

Kaynak SELEKLER

**Bu derlemenin birinci bölümü
Türk Geriatri Dergisi
2007;10(2) sayısında
basılmıştır**

İletişim (Correspondance)

Kaynak SELEKLER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji
Anabilim Dalı ANKARA
Tlf: 0312 305 18 09 Fax: 0312 309 3451
e-mail: kselekler@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 11/07/2007
(Received)

Kabul Tarihi: 25/07/2007
(Accepted)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA



DERLEME

**ALZHEIMER HASTALIĞI'NDA KORUYUCU
FAKTÖRLER VAR MI?**

**BÖLÜM: 2.* EĞİTİM, MENTAL AKTİVİTELER, FİZİKSEL
EGZERSİZLER, SOSYAL İLİŞKİLER VE ALKOL**

Öz

Son yirmi yılda yapılan bazı klinikopatolojik çalışmalarda, Alzheimer hastalığı'nın yaygın patolojisine sahip yaşlı kişilerin çoğunda, klinik olarak belirgin kognitif bozukluk olmadığı gösterilmiştir. Hastalığın aşikar klinik bulguları olmadan patolojisinin tolere edilebilmesi, artan sayıda yayında kognitif rezerv hipotezine bağlanmaktadır. Hastalıktan korunmada kognitif rezerv ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Örneğin bu faktörlerden biri eğitimidir. Bu ilişkiyi düzenleyebilen diğer potansiyel faktörler mental aktiviteler, fiziksel egzersizler ve sosyal bağlantılardır. Bazı prospektif, toplum-temelli çalışmalarda da, hafif-orta derecede alkol alanlarda, hiç içmeyen veya aşırı alkol içenlere göre, demans riski düşük bulunmuştur. Bu gözden geçirme yazısının ikinci bölümünde, son literatür bilgileri ışığında eğitim, mental aktiviteler, fiziksel egzersizler, sosyal bağlantılar ve alkolün koruyucu etkileri tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Demans, Alzheimer hastalığı, Mental aktivite, Fiziksel egzersiz, Sosyal bağlantı, Alkol.



REVIEW ARTICLE

**ARE THERE PREVENTIVE FACTORS IN
ALZHEIMER'S DISEASE?**

**PART: II. EDUCATION, MENTAL ACTIVITIES, PHYSICAL
EXERCISES, SOCIAL NETWORKS AND ALCOHOL**

ABSTRACT

Several clinicopathological studies over the past two decades have shown that many elderly people with extensive pathology of Alzheimer's disease do not clinically manifest cognitive impairment. This ability to tolerate the pathology of this disease without obvious clinical consequences is increasingly referred to as cognitive reserve. Identification of factors associated with cognitive reserve has important implications for disease prevention. For example, one such factor is education. Another potential factors that could modify this relation are mental activities, physical exercises and social networks. Several prospective, population-based studies also shown that person with light-to-moderate consumption of alcohol have a lower risk of dementia than do person who abstain or have heavy alcohol use. In the second part of this review, the preventive effects of education, mental activities, physical exercises, social networks and alcohol will be discussed under the light of the recent literature.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, Mental activity, Physical activity, Social network, Alcohol.



GİRİŞ

Milattan önce ikinci yüzyıla kadar şair ve filozoflar aktif mental yaşamın yaşlılığın güçsüzlüğünü önleyeceğini düşünmüşlerdir. Cicero "De Senecute" adlı eserinde yaşlıların, eğer ilgi alanlarını sürdürürlerse intellektlerini koruyacaklarını ileri sürmüştür: "İşleyen demir ışıldar" (1).

Son bulgular, bazı kişilerin yaygın Alzheimer Hastalığı (AH) patolojisine sahip olmasına rağmen kognitif bozukluk göstermediğini ortaya koymuştur. Bu gözlem, kişilerin bu patolojik değişikliklerin kötüleştirici etkilerine karşı direnme kapasitesinin farklı olduğunu telkin etmiştir. AH nin patolojik değişikliklerine karşı dayanma gücü ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi, hastalığın önlenmesinde önemli olacaktır (2).

Yazının birinci bölümünde (3) gözden geçirilenlerin dışında demans veya AH'nda, diğer koruyucu faktörlerden bazıları eğitim, mental aktiviteler, fiziksel egzersizler, sosyal ilişkiler ve hafif veya orta miktarda alkol alımıdır. Bu ikinci bölümde, koruyucu oldukları ileri sürülen bu faktörler ile diğerleri son literatür bilgileri ışığında gözden geçirilecektir.

EĞİTİM

AH veya demansta risk faktörlerini araştırılan çalışmalarda bildirilen yaş'tan sonra belki de en istikrarlı bulgu, düşük düzeydeki eğitim ile AH ve demans arasındaki ilişkidir. Farklı kültürlerde yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada demans prevalansı düşük eğitimli kişilerde yüksek bulunmuş, buna mukabil diğer güvenilir bazı çalışmalarda da ilişki bulunmamış veya kısmi ilişki saptanmıştır. Epidemiyolojik İsveç çalışması'nda (1991), eğitimin sadece alkoliklerde vasküler demans (VaD) ve spesifik edilemeyen demanslarda etkili olduğu saptanmıştır. Şangay da yapılan bir çalışmada (1990) eğitimin etkisinin AH'lilerde, buna karşın Appignano (1990) ve Rotterdam'da (1995) yapılan çalışmalarda hem AH'da hem VaD'ta belirgin olduğu belirtilmiştir (4).

1991den beri İndiana (ABD)'da yaşayan, 65 yaşından büyük Afrikalı-Amerikalı'larda demans ve AH prevalansını araştıran bir çalışmada (2000), çocukluğunu kırsal bölgede geçiren kişilerde, eğitim düzeyi ile AH arasındaki ilişki araştırılmış ve çocukluğunda kırsal kesimde yaşayan düşük eğitimli kişilerde AH gelişme riskinin, kentte yaşayan yüksek eğitimli kişilere göre daha fazla saptandığı bildirilmiştir (5).

Stokholm'un Kungsholmen bölgesinde yaşayan, 75 yaşından büyük 983 demansı olmayan kişinin AH veya demans tanısı konana kadar klinik muayenelerle 5 yıl süreyle izlendiği "Kungsholmen Project" çalışmasında (2001), eğitim ile klinik olarak teşhis konan AH veya demans arasındaki ilişki araştırılmış, karıştırıcı faktörler dışlandıktan sonra da, düşük eğitim düzeyi ile klinik AH veya demans riskinin artması arasında

ilişki olduğunu saptanmıştır. Ayrıca klinik AH veya demans riskinin artmasının 8 yıldan daha az eğitim alan kişilere sınırlı kaldığı ve bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden ve genç yaşlı (75-84 yaş) grupta, yaşlı-yaşlı (85+ yaş) gruptan daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yazarlar sonuçlarının kognitif rezerv hipotezi ile uyumlu olduğunu eklemiştir (6).

Katolik rahibe, rahip ve diğer din adamlarının her yıl klinik değerlendirmeyi ve öldüklerinde beyin otopsisini kabul ettiği, Ocak 1994'ten beri 950 kişinin kayıt olduğu, AH ve kognitif bozukluk yönünden değerlendirilen deneklerin %95'inin izlendiği ve Şubat 2002'de 192 katılanın ölüp, 177 (%92)'sine otopsi yapıldığı ve ilk 142 kişinin otopsi bilgilerinin analiz edildiği uzunlamasına klinikopatolojik çalışma (Religious Orders Study)'da (2003), 12 kişi AH dışı demansı olduğu için dışlanmış, klinik olarak AH tanısı olan 51 kişi ile demansı olmayan 79 (toplam:130) kişide formal eğitimin AH patolojisi ile kognitif işlevleri etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Bulgular senil plaklarla kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi eğitim düzeyinin değiştirebildiğini göstermiştir. Araştırmacılar şu yorumu yapmışlardır: Eğitimin uzun yıllar yapılması, erişkin yaş boyunca yüksek düzeyde kognitif işlev sağlamakla kalmaz, kognitif bozukluk ortaya çıkması için daha fazla patolojinin ortaya çıkmasını gerektirir. Ayrıca eğitim kognitif yönden AH patolojisine etkiler. Eğitimin rolü nörofibriler yumaklar yerine nisbeten nöritik ve diffüz plaklara spesifiktir. Ayrıca eğitim, farklı kognitif işlevleri eşit olmayan derecelerde etkiler. Bu bulgular formal eğitim veya eğitimle ilgili işlevlerin kognitif fonksiyonları kötü etkileyen senil plakları azaltan bir tip kognitif ve nöral rezerv sağladığını göstermiştir (2).

MR'da yaşlıların beyinlerinde sıkça görülen ve yaş ile vasküler risk faktörlerine bağlanan, kognitif yıkım ve demans ile arasında ilişki olduğu ileri sürülen, beyaz cevher hiperintensitesi (BCH) ile eğitim düzeyinin sağladığı kognitif performans arasındaki ilişkinin araştırıldığı, popülasyon temelli, çok sayıda MR içeren çalışmada (2003), BCH ile kognitif işlevler arasındaki ilişkiyi eğitim düzeyinin değiştirebildiği saptanmıştır. Düşük eğitim düzeyli ve şiddetli BCH bulunan kişilerde düşük kognitif performans gözlenmiş, aksine daha çok eğitimli kişilerde BCH şiddeti ile kognitif performans arasında ilişki bulunmamıştır. Araştırmacılar, yüksek eğitim düzeyinin, kognitif bozukluğa yol açan beyin lezyonlarının sonuçlarına karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüş ve bulgularının eğitimin artmış kognitif rezervle ilişkisi olduğu görüşünü desteklediğini kaydetmişlerdir (7).

Diğer yandan, 1986-1993 yılları arasındaki bir sürede otopsi yapılan 87 AH ve Lewy cisimcikli demans tanılı kişinin incelendiği "Dementia Study Project" çalışmasında (1999), eğitimin kognitif yıkıma etkisi araştırılmış, ölüm yaşı, demans ve kognitif yıkımın süresi kontrol altına alındıktan



sonra bile, nörodejeneratif lezyonların yükü ile eğitimin ilişkisi olmadığı bulunmuş, aksine serebrovasküler lezyonların varlığı ile düşük eğitim düzeyi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, eğer demans sendromlarının nörodejeneratif ve vasküler nedenlerin birlikteliği sonucu ortaya çıktığı kabul edilirse, bunun beklenen bir sonuç olduğunu kaydetmişlerdir. Bulgularının "beyin rezervi hipotezi"nde, daha iyi eğitimli kişilerin nörodejeneratif lezyonların demans ortaya çıkaran etkisine daha çok direnç gösterdiğini ileri süren, popülasyon temelli çalışmalarda gözlenen, eğitimin koruyucu etkisi olduğu hipotezini desteklemediğini eklemiştir (4).

Nöropatolojik olarak AH tanısı almış kişilerde ölümlerinden önceki bir yıl içinde klinik olarak konan "demans yok" tanısını açıklamaya eğitimin yardım edip etmediğini araştıran ve 2007'de yayınlanan nöropatolojik çalışmada, patolojik kriterlere AH'na uyan total 1835 kişiden 265'nde son klinik değerlendirmede demans olmadığı saptanmış ve yüksek eğitimli kişilerde daha az klinik demans tanısı bulunduğu belirtilmiştir. Yazarlar bu sonuçların eğitim süresi ile bağlantılı fazla miktarda kognitif rezervi olanların, gözlemlenebilir bir kognitif bozukluk ortaya çıkmadan AH'nın patolojik değişiklikleriyle daha iyi başa çıktığını belirtmişlerdir (8).

Eğitim ile AH veya demans arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen bulgular çelişkilidir Katzman(9), eğitimin neokortikal sinaptik densiteyi artırarak (beyin rezervi hipotezi) demans semptomlarının ortaya çıkmasını erteleyebildiğini ileri sürmüştür. Stern ve ark., eğitim ve mesleki uğraşların demansa karşı bir rezerv sağladığını, ve bu kişilerde yüksek eğitim ve mesleki uğraşların hastalığın ileri patolojik değişiklikleriyle baş ederek fonksiyonların uzun süre korunmasını sağladığını (kognitif rezerv hipotezi) ileri sürmüşlerdir. Bazıları da yüksek ve meslek sahibi kişilerin daha yüksek sosyoekonomik düzeye sahip oldukları için daha az toksik etkilere sahip olduklarını, daha sağlıklı hayat yaşadıklarını ve demansa yol açan hastalıklardan daha çok korunduklarını ("brain battering" hipotezi) ifade etmişlerdir (6). Diğer bir görüşe göre de, eğer eğitim demansı önliyorsa bunun iki mekanizması olabilir: (A) Eğitim bir yoldan nörodejenerasyondan koruyor veya (B) eğitim nöronal ağı iyileştirerek demansın başlangıcını geciktiriyordur ve böylece nöronların bir kısmı öldüğünde diğerleri aynı fonksiyonu görerek kognitif bozukluğun belirtilerini azaltıyordur (7).

Diğer yandan Qui ve arkna göre, düşük eğitim düzeyi ile AH ve demans riski artışı arasındaki ilişki kısmen, klinik AH ve demans araştırma yöntemlerinden olabilir. Düşük eğitimli demanslı kişiler, geçerli klinik tanı kriterleri ve prosedürleri kullanıldığında, yüksek eğitimli kişilere göre, hastalığın erken patolojik devresinde, klinik olarak teşhis ediliyor olabilir (6).

Eğitim ile kognitif yıkım arasındaki bağıntı ile ilgili nörobiyolojik mekanizmalar bilinmemektedir. İnme veya travma sonrası iyileşen kişilerde, erişkin beyninin fonksiyonel olarak reorganize olabildiği, veya alterne nöral ağları kullanabildiği gösterilmiştir. Benzer stratejilerin, daha fazla eğitimin AH'nın patolojik değişikliklerine karşı, kişileri koruduğu hipotezi ileri sürülmüştür(2).

Kognitif Rezerv Hipotezi. Kognitif rezerv hipotezi kişilerin, beyin fonksiyon bozuklukları semptomlarını değişik eşikte ortaya çıkardıklarını ileri sürer. Böylece büyük rezerv, semptomlar ortaya çıkmadan önce daha fazla beyin hasarının oluşmasını gerektirir; buna karşın daha az kognitif rezerv, daha az fonksiyonel hasarda semptomların erken ortaya çıkmasına neden olur (7). Kognitif rezerv hipotezine göre yüksek eğitimli kişilerde, düşük eğitimlilere göre, muayyen düzeyde AH patolojisinin klinik tablo ortaya çıkarması az olasıdır. Büyük kognitif rezerv, büyük beyin hacmi veya çok sayıda sinaps gibi anatomik özelliklerden veya çok etkili veya fleksibl beyin ağlarından ve kognitif paradigmalardaki farklardan oluşur. Yüksek eğitim beyin ağlarının daha etkili olarak kullanımını ve bu da beyin hasarlarında semptom çıkmasına karşı büyük direnç sağlar. Kognitif rezerv hipotezine göre, yüksek eğitimli kişilerde hastalığın herhangi bir klinik şiddetinde AH patolojisi çok ileri olmasına rağmen rezerv, hastalığın tanısı ile ölüm arasındaki sürenin kısa kalmasına neden olur. Belirli bir AH patolojili yüksek eğitimli kişiler, düşük eğitimlilere göre, daha az semptom gösterir veya hiç göstermez (8).

MENTAL AKTİVİTELER

Eğitim ve meslekten başka faktörler de AH insidensini etkileyen rezervler sağlayabilir. Entelektüel, fiziksel, sosyal veya boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılmanın demans ile ilişkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır.

Manhattan, New York ta, demansı olmayan 65 yaş ve üzerindeki 1772 kişinin katıldığı Scarnes ve ark.nın çalışmasında (2001), kişilerin bazal boş zamanları değerlendirme aktiviteleri saptandıktan sonra, 7 yıl (ortalama 2.9 yıl,) senelik standardize nörolojik ve nöropsikolojik muayeneleri yapılmış ve yaş, etnik grup, eğitim ve meslek düzenlemesi yapıldıktan sonra boş zamanları değerlendirme aktiviteleri ile demans arasındaki rölatif risk araştırılmıştır. Takip süresinde, 153 muhtemel veya mümkün AH, 27 olası AH + VaD, 8 VaD ve 19 diğer tip demansla birlikte toplam 207 kişide demans tanısı konmuştur. Etnik grup, eğitim ve meslek kontrol edildikten sonra yüksek düzeyde boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılanların, %38 daha az risk ile demans geliştirdiği; etkinin, bazal kognitif performans, sosyal aktiviteleri kısıtlayan sağlık sorunları, serebrovasküler hastalık ve depresyon



göz önüne alındığında da hala devam ettiği saptanmıştır. Boş zamanları değerlendirme aktiviteleri arasında okuma, arkadaş-akraba ziyareti, sinemaya-lokantaya gitme, yürüyüş ve seyahat demans riskini azaltmada en kuvvetli faaliyetler olarak gözlenirken, fiziksel, sosyal ve entelektüel etkenlerden her biri demans riskinin azalmasında etkili ise de, rölatif riski en aza indiren etken olarak entelektüel faktör saptanmıştır. Yazarlar, boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılımın demans riskini azaltabileceğini, sağlanan rezervin muhtemelen klinik başlangıcı geciktirebileceğini kaydetmişlerdir (10).

PAQUID çalışmasında, 65 yaş üstündeki 2040 kişide, seyahat etme (relatif risk:0.48), öteberi işleri yapma veya örgü örme (relatif risk:0.48) demans riskinin az olması ile anlamlı derecede (significant) ilişkili bulunmuştur. Yaş, bazal kognitif performans, fiziksel yetenek ve meslek kontrol edildiğinde ve meslek ile eğitimin ikisi de dikkate alındığında, boş zamanları değerlendirme aktivitelerinin anlamlı derecede risk azalması ile birlikte olduğu saptanmıştır (11). Scarmes ve ark, prospektif longitudinal Fransız çalışması PAQUID' de elde edilen sonuçları desteklemiştir (10).

Aktivitelere katılımın etkisinin araştırıldığı, olgu-kontrollü bir çalışmada (2001), 20-60 yaşlarında yapılan ve mesleki olmayan 26 aktivite hakkında veri toplanmıştır. Katılanlar 193 muhtemel ve mümkün AH ile 358 kontrol grubundan oluşmuş; entelektüel, pasif ve fiziksel aktiviteler, yayınlanmış bir skaladan adapte edilerek "aktivitelerin toplam sayısı", "yoğunluk" (aydaki saat miktarı) ve "yoğunluk yüzdesi"(her aktivite kategorisine ayrılan total aktivite saatinin yüzdesi) olarak sınıflandırılmıştır. 26 farklı aktivite hakkında (i) kişi ayda en az bir kez aktiviteye katılmış mıdır? Eğer yanıt evet ise (ii) 20-30 yaşlarda (erken erişkinlik) ayda kaç saat, (iii) 40-50 yaşlarda (orta erişkinlik) ayda kaç saat katılmıştır? soruları sorulmuş, 60 yaşından veya hastalık grubunda hastalık başlangıcından 5 yıl önceye ait bulgu toplanmamıştır. Eğitim, aile hikayesi, ilaç kullanımı, medikal öykü, diyet ve sigara alışkanlığı gibi risk faktörleri veya koruyucu faktörler kaydedilmiş, 26 aktivite ile ilgili bulgular pasif, entelektüel ve fiziksel olarak 3 genel aktivite kategorisine gruplandırılmıştır. Çalışmada Alzheimer hastalarının, kontrol grubuna göre, entelektüel, pasif ve fiziksel aktiviteler yönünden orta yaşlarda daha az aktif olduğunu göstermiştir. Doğum yılı, cinsiyet, eğitim ve gelir düzeyi gibi etkenler yönünden istatistiksel düzeltmeler yapıldıktan sonra da bulgular devam etmiştir. Bulgular, orta yaşlarda aktivitelere az katılımın (ek olarak düşük eğitim ve meslek düzeyi ile) hastalık için bir risk faktörü olduğuna işaret etmiştir (12).

Uzunlamasına, popülasyon temelli, Stockholm'un merkez bölgesinde yapılan "Kungsholmen Project" çalışması (2002)' ndan 1987-1996 yılları arasında toplanan bulgulardan, 6.4 yıllık sürede çeşitli aktivitelere katılımın demans insidensini

azaltıp azaltmadığı araştırılmış; yaş, cinsiyet, eğitim, kognitif fonksiyonlar, birlikte bulunan hastalıklar, depresif semptomlar ve ilk muayenede fiziksel fonksiyonlar gibi etmenlerde düzenleme yapıldıktan sonra, mental, sosyal ve podüktif aktivitelere sık (günlük-haftalık) katılımın demans insidensisi ile zıt ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer bulgular bu üç faktör birlikte değerlendirildiğinde de elde edilmiştir. Yazarlar sonuçların, mental veya sosyal uyarıcı aktivitelerin demansa karşı koruyucu etkisi olabileceğini ve sosyal ilişkiler ve entelektüel faaliyetlerin ikisinin de yaşlılarda mental fonksiyonların korunması ile bağımlı olabileceğini kaydetmişlerdir (13).

Wilson ve ark.'ın 2002 de yayınladığı çalışmada, kognitif olarak uyarıcı aktivitelerin AH riskinin azalması ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya katılan 65 yaş üstündeki rahip, rahibe gibi din görevlileri ortalama 4.5 yıl takip edilmiş, araştırmacılar, santral komponent olarak proses informasyonu ile ilgili yedi mutad aktiviteye (gazete okuma, oyun kağıdı ile oyun oynama gibi) katılmayı bileşik ölçüm olarak kullanmışlar; yaş,cinsiyet,eğitim kontrol edildikten sonra kognitif aktivite skoru, AH riskinin azalması ile ilişkili bulunmuştur (relatif risk:0.67). Bu ilişki APOE ε4 alel kontrolünden sonra da anlamlı kalmıştır. Ayrıca analizler kognitif aktivite sıklığının, kognitif yıkım oranı ile bağımlı olduğunu göstermiş, bu da kognitif aktivite ve demans riski arasındaki ilişkinin sadece hastalık öncesi kognitif yetenekten dolayı olmadığına işaret etmiştir (14).

Yine Wilson ve ark.'nın yayınladığı popülasyon-temelli uzunlamasına çalışma (Chicago Health and Aging Project) (2003)'da, Güney Chigaco'da oturan yaşı 65den büyük 6158 kişiye 3 yıl arayla (Ekim 1993'ten Mayıs 1997'e kadar) kısa kognitif test uygulanmış, bunlardan en az bir takip görüşmesi yapılan 4392 kişinin bulguları analiz edilerek kognitif aktivite ile kognitif yıkım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bazal olarak 7 alışılmış kognitif aktiviteye katılımın sıklığı değerlendirilmiş, her bir görüşmede 4 kısa kognitif performans testi uygulanarak kognisyonun global ölçümü elde edilmeye çalışılmış, seçilmiş demografik ve klinik değişiklikler ile kognitif fonksiyonun bazal düzeyi kontrol edildikten sonra, kognitif aktivite ile kognitif yıkımın senelik oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada yapılan dört kısa test: episodik hafıza ile ilgili iki ölçüm: 1.yakın ve 2.geç hafıza (East Boston Story içinde Symbol Digit Modalities Test), 3.algılama hızı(Symbol Digit Modalities Test- oral versiyonu),4. MMSE (Mini-Mental State Examination) ve başlangıçta oluşturulan minimal fiziksel ve sosyal istek gerektiren yedi aktivite:1.televizyon seyretme, 2.radyo dinleme, 3.gazete okuma, 4.magazin okuma, 5.kitap okuma ,6.kart oyunu oynama,bulmaca diğer bilmeceleri çözmek,7. müzeye gitme'dir. Kişilerin her aktiviteye katılma sıklığı 5 puanlık bir skalada derecelendirilmiştir: 5, her gün, 4, haftada



birkaç kez, 3,ayda birkaç kez, 2, yılda birkaç kez, 1, yılda bir veya daha az. Oranlar, kognitif aktivitenin bileşik ölçümüne göre, yüksek skor sık katılımı göstermek üzere, 1den 5'e ayrılarak değerlendirilmiştir. İki-ırklı bir toplumda, 4000'den fazla yaşlı kişinin katıldığı çalışmada, kognitif uyarıcı aktivitelere sık katılımın, ortalama 5 yıllık gözlemlerde,kognitif yıkımı azalttığı gözlemlenmiştir. Ortalama, kognitif aktiviteye sık katılan kişiler (%90 percentile), daha ender kognitif aktiviteye katılanlara (%10 percentile) göre, %35 daha az kognitif yıkıma uğramışlardır (15).

Diğer bir çalışmada (2003) araştırmacılar başlangıçta demansı olmayan, 75 yaş üzerindeki 469 kişiyi takibe almışlar, her kişinin boş zamanları değerlendirme aktivitelerine ne sıklıkla katıldıkları, elde edilen kognitif skor ve fiziksel aktivite skoru olarak kaydedilmiş, bunlarla her kişide toplam kognitif veya fiziksel aktivite bileşik skoru oluşturulmuştur. Araştırmacılar skorları yaşa, cinsiyete, eğitim düzeyine, kronik tıbbi hastalık varlığı veya yokluğuna ve bazal kognitif duruma göre düzenlemişler ve katılanlar 21 yıla kadar (katılanların yarısı en az beş yıl) izlenmiştir. Demans gelişen 124 kişinin ortalama takip süresi 5.1 olup, bunlardan 61'i AH, 30'u VaD, 25'i mikst tip demans ve 8'i de diğer tip demans olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmada "kitap-gazete okuma, zevk için yazma, bulmaca çözme, kağıt oyunu oynama, bir müzik aleti çalma ve grup tartışmalarına katılma" gibi 6 kognitif aktivite ile, "tenis-golf oynama, yüzme, bisiklete binme, dans etme, grupla yapılan egzersizlere katılma, takım oyunlarına iştirak, egzersiz için yürüme, iki kattan fazla merdiven çıkma, ev işleri yapma ve bebek bakma" gibi 11 fiziksel aktivite değerlendirilmiş ve "kitap-gazete okuma, bordlu kağıt oyunu oynama, bir müzik aleti çalma ve dans etme"nin demans riskini azalttığı belirtilmiştir. Kognitif aktivite skorunun bir puan artması, demans riski düşüklüğü ile ilişkili bulunmuş, fakat fizik aktivite skorunun bir puan artması ile demans riski arasında ilişki saptanmamıştır. 21 yıllık prospektif bu çalışmada, boş zamanları değerlendirme aktivitelerine yüksek düzeyde katılım ile demans (hem AH hem VaD) riskinin azalması arasında anlamlı (significant) ilişki saptanmış, haftada bir gün aktiviteye katılıma karşı gelen kognitif aktivite skorunun bir puan artışı, demans riskinin %7 oranında azalması ile ilişkili bulunmuştur (16).

Erken ve orta yaşlarda boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılımın AH riskini azaltıp azaltmadığının araştırıldığı, demans konusunda aralarında benzerlik olmayan ve klinik değerlendirmeden 20 yıl önceye kadar boş zamanları değerlendirme aktiviteleri hakkında bilgi veren, aynı cinsiyette 107 ikizde yapılan çalışmada (2003) entellektüel-kültürel aktiviteler, kişiyi iyi hissettiren aktiviteler ve evde yapılan aktiviteler değerlendirilmiş ve eğitim kontrol edildikten sonra, çok büyük sayıda boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılan-

larda hem AH hem de demans için düşük risk bulunmuştur. Entellektüel-kültürel aktivitelere çok katılan kadınlarda AH riski daha düşükken, bu erkeklerde gözlenmemiştir (17).

Amacı özellikle "yenilik arayan" aktiviteler üzerinde odaklaşmak üzere, mental olarak uyarıcı aktivitelere katılım ile AH arasındaki ilişkiyi incelemek olan çalışmada (2005), "Life History Questionnaire" testinden 16 soru (Tablo 1) soruşturulmuş ve ayrıca diğer mental, sosyal ve fiziksel aktiviteler de sorgulanmıştır. 264 Alzheimer hastası (%76.1 muhtemel, %23.9 mümkün AH) "University Memory and Aging Center" (UMAC)'den toplanmış, kontrol grubu 1991-1997 arası hasta arkadaşı veya komşularından, 1999-2001 arası, hasta arkadaşı, komşusu ve hastanın ait olduğu organizasyonunun üyelerinden oluşmuştur. Yanıtlayıcılara kontrol grubunda 20-60 yaşları arasında ve hastalara 20 yaşından hastalık başlangıcından 5 yıl önceye kadar, bu 16 aktiviteye ne sıklıkla katılma fırsatı bulunduğu sorulmuş, hiç: 0 puan, bazan: 1 puan ve sık sık: 2 puan olarak derecelendirilmiştir. Sonuçlar, özellikle "yenilik arayan" mental boş zamanları değerlendirme aktivitelerinin AH hastalığı ile negatif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca benzer zıt ilişki, daha az oranda, düşünce alışverişi ile ilgili aktivitelerle de gözlenmiştir. Yazarlar, mental olarak uyarıcı aktiviteler ile AH arasındaki ilişkinin büyüklüğünün, yapılan mental aktivitenin tipine bağlı olduğunu belirtmiş; okuma, düşünme, tartışma ve yeni şeyler öğrenme gibi aktivitelerin yaşam boyu sürdürülmesinin önemine dikkat çekmişlerdir (18).

Tablo 1— "Yaşam öyküsü sorgulama testi"nden araştırılan aktiviteler

Yeni hüner öğrenme
Yeni bir konu öğrenme
Mental olarak zorlayıcı şeyler yapma
Problem çözme
Yeni deneyim edinme
Yeni hobi edinme
Fiziksel olarak zorlayan şeyler yapma
Daha önce bulunulan bir yeri ziyaret etme
Yeni yerleri ziyaret etme
Arkadaşlarla zaman geçirme
İşte veya evde ekstra zaman çalışma
Siyaset tartışma
Fikir tartışma
Risk alma
İstirahat veya uyuklama
Yalnız başına vakit geçirme



Stockholm, İsveç'te yaşayan, yaşları 75 ve üstü ve 3 yıllık izlemde demansı çıkmayan 776 kişi, 3 yıl daha izlenmiş ve demans yönünden değerlendirilmiştir (2006). Boş zamanları değerlendirme aktiviteleri mental, fiziksel ve sosyal öge içerebildiği için çalışmada, üç major ögenin demans riski üzerine etkisi ile birlikte birleşik etkileri de araştırılmış ve boş zamanları değerlendirme aktivitelerinin mental, fiziksel ve sosyal öğelerinin demans riskinin azaltılmasında eşit katkıda bulunduğu belirtilmiştir (19).

Prospektif kohort çalışma (Bronx Aging Study)'da (2006) 75 yaşından büyük, başlangıçta demans veya amnestik hafif kognitif bozukluğu (aHKB)'u bulunmayan 437 kişide, yaş, cinsiyet, eğitim ve kronik hastalık gibi faktörler düzenlendikten sonra, boş zamanları değerlendirme aktiviteleri katılımın bazal düzeyi ile aHKB riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Boş zamanları değerlendirme aktiviteleri olarak altı kognitif aktivite: okuma, yazma, bulmaca çözme, bordlu veya kartlı oyun oynama, grup tartışmalarına katılma, müzik aleti çalma ile 10 fiziksel aktivite: tenis, golf, yüzme, bisiklete binme, dans, grup egzersizleri, takım oyunları, yürüyüş, iki basamak merdivenden fazla çıkma ve bebek bakma değerlendirilmiştir. Her aktivite için kişiler, günlük katılım için 7 puan, haftada bir kaç gün katılım için 4 puan, haftalık katılım için 1 puan almış, arada-sırada katılanlar veya hiç katılmayanlara 0 puan verilmiştir. Her aktivite için aktiviteleri günleri "Kognitif aktivite Skalası"nda (09-42 puan), Fiziksel aktivite Skalası'nda (0-70) puan olarak özetlenmiştir. Ortalama 5.6(±4.1) yıllık takipte 58 kişide aHKB gelişmiştir. aHKB gelişmesinde ortalama süre 3.3 (±2.2) yıldır. Sonuçta kognitif aktivitelere yüksek düzeyde katılımın, başlangıçta HKB veya demansı olmayanlarda, amnestik HKB gelişmesinde risk azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kognitif Aktivite Skalasında 1 puan artışı, aHKB riskini %5 oranında azaltmıştır. Sonuçlar doza bağlı etki göstermiştir: Kognitif Aktivite Skoru yüksek olanlar (en yüksek üçüncü), skoru düşük (en düşük üçüncü) olanlara göre, aHKB gelişmesinde %54 daha az risk gelişmesi göstermişlerdir (20).

Populasyon temelli, logitudinal bir çalışma olan "Chongqing Aging Study" de (2006) Çin'de şehirde yaşayan 55 yaşından büyük 5437 kişide, altı kognitif aktivite, dört fiziksel aktivite, iki sosyal aktiviteye katılımın sıklığı ile TV seyretmenin sıklığı araştırılmış; karmaşık skorlu değerlendirmede kognitif skorda bir puan artışı %5 daha az kognitif bozukluk gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçlar en çok bordlu oyun (geleneksel Çin oyunu: mahjong) oynama ve okumada elde edilmiştir. Aksine fiziksel sosyal aktivite skoru kognitif bozukluk riski ile ilişkili bulunmamıştır. İlginç olarak TV seyretme kognitif bozukluk riskini %20 oranında artırmıştır (21).

Yukarıda özetlenen çalışmalarda, boş zamanları değerlendirme mental aktivitelerine katılımın AH ve demans riskini

azalttığını veya başlangıcını geciktirebildiğini ileri sürmektedir. Kognitif aktivite potansiyel olarak düzenlenebilir olduğundan, onun AH riski ile ilişkisinin temellerini anlamak önemli bir halk sağlığı konusudur (15). Peki, Alzheimer hastalığının moleküler determinizmi, ileri yaşta kart oyunları oynama ile nasıl bağdaştırılacaktır? Coyle, bu durumu AH hakkında bugünkü geçerli bilgilerdeki sınırlılıklarımıza bağlamaktadır: AH için ileri sürülen moleküler mekanizma, hastalığın otozomal dominant formları ile bağıntılı gen mutasyonlarıyla ilişkili bulgulara dayandırılmıştır ve bu tip AH nadirdir. İkincisi, geç başlangıçlı AH'deki çalışmalar, ApoE ve çevresel faktörler gibi riskler ile genler arasında kompleks ilişkiler olduğunu göstermiştir (22).

Kognitif yıkım ile ilişkili kognitif aktivitelerin nörobiyolojik mekanizmaları tam bilinmemektedir (15). Fiziksel aktivitelere, öğrenme ve sosyal ilişkilere fazla fırsat tanıyan zengin bir çevre, yalnız beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yapmayıp ayrıca erişkin ve yaşlı hayvanlarda nörogenesis oranını etkilemektedir. Ayrıca, son zamanlardaki bulgular sadece "rodent" ve "primate" larda değil, yetişkin insanlarda da bazı beyin alanlarının yeni nöron yapma kapasitesi olduğunu göstermiştir. Hernekadar yaşam deneyimleri AH patolojik değişikliklerini engellemese de, beyin çalışmasının artması, bölgesel serebral kan akımının artması ve glukoz ve oksijen metabolizmasının çoğalması ile birlikte artmış kronik nöronal aktivasyon, hastalığın gelişmesini engelleyebilir. Sosyal, entellektüel ve fiziksel aktivitelere bağlanma, neokortikal asosiasyon korteksinde sinaptik dansite artışı ile, kazanılmış sitimulasyon bazında, ilgili fizyolojik prosesi çoğaltabilir (10). Mental aktiviteler, kişinin kognitif rezervini artırarak demansı engelliyebilir. Örneğin, mental eksersiz beyin hücreleri arasındaki bağlantıları çoğaltabilir veya hücreler arasında yeni ağlar oluşumunu sağlayabilir. Bu aktiviteleri yapan kişiler de yapmayan kişilerle aynı sıklıkta demansa uğrayabilir fakat, mental olarak aktif kişilerde semptomların ortaya çıkması için daha fazla beyin hücreyi kaybı gerekir (23). Kognitif olarak aktif kişiler, daha az aktif kişilere göre, sadece ileri yaşlara daha iyi kognitif hünerlerle başlamaz, ayrıca bu yetenekler daha az yıkımı sağlar. Kognitif aktivite veya onunla ilintili olanlar, AH patolojisinin fonksiyonel sonuçlarını modifiye edebilir (15). Sık mental aktivite kişilerde, yapısal ve fonksiyonel olarak reorganizasyon sağlayarak, aktivite ile ilgili nöral sistemin AH patolojisine karşı daha az zedelenmesini sağlayabilir (24).

Diğer yandan boş zamanları değerlendirme aktiviteleri ile demans arasındaki ilişki bütün potansiyel karıştırıcılardan (eğitim, meslek, entellektüel düzey vd. gibi) etkilenir. Boş zamanları değerlendirme aktivitelerine az katılım bir premorbid risk faktör olmaktan ziyade, demansın erken bir belirtisi olabilir. Hastalığın erken devresinde "borderline" demans muhte-



melen, katılımın azalmasına neden olabilir. Bu ihtimal tamamıyla dışlanamaz. Boş zamanları değerlendirme aktivitelerine katılımı engelliyebilen bazal kognitif performans, serebrovasküler hastalık, sağlık kısıtlamaları ve depresyon kontrol edildikten sonra da boş zamanları değerlendirme aktiviteleri ve AH riski arasındaki ilişki, anlamlı (significant) bulunmuştur. Mamafih, aktivitelerin azalmasının hastalığın erken bir belirtisi olabileceği ihtimalini tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir (25). Yaşlı kişilerde boş zamanları değerlendirme aktivitelerini artırmanın herhangi bir zararı yoktur ve aksine yardımcı olabilir. Bu nedenle yaşlı kişiler okumak, kağıt oyunları oynamak ve dans etmek gibi faaliyetlere yöreklendirilmelidir, çünkü bu aktiviteler yaşam kalitesini artırır ve olduklarından daha fazla şey ifade eder (23).

FİZİKSEL EGZERSİZLER

Fiziksel aktivitenin diyabet, koroner arter hastalığı, beyin damar hastalığı ve osteoporoz gibi bir çok kronik hastalığa faydası iyi bilinmektedir. Fiziksel aktivite serebral kan akımını düzenler, kan basıncını düşürür, lipid düzeylerini azaltır, trombosit agregasyonunu inhibe eder veya serebral metabolik gereksinimleri çoğaltır. Ayrıca eksersiz aerobik kapasiteyi ve serebral beslenmeyi iyileştirdiğine dair bulgular vardır (26). Son çalışmalar göstermiştir ki, popülasyonun büyük bir bölümü sağlıklı yaşamayı sürdürmek için gerekenden daha az fiziksel aktivitede bulunmaktadır. (27). Diğer taraftan yaşın artması ile sadece kognitif fonksiyonlar azalmaz, yaşla birlikte fiziksel aktivite davranışı da değişir. Genellikle fiziksel aktivitelere katılım azalır ve yaşlılıkla birlikte aktiviteler daha az yapılır hale gelir (28). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda, fiziksel egzersizlerin kognitif yıkım ve demans üzerine etkileri hakkında elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Bazı vaka kontrolü çalışmalarda eksersiz demans ve AH için koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiş, bazı zıt sonuçlar bir kaç çalışmada belirtilmiştir (26). Bir çalışmada fiziksel egzersiz kognitif yıkım ve demans riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş (26), diğer bir çalışmada ilişki saptanmamıştır (29). Bir çalışmada Japon-Amerika'lılarda yürüyüşün demans ve AH riskini azalttığı (30), "Cardiovascular Health Study"de de çok değişik fiziksel aktivitelerin demans riski azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

"Honolulu-Asia Aging" çalışmasında (2004), yaşa göre yapılan düzenlemeden sonra, günde 0.40 Km. den daha az yürüyen Japon-Amerikalıların, günde 3.21 Km. yürüyenlere göre, demans risklerinin 1.8 arttığı bulunmuş (30), diğer yandan Yamada ve ark.nın çalışmasında (2003) fiziksel aktivite ile kognitif fonksiyon arasında ilişki bulunmamıştır (32). Laurin ve ark.nın yaptığı geniş skalalı, prospektif kohort çalışmada düzenli fiziksel aktivitenin, Kanada'lı yaşlı kişilerde, özellikle

AH olmak üzere demans ve kognitif bozukluk üstüne anlamlı (significant) koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, özellikle kadınlarda gözlenmiş ve aktivite artışı ile risk azalması, doza bağlı anlamlı ilişki göstermiştir (26).

"FINE" çalışması, 1984 de başlatılan "Seven Countries Study"den elde edilen bilgilerle yapılmıştır. 1984 yılında başlatılan "Seven Countries Study"de 1900 ile 1920 yılları arasında doğmuş 2285 erkeğin 1990,1995 ve 2000' de takip muayeneleri yapılmıştır. Bu kişilerden 1990 da 1149 kişi ve 2000'de de 384 kişi hayatta kalmış ve bunlardan fiziksel olarak sağlıklı, MMSE skoru 18'in üzerinde olan 295 kişiden elde edilen bilgiler FINE çalışmasında (2004) değerlendirilmiştir. Bulgular yaşlılık çağında, şiddeti orta-az derecede yapılan fiziksel aktivitelerin, en az derecede yapılan göre, kognitif yıkımın daha az olmasını sağladığını göstermiştir. Sürenin kognitif yıkım oranı ile ilişkisi olmadığı fakat 10 yıllık sürede fiziksel aktivitelerin süre ve şiddeti aynı kalırsa veya artırılırsa, kognitif yıkımın daha az olduğu gözlenmiştir. Yazarlar, fiziksel aktiviteyi en az şiddette yapan erkeklerde, en fazla kognitif yıkım bulduklarını, orta-az şiddette aktivitenin (voleybol oynama, saatte 3 mil yürüyüş gibi) sınırda anlamlı az kognitif yıkım gösterdiğini belirtmiş ve hafif-orta şiddetteki aktivitelerin faydalı pozitif etkisinin, bu tip aktiviteleri yapmak için şiddetli efordan ziyade, hafif efor yapmak gerektirdiğinden, toplumu bu tip aktivitelere yöneltmenin kolay olacağını kaydetmişlerdir (28).

Orta yaşlarda zevk için yapılan fiziksel aktivitenin geç yaşlarda demans ve AH gelişme riskini azaltıp azaltmadığını araştırıldığı çalışmada (2006) haftada en az 2 kez bu tip fiziksel aktiviteye katılan kişilerde, sedanter yaşayanlara göre demans riskinin %50 daha az olduğu saptanmıştır. AH ile ilişki, diğer demanslara göre bir dereceye kadar daha kuvvetli bulunmuş; potansiyel karıştırıcılar düzeltildikten sonra, sedanter gruba göre aktif grupta AH riski %60 daha az saptanmıştır. APOE ε4 aleli taşıyanlarda fizik aktivite, AH ve demansa karşı daha fazla etki gösterdiği için, bu alelin fiziksel aktivite ile demans veya AH arasındaki ilişkiyi değiştirebildiği gözlenmiştir. Çalışmada AH'lıların orta yaşlarda daha az aktif oldukları bulgusu doğrulanmış, bazal kognitif fonksiyonlar kontrol edildikten sonra bile, fiziksel aktivitenin daha iyi kognitif fonksiyonla bağlantılı olduğu veya kognitif veya hafıza yıkımına karşı koruyucu etkisinin bulunduğu gözlemi desteklenmiştir (27)

AH, diğer tip demanslar ve kognitif bozukluk insidensi ile risk faktörlerini belirlemek üzere düzenlenmiş, popülasyon-temelli, uzunlamasına "The Adult Changes in Thought (ACT)" çalışmasından (2006) 65 yaşından büyük, rastgele 2581 kişiye ilk tarama testi olarak "Cognitive Ability Screening Instrument (CASI)" testi yapılmış ve skoru 86 dan yüksek olanlar (CASI skoru 0-100 arasındadır ve 86 skoru,



MMSE'de 25-26 skora eşdeğerdir) kognitif olarak sağlam kişi olarak çalışmaya alınmıştır. Skoru 86 dan düşük olanlara tekrar ayrıntılı muayene ve testler uygulanmış, demansı saptanmayanlar da çalışmaya eklenmiş ve sonuçta 1740 kişinin sonuçları analiz edilmiştir. Başlangıçta yürüme, gezme, bisiklete binme, aerobiks veya jimnastik yapma, yüzme, su aerobiksi yapma, ağır kaldırma- germe veya diğer egzersizlere, geçmiş yılda en az 15 dakika süreyle, haftada kaç gün katıldığı soruşturulmuş, haftada en az 3 kez egzersiz yapan kişiler en düşük "quartile"nin üstünde olarak, "düzenli egzersiz yapanlar" sınıfına konmuştur. Bazı fiziksel kondisyon, kognitif fonksiyonlar (dikkat, konsantrasyon, oryantasyon, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek, lisan yeteneği, vizüel yapı, yargılama, soyutlama gibi), depresyon, sağlık durumu (diyabet, hipertansiyon, inme, kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü, angina pectoris, TIA, koroner damar ameliyatı gibi) ve yaşam stili özellikleri (sigara-alkol içme, vitamin alma, eğitim, meslek, APOE genotipi, AH genetik risk faktörleri gibi) durumlar egzersiz ile demans riski arasındaki ilişkiyi etkileyebildiğinden ayrıntılı olarak soruşturulmuş, sonuçta Mayıs 1994 ile Ekim 2003 arasında ortalama 6.4 yıl izlenen 1740 katılımcıdan 158 kişide demans gelişmiş (107 AH, 33 VaD, 18 diğer tipde demans), 1185 kişi de demans gözlenmemiş, 12'si ayrılmış, 276'sı ölmüştür. Çalışmada, haftada 3'ten az egzersiz yapanlara göre, haftada 3 veya daha fazla egzersiz yapan kişilerde demans sıklığının azaldığı bulunmuştur. Bu kişilerde demans riski %32 oranında azalmıştır. Yazarlar, düzenli yapılan egzersizin demans veya AH başlangıcını geciktirebildiğini, sağlıklı yaşlı kişilerde yapılan deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi fiziksel egzersizlerin yürütücü fonksiyonlar, hafıza veya görsel-mekansal fonksiyonları iyileştirdiğini belirtmişler ve sonuçların daha önce yapılan çalışmalarda orta derecedeki fiziksel aktivitenin demans veya AH'nın başlangıcını geciktirdiği bulgusuyla uyumlu olduğunu kaydetmişlerdir. (32).

Fiziksel aktivitenin demansa karşı koruyucu etkisini açıklayacak bir kaç yol vardır. Etki, demans ve AH gelişmesinde de ilişkili olan çeşitli vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabet, şişmanlık) üzerine olabilir. Fiziksel aktivite genel ve vasküler sağlık için önemlidir. Bununla beraber subklinik ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon gibi diğer vasküler mekanizmalar önemli mediatörler olabilir. Ayrıca zevk için yapılan fiziksel aktivite ile demans ve AH arasında bazı nörobiyolojik mekanizmalar olabilir. Son çalışmalar, fiziksel aktivitenin bazı gen transkriptleri ile kognitif fonksiyonların sağlam kalmasıyla ilgili nörotrofik faktörleri etkilediğini ve ekzersizin beyin plastisitesini artırdığını göstermiştir. Transjenik fare modelinde gösterildiği gibi fiziksel aktivite beyindeki amiloid yangını hafifletebilir. Fiziksel aktivitenin kognitif rezervi artırdığı ileri sürülmüştür. Ayrıca zevk için yapılan fiziksel

aktivitelere katılmak, demans riski ile bağlantılı diğer yaşam tarzı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olabilir(27).

SOSYAL İLİŞKİLER

Hem kesitsel hem de retrospektif çalışmalardan elde edilen bulgular, zengin sosyal ağ ve boş zamanları değerlendirme aktivitelerinin demans başlamasını önleyebildiğini göstermiştir. Mamafih, "sosyal aktivitelere katılımın azalması, demansın erken devresindeki demansa bağlı bir semptom mudur?" sorusunun cevabı bilinmemektedir (22).

Hiçbir arkadaşı veya akrabası olmayan ve yalnız yaşayan kişilerde demans riski artar. Yakın sosyal temas yokluğu, arkadaş ve akrabalarla sık ve doyurucu temas varlığına göre, bir risk faktörüdür. Sosyal ağ kaynakları ender de olsa, eğer doyurucu ise, riski çoğaltmaz. Az veya sınırlı sosyal ilişki ise demans riskini %60 artırır. Demansa yol açan patolojik değişikliklerin klinik tablo ortaya çıkmadan yıllarca önce başladığı bilinmektedir. Sınırlı sosyal ağ patolojik değişiklikler halihazırda mevcutken, hızlandırıcı bir faktör olarak, kognitif semptomların ortaya çıkmasını ve bunun günlük hayattaki etkilerini kolaylaştırabilir. Aksine geniş sosyal ağ, emosyonel ve entelektüel uyarılar sağlayarak demansın başlangıcını geciktirebilir. Ayrıca bu durumdaki yaşlı kişiler hafif kognitif bozukluğun semptomlarını kolayca kompanse edebilir. Olası biyolojik mekanizmalar da ileri sürülmüştür. Hem dejeneratif hem de vasküler demansta inflamatuvar komponentler mevcuttur; kıt sosyal ağ immun sistemi etkileyebilir. Böylece sosyal destek ile immun sistem depresyonu arasındaki bağlantı, demanslı beyinde inflamasyonu artırabilir. Gerçi bu hipotez çok spekülatif olup, bu günkü bilgilerle desteklenmemiştir. Demans varlığı mortalite riskini üç kat artırır. Bir çok çalışmada, kötü sosyal ağ içinde olan yaşlı kişilerde ölüm oranının arttığı bildirilmiştir. Bu kısmen demans gelişimine bağlanabilir (34).

1986 da Henderson ve ark. (35), demanslı hastaların sürekli olarak daha çok sosyal ilişkiden hoşlandıklarını söylediklerini bildirmiştir. Olgu-kontrollü çalışmada Kondo and Yamashita (36), çok sosyal aktivite içinde olan kişilerde AH riskinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Prospektif bir çalışmada Fabrigoule ve ark. (11), bol miktarda sosyal, zevk ve iş için aktivitelere katılan kişilerde demans insidensini düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Bu nedenle sosyal aktivite içinde olmanın mental uyarıcı etkisi nedeniyle demans başlangıcını geciktirebileceği ileri sürülmüştür. Bu görüş beyin rezerv hipotezi ile uyumludur.

"Chicago Health and Aging Project" epidemiyolojik çalışmasındaki bulgulardan, sosyal kaynaklar ile kognitif yıkım arasındaki ilişki, Afrikalı-Amerikalı ve beyaz 65 yaşından büyük 3800 katılımcıda, 3 yıllık aralarla ortalama 5,3 yıl boyunca gerçekleştirilen görüşmelerle yapılmıştır. Her görüşmede dört



kognitif test uygulanmış, sosyal kaynaklar olarak sosyal ağlar (ağ hacmi gibi kişisel ilişkilerin yapısal ve niteliksel özelliklerinin temeli) ve sosyal bağlantılar (sosyal olarak anlamlı veya verimli aktivitelere katılım) değerlendirilmiştir. Çok sayıda sosyal ağ ve sosyal bağlantının kognitif fonksiyonları olumlu derecede etkilediği çalışmanın başlangıcında saptanmıştır. Ayrıca her iki kaynağın kognitif yıkımın oranının azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek sayıda ağın (90. percentile), düşük seviyedeki (10. percentile) ile karşılaştırıldığında yıkımı %39 oranında ve yüksek sosyal bağlantının yıkımı %91 oranında azalttığı saptanmıştır. Yazarlar sosyal ağ ve sosyal bağlantı olarak tanımlanan büyük sayıda sosyal kaynakların, ilerde kognitif yıkımın azalması ile ilişkili olduğunu ve ileri yaşlarda kognitif yıkımı geciktirmeye veya önlemeye yardım ettiğini kaydetmişlerdir (37).

Bu ilişkinin temeli bilinmemektedir. Bir ihtimal sosyal ilişkiler ve sosyal aktivitelere katılımın kişiyi, kognitif yıkıma karşı koruyucu olan düşünmeye iten etkisi olabilir. Diğer bir deyişle, sosyal ağ ve bağlantı, kişisel bağlamdan çok, sosyal bağlamda yer alan kognitif aktivitenin göstergesi olabilir. Gerçekten bazı çalışmalar yaşlı kişilerin kognitif performansının bazı sosyal ayarlamalarla artırıldığını ileri sürmüştür. Ayrıca sosyal kaynaklar beyin rezervine veya başka belirlenmemiş yollara katkıda bulunabilir. Mesela plastisiteyi artırabilir ve yaşlı kişileri azalmış kapasiteli durumlarda daha iyi kognitif fonksiyon göstermeye yönlendirebilir. Diğer bir ihtimal de sosyal kaynakların azalması kognitif yıkımın erken bir belirtisi olabilir. Mamafih sosyal kaynaklar, kognitif düzeyin bazal değeri kontrol edildikten sonra da kognitif yıkımın oranı ile ilişkili bulunmuştur (37).

ALKOL

Alkol tüketimi dolaylı ve dolaysız olarak kognitif fonksiyonları etkiler (araba sürüşünü bozma, serebral kanama riskini çoğaltma gibi). MRI çalışmalarında orta derecede alkol tüketiminin büyük miktarda beyin atrofi yaptığı fakat, daha az beyaz cevher hastalığına neden olduğu gösterilmiştir (38).

Hafif-orta miktarda içki içmenin yaşlılarda koroner arter hastalığı, iskemik inme (stroke) ve total olarak mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir. Vasküler hastalık ile kognitif bozukluk ve demans arasında ilişki olduğu belirtilirken, hafif-orta miktar alkol alımının demans ve AH riskini azaltabileceği düşünülebilir. Aksine, yüksek miktarda alkol almanın nörotoksik etkisi olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (39). Alkol tüketimi ile mental sağlık arasındaki ilişkiyi araştıran onyedinci çalışma (1980-1999)'dan 11'nde orta derecede alkol içenlerin hiç içmeyenlere göre daha avantajlı olduğu bulunmuştur. Fakat orta derecede alkol içmenin mi mental sağlığı düzelttiği yoksa mental olarak sağlıklı kişilerin mi orta miktarda alkol tükettiği tartışmalı kalmıştır (40).

1980-1990'lı yıllarda yapılan bazı yayınlarda düşük miktarda alkol tüketiminin bazı kognitif fonksiyonları artırdığını kaydedildiği belirtilmiştir. Diğer taraftan Finnigan and Hammersley (1992), alımından hemen sonra alkolün kognitif fonksiyonlar ve performansa negatif etkisi olduğunu bulmuşlardır. Pihl ve ark, (1998)'in ayrıntılı analizinde, alkolün kompleks motor yetenekler, karar verme, verbal öğrenme ve hatırlama, az miktarda olarak basit öğrenme ve verbal yetenek gibi bir çok mental fonksiyon üzerinde bozucu etkisi olduğu, diğer yandan verbal ve vizüel hatırlamayı artırdığı belirtilmiştir. Fakat bunlar alkolün akut etkisi olarak değerlendirilmiştir, alkolün uzun süreli etkisi araştırıldığında Parsons and Nixon (1998), günde 5-6 kadeh içki eşliğinde alkol tüketiminin kognitif etkinlikde kesin olarak düşmeye neden olduğunu kaydetmişlerdir. Bunların aksine, yüksek miktarda alkol tüketimi ve kronik alkolizmin negatif nöropsikolojik sonuçlara yol açmasına rağmen, düzenli orta miktarda içki içmenin daha iyi kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Hendrie ve ark, (1996) 2040 Amerikalı zencide (her iki cinste) az derecede (haftada 4 kadehten az) içmenin, hem hiç içmeyenler, hem de çok içki içenlere göre, daha iyi kognisyonla ilişkili olduğunu kaydetmiştir. Orgogozo et al. (1997), Bordeaux, Fransa'da yapılan çalışmada hem erkekler hem kadınlarda alkol alımı ile demans ve AH riski arasında eğrisel bir ilişki bulunmuştur. Demans riskinin anlamlı azalması, hiç içmeyenlere göre, hafif (günde 2 kadeh ile haftada 2 kadeh) derecede içenlerle orta derecede (günde 3-4 kadeh) içenlerde saptanmış, en az risk oranı orta derecede içenlerde gözlenmiştir. Bu sonuçlar National Academy of Sciences-National Research Council (1995) tarafından 63-73 yaşlarındaki tek yumurta ikizlerinde yapılan prospektif çalışmada desteklenmiştir. Şehirde yaşayan ve hafif miktarda içki içen yaşlı Amerikalılarda yapılan prospektif çalışmada (Established Populations for Epidemiological Studies of the Elderly program of the National Institute on Aging, 1993), başlangıçta 3 kognitif testte yeterli puan alan kişilere aynı testler 3 yıl sonra tekrarlanmış; sigara, yaş, cins, eğitim, mali kazanç ve sağlık durumu kontrol edildikten sonra, çok hafif derecede (günde 0.5 Oz'den az veya haftada bir) içenler, hiç içmeyenlere göre daha iyi puan almışlardır. The Framingham Heart Study (1999) çalışmasında 733 erkek ve 1053 kadının bulguları içki içmenin, kognitif fonksiyona etkisinin cinsiyet farkı yönünden olup olmadığı analiz edilmiştir. Kadınlar açısından kognitif ölçümlerde, çok hafif derecede (günde 0.5 kadeh) içmek ile hiç içmeyenler arasında fark saptanmamış, orta derecede (0.5-2 kadeh günde) içki içenlerin hiç içmeyenlere göre bütün kognitif testlerinde üstünlük bulunmuş, erkekler açısından ise, çok hafif veya hafif derecede içenlerle hiç içmeyenler arasında fark saptanmamıştır. "National Academy of Sciences-National Research



Council" (the NHLBI twin study, 1999)'e katılan 589 erkek sigara ve içkinin kognitif fonksiyonlara etkisi yönünden araştırılmış, sadece hafif içki içenlerde (günde 1 kadehe kadar) kötü kognitif fonksiyon oranı, hiç içmeyenlere göre, düşük bulunmuştur. Böylece çeşitli populasyonlarda ve değişik ölçeklerle yapılan değerlendirmede orta derecede içki içenlerin kognitif fonksiyonlarının uzun evrimde, hiç içmeyenlere göre, daha üstün olduğu belirtilmiştir (49).

İtalya'da yapılan çalışmada (2001) araştırmacılar, 65 yaşından büyük 15807 hastanın bulgularını analiz ederek, yaş, cinsiyet, eğitim, hastalık varlığı ve içilen ilaçlar gibi karıştırıcıları berteraf ettikten sonra, kognitif yıkım oranını düzenli alkol içenlerde %19, hiç içmeyenlerde %29 olarak bulmuşlar ve günlük alkol tüketim kantitesini önemli faktör olarak saptamışlardır. Çalışmada yaşlı kişiler arasında, orta miktarda alkol alımının kognitif yıkımı önlediğini, buna karşılık erkeklerde günde bir şişe şarap ve kadınlarda yarım şişe şaraptan fazla içmenin kognitif bozulma riskini artırdığını belirtmişler ve yaşlılarda içilen ilaçlarla alkolün etkileşebileceğini ve bu yüzden yaşlılara koruyucu tedavi için alkolün önerilmemesi gerektiğini kaydetmişlerdir (41).

75 yaş ve üstü 402 demansı olmayan yaşlı kişide alkol tüketimi ile demans sıklığının araştırıldığı çalışmada (2002) katılımcılar 6 yıl süreyle izlenmiş ve hafif ve orta derecede içki içmenin demans ve AH insidensinin azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yazarlar bu ilişkinin, makul miktarda alkol tüketiminin AH ve demans gelişiminde potansiyel olarak koruyucu etkisi olabileceği yorumunu yapmışlardır (42).

Vaka-kontrollü "Cardiovascular Health Study" nin bulgularının alkol tüketimi ile demans gelişmesi açısından değerlendirildiği çalışmada (2003) 3660 katılımcıya MRG, 3608'ine de 100 puanlık Modifiye "Mini-Mental State Examination" testi yapılmış, haftada 1 ile 6 kadeh içenlerde demans gelişimi, hiç içmeyenlere göre %54 daha az saptanmış, yazarlar hafif alkol alımının (haftada 1 ile 6 kadeh) demansa karşı koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir (38).

"Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project" çalışmasından alınan ve Kuzey Manhattan, New York'ta oturan, 65 yaşından büyük 980 sağlıklı kişi, sağlık ve fonksiyonel kapasite ve tıbbi öykü yönünden değerlendirilmiş, fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmış, ve nöropsikolojik testler uygulanmıştır (2004). 1991 ve 1996 yıllarında alkol alımı hakkında bilgi alınmış, daha sonra da yıllık takipleri yapılmıştır. 4 yıllık takip sonunda 260 kişide demans (199 AH, 61 VaD) saptanmış yaş, cinsiyet, APOE ε4 durumu, eğitim ve diğer alkol cinsleri ile ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra, sadece günde üç kadeh şarap içme ile AH insidensinin düşüklüğü arasında ilişki bulunmuştur. Bira, diğer içkiler ve total alkol miktarı ile düşük AH riski arasında ilişki bulunmamıştır. Katmanlaştırılmış

analizde alkol tüketimi ile düşük AH riski arasındaki ilişki APOE ε4 aleli taşımayanlara sınırlı kalmıştır. Sonuçta APOE ε4 aleli taşımayan kişilerde hafif ve orta miktarda alkol içme ile demans ve AH riskinin az oluşu arasında ilişki bulunmuş, aynı miktarda bira ve diğer içkileri içme ile içilen alkolün toplam miktarı ile demans riskinin azalması arasında ilişki saptanmamıştır (43).

"Brigham and Women's Hospital" ve "Harvard School of Public Health" den araştırmacılar "Nurses' Health Study"nin bulgularını incelemişler (2005) ve 70-81 yaşlarındaki 12 480 kadının verilerini gözden geçirerek günde 15 gramdan az (orta derecede) alkol (şarap, bira, ve diğer içkiler) içen kadınların genel kognisyon, verbal hafıza ve akıcılık testlerinden elde ettiği ortalama skorları, hiç içmeyen kadınlara göre daha iyi bulmuşlar, hiç içki içmeyenlerle günde bir kadehten çok içenler arasında kognitif fonksiyon açısından fark olmadığını saptamışlardır. Ayrıca içki çeşitleri açısından da bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar hiç içmeyen kadınlarla karşılaştırıldıklarında, günde bir kadeh içki içen yaşlı kadınlarda, daha az kognitif yıkım olduğunu ve özellikle bu tarz orta miktarda alkol tüketiminin kognitif bozulma riskini %20 oranında azalttığını belirtmişlerdir (44).

1996-2002 yılları arasında yapılan "Women's Health Initiative Memory Study" bulgularından alkol alımı ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin prospektif ve kesitsel olarak değerlendirildiği çalışmada (2005), ABD'de 39 akademik merkezde, yaşları 65-79 arasında olan 4461 kadın, ortalama 4.2 yıl izlenerek, hafif kognitif bozukluk ve muhtemel demans araştırmak amacıyla Modifiye MMSE'leri ile değerlendirilmiştir. Kişinin kendisinden alınan bilgide belirtilen orta derecede alkol tüketimi (günde ≥1 kadeh) ile araştırmanın başında yapılan testlerdeki global kognisyonun puanının daha iyi olması arasında ilişki bulunmuştur. Ortalama 4.2 yıllık takipte, başlangıçta az miktarda içki içtiğini bildiren kadınlarda, global kognisyonda klinik olarak anlamlı derecede yıkım saptanmıştır. Demografik, sosyal ve klinik faktörler düzenlendikten sonra da bu fark devam etmiştir. Buna karşılık orta miktarda alkol alımının muhtemel demans ve/veya hafif kognitif bozukluk riskini %50 oranında azalttığı bulunmuş ve farkın, takip başlangıcından 2-3 yıl sonra görülmeye başlandığı kaydedilmiştir (45). Diğer yandan "The Copenhagen City Heart Study" de, haftada bir alkol alımı ve alkol tüketimi sıklığı ile demans riski arasında ilişki saptanmamış, sadece orta derecede şarap içme ile demans riski arasında zıt ilişki bulunmuştur. Yazarlar bulguların insanları şarap içme miktarını artırmaya veya başlamaya yöneltmemesi gerektiğini, şarabın içinde demans görülmesini azaltan bazı maddeler varlığına işaret edebileceğini belirtmişlerdir (46).



Son zamanlarda yapılan ve alkol tüketiminin hafif kognitif bozukluk (HKB) insidensine ve demansa progresyonuna etkisinin araştırıldığı "Italian Longitudinal Study on Aging" çalışmasında (2007), alkol tüketimlerine ait bilgi bir yıl önceye kadar alınan, 65-84 yaşında 121 HKB hastası değerlendirilmiş ve orta derecede (günde ortalama 15 g. alkol) içen HKB'lu hastalarda, hiç içmeyenlere göre, demansa progresyon oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca, günde bir kadehten az (ortalama 15 g. alkol) şarap içenlerde, içmeyenlere göre, demansa progresyon oranı anlamlı derecede (significant) düşük saptanmıştır. Diğer yandan HKB'lularda hiç içmeyenlere göre, yüksek miktarda alkol tüketimi ile demansa dönüşme oranı arasında ilişki bulunmamıştır. Yazarlar ayrıca, kognitif olarak intakt bireylerde, herhangi bir miktarda alkol içme ile HKB insidensi arasında bir ilişki saptayamadıklarını belirtmişlerdir (47).

Alkol ile demans arasındaki zıt ilişkiden bir kaç mekanizma sorumlu olabilir. Alkol, trombosit agregasyonunu inhibe etme (25) veya serum lipid profilini değiştirme (26) gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltarak etkili olabilir. İkincisi, alkolün hipokampustan direkt olarak, öğrenme ve hafıza ile ilgili asetilkolin salınımı uyararak etkisi olabilir (39). Orta miktarda alkol alımı iskemik inme, beyaz cevher hastalığı ve serebral infarktlar ile zıt ilişkilidir, bu da vasküler demans oranının azalmasını açıklayabilir. Alkolün vasküler demansa etkisi AH'ndan daha kuvvetlidir. Bu nedenle orta derecede alkol içme ile kognitif fonksiyonlar arasındaki pozitif ilişki vasküler faktörler yoluyla düzenlenebilir. Orta miktardaki alkol prostosiklin yoğunluğunu çoğaltabilir, tromboksan A2 jenerasyonunu azaltabilir ve trombosit fonksiyonunu inhibe edebilir. Ayrıca alkol, endogenöz doku-tipi plasmojen aktivatörünü, intravasküler fibrinolitik düzenleyici serin proteazı ve serum fibrinojen düzeyini azaltan fibrinolitik aktiviteyi artırabilir. Ayrıca alkol HDL-kolesterol, alt fraksiyonları HDL2 ve HDL3 ve ilişkili APO A-I ve A-II düzeyinin artışı ile ilişkilidir (45).

Özetle alkol kullanımı ile demans ve AH arasındaki ilişkinin makul bir açıklaması, alkolün vasküler hastalık üzerine olan etkisi (48) veya anti-inflamatuvar etkisi (49) olabilir. Alternatif açıklamalar, düşük miktarda alkolün hipokampus'tan asetilkolin salınımına uyarıcı etkisi veya diğer non-vasküler mekanizmaların rolüdür. (48).

DİĞER FAKTÖRLER

Orta yaşlardaki obesitenin, diğer faktörlerden bağımsız olarak, ileride yaşlarda AH ve demans için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Orta yaşlarda obesitenin önlenmesi AH ve demans gelişimi için koruyucu bir faktör olacaktır (50). Kanada folat seviyesinin düşük, homosistein konsantrasyonunun yüksek oluşu kognitif fonksiyonunun kötü olması ile ilişkilidir.

3 yıllık bir folik asit tedavisinin (günlük 800 µg), total homosistein yoğunluğu yüksek olan yaşlılarda, yaşlılıkla azalan informasyon proses hızı ve hafızada düzelme yaptığı saptanmıştır (51). Yaşlı erkeklerde yüksek testesteron seviyesi, kognitif performansın iyi olması ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan estradiol düzeyi ile ilişki saptanmamıştır. Halen yaşlı erkeklerde kognitif yıkımı engellemek için testesteron tedavisi yapıp yapılmamasını belirleyecek çalışmalara gereksinim vardır (52). Diğer bir çalışmada (2005) testesteron tedavisinin, testesteronun estradiole aromatize olduğu tedavi grubunda verbal hafızayı iyileştirdiği, spasyal hafızada iyileşmenin ise estradiol seviyesi artmayan grupta gözlemlendiği bildirilmiştir (53). Doymuş (sature) ve transansature yağların fazla miktarda alınımının AH riskini artırdığı, buna karşılık omega-6-poliansature ve monoansature yağ alınımının riski azalttığı, bitkisel yağ ile poliansature/sature yağ oranı yüksek olan yağ tüketiminin koruyucu olduğu, buna mukabil total yağ, hayvansal yağ ve diyet kolesterolü ile AH arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (54). Haftada en az bir öğün veya daha fazla balık yiyen kişilerde, daha az balık yiyenlere kişilere göre, AH riski %60 oranında daha az bulunmuştur. Yazarlar, n-3-polisature yağ asitleri ile balığın AH riskinin azalması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (55). Hindistan'da yaşayan yaşlılarda AH insidensi, dünyada en düşük düzeyde olup bunun kesin nedeni bilinmemektedir. "Curry" içinde bulunan, kuvvetli bir antioksidan ve anti-inflamatuvar ajan olan "curcumin" den zengin bir diyetle beslenmenin bu düşük oranı açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Farelerde yapılan çalışmalarda "curcumin" in beyinde amiloid miktarını eksiltmesi yanında, beyin amiloide verdiği yanıtı da azalttığı saptanmış, "curcumin" in AH ile savaşta değerli bir faktör olabileceği belirtilmiştir (56). Toronto'da yapılan bir çalışmada (2004) ruhani-dinsel uğraşların yıllık MMSE skorunun düşmesini yavaşlattığı bulunmuş, yaşam kalitesi ile bir ilişki saptanmamıştır (57).

SONUÇ

Alzheimer hastalığı'nda koruyucu faktörler var mıdır sorusunun yanıtı tartışmalıdır. Bir zamanlar AH ve demansın koruyucu olduğu ileri sürülen C vitamini ve E vitamini ile östrojen replasman tedavisi halen AH ve demansın korunmasında önerilmemektedir. Statin ve NSAİİ'lerle yapılan çalışmalarda da elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Prospektif statin tedavisinden sonuç alınmazken, aspirin dışı NSAİİ'lerle hastalığın başlangıcından en az iki yıl önce başlanan tedavinin koruyucu etkisi olabileceği ileri sürülmektedir. COX 2 inhibitörleri ile yapılan prospektif çalışmalar etkisiz bulunup yan etkileri nedeniyle tedavi terkedilirken, NSAİİ'lerin gastro-intestinal yan etkileri, yaşlılarda kullanımını kısıtlamaktadır. Düşük eğitim çeşitli toplumlarda bir risk faktörü olarak saptanmış, özellikle yüksek eği-



timin beyinde kognitif bir rezerv yaratarak hastalığın bulgularının ortaya çıkışını senelerce engelliyebileceği ileri sürülmüştür. Orta yaşlarda yapılan mental ve fiziksel aktivite yoğunluğunun, ilerde demans gelişimini önleyebileceği veya geciktirebileceği belirtilirken, yaşlılıkta sürdürülen bu aktiviteler ile sosyal ilişkilerin hastalıktan koruyacağı gibi hastalık progresyonunu da yavaşlatacağı kaydedilmiştir. Son yıllarda hafif ve orta miktar alkol alımı ile AH ve demans riskinde azalma saptanan yayınlar çoğalmaktadır. Alkolün kalp-damar hastalıkları, "stroke" ve genel ölüm oranını azaltması yanında demans riskinin azalmasında da etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuçta çocukluk ve gençlikte iyi bir eğitim, meslek ve sosyal şartlar sağlanması, orta yaşlarda önlenebilir veya tedavi edilebilir kafa travması, depresyon ile kolesterol yüksekliği, hipertansiyon, diyabet ve hiperhomosisteinemi, obezite gibi vasküler risk faktörlerinin tespiti ve erken tedavisi, ileri yaşlarda mental, fiziksel aktiviteler ile, sosyal ilişkilerin sürdürülmesi AH ve demanstan korunmada etkili olabilecektir.

Alzheimer'i durduran, geri döndüren veya tam düzelten bir tedavi bulununcaya kadar hastalık, yaşlılığın korkulan bir problemi olarak kalacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Orrell M, Sahakian B. Education and dementia. Editorials". *BMJ* 1995;310:951-952.
2. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1909-1915.
3. Selekler K. Alzheimer hastalığı'nda koruyucu faktörler var mı? Bölüm:1. Antioksidanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, östrojen ve statin. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2007, Baskıda.
4. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, et al. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999;122:2309-2319.
5. Kathleen SH, Gao S, Unverzagt FW, et al.: Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*, 2000;54:95-99.
6. Qiu C, Backman L, Winblad B, et al. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kunsholmen project. *Arch Neurol* 2001;58:2034-2039.
7. Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 2003;60:831-836.
8. Roe CM, Xiong C, Miller JP, et al. Education and Alzheimer disease without dementia Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology* 2007;68:223-228.
9. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
10. Scarmeas N, Levy G, Tang M-X, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-2242.
11. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 485-90.
12. Friendland RP, Fritsch T, Smyth KA, et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *PNAS* 2001;98:3440-3445.
13. Wang H-X, Karp A, Winblad B, et al. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*, 2002; 155:1081-1087.
14. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer Disease. *JAMA* 2002;287: 742-48.
15. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, et al. Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2003;61:812-816.
16. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-2516.
17. Crowe M, Andel R, Pedersen NL et al. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:249-255.
18. Fritsch T, Smyth KA, Debanne SM, et al. Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:134-141.
19. Karp A, Paillard-Borg S, Wang H-X et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:65-73.
20. Verghese J, LeValley A, Derby C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* 2006;66:821-827
21. Wang JYJ, Zhou DHD, Li J, et al. Leisure activity and risk of cognitive impairment: The Chongqing aging study. *Neurology* 2006;66:911-913.
22. Coyle JT. Use it or lose it- do effortful mental activities protect against dementia? *NEJM*, 2003;348.2489-2490.
23. Gottlieb S. Mental activity may help prevent dementia. *BMJ* 2003;326:1418.
24. Wilson RS, Bennett DA. Cognitive activity and risk of Alzheimer's disease. *Curr Direct Psychol Sci* 2003; 12: 87-91.
25. Fabrigoule C. Do leisure activities protect against Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2002; 1:11.
26. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.



27. Rovio S, Kareholt I, Helkala E-L, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705-711.
28. van Gelder BM, Tijhuis MAR, Kalmijn S, et al. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men. The FINE study. *Neurology* 2004;63:2316-2321
29. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:621-623.
30. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-1453.
31. Podewils LJ, Gualkr E, Kuller LH, et al. Physical activity, APO-E genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-651.
32. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410-414.
33. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
34. Fratiglioni L, Wang H-X, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *The Lancet* 2000;355:1315-1319.
35. Henderson AS, Grayson DA, Scott R et al. Social support, dementia and depression among the elderly living in the Hobart community, *Psychol Med* 1986;16:379-390
36. Kondo K, Yamashita I. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan: association with inactive psychosocial behaviors. In: K Hasegawa and A Homma, Editors, *Psychogeriatrics: biochemical and social advances*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1990, pp. 49-53.
37. Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, et al. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 2004;63:2322-2326.
38. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405-1413.
39. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *The Lancet* 2002;359:281-286.
40. Peele S, Brodsky A. Exploring psychological benefits associated with moderate alcohol use: a necessary corrective to assessments of drinking outcomes? *Drug Alcohol Depend* 2000;60:221-27.
41. Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al. Dose-related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: results of a multicenter survey. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1743-1748.
42. Huang W, Qui C, Winblad B, et al. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol* 2002;55:959-964.
43. Luchsinger JA, Tang M-X, Siddiqui M, et al. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 52(4):540-546, 2004.
44. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, et al. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005;352:245-253.
45. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:228-238.
46. Truelsen T, Dorte D, Morten Grønbaek M, et al. Amount and type of alcohol and risk of dementia. The Copenhagen City Heart Study. *Neurology* 2002;59:1313-1319.
47. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology* 2007;68:1790-1799.
48. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ et al. Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr* 2004;80:992-997.
49. Pinder RM, Sandler M. Alcohol, wine and mental health: focus on dementia and stroke. *J Psychopharmacol* 2004 4:449-456.
50. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360-1362.
51. Durga J, van Boxtel MPJ, Evert G Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208-216.
52. Muller M, Aleman A, Grobbee DE, et al. Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men. Is there an optimal level? *Neurology* 2005;64:866-871.
53. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, et al. The role of aromatization in testosterone supplementation. Effects on cognition in older men. *Neurology* 2005;64:290-296.
54. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:194-200.
55. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-946.
56. Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 2005;280:5892-5901.
57. Kaufman Y. Rate of cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: the impact of quality of life, spirituality and religiosity. "American Neurological Association 129th Annual Meeting, October 5th, 2004" de sunulmuştur.