)	7/33(%)	$X^2=1,130$	$>0,05$
HT	12/24(%50)	12/27(%44,4)	$X^2=0,157$	$>0,05$
Tip 2DM	9/33(%27,3)	9/33(%27,3)	$X^2=0,0$	$>0,05$
KVH	19/33(%57,6)	8/33(%24,2)	$X^2=7,584$	0,006

HT: Hipertansiyon, Tip2 DM: Tip 2 diabetes mellitus, KVH: kardiyovasküler hastalık, X^2 : ki kare

Tüm olguların %74'ünde ST değeri düşüktü. ST düşüklüğü oranı hasta grubunda daha sık olma eğilimindeydi. ST seviyesi düşük olan olgularda iki grup karşılaştırıldığında genel karşılaştırmada olduğu gibi hasta grubunda yaş ve GDS puanı daha fazla, MDRD değeri ise daha düşüktü (Tablo 13). Gruplardaki tüm olgular değerlendirildiğinde her iki grupta FSH ve LH düzeyleri benzerken, ST düzeyi düşük olan olgularda kontrol grubunda FSH değeri anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 13). Ayrıca ST düşüklüğü olan hasta grubunda ST düşüklüğü olan kontrollere göre LH düzeyleri daha düşük, TT/LH ve ST/LH oranları ise daha yüksek olma eğilimindeydi. FSH değerinin normalden yüksek olma sıklığı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı ve LH değerinin normalden daha yüksek olma sıklığı ise daha fazla olma eğilimindeydi (Tablo 13).

Tablo 13. ST değeri düşük olan olguların kıyaslanması

	Kontrol	Hasta	Fark	P değeri
ST düşük olgular	23/33 (%69,7)	26/33 (%78,8)	$X^2 = 0,713$	$>0,05$
Yaş	74,2±6	77,5±5,1	$T = -2,115$	0,04
GDS	1,9±1,8	4,1±2,5	$Z = -3,207$	0,001
FSH yüksekliği	11/23 (%47,8)	5/26 (%19,2)	$X^2 = 4,538$	0,033
LH yüksekliği	12/23 (%52,2)	8/26 (%30,8)	$X^2 = 2,315$	$>0,05$
TT (ng/ml)	4,4±1,5	4,2±1,2	$T = 0,703$	$>0,05$
ST (pg/ml)	11,5±2,2	11±2,1	$T = 0,798$	$>0,05$
LH (mIU/ml)	10,52±6,79	8,13±5,79	$Z = -1,743$	$>0,05$
FSH (mIU/ml)	14,9±10,6	11,1±14,9	$Z = -2,424$	0,015
TT/LH oranı	0,56±0,3	0,68±0,33	$T = -1,385$	$>0,05$
ST/LH oranı	1,4±0,7	1,8±0,95	$T = -1,641$	$>0,05$
MDRD (ml/dk)	76,6±17	63,4 ±12,6	$T = 3,08$	0,003

ST: serbest testosteron, GDS: Geriatrik depresyon testi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, MDRD: Modifiye Modification of Diet in Renal Disease formülü ile belirlenen kreatinin klirensi, TT: total testosteron.

Korelasyon analizlerinin sonuçları Tablo 14'te gösterilmiştir. Hasta grubunda yaş ile DHEAS düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon varken bu korelasyon kontrol grubunda yoktu (Tablo 14). Kontrol grubunda, yaşla GDS arasında pozitif yönde hafif düzeyde ve anlamlı bir korelasyon varken hasta grubunda bu korelasyon yoktu (Tablo 14). Hasta ve kontrol gruplarında GDS ile hormon düzeyleri arasında korelasyon yoktu. MMSE skoru ile hormon değerlerinin korelasyonu incelendiğinde hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda TT değeri ile MMSE puanı arasında pozitif yönde, hafif düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. Hasta grubunda yaşla SHBG arasında pozitif yönde zayıf ve anlamlı korelasyon varken, kontrol grubunda yaşla SHBG arasında negatif yönde zayıf ve anlamlı olmayan korelasyon tespit edildi. Kontrol grubunda ST ile FSH arasında negatif yönde zayıf ve anlamlı, ST ve LH arasında negatif yönde zayıf ancak anlamlı olmayan korelasyon varken, hasta grubunda ST ile ne LH ne de FSH düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Her iki grupta da ST ve LH arasında anlamlı korelasyon yoktu. Hasta grubunda MMSE ile GDS arasında pozitif yönde zayıf derecede ve anlamlı olmayan korelasyon söz konusu iken, kontrol grubunda MMSE ile GDS arasında negatif yönde orta derecede ve anlamlı korelasyon mevcuttu.

Tablo 14. Tüm olgular, hasta ve kontrol grubunda korelasyonlar

	Tüm olgular		Kontrol		Hasta	
Korelasyonlar	R	p	R	p	r	p
Yaş-TT**	-0,074	>0,05	*-0,154	>0,05	0,319* *	>0,05
Yaş-ST**	-0,070	>0,05	-0,054	>0,05	-0,005	>0,05
Yaş-GDS*	0,322	0,011	0,376	0,031	0,045	>0,05
Yaş-FSH*	-0,006	>0,05	0,03	>0,05	0,046	>0,05
Yaş- LH*	0,025	>0,05	0,019	>0,05	0,133	>0,05

Yaş- SHBG*	0,062	>0,05	-0,309	>0,05	0,382* *	0,028
Yaş- E2**	0,189	>0,05	0,260	>0,05	0,094	>0,05
Yaş-DHEAS*	-0,271	0,028	**0,005	>0,05	-0,565	0,001
MMSE-ST*	0,164	>0,05	0,093	>0,05	0,105	>0,05
MMSE-TT*	0,301	0,017	0,399	0,021	0,368	0,05
MMSE-LH*	0,193	>0,05	-0,228	>0,05	-0,128	>0,05
MMSE-FSH*	0,244	0,056	0,192	>0,05	-0,216	>0,05
MMSE-ST/LH*	-0,138	>0,05	-0,122	>0,05	0,042	>0,05
MMSE-TT/LH*	-0,041	>0,05	0,015	>0,05	0,242	>0,05
GDS-ST*	-0,050	>0,05	0,043	>0,05	0	>0,05
GDS-TT*	-0,091	>0,05	-0,307	>0,05	0,261	>0,05
GDS-FSH*	-0,287	0,024	-0,225	>0,05	-0,179	>0,05
GDS-LH*	-0,18	>0,05	-0,236	>0,05	-0,008	>0,05
FSH-TT*	-0,046	>0,05	-0,323	>0,05	0,163	>0,05
FSH-ST*	-0,104	>0,05	-0,393	0,024	0,065	>0,05
LH-TT*	0,013	>0,05	-0,179	>0,05	0,146	>0,05
LH-ST*	-0,065	>0,05	-0,249	>0,05	0,044	>0,05
FSH-SHBG*	0,037	>0,05	-0,09	>0,05	0,114	>0,05
LH-SHBG*	0,001	>0,05	-0,009	>0,05	-0,036	>0,05
MMSE-GDS*	-0,441	<0,001	-0,587	<0,001	0,216	>0,05

MMSE: Mini mental durum testi, GDS: Geriatrik depresyon testi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: östradiol, ST: serbest testosteron, TT: total testosteron, DHEAS: dihidroepiandrosteron sülfat, SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin. r: korelasyon katsayısı.

*Spearman korelasyon testi, ** Pearson korelasyon testi

Hasta grubunda hastalık süresiyle evresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,35$; $p=0,046$).

Hormon düzeyleri ve hastalık süresi arasında korelasyon yoktu. AH evresiyle ST, TT, LH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yokken, FSH düzeyi ile evre arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ($r=0,351$, $p=0,045$) mevcuttu. AH olan grupta bakılan korelasyonlar Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hasta grubunda korelasyonlar

Parametre	r*	P
Yaş-MMSE	0,345	>0,05
Yaş-Evre	0,016	>0,05
Yıl-GDS	-0,089	>0,05
Yıl-MMSE	-0,476	0,009
Yıl-Evre	0,35	0,046
Yıl-TT	0,059	>0,05
Yıl-ST	0,041	>0,05
Yıl-FSH	0,179	>0,05
Yıl-LH	0,309	>0,05
Yıl-E2	0,113	>0,05
Yıl-SHBG	0,265	>0,05

Evre-FSH	0,351	0,045
Evre-LH	0,126	>0,05
Evre-TT	0,044	>0,05
Evre-ST	-0,037	>0,05
MMSE-SHBG	-0,048	>0,05
MMSE-ST	0,105	>0,05
MMSE-TT	0,368	0,05
MMSE-FSH	-0,216	>0,05
MMSE-LH	-0,128	>0,05
MMSE-E2	-0,028	>0,05
MMSE-GDS	0,216	>0,05

MMSE: Mini mental durum testi, GDS: Geriatrik depresyon testi, Yıl: Hastalık süresi, MDRD: Modifiye Modification of Diet in Renal Disease formülü ile belirlenen kreatinin klirensi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, E2: östradiol, ST: serbest testosteron, TT: total testosteron, DHEAS: dihidroepiandrosteron sülfat, SHBG: seks hormon bağlayıcı globulin. *Spearman korelasyon testi

ST düzeyi düşük olan olgularda veriler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde hasta grubunda ST ile MMSE arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon olduğu tespit edildi (Tablo 16). MMSE ile TT arasında özellikle kontrol grubunda daha güçlü olmak üzere pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (Tablo 16). Tüm olgular değerlendirildiğinde GDS ile ST arasında korelasyon yokken, ST düşüklüğü olan olgularda kontrol grubunda negatif yönde zayıf derecede, hasta grubunda ise pozitif yönde zayıf derecede korelasyon mevcuttu (Tablo 16). GDS ile TT korelasyonu incelendiğinde ise ST düşüklüğü olan olgularda kontrol grubunda negatif yönde orta derecede ve anlamlı korelasyon tespit edilirken, hasta grubunda pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 16. ST düzeyi düşük olan olgulardaki korelasyon analizleri

	Tüm olgular		Kontrol		Hasta	
Korelasyonlar	r*	p	r*	p	r*	P
MMSE-ST	0,198	>0,05	0,158	>0,05	0,258	>0,05
MMSE-TT	0,368	0,012	0,716	<0,001	0,325	>0,05
MMSE-FSH	0,331	0,024	0,089	>0,05	-0,266	>0,05
MMSE-LH	0,227	>0,05	0,139	>0,05	-0,13	>0,05
GDS-ST	-0,041	>0,05	-0,221	>0,05	0,269	>0,05
GDS-TT	-0,144	>0,05	-0,456	0,029	0,249	>0,05
GDS-FSH	-0,309	0,037	-0,122	>0,05	-0,143	>0,05
GDS-LH	0,233	>0,05	-0,181	>0,05	-0,1	>0,05
FSH-TT	0,061	>0,05	-0,187	>0,05	0,145	>0,05
FSH-ST	0,096	>0,05	-0,208	>0,05	-0,136	>0,05
LH-TT	0,150	>0,05	-0,048	>0,05	0,257	>0,05
LH-ST	0,103	>0,05	-0,079	>0,05	0,191	>0,05
MMSE-GDS	-0,487	0,001	-0,595	0,003	0,269	>0,05

MMSE: Mini mental durum testi, GDS: Geriatrik depresyon testi, LH: luteinizan hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, ST: serbest testosteron, TT: total testosteron, r: korelasyon katsayısı *Spearman korelasyon testi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaşlanmayla sıklığı artan çok sayıda hastalıktan biri de AH'dir. AH, genellikle yaşlanmayla ilişkili, dejeneratif, nöropsikiyatrik bir hastalık olup demansın en sık nedenidir. AH sinisi, progresif ve fatal bir hastalık olup sadece hasta için değil yakınları ve toplum için de büyük bir yük oluşturmaktadır. Hastalığın ilerlemesiyle, hasta en basit kendine bakım fonksiyonlarını bile yapamamakta ve kendisine bakan kişiye bağımlı hale gelmektedir. Halen hastalığı öngörüp önleyebilmek veya tanı konulduktan sonra etkin bir şekilde tedavi etmek mümkün olmadığından, insanların yaşam beklentisinin uzaması ve yaşlı nüfusun giderek artması sonucunda AH günümüzde oldukça önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. AH, ABD'de yaklaşık 5,2 milyon, dünyada ise yaklaşık 27 milyon insanı etkilemektedir. 2050 yılına kadar 65 yaşın üzerindeki her 5 kişiden birinin AH olacağı tahmin edilmektedir [4,6]. AH ve diğer demanslar, ABD'de 2005 yılındaki tespitlere göre 112 milyar dolara mal olmuştur [7]. ABD'de yaklaşık 10 milyon kişi demanslı bir hastaya karşılıksız olarak bakmaktadır ve bunun maliyeti 2007 verilerine göre yılda yaklaşık 89 milyar dolardır [8].

Hastalara AH'nin ileri evresi olan demans sendromu oluşuktan sonra tanı konulabilmektedir. Halbuki AB'den oluşan ekstrasellüler AP'ler, fosforile tau kondansasyonu sonucu oluşan intrasellüler NFY'ler, nöron ve sinaps kaybı ile gliosis ve inflamasyon gibi patogenetik olaylar demans tanısı konulmadan yıllar önce başlamaktadır. NFY'ler yük ve dağılım olarak AH progresyonu ile korele iken, yükü AH ağırlığıyla korele olmayan AP'ler APP'nin proteolitik ürünlerinden AB'nin anormal kümelenmesi ve kondansasyonu sonucu oluşurlar. AB üretimi veya klirensini etkileyen faktörler nörodejeneratif süreçte rol almaktadır. AB birikimi üzerinde rol oynayan faktörler üzerine birçok çalışma yapılmış olup bu faktörlerden biri de seks steroid hormonlarıdır[4]. Son zamanlarda AB'nin özellikle AB 42 formunun nöron içindeki agregomda biriktiğine dair çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmalar intranöronal AB birikiminin reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna, mitokondrial stabiliteyi bozarak, apoptozu da tetikleyerek sinaps ve nöron kaybına neden olan, ekstrasellüler plak birikimini önceleyen erken bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde AH'nin erken tanısı veya tedavisi ile ilgili geçerlilik kazanmış bir yaklaşım yoktur.

Hastalığın risk faktörlerinin belirlenmesi, mümkünse erken dönemde hastaların belirlenmesi ve risk modifikasyonu önemli güncel araştırma konularıdır. Şu ana kadar tespit edilenler içinde en güçlü risk faktörlerinin ileri yaş, aile öyküsü ve kalıtım olduğu bilinmektedir.

Yaşla birlikte her iki cinsiyette hem AH riski artmakta, hem de gonadal yaşlanmanın sonucu olarak seks steroidleri düzeyleri azalmaktadır. Erkeklerde yaşlanmayla ortaya çıkan ve menapoza benzeyen ADAM sendromunda androjen eksikliğine bağlı olarak androjen yanıtı doku ve organlarda (kas, kemik, beyin, kemik iliği..) disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Her erkekte yaşla birlikte belirgin T azalması olsa da T düşüklüğünün klinik yansımalarının neden bu kadar değişken olduğu bilinmemekte ve T değeri ne kadar düştüğünde ve hangi organda hangi semptomların ortaya çıkacağı öngörülememektedir. Benzer şekilde yaş arttıkça kimlerin kognitif fonksiyonlarında bozulma olmayacağı, kimlerde AAMI, kimlerde MCI veya demans gelişeceği de öngörülememektedir. Yaşlanmayla sıklığı artan bu iki durum arasındaki paralellik AH riski ile seks steroidleri arasında neden- sonuç ilişkisi olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Yaşlanmayla birlikte sıklığı artan AH ve seks steroidleri arasındaki ilişki güncel bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Yaşlılarda endojen seks hormon düzeylerinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen nispeten az çalışma vardır. Biz bu çalışmada yaşlı erkek olgularda AH ile seks steroidleri (TT, ST, DHEAS, androstenodion, E2, progesteron) ve bu bağlamda gonadotropinler ve SHBG arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Yaşlı erkek olgularda tüm bu parametreleri bir arada ele alarak araştırdık.

MSS'nin birçok bölgesinde, seks steroid hormonları nöron yaşamının güçlü düzenleyicileridir. AH gibi yaşlanmayla ilişkili nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde seks steroidlerinin rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çok sayıda deneysel, epidemiyolojik ve klinik verilerde androjenler, östrojenler ve belki de progestogenlerin AH riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir[1].

Kadınlarda AH'nin daha sık ve ağır oluşu, postmenapozal östrojen ve progesteron eksikliğinin AH ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir. Fakat AH önlenmesi veya

tedavisinde HRT kullanımı ve HRT'nin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri ile ilgili görüş birliği yoktur [1].

Çalışmalar E2'nin (AB birikimini önlemek, AB toksisitesine karşı antiapoptotik etki, Ca disregülasyonu, oksidatif stres ve apoptoza yol açan glutamat eksitotoksitesine karşı koruyucu etki, sinaptogenezi uyarıcı etki, glikojen sentez kinaz 3 β üzerinden tau fosforilasyonunun inhibisyonu etkisi, antiinflamatuvar ve antioksidan etki) çok çeşitli yollarla ve ağırlıklı olarak ER bağımlı şekilde nöroproteksiyon yaptığını [58-63], bu nöroprotektif etkilerin erken evrelerde etkili olabildiğini ve apoptozun nöroproteksiyonda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Östrojenin AH'nin tedavisinden ziyade önlenmesinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir. HRT'de yer alan E2'nin yan etkilerini sınırlandırmada önemli rolü olan progestagenlerin de tek başına nöroprotektif etkilerinin olduğu, E2 ile sürekli progestagen kombinasyon halindeyken ise her iki hormonun nöroprotektif etkilerinin ortadan kalktığı, siklik progestagen ve E2 kombinasyonunda ise E2'nin nöroprotektif etkilerinin arttığı düşünülmektedir [1].

Kadınlarda yaşla östrojen azalması ve artmış AH riskine benzer şekilde erkeklerde de T düzeyi yaşlanmanın doğal sonucu olarak azalmakta ve AH riski de artmaktadır. T seviyelerindeki düşüş 3. dekada başlar ve yılda total T'de %0.2-1; serbest T'de %2-3 düşüş olarak devam eder [85-87]. Tüm erkeklerde yaşla ilişkili önemli düzeyde T kaybı olmasına rağmen, T kaybının derecesi ve klinik yansımalarının şiddeti oldukça değişkendir. Yetmiş yaş ve üzerindeki erkeklerin %30-70'inin hipogonad olduğu tahmin edilmektedir [1,49].

Testosteron eksikliği sendromu (TES) veya geç başlangıçlı hipogonadizm de denilen tabloda T düşüklüğünün yanında androjen reseptör duyarlılığında azalma da olabilir [49]. Libido azalması, canlılıkta azalma, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, uykusuzluk, anemi, ejakülasyonda gecikme, kızarma (flushing), erektil disfonksiyon, sarkopeni, vücut yağ kitlesinin artması, testiküler atrofi, güçsüzlük, osteopeni-osteoporoz, yüz, koltukaltı ve pubik kılların kaybı görülür. ADAM veya TES, artmış sarkopeni, düşmeler, kırılmalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile birliktedir.

Kırk yaşın üzerindeki erkeklerde TES prevalansı yüksek olmasına rağmen bunların sadece %10'u replasman tedavisi almaktadır. TES; tip 2 DM, KVH'lar, metabolik sendrom, seksüel işlevlerde azalma, sarkopeni, emosyonel durum, osteoporoz ve hayat kalitesi ile ilişkili olduğundan önemli bir sağlık sorunudur [49]. TES prevalansının yüksek olduğu klinik durumlar arasında tip 2 DM, metabolik sendrom, hipotiroidi, hemakromatoz, obezite, HIV ile ilişkili kilo kaybı, karaciğer hastalıkları, son dönem böbrek yetersizliği, KOAH, sellada kitle, tümör, travma, radyasyon, infertilite, osteoporoz, genç yaşta patolojik fraktür, madde kötüye kullanımı yer alır [49]. Spirinolakton, ketokonazol, simetidin, marijuana, eroin, opioid, glukokortikoid, metadon, digitalis kullanımı, yoğun ve uzun süreli alkol kullanımı, karaciğer sirozu ve son dönem böbrek yetersizliği de T eksikliğine yol açabilir [48, 49]. T eksikliği riskli gruplarda mutlaka taranmalıdır. Diyabet ile TES arasında sıkı bir ilişki vardır. Diyabetiklerin %33'ünde T eksikliği görülürken, T seviyesi daha yüksek (15.6-21 nmol/L) olan erkeklerde tip 2 DM riski %42 daha düşüktür. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında tip 2 DM sıklığı benzerdi. Endokrin cemiyetinin kılavuzunda tüm tip 2 DM olan erkeklerin TES açısından taranması gerektiği belirtilmektedir [49].

Hastanın semptomlarını araştıran ADAM anketi TES taramasında en meşhur ankettir. TES düşündüren semptomları olan erkeklerin serum T seviyelerine bakılmalıdır. Serum T seviyeleri sirkadiyen ritm nedeniyle sabahları daha yüksek olduğundan, inceleme sabah 7.00-1.00 arasında alınan kanlar ile yapılmalıdır. Bazı erkeklerde haftalık serum T değişiklikleri görülebilmektedir. Sağlıklı genç erkeklerin yaklaşık %50'sinde 24 saat sürebilen serum T düzeyinde geçici düşüklük görülebildiğinden, T seviyesinin düşük olması durumunda başka bir zamanda tekrar bakılarak teyit edilmelidir.

Serumdaki T'nin çoğu proteinlere bağlı olarak bulunur; %60'ı SHBG'ye, %38'i ise albumine bağlıdır. Albumine bağlı ve serbest T biyolojik olarak aktifken, SHBG'ye bağlı T aktif değildir. Biyoyararlı T fraksiyonu ölçümü biyokimyasal olarak altın standarttır [49]. Yaşlanma sürecinde SHBG düzeyleri artarken TT ve ST düzeyleri azalmaktadır. Düşük T değerleri, diyabetik olmayan yaşlı erkeklerde santral yağ dokusu ölçümleri ve SHBG düzeylerinden bağımsız olarak insulin duyarlılığında azalmayla

birliktelik gösterir. Düşük-normal düzeyde T düzeyleri olan erkeklerde bile insülin duyarlılığı azalmaktadır [50]. SHBG, aktif hormon fraksiyonunu belirleyen, T'yi bağlayan başlıca protein olup çeşitli çalışmalarda SHBG'nin AH'de daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İleri yaş, kilo kaybı, sigara, karaciğer ve tiroid disfonksiyonu SHBG'yi artırabilmekte; tip 2 DM, obezite, hiperinsulinemi, HT ve dislipidemi ise SHBG'yi düşürebilmektedir [49, 50]. Bizim çalışmamızda ise SHBG düzeyini etkilediği bilinen yukarıdaki durumlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, hem kontrol hem de AH grubunda SHBG genel olarak artmış fakat ortalama SHBG değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece hasta grubunda yaşla SHBG arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,382$, $p = 0,028$). Başlangıçta demansı olmayan olguların boylamsal izleminde bazal SHBG düzeylerinin AH ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir [47].

TES, yaşam tarzı değişiklikleri ve oral, parantral ya da transdermal yolla T replasmanı yapılarak tedavi edilebilir. TRT yapılan hastalara semptomlardaki düzelme ve yan etkileri açısından düzenli takip gerekir. TRT'nin cinsel istek, kas gücü, emosyonel durum, bilişsel fonksiyonlar, enerji, kemik mineral yoğunluğu, diyabetiklerde glisemik kontrol, metabolik sendromun bazı komponentleri, erektil disfonksiyon başta olmak üzere genel sağlık durumunu iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Eritrositoz, ağır konjestif kalp yetersizliği ve tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apne sendromunda kötüleşmeye yol açabilmesi, hepatotoksitesi, prostat kanseri ile ilgili olumsuz etkileri TRT'nin kullanımını sınırlandırmaktadır[49].

Androjenlere çok duyarlı bir bölge olan beyinde androjenlerin çok sayıda yararlı etkileri bulunmaktadır. Androjenlerin duygudurum, görsel-mekansal yetenekler ve verbal akıcılık da dahil kognitif durumu düzelttiği gösterilmiştir [88-89]. Daha yüksek ST indeksi olan erkeklerde görsel mekansal algı, görsel ve verbal hafıza ile uzun süreli hafızanın daha iyi olduğu saptanmıştır[90]. Bir çalışmada yaşlı erkeklerde T desteğinin çalışma belleği (kısa süreli bellek) fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir [100].

Androjenlerin AH riskini azaltmadaki etkisinin nöroproteksiyon ile olduğu düşünülmektedir. Androjenler, toksik hastalıklar esnasında veya mekanik hasar sonrasında nöron canlılığının sürdürülmesinde rol alırlar. T tedavisi, sinir rejenerasyonunu artırmakta ve nöron kaybını azaltmaktadır [106-112, 114, 116]. Benzer şekilde hamsterlarda fasyal sinir ezilmesini takiben T'nin aksonal gelişmeyi ve fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür [109,113]. Bu etkiler T'nin potent metaboliti olan DHT için de geçerlidir [114-116]. Antiandrojen flutamid motor nöronlardaki bu nöroprotektif etkiyi bloke etmektedir [111]. Bu nöroprotektif etkiler, androjenlerin trofik faktörleri regüle etmesiyle ilişkili gibi görünmektedir [115,116]. Bazı çalışmalarda uzun süreli tedavinin yanı sıra kısa süreli T, DHT ve östrojen tedavilerinin de koruyucu olduğu ve bu nedenle hormonların daha doğrudan bir mekanizma ile etki edebildikleri ileri sürülmektedir[106]. Motor nöronlardakine ek olarak androjenler, beyinde AH gibi dejeneratif hastalıklara duyarlı bölgelerde nöron ömrünü uzatmaktadır. Bu bölgeler hem AH'de etkilenen, hem de androjen reseptörleri bakımından zengin olan hipokampus ve korteksi de içermektedir [119].

Hayvan deneyleri, eksitotoksik hasar sonrası akut androjen tedavisinin doğrudan ve E2 üzerinden etkiyle nöronları koruyabildiğini gösteren sonuçlar vermiştir [120]. Ayrıca farklı çalışmalarda, androjenle gözlenen nöroproteksiyonun epilepsi şiddetini azaltmasıyla ilgili zıt sonuçlar elde edilmiştir [121-123]. Bu korumanın DHT'nin GABA-A reseptörleri üzerinden etki eden bir androjen olan 5a-androstane-3a, 17a-diol sayesinde olduğu belirtilmiştir. GABA'nın aktivasyonu eksitator sinyali azaltarak nöbet aktivitesini ve dolayısıyla lezyonun şiddetini azaltmaktadır [124-126]. Hücre kültürü modellerinde T'nin serum eksikliği, AB ve oksidatif hasara karşı nöronal koruyucu etkisi gösterilmiştir [127-130]. Serum eksikliğine bağlı apoptoza karşı T korumasında AR (androjen reseptörü) bağımlı yollara ihtiyaç vardır [131]. Spesifik olarak antiandrojen flutamidle koruyucu etki azalırken, aromataz inhibitörlerinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

Başka bir çalışmada da AB nörotoksisitesine karşı korumanın T ve DHT'den kaynaklandığı ve androjenik yollarla olduğu, DHT tedavisinin T kadar koruyucu olduğu, E2'nin rol oynamadığı ve antiöstrojen droloksifenin bu koruyucu etkiyi bloke

edemediği gösterilmiştir [129]. Androjen nöroproteksiyonunun oksidatif stresin azaltılması [127], ısı şok proteinleri ekspresyonunun artışı yoluyla olduğu ileri sürülmektedir [130]. HSP 70'in nörodejeneratif süreçte koruyucu rolü bilinmektedir. AB'ye bağlı toksisitede androjenik korumada HSP 70 düzeyleri artmıştır. Hippokampal nöron kültürlerinde fizyolojik düzeyde T ve DHT'nin, hızlı ve geçici olarak non-genomik, AR bağımlı MAPK /ERK (mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal regulated kinase (ERK) yollarını aktive ettiği, proapoptotik bazı proteinlerin fosforilasyonu üzerinden nöroproteksiyonu sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, flutamid ve siproteron asetatın da apoptoza karşı T ve DHT'ninkine benzer antiapoptotik protektif etkiler gösterdiği belirlenmiştir [128].

Androjenlerin nöroprotektif etkilerini destekleyen birçok çalışmanın aksine androjenlerin nöroproteksiyon yapamadığı, hatta nöron hasarını artırabildiği durumlar da gözlenmiştir [132-134]. Bir çalışmada, MPTP (methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine) nigrostriatal dopaminerik toksisitesinin E2 tarafından azaltıldığı, fakat T tarafından azaltılmadığı [135]; başka çalışmalarda ise T'nin orta serebral arter oklüzyonunu takiben oluşan nöron kaybını artırdığı [133,134], oklüzyondan 6 saat önce T'nin ortadan kaldırılması ile lezyon alanının yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir [132,133]. Nöronal ölüm veya nöroproteksiyonda androjenin dozu da önemli olabilir. Fizyolojik nanomolar düzeylerde T, nöron kültürlerinde eksitotoksositeye karşı koruyucu olabilirken, mikromolar suprafizyolojik dozlarda ise Ca sinyali artışı ve apoptozu, hücre ölümünü artırabilmektedir [136-138].

Androjenlerin nöroprotektif etkileri beyin bölgesi, zararlı etkenin tipi [106-116, 119,120, 128,132-134] ve hormon konsantrasyonuna [136-138] da bağlı gibi görünmektedir. Az sayıda da olsa mevcut çalışmalar androjenlerin tau hiperfosforilasyonuna karşı da nöroprotektif olabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, ısı şokuyla indüklenmiş fosforilasyon modelinde, T'nin tau hiperfosforilasyonunu önlediği, fakat E2'nin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [139-141]. Son çalışmalarda androjenlerin tau temizlenmesini regüle ettiği, bu şekilde T'nin spesifik olarak kalpain aracılı tau temizlenmesini ve 17 kDa'luk tau fragmanlarının oluşumunu önlediği ileri sürülmüştür [142].

Klasik nöroprotektif etkilerinin yanında, androjenler AB birikimini etkileyerek de beyni AH'den koruyabilir. Prostat kanseri nedeniyle antiandrojen tedavi (löprolid, flutamid) alanlarda, haftalar içinde kan T ve E2 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı ve kan AB düzeylerinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir [143]. Bununla birlikte androjen ve östrojen temelli hormon tedavilerinin AH riskini azaltıp azaltmadığı tam olarak anlaşılamamıştır. Dokuya selektif agonist etkileri olan androjen bileşimlerine SARMS (selektif androjen reseptör modülatörleri) denir. Bu ilaçlar prostata etkimeden beyin, kas ve kemik gibi yerlerde androjenik agonistik etki edebilir. AH'yi önleyebilecek nöroprotektif etkilere sahip beyin özgül SARM'lar önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir[1].

Yapılan çalışmalarda ADAM'ın sonuçlarından birinin de artmış AH gelişim riski olduğu ileri sürülmüştür. ADAM, çalışmaların bir kısmında bozulmuş kognitif fonksiyonla ilişkili bulunmuş, diğer çalışmalarda ise bulunmamıştır [72, 73]. Çok sayıda çalışmada [74-78] düşük T düzeyleri ile AH tanısı arasındaki ilişki desteklense de, bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır [79]. Bu çalışmalarda TT'den ziyade ST ve 80 yaşın altında T düzeyi- AH ilişkisi daha güçlü gibi görünmektedir [74-76, 91].

T düzeyi ve AH arasındaki ilişki APOE-ε4 allelinin varlığından etkilenebilir [92]. Spesifik olarak en az bir APOE-ε4 alleli olan erkeklerde, olmayanlara göre T seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [160]. Hayvan çalışmaları da APOE, T düzeyi ve AH arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [93-94]. Genetik olarak AH riski olan erkeklerde T düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [183]. Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de genetik analizle APOE allellerini inceleyememizdi.

Çoğu çalışmada erkeklerde düşük T düzeyi ile artmış AH riski arasındaki ilişki desteklenmiş olsa da, düşük T düzeylerinin AH de sebep mi sonuç mu olduğu söylenememektedir [80, 81]. İki çalışmada, düşük T düzeylerinin AH patogenezinin önce veya erken evrelerde ortaya çıktığı, dolayısıyla sonuçtan ziyade bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Bunlardan biri Baltimore boylamsal çalışması [80] olup, bu

çalışmada başlangıçta klinik olarak normal olan erkekler bazal T değerlerine bakıldıktan sonra ortalama 19 (4-37) yıl boyunca takip edilmiş, sonuçta AH gelişen erkeklerde kan ST düzeyinin daha düşük olduğu ve T düşüklüğünün tanıdan 5-10 yıl önce başladığı saptanmıştır [80]. Bir diğer çalışmada, erkeklerde beyinde T düzeyinin düşüklüğü ile artmış AH riski arasında ilişki kurulmuştur. Bu çalışmada öncelikle AH patolojisi olmayan erkeklerin postmortem beyinleri incelenmiş ve yaşlanmayla birlikte normal erkek beyinde T düzeyinde önemli bir azalma olduğu, fakat E2'de olmadığı gösterilmiş; daha sonra AH olanların beyinde yaşlanmayla olanlardan daha belirgin şekilde T düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır [81]. Üç yüz on yaşlı erkek olgunun alındığı bir kesitsel çalışmada, TT düzeyinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisiz olduğu, ST yüksek olanlarda kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu, SHBG ile kognitif fonksiyonların negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [167]. Tüm bu çalışmalar erkeklerde yaşlanmayla ortaya çıkan T azalmasının AH için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Ancak 65 yaş üstü 5995 erkek olgunun alındığı The Osteoporotic Fractures in Men isimli çalışmadan alınan 1602 kişilik grupta bazal ve 4,5 yıllık takip sonrası elde edilen kognitif test ve TT, E2, ST, SHBG düzeyleri kıyaslandığında bazal ST, TT, E2 düzeylerinin takiplerde kognitif fonksiyonlarla ilişkili olmadığı belirlenmiş, aynı çalışmada bazal SHBG düzeyi daha fazla olanlarda takiplerde daha fazla kognitif bozulma olduğu sonucuna varılmıştır [165]. 65 yaşın üzerinde 38 sağlıklı kadın ve 30 sağlıklı erkek olgunun alındığı başka bir çalışmada, kadınlarda daha yüksek E2 düzeyinin daha iyi verbal bellekle ilişkili olduğu, erkeklerde ise T düzeyi ile verbal akıcılık arasında negatif korelasyon olduğu, erkeklerde daha yüksek endojen seks steroidleri düzeyi ile daha iyi kognitif fonksiyonların ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır [166]. Biz de çalışmamızda yaşlı erkek olgularda seks steroidleri (TT, ST, DHEAS, androstenodion, E2, progesteron), gonadotropinler ve SHBG düzeyleri açısından, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamadık.

FAMAS (The Florey Adelaide Male Aging Study) çalışmasına katılan 35-80 yaş arası 1046 erkek olgunun alındığı kesitsel bir çalışmada ise TT, ST, E2, SHBG, FSH, LH düzeylerine bakılmış, TT ve ST değeri daha yüksek olan erkeklerde özellikle de

yaşlılarda kognitif fonksiyonların (özellikle verbal bellek ve yürütücü fonksiyonlar) daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır [168].

Yaşlı 221 erkek olgunun 4 yıl boyunca gözlemlendiği toplum bazlı boylamsal bir çalışmada bazal TT, ST, E2, FSH, LH, SHBG düzeylerinden; TT'nin ve özellikle ST'nin yaşlandıkça azaldığı, SHBG ve E2 düzeylerinin değişmediği, FSH ve LH düzeylerinin ise takip boyunca arttığı gözlemlenmiştir. Bazal E2, FSH ve LH daha yüksek olanlarda daha hızlı T düşüşü olduğu, fakat bazal T düzeyine göre düzeltme yapıldığında sadece bazal FSH düzeyinin hızlı T düşüşünü anlamlı biçimde öngördürebileceği sonucuna varılmıştır [169].

Düşük T düzeylerinin AH'de rol oynayabileceğine dair veriler olsa da, T düşüklüğünün sebep mi, sonuç mu olduğu veya ilişkisiz bir komorbit durum mu olduğu netlik kazanmamıştır. AH olan yaşlı olgularda gonadotropinlerin daha yüksek bulunması, düşük T seviyelerinin beyin dejenerasyonu yüzünden olmadığını ve hipotalamohipofizer aksın sağlam olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca kastrasyon sonucunda kognitif azalma mutlak bir sonuç değildir [183].

Massachusetts Male Aging Study çalışmasına katılmış olan 981 erkek olguda yaş, kognitif fonksiyonlar ve hormon düzeyi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada olguların ST, TT, FSH, LH, kortizol, DHEAS, SHBG, östron, prolaktin, androstenediol-glukronid düzeylerine bakılmış. Hormon düzeylerinin yaş ve kognitif fonksiyon ilişkisi hakkında fikir veremeyeceği sonucuna varılmıştır [170].

Altmış-seksen yaş arası ve 25-35 yaş arası sağlıklı erkeklerin alındığı bir çalışmada olgular ögonadlar, hormonoterapi ile hipogonad hale getirilen veya T - E2 dönüşümü engellenenler olarak gruplandırılmış ve takiplerde 10 kez hormon profillerine bakılmış, yaşlı erkeklerde ST ile görsel-mekansal fonksiyonların pozitif ilişkili olduğu, hormon tedavisiyle oluşan değişikliklerin kognitif durumu etkilemediği, komplet hipogonadizm de dahil olmak üzere seks hormon düzeylerinde ani ve geçici değişikliklerin kognitif

durumu değiştirmediği, normal günlük kognitif fonksiyon değişikliklerinde rol oynamadığı ileri sürülmüştür [171].

Kadınların aksine erkeklerde yaşla ortaya çıkan kognitif bozulma ve demansa karşı TRT'nin koruyucu rolünü ve TRT'nin kognitif etkilerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Hipogonadizmi olan erkeklere androjen tedavisi verildiğinde, tipik olarak yağ kitlesinde azalma, kas kitlesinde ve kemik dansitesinde artış, duygudurum, libido ve genel hayat kalitesinde düzelme olduğu görülmüştür [95-97]. Ancak TRT'nin kognitif yararlı etkileri konusu karışıktır. gonad ve hipogonad erkeklerin kıyaslandığı bir çalışmada T'nin verbal akıcılığı artırdığı gösterilmiştir [98]. Diğer çalışmalarda ise TRT'yi takiben, bellek ve uzaysal algıda düzelme saptanmıştır [89, 99, 100]. Aksine, bazı başka çalışmalarda ise TRT'yi takiben anlamlı bir kognitif değişiklik saptanmamıştır [101-105]. Yeni AH tanısı konulmuş olan, 10'u hipogonad 36 erkek olgunun alındığı bir pilot çalışmada, gonad ve hipogonadlar da kendi ilerinde ayrılarak bir kısmına TRT verilmiş ve 1 yıllık takip sonrasında hafif-orta evre AH'de TRT'nin özellikle vizyospasyal fonksiyonlar olmak üzere kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme sağladığı belirlenmiştir [82]. Aksine, diğer çalışmalarda AH ve MCİ olan erkeklerde T tedavisinin anlamlı bir yararı gösterilememiştir [83-84]. 60-80 yaş arası 237 sağlıklı erkek olgunun alındığı, randomize kontrollü prospektif çalışmada T düzeyi <13,7nmol/l olanlar takibe alınarak, TRT verilen grupta 6 ay sonra kas kitlesinin arttığı fakat kas gücünün değişmediği, kognitif fonksiyon ve kemik mineral yoğunluğunun değişmediği, insulin direncinin azaldığı fakat HDL'nin de azaldığı ve sonuçta metabolik sendrom sıklığının değişmediği görülmüştür [172].

Çalışmamızda AH ve kontrol grubu arasında TT, ST, FSH, LH, SHBG, DHEAS, E2 ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ayrıca ST değeri düşük olan olgular açısından AH ve kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda ST düşüklüğü daha sık olma eğilimindeydi ancak aradaki fark anlamlı değildi. Bununla birlikte hasta grubunun yaş ortalamasının da daha yüksek olması bu bulgunun açıklanmasında önemli olabilir. Tüm gruplar ele alındığında AH ve kontrol grubu arasında FSH, LH değerleri, FSH yüksek ve LH yüksek olanların oranı arasında fark yokken; ST değeri düşük olanlarda kontrol grubunda FSH yüksek olanların oranı AH grubuna göre anlamlı olarak

daha yüksekti (%47,8'e karşın %19,2; $p=0,033$). ST düşük olanlarda ortalama LH değerleri arasında fark olmadığı halde, LH yüksek olanların oranı, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kontrol grubunda daha yüksekti (%52,2'e karşın %30,8). Tüm olgular değerlendirdiğinde, kontrol grubunda ST ile FSH arasında anlamlı negatif korelasyon varken ($r=-0,393$; $p=0,024$), hasta grubunda korelasyon yoktu. Kontrol grubunda ST ve LH arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,249$). Çalışmamızdan elde edilen bu veriler AH'de düşük T düzeylerine yeterli gonadotropin yanıtının olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte PRL ve TSH açısından AH ve kontrol grubu arasında fark olmaması bu durumun beyindeki dejenerasyondan ziyade AH'de beynin T'ye duyarlılığının azalmasıyla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. AH (134) ve FTD (45) olan olguların dahil edildiği 284 kişiyi kapsayan kesitsel bir çalışmada, FSH ve LH düzeylerinin östrojen almayan kadın AH grubunda, FTD ve kontrol grubundaki kadın olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, ama erkek AH olgularında FSH ve LH düzeylerinin kontrollerden yüksek olmadığı sonucuna varılmıştır [173]. Bir başka çalışmada ise 65-89 yaşları arasında 3 kadın ve 3 erkek AH olgusu (klinik ve postmortem beyin biyopsisi ile tanı konulan) ile 4 kadın ve 3 erkek toplam 7 demansı olmayan olgunun post mortem beyin örneklerinde LH düzeyleri karşılaştırılmış ve AH olgularında beyinde LH düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [174]. Ancak AH olan 45 erkek olgunun, diğer tip demansı olan 15 ve demansı olmayan 133 olguyla T, SHBG ve gonadotropin düzeyi açısından kıyaslandığı daha güncel bir çalışmada AH olgularında T seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu, normal düzeyde olsa bile gonadotropin düzeylerinin T seviyesiyle uyumsuz şekilde düşük olduğu bulunmuş ve bu durum AH'de beynin dejenerasyonuna bağlı olarak sekonder hipogonadizmin gelişmesi olarak yorumlanmıştır [76]. Bizim çalışmamızda, benzer sonuca vardığımız bu son çalışmadan farklı olarak AH ve kontrol grubu ST düzeyi açısından benzerdi ve yaşla gonadotropin düzeyleri arasında pozitif korelasyon yoktu.

AH ve kontrol grubunun ST düzeyleri ve ST düşüklüğü sıklığının benzer olması göz önüne alındığında, AH patogenezinde T seviyesinin düşüklüğü veya düzeyi kadar beynin T'ye duyarlılığının da rolü olabilir. Zira yaşlı erkeklerin tümünde görülen androjen düşüklüğü bazı olgularda kliniğe yansımazken, bazılarında sadece güçsüzlük ve libido azalmasına, bazılarında belirgin sarkopeni ve fraktürlere, bazı olgularda ise

kognitif disfonksiyona yol açabilmektedir. Hangi ST düzeyinde bu klinik bulgulardan hangilerinin ve ne ağırlıkta olabileceğinin öngörülememesi ve ST düşüklüğünde klinik bulguların değişkenliği de androjen duyarlılığında olgular arası farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Kişilerin beyin androjen reseptör yoğunluğu ve kalitesi farklı olabilir. Androjen reseptör yoğunluğu ve çeşitliliği ile bunun kognitif fonksiyonlarla ilişkisini inceleyen kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda ST düşüklüğü açısından AH ve kontrol grubu arasında fark olmayışı, T'nin AH ile ilişkili olmadığı anlamına gelmez. Gonadotropin yanıtının AH'de bozulmuş olduğunu, bunun sonuçtan ziyade AH'de beynin androjen duyarlılığının azalması ve dolayısıyla düşük ST'ye gerekli FSH –LH artışı yanıtının verilememesiyle ilişkili olduğunu gösterebilmek için daha geniş çaplı, prospektif çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca erkeklerde FSH'nın en önemli feedback düzenleyicisi olduğu ileri sürülen inhibinin [175], AH ile ilişkisini araştıran çalışmalar da AH'nin patogeneze ışık tutabilir.

Androjenlerin KVVH üzerine etkilerinin insülin direnci, glukoz ve lipit metabolizması, obezite ve tip 2 DM, endotel fonksiyonu ve vasküler tonus üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Çok sayıda kesitsel gözlemsel çalışma, düşük T düzeylerinin artmış KVVH ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermekteyse de [176-178], prospektif çalışmalarda T düzeyi ile KVVH arasındaki ilişki gösterilememiştir [178]. Ancak iskemik kalp hastalığı olan erkeklerde, TRT'nin egzersize bağlı koroner iskemiye azalttığı gösterilmiştir [179]. Daha düşük TT ve SHBG düzeylerinin daha yüksek metabolik sendrom olasılığını örgördüğünü ileri sürenler vardır. Ayrıca hipogonad erkeklerde TRT, DM ve ateroskleroz gelişim riskini azaltabilmektedir [180].

Çalışmamızda, AH olan grupta yaşla GDS arasında korelasyon yokken, kontrol grubunda yaşla GDS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,376$, $p=0,031$). Tüm olgular değerlendirildiğinde GDS ile ST arasında korelasyon yokken, ST düşüklüğü olan olgularda kontrol grubunda negatif yönde zayıf derecede, hasta grubunda ise pozitif yönde zayıf derecede korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r= -0,221$,

p: >0,05; r= 0,269, p: >0,05). GDS ile TT korelasyonu incelendiğinde ise ST düşüklüğü olan olgularda kontrol grubunda negatif yönde orta derecede ve anlamlı korelasyon tespit edilirken, hasta grubunda pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu (sırasıyla r= -0,456, p= 0,029; r= 0,249, p: >0,05). AH olan grupta evre ile anlamlı olarak ilişkili bulunan tek hormon FSH idi (r=0,351, p=0,045).

T'den başka, teorik olarak DHEAS'nin de nöroprotektif etkilerinin olduğu, bu nedenle yaşlanma ve demansta kognitif yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda AH olan grupta yaş ile DHEAS arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu, ama DHEAS düzeyi bakımından AH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta da diğer hormonların hiçbirisi yaşla korelasyon göstermiyordu. AH olanlarda evre ile DHEAS arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da negatif bir korelasyon saptandı (r=-0,287). Çok az sayıda çalışmada demansı olmayan yaşlı erkeklere DHEA desteğinin kognitif bir etkisinin olmadığı incelenmiştir. Bir çalışmada 58-81 yaş arası 37 sağlıklı kadın ve 36 sağlıklı erkek olguda, 2 hafta DHEA desteği yapılan grupta psikososyal stres karşısında kognitif bozulmanın anlamlı olarak daha az olduğu, fakat görsel bellekte anlamlı bozulmaya yol açtığı görülmüştür. DHEA desteğinin kognitif fonksiyonlara etkisini incelemek için daha geniş, daha uzun vadeli prospektif çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca AH olan olgularda da DHEAS düzeyi ve replasmanının etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır[181,182].

Düşük T ve AH ilişkisini destekleyen çalışmalar göz önüne alındığında bizim çalışmamızda grubun nispeten küçük olması, AH olan grubun daha yaşlı olması, kontrol grubunda KVH sıklığının daha fazla olması ve hasta grubunda kreatinin klirensinin daha düşük olması eleştirilebilir. Çalışmamızda MDRD'nin AH olan grupta daha düşük olması bu grubun daha yaşlı olması ile ilişkili olabilir, ancak her iki grupta ortalama kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın üzerinde bulunmuştur ve tüm olgularda 30 ml/dk değerinin üzerindedir.

Sonuç olarak ST düşüklüğü açısından AH ve kontrol grubu arasında fark olmayışı, T'nin AH ile ilişkili olmadığı anlamına gelmez. Androjen reseptör sayısı, tipi, kalitesi,

yoğunluğu ve dokulardaki dağılımında bireyler arası farklılıklar ve aynı bireyde yaşlanma ya da başka faktörlerin etkisiyle androjen duyarlılığında değişme olup olmadığı ve bunun kognitif fonksiyonlarla ilişkisi konusunda geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir. Gonadotropin yanıtının AH'de bozulmuş olduğunu, bunun sonuçtan ziyade AH'de beynin androjen duyarlılığının azalması ve dolayısıyla düşük ST'ye gerekli FSH –LH artışı yanıtının verilememesiyle ilişkili olduğunu gösterebilmek için, AH- sekonder hipogonadizm ilişkisi üzerine daha geniş çaplı, prospektif çalışmalar gerekmektedir. Bu sayede AH patogenezi daha iyi anlaşılabilir, AH'de TRT endikasyonu tekrar ve daha kapsamlı şekilde değerlendirilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Anna M. Barron AM: Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009; 30: 239–258.
2. Gürvit H: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar, 2010.
3. Alzheimer's Association
4. Olapeju GA, Ernst HW, Mousa SA: Current Therapies and New Strategies for the Management of Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*.2010; 25(5): 414-424.
5. Centers for Disease Control and Prevention, 2008. Deaths: Preliminary Data for 2006. *National Vital Statistics Reports* 56(16).
6. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® 25(5).
7. Alzheimer's Association and National Alliance for Caregiving. *Families Care: Alzheimer's Caregiving in the United States*, 2004.
8. 2008- Alzheimer's Disease Facts and Figures
9. Gurvit H, Emre M, Tinaz S ve ark: Kentli bir Türk toplumunda demans prevalansı. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008 Feb-Mar; 23(1): 67-76.

10. Hofman A, Schulte W, Tanja TA: History of dementia and Parkinson's disease in 1stdegree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Dec;39(12):1589-92.
11. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA: Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000 Jan 27;342(4):240-5.
12. Holtzman DM, Fagan AM, Mackey B: Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):739-47.
13. DeMattos RB: Apolipoprotein E dose-dependent modulation of beta-amyloid deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2004;23(3):255-62. Review.
14. Urmoneit B, Prikulis I, Wihl G: Cerebrovascular smooth muscle cells internalize Alzheimer amyloid beta protein via a lipoprotein pathway: implications for cerebral amyloid angiopathy. *Lab Invest*. 1997 Aug;77(2):157-66.
15. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17(1):14-20.
16. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP: Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002 Aug 6;137(3):149-55.
17. 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*. 1999, Jun;45(6):1092-6.

18. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D: Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 2003 Jul22;61(2):199-205.

19. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH: Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):841-52. Review. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):21.

20. 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 Oct;8(5):890-9.

21. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J: Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*. 2000 Aug;7(4):321-31. Erratum in: *Neurobiol Dis* 2000 Dec;7:690.

22. Shie FS, Jin LW, Cook DG: Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice. *Neuroreport* 2002; 13: 455-59.

23. Sparks DL, Kuo YM, Roher A: Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Apr;903:335-44.

24. Kim JM, Stewart R, Shin IS: Low cholesterol, cognitive function and Alzheimer's disease in a community population with cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2002; 6: 320-323.

25. Razay G, Vreugdenhil A. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):93-6).

26. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1707-12.

27. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR: A controlled trial of selegiline, alphantocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1216-22.

28. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):425-32.

29. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2651-62.

30. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000 Oct;57(10):1439-43.

31. Jick H, Zornberg GL, Jick SS: Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1627-31. Erratum in: *Lancet* 2001 Feb 17;357(9255):562.

32. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB: Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):223-7.

33. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F: Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol.* 2002 Mar;59(3):378-84.

34. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V: The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Jul;57(7):M414-8.

35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):940-6.

36. Jost BC, Grossberg GT: The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Nov;43(11):1248-55.

37. Green RC, Cupples LA, Kurz A: Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol.* 2000 May;60(5):753-9.

38. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F: A 1-year, randomized, placebocontrolled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology.* 2001 Aug 14;57(3):489-95.

39. Mosh RC, Doody RS, Morris JC: A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology.* 2001 Aug 14;57(3):481-8. Erratum in: *Neurology* 2001 Nov 27;57(10):1942.

40. Reisberg B, Doody R, Stöffler A: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1333-41.

41. Tariot PN, Federoff HJ: Current treatment for Alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Jul-Sep;17 Suppl 4:S105-13. Review.

42. Aisen PS: Anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):447-8; discussion 451-3.

43. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E: Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2819-26.

44. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FCW: Characteristics of Secondary, Primary, and Compensated Hypogonadism in Aging Men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1810–1818.

45. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, Tajar A, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Wu FC: European Male Ageing Study (EMAS), a community-based study of middle-aged and elderly men. *Int J Androl*. 2009; 32: 11–24.

46. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, Yarasheski KE, Sinha-Hikim I, Dzekov C, Dzekov J, Magliano L, Storer TW: Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:678–688.

47. Muller M, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA: Sex hormone binding globulin and incident Alzheimer's disease in elderly men and women. *Neurobiol. Aging* .2008.
48. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 2001, Ergin Sencer, s: 305-327.
49. Morales et al : A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians, 2010.
50. Yeap BB, Chubb SA Paul, Hyde Z, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L, Norman PE: Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161: 591–598.
51. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4335–4343.
52. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J: Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study, *Jama*. 2004; 291: 2959–2968.
- 53- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial, *J. Am. Med. Assoc*. 2003; 289: 2663–2672.

54. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial, *Jama. J. Am. Med. Assoc.* 2003; 289: 2651–2662.

55. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women.

56. Cotman CW, Anderson AJ: A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 1995;10:19–45

57. Cotman CW, Cribbs DH, Pike CJ, Ivins KJ: Cell death in Alzheimer's death. *When Cells Die: A Comprehensive Evaluation of Apoptosis and Programmed Cell Death.* 1998: 385–409.

58. Brinton RD, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J: The estrogen replacement therapy of the Women's Health Initiative promotes the cellular mechanisms of memory and neuronal survival in neurons vulnerable to Alzheimer's disease. *Maturitas.* 2000; 34: 35–52.

59. Nilsen J, Chen S, Brinton RD. Dual action of estrogen on glutamate-induced calcium signaling: mechanisms requiring interaction between estrogen receptors and src/mitogen activated protein kinase pathway. *Brain Res.* 2002; 930: 216–234.

60. Regan RF, Guo Y: Estrogens attenuate neuronal injury due to hemoglobin, chemical hypoxia, and excitatory amino acids in murine cortical cultures. *Brain Res.* 1997; 764: 133–140.

61. Singer CA, Figueroa_Masot XA, Batchelor RH, Dorsa DM: The mitogenactivated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *J. Neurosci.: Official J. Soc. Neurosci.* 1999; 19: 2455–2463.

62. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, Dorsa DM: Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity, *Neurosci. Lett.* 1996; 212: 13–16.

63. Singh M, Setalo G. Jr, Guan X, Warren M, Toran-Allerand CD: Estrogen induced activation of mitogen-activated protein kinase in cerebral cortical explants: convergence of estrogen and neurotrophin signaling pathways. *J. Neurosci.* 1999; 19: 1179–1188.

64. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D: Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell.* 1994; 77: 817–827.

65. Goodman Y, Mattson MP: Secreted forms of β -amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid β -peptide-induced oxidative injury. *Exp. Neurol.* 1994; 128: 1–12.

66. Mark R, Hensley K, Butterfield D, Mattson M. Amyloid β -peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidence for a role in loss of neuronal Ca^{2+} homeostasis and cell death, *J. Neurosci.* 1995; 15: 6239–6249.

67. Sastre M, Walter J, Gentleman SM. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 25.

68. Vasto S, Candore G, Listi F, Balistreri CR, Colonna-Romano G, Malavolta M, Lio D, D. Nuzzo D, E. Mocchegiani E, Di Bona D, Caruso C. Inflammation, genes and zinc in Alzheimer's disease. *Brain Res. Rev.* 2008; 58: 96–105.

69. Bimonte-Nelson HA, Francis KR, Umphlet CD, Granholm AC: Progesterone reverses the spatial memory enhancements initiated by tonic and cycloestrogen therapy in middle-aged ovariectomized female rats, *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 229–242.

70. Wharton W, Brinton E, Cedars M, Lobo RA, Manson J, Merriam GR, Miller VM, Santoro N, Taylor HS, Harman SM, Asthana S: Baseline cognitive and demographic characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) *Alzheimer's & Dementia. J. Alzheimer's Assoc.* 2008;4:T792.

71. Gibbs RB. Oestrogen and the cholinergic hypothesis: implications for oestrogen replacement therapy in postmenopausal women, *Novartis Found Symp.* 2000; 230: 94–107; discussion 107–111.

72. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas.* 2005; 50: 124–133.

73. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87: 5001–5007.

74. Hogervorst E, Williams J, Biudge M, Barnetson L, Combrinck M, Smith AD. Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol. Lett.* 2001; 22: 163–168.

75. Hogervorst E, Lehmann DJ, Warden DR, McBroom J, Smith AD. Apolipoprotein E epsilon4 and testosterone interact in the risk of Alzheimer's disease in men. *Int. J. Geriatr. Psych.* 2002;17: 938–940.

76. Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD: Testosterone and gonadotropin levels in men with dementia. *Neuroendocrinol. Lett.* 2003; 24: 203–208.

77. Rasmuson S, Namsan B, Carlstrom K, Olsson T: Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 13: 74–79.

78. Watanabe T, Koba S, Kawamura M, Itokawa M, Idei T, Nakagawa Y, Iguchi T, Katagiri T. Small dense low-density lipoprotein and carotid atherosclerosis in relation to vascular dementia. *Metabolism.* 2004;53: 476–482.

79. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Vanhanen M, Nissinen A, Helkala EL, Vainio P, Vanninen R, Partanen K, Soininen H. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol. Aging.* 2004; 25: 303–310.

80. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology.* 2004; 62: 188–193.

81. Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Pike CJ. Age-related testosterone depletion and the development of Alzheimer disease. *Jama.* 2004; 292:1431–1432.

82. Tan RS, Pu SJ: A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*.2003; 6:13.
83. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Bremner W, Peskind ER, Raskind MA, Craft S: Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 2063–2068.
84. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, Cotman C, Miller B, Yaffe K, Reback E, Porter V, Swerdloff R, Cummings JL: Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 177–185.
85. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 589–598.
86. Gray A, Feldman H, McKinlay J, Longcope C: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;73: 1016–1025.
87. Muller M, Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;149: 583–589.
88. Gouchie C, Kimura D: The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology*.1994; 16: 323–334.
89. Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES: Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav. Neurosci.* 1994; 108: 325–332.

90. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 3681–3685.

91. Paoletti AM, Congia S, Lello S, Tedde D, Orru M, Pistis M, Pilloni M, Zedda P, Loddo A, Melis GB: Low androgenization index in elderly women and elderly men with Alzheimer's disease. *Neurology*. 2004; 62: 301–303.

92. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992;

USA 92: 4725–4727.

93. Raber J. Androgens, apoE, and Alzheimer's disease. *Sci. Aging Knowledge Environ.* 2004

94. Raber J. AR, apoE, and cognitive function. *Horm. Behav.* 2008; 53: 706–715.

95. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1995–2010.

96. Tan RS, Culberson JW: An integrative review on current evidence of testosterone replacement therapy for the andropause. *Maturitas*. 2003; 45: 15–27.

97. Tariq SH, Haren MT, Kim MJ, Morley JE: Andropause: is the emperor wearing any clothes? *Rev Endocr. Metab. Disord.* 2005; 6: 77–84

98. Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M: Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities. *Horm. Behav.* 1998; 33: 85–94.
99. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S, Craft S: Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology.* 2001; 57: 80–88.
100. Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E: Sex steroids modify working memory. *J. Cogn. Neurosci.* 2000;12: 407–414.
101. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, Chen X, Yarasheski KE, Magliano L, Dzekov C, Dzekov J, Bross R, Phillips J, Sinha-Hikim I, Shen R, Storer TW: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001;281: E1172–1181.
102. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, Grobbee DE, van der Schouw YT: Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008; 299: 39–52.
103. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE: Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas.* 2005; 50: 124–133.
104. Maki PM, Ernst M, London ED, Mordecai KL, Perschler P, Durso SC, Brandt J, Dobs A, Resnick SM: Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4107–4114.

105. Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL: Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J. Androl.* 2007; 28: 875–882.
106. Huppenbauer CB, Tanzer L, DonCarlos LL, Jones KJ: Gonadal steroid attenuation of developing hamster facial motoneuron loss by axotomy: equal efficacy of testosterone, dihydrotestosterone, and 17-beta estradiol, J. *Neurosci.* 2005; 25: 4004–4013.
107. Jones KJ, Brown TJ, Damaser M: Neuroprotective effects of gonadal steroids on regenerating peripheral motoneurons. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 37: 372–382.
108. Jones KJ, Coers S, Storer PD, Tanzer L, Kinderman NB: Androgenic regulation of the central glia response following nerve damage. *J. Neurobiol.* 1999;40: 560–573.
109. Kujawa KA, Emeric E, Jones KJ: Testosterone differentially regulates the regenerative properties of injured hamster facial motoneurons. *J. Neurosci.* 1991;11: 3898–3906.
110. Kujawa KA, Jacob JM, Jones KJ: Testosterone regulation of the regenerative properties of injured rat sciatic motor neurons. *J. Neurosci. Res.* 1993;35: 268–273.
111. Kujawa KA, Tanzer L, Jones KJ: Inhibition of the accelerative effects of testosterone on hamster facial nerve regeneration by the antiandrogen flutamide. *Exp. Neurol.* 1995;133:138–143.

112. Tanzer L, Jones KJ: Gonadal steroid regulation of hamster facial nerve regeneration: effects of dihydrotestosterone and estradiol. *Exp. Neurol.* 1997;146: 258–264.
113. Kujawa KA, Kinderman NB, Jones KJ: Testosterone-induced acceleration of recovery from facial paralysis following crush axotomy of the facial nerve in male hamsters. *Exp. Neurol.* 1989; 105: 80–85.
114. Yu WH: Effect of testosterone on the regeneration of the hypoglossal nerve in rats. *Exp. Neurol.* 1982; 77: 129–141.
115. Yu WH: Administration of testosterone attenuates neuronal loss following axotomy in the brain-stem motor nuclei of female rats. *J. Neurosci.* 1989; 9: 3908–3914.
116. Yu WH, Srinivasan R. Effect of testosterone and 5 α -dihydrotestosterone on regeneration of the hypoglossal nerve in rats. *Exp. Neurol.* 1981; 71: 431–435.
117. Kujawa KA, Tanzer L, Jones KJ. Inhibition of the accelerative effects of testosterone on hamster facial nerve regeneration by the antiandrogen flutamide, *Exp. Neurol.* 1995; 133:138–143.
118. Huppenbauer CB, Tanzer L, DonCarlos LL, Jones KJ. Gonadal steroid attenuation of developing hamster facial motoneuron loss by axotomy: equal efficacy of testosterone, dihydrotestosterone, and 17-beta estradiol. *J. Neurosci.* 2005;25: 4004–4013.
119. R.B. Simerly RB, C. Chang C, M. Muramatsu M, L.W. Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.* 1990; 294: 76–95.

120. Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, Honda S, Harada N, Garcia-Segura LM. Brain aromatase is neuroprotective. *J. Neurobiol.* 2001; 47: 318–329.
121. Ramsden M, Shin TM, Pike CJ. Androgens modulate neuronal vulnerability to kainate lesion. *Neuroscience.* 2003; 122: 573–578.
122. Frye CA, Reed TA: Androgenic neurosteroids: anti-seizure effects in an animal model of epilepsy. *Psychoneuroendocrinology.* 1998; 23: 385–399.
123. Frye CA, Seliga AM: Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats, *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2001;1: 371–381.
124. Edinger KL, Frye CA: Testosterone's analgesic, anxiolytic, and cognitive-enhancing effects may be due in part to actions of its 5alpha-reduced metabolites in the hippocampus. *Behav. Neurosci.* 2004; 118: 1352–1364.
125. Edinger KL, Frye CA: Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5alpha-reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30: 418–430.
126. Rhodes ME, Frye CA: Androgens in the hippocampus can alter, and be altered by, ictal activity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004;78: 483–493.
127. Ahlbom E, Prins GS, Ceccatelli S: Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism, *Brain Res.* 2001; 892: 255–262.

128. Nguyen TVV, Yao M, Pike CJ: Androgens activate mitogen-activated protein kinase signaling: role in neuroprotection. *J. Neurochem.* 2005; 94: 1639–1651

129. Pike CJ: Testosterone attenuates beta-amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* 2001; 919: 160–165.

130. Zhang Y, Champagne N, Beitel LK, Goodyer CG, Trifiro M, LeBlanc A: Estrogen and androgen protection of human neurons against intracellular amyloid beta(1-42) toxicity through heat shock protein 70,.*J. Neurosci.* 2004; 24: 5315–5321.

131. Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M, LeBlanc A: Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J. Neurochem.* 2001;77: 1319–1326.

132. Yang SH, Perez E, Cutright J, Liu R, He Z, Day AL, Simpkins JW: Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemiareperfusion injury in an animal model. *J. Appl. Physiol.* 2002;92: 195–201.

133. Yang SH, Liu R, WenY, Perez E, Cutright J, Brun-Zinkernagel AM, Singh M, Day AL, Simpkins JW. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats. *J. Neurobiol.* 2005;62: 341–351.

134. Yankner BA, Lu T. Amyloid {beta}-Protein Toxicity and the Pathogenesis of Alzheimer Disease. *J. Biol. Chem.* 2009;284: 4755–4759.

135. Dluzen DE. Effects of testosterone upon MPTP-induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system of C57/B1 mice. *Brain Res.*1996; 715: 113–118.

136. Estrada M, Uhlen P, Ehrlich BE. Ca²⁺ oscillations induced by testosterone enhance neurite outgrowth. *J. Cell Sci.* 2006;119: 733–743.
137. Gatson JW, Singh M. Activation of a membrane-associated androgen receptor promotes cell death in primary cortical astrocytes. *Endocrinology.*2007; 148: 2458–2464.
138. Orlando R, Caruso A, Molinaro G, Motolese M, Matrisciano F, Tonga G, Melchiorri D, Nicoletti F, Bruno V. Nanomolar concentrations of anabolicandrogenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. *Brain Res.*2007;1165: 21–29.
139. Papasozomenos SC. The heat shock-induced hyperphosphorylation of tau is estrogen-independent and prevented by androgens: implications for Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; USA 94: 6612–6617.
140. Papasozomenos SC, Papasozomenos T. Androgens prevent the heat shock induced hyperphosphorylation but not dephosphorylation of tau in female rats:implications for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 1999;1:147–153.
141. Papasozomenos S, Shanavas A. Testosterone prevents the heat shockinduced overactivation of glycogen synthase kinase-3 beta but not of cyclindependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of tau: implications for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*2002; USA 99:1140–1145.
142. Park SY, Tournell C, Sinjoanu RC, Ferreira A. Caspase-3- and calpainmediated tau cleavage are differentially prevented by estrogen and testosterone in beta-amyloid-treated hippocampal neurons. *Neuroscience.*2007;144:119–127.

143. Gandy S, Almeida OP, Fonte J, Lim D, Waterrus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. Chemical andropause and amyloid-beta peptide. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 285: 2195–2196.
144. Jorm AF, Jolly D. The incidence of dementia: a metaanalysis. *Neurology.* 1998; 51: 728-733.
145. Gussekloo J, Heeren TJ, Izaks GJ, Ligthart GJ, Rooijmans HG: A community based study of the incidence of dementia in subjects aged 85 years and over. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 59(5): 507–510.
146. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992; 42: 115–19.
147. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150:899–913.
148. Corso EA, Campo G, Triglio A, et al. Prevalence of moderate and severe Alzheimer's dementia in the population of southeastern Sicily. *Ital J Neurol Sci* 1992;13: 215–19.
149. Friedland RP, Bowirrat A, Treves T, et al. Alzheimer's disease prevalence is high in Israeli Arabs. (Abstract). *Neurobiol Aging* 1998;19(suppl): S139.
150. Brayne C, Gill C, Huppert C, et al. Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population: Cambridge Project for Later Life. *Br J Psychiatry* 1995;167: 255–62.

151. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515–19.
152. Hagnell O, Franck A, Grasbeck A, et al. Senile dementia of the Alzheimer type in the Lundby Study. I. A prospective, epidemiological study of incidence and risk during the 15 years 1957–1972. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:159–64.
153. Åkesson HO. A population study of senile and arteriosclerotic psychoses. *Hum Hered* 1969;19: 546–66.
154. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-8.
155. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA: Is the Risk of Developing Alzheimer's Disease Greater for Women than for Men? *American Journal of Epidemiology*, 2000;153: 132-136.
156. Letenneur L, Commenges D, Helmer C, et al. Are gender and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the Paquid Project. (Abstract). *Neurobiol Aging* 1998;19(suppl): S214.
157. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809–15.
158. Launer LJ, Anderson K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52: 78–84.

159. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MM: Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2007 Sep 4; 69(10): 998-1005.

160. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R: The influence of smoking on the risk of

Alzheimer's disease. *American academy of neurology, Neurology* April 1. 1999;52/7: 1408.

161. Sarkisian CA, Liu H, Gutierrez PR, Seeley DG, Cummings SR, Mangione CM: Modifiable risk factors predict functional decline among older women: a prospectively validated clinical prediction tool. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Feb; 48(2): 170-8.

162. Kramer AF, Erickson KI: Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci*. 2007 Aug; 11(8): 342-8. Epub 2007 Jul 12.

163. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF: Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Nov;61(11):1166-70.

164. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002 Feb 13; 287(6): 742-8.

165. LeBlanc ES, Wang PY, Janowsky JS, Neiss MB, Fink HA, Yaffe K, Marshall LM, Lapidus JA, Stefanick ML, Orwoll ES: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS)

Research Group: Association between sex steroids and cognition in elderly men. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Mar; 72(3): 393-403. Epub 2009 Sep 10.

166. Wolf OT, Kirschbaum C: Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. Horm Behav. 2002 May;41(3):259-66.

167. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J: Sex hormones and cognitive function in older men. J Am Geriatr Soc. 2002 Apr; 50(4): 707-12.

168. Martin DM, Wittert G, Burns NR, Haren MT, Sugarman R: Testosterone and cognitive function in ageing men: data from the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). Maturitas. 2007 Jun 20; 57(2): 182-94. Epub 2007 Feb 6.

169. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak H, Van Pottelbergh I, Mahmoud A, Taes Y, De Bacquer D, Vansteelandt S, Kaufman JM: The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. European Journal of Endocrinology. 2008 Oct;159(4):459-68.

170. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB: Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study Aging Male. 2003 Mar; 6(1): 13-7.

171. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, Roselli CE, Janowsky JS: Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jan; 95(1): 280-8. Epub 2009 Oct 30.

172. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, Grobbee DE, van der Schouw YT: Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Jan 2; 299(1): 39-52.
173. Short RA, Bowen RL, O'Brien PC, Graff-Radford NR: Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. Mayo Clin Proc. 2001 Sep; 76(9): 906-9.
174. Bowen RL, Smith MA, Haris PLR, Kubat Z, Martins RN, Castellani RJ, Perry G, Atwood CS: Elevated Luteinizing Hormone Expression Colocalizes With Neurons Vulnerable to Alzheimer's Disease Pathology. Journal of Neuroscience Research. 2002; 70: 514-8.
175. Hayes FJ, Pitteloud N, DeCruz S, Crowley WF, Boepple JPA: Importance of Inhibin B in the Regulation of FSH Secretion in the Human Male. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86/11: 5541-5546.
176. Yeap BB: Androgens and cardiovascular disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Jun;17(3):269-76.
177. Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C: Cardiovascular disease and androgens: a review. Int J Cardiol. 2010 Jun 25; 142(1): 8-14. Epub 2009 Nov 17.
178. Rosano GM, Cornoldi A, Fini M: Effects of androgens on the cardiovascular system. J Endocrinol Invest. 2005;28(3 Suppl):32-8.
179. Gruenewald DA, Matsumoto AM: Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc. 2003 Jan;51(1):101-15; discussion 115.
180. Saad F, Gooren LJ: The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. J Obes. 2011;2011. pii: 471584. Epub 2010 Aug 10.
181. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK: Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18; (4): CD006221.
182. Huppert FA, Van Niekerk JK: WITHDRAWN: Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18; (2): CD000304.

183. Hogervorst E, Bandelow S, Moffat SD: Increasing testosterone levels and effects on cognitive functions in elderly men and women: a review. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2005 Oct; 4(5): 531-40.

7. ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Rumeysa
Soyad:	Çiftçi
Doğum Yeri:	İstanbul
Doğum Tarihi:	1982
Görev Yeri:	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	r.atabey@hotmail.com

Tarih	Eğitim
1988-1996	Cumhuriyet İlköğretim Okulu
1996-2000	Şehremini (YDA) Lisesi(Birincilik)
2000-2006	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi(Birincilik)
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
2006-2011	Asistan Dr
İş Tecrübesi	
2006-2011	İTF İç Hastalıkları ABD, asistan dr

Özgeçmiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Rumeysa Çiftçi

Tarih: 10.03.2011

