T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİ ÜNİTESİ

YAŞLILARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZM. DR. BURCU BALAM YAVUZ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUSTAFA CANKURTARAN

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı veren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Cankurtaran'a,

Bana bu çalışma ortamını sunan, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bize yol gösteren hocam Prof. Dr. Servet Arıoğul'a,

Tez çalışmasının her aşamasında çok değerli katkıları ve yardımları olan hocam Prof. Dr. İbrahim Haznedaroğlu'na,

Desteğini her zaman hissettiğim hocam Prof. Dr. Serhat Ünal'a,

Zevkli ve huzurlu bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan ve çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Meltem Halil ve Uzm. Dr. Zekeriya Ülger'e,

Tez çalışmasının yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Güliz Erdem'e,

Bölümde birlikte zevkle çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, intern doktor arkadaşlarıma ve tüm Geriatri Ünitesi çalışanlarına,

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan değerli eşim Uzm. Dr. Bünyamin Yavuz'a, değerli aileme ve kızım İpek Yavuz'a içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yavuz, B.B., Yaşlılarda demir eksikliğinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Tezi. Ankara, 2009. Demir eksikliği yaşlılarda sık görülmekte ve kolaylıkla tedavi edilebilmektedir. Oksijen taşınması ve depolanmasında önemli rolü olan demirin eksikliğinde gelişecek serebral hipoksinin kognitif fonksiyonların bozulmasında rol oynayabileceği iddia edilmektedir. Çocuklarda ve erişkinlerde tespit edilmiş olan bu ilişki yaşlılarda incelenmemiştir. Bu ilişkiyi incelemek amacıyla Geriatri Ünitesi'ne başvuran 2009 ardışık hasta incelendi ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 622 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirmesi, kognitif değerlendirmesi ve kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu analizleri yapıldı. Yaş ortalaması 72.5±6.5, 439'u (%70.6) kadın olan çalışma grubunda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan MMSE skoru demir düzeyi ($r=0.33$, $p<0.001$) ve transferrin saturasyonu ($r=0.32$, $p<0.001$) ile orta derecede ve anlamlı olarak korele bulundu. Demans olanlarda olmayanlara göre transferrin saturasyonunun anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p=0.040$). Demir eksikliği tanısı alan hastalarda MMSE skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0.001$) ve bu ilişkinin anemisi olmayan demir eksikliği hastalarında da mevcut olduğu ($p=0.004$) tespit edildi. Bu çalışmanın sonunda demir eksikliğinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi olduğu ve bu ilişkinin anemiden bağımsız olduğu ortaya kondu. Kognitif fonksiyonla demir eksikliğinin ilişkisinin tespit edilmesi kognitif disfonksiyona yol açabilecek bu parametrenin tespit edilip düzeltilebilmesi imkanı vermesi açısından önemlidir. Yaşlılarda demir eksikliği taramasının yapılıp uygun şekilde tedavi edilmesi kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, anemi, kognitif fonksiyon, demans, geriatri.

ABSTRACT

Yavuz, B.B., Influence of iron deficiency on cognitive functions in the elderly, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Geriatric Medicine. Ankara, 2009. Iron deficiency is frequent in the elderly and it is mostly easily treatable. It was hypothesized that deficiency of iron, which plays an important role in oxygen transport and storage, may lead to cerebral hypoxia and cognitive decline. This relationship which was studied in children and adults was not evaluated in the elderly. To test this relationship, 2009 consecutive patients admitted to Geriatric Medicine outpatient clinic were examined and 622 patients who fulfilled the inclusion criteria were enrolled in the study. Comprehensive geriatric assessment, cognitive assessment and laboratory analysis including blood count, iron, total iron binding capacity, ferritin, and transferrin saturation were performed. Mean age of the study group was 72.5±6.5 and 439 (70.6%) were women. MMSE scores were moderately and significantly correlated with iron levels ($r=0.33$, $p<0.001$) and transferrin saturation ($r=0.32$, $p<0.001$). Transferrin saturation was significantly lower in the patients with dementia ($p=0.040$). It was found that patients with iron deficiency had lower MMSE scores ($p<0.001$) and this relationship was also present in patients without anemia ($p=0.004$). The results of this study revealed a negative influence of iron deficiency on cognitive functions and this relationship was independent from anemia. As iron deficiency can be easily diagnosed and treated, detecting its effect on cognitive functions is of importance. Screening for iron deficiency and initiating appropriate treatment should be a routine part of comprehensive geriatric assessment.

Key words: Iron deficiency, anemia, cognitive function, dementia, geriatrics.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI		ii
ÖZET		iii
ABSTRACT		iv
İÇİNDEKİLER		v
KISALTMALAR DİZİNİ		vii
TABLOLAR DİZİNİ		viii
ŞEKİLLER DİZİNİ		ix
GİRİŞ ve AMAÇ		1
GENEL BİLGİLER		2
2.1.	Demir ve Demir Eksikliği	2
2.1.1.	Yaşlıda Anemi ve Demir Eksikliği	2
2.1.2.	Demir Homeostazı	4
2.1.3.	Demirin Santral Sinir Sistemindeki Rolü	7
2.1.4.	Demir Eksikliğinin Nedenleri ve Patogenezi	8
2.2.	Kognitif Fonksiyon ve Demans	10
2.2.1.	Yaşlılarda Kognitif Fonksiyon Değerlendirilmesi ve Derecelendirilmesi	10
2.2.2.	Demans ve Alzheimer Hastalığı	15
2.2.3.	Hafif Kognitif Bozukluk	20
BİREYLER ve YÖNTEM		21
3.1.	Bireylerin Seçimi ve Genel Özellikleri	21
3.2.	Hastaların Değerlendirilmesi ve Kognitif Değerlendirme	21
3.3.	Laboratuar Analizleri	23
3.4.	Çalışmanın Akışı	23
3.5.	İstatistiksel Analiz	24

BULGULAR		25
4.1.	Demografik ve Klinik Bulgular	25
4.2.	Kognitif Durum ile Demir Parametreleri ve Aneminin İlişkisine Dair Sonuçlar	26
4.3.	Demir Parametreleri ve Aneminin Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerindeki Sonuçlarla İlişkisine Dair Bulgular	31
5.	TARTIŞMA	32
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	38
7.	KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR DİZİNİ

CDR: Klinik Demans Derecelendirme Skalası

DMT1: Divalent metal transporter 1

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, dördüncü baskı

EGYA: Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri

GDS: Global Detoriasyon Skalası

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri

IRP: Demir düzenleyici proteinler (iron regulatory proteins)

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme

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

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo

2.1. Demir Eksikliğinin Nedenleri 9

2.2. Geri Döndürülebilir Kognitif Bozukluk Sebepleri 16

2.3. Alzheimer Hastalığı'nın Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Hastalıklar 17

4.1. Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri 25

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

4.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skorları ile Transferrin Saturasyonu Arasındaki İlişki 26

4.2. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skoru ve Demir Düzeyleri Arasındaki İlişki 27

4.3. Demans Olan ve Olmayan Gruplarda Transferrin Saturasyonunun Karşılaştırılması 28

4.4. Anemisi Olan ve Olmayanlarda MMSE Skorlarının Karşılaştırılması 29

4.5. Demir Eksikliği Olan ve Olmayan Gruplarda MMSE Skorunun Karşılaştırılması 30

GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi ve demir eksikliği yaşlılarda sık görülen ve kolaylıkla tedavi edilebilen önemli sağlık problemleridir. Tek başına veya folat ve/veya vitamin B12 eksikliği ile birlikte görülen demir eksikliği anemisi yaşlılardaki tüm anemilerin yaklaşık %20'sini teşkil etmektedir (1). Ayrıca demir eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen besin maddesi eksikliğidir (2).

Oksijen taşınması ve depolanmasında önemli rolü olan demirin eksikliğinde gelişecek serebral hipoksinin kognitif fonksiyonların bozulmasında rol oynayabileceği iddia edilmektedir (3, 4). Çocuklarda ve erişkinlerde incelenmiş olan bu olası ilişki yaşlılarda incelenmemiştir. Demir eksikliği ve aneminin kognitif bozukluk, entelektüel performansta azalma ve davranış bozukluklarına yol açtığı çocuklarda, kanser hastalarında, gebelerde ve bazı genç erişkinlerde gösterilmiştir (3-6). Bunun yanında demir eksikliği ve kognitif fonksiyonlar arasındaki etkileşim yaşlılarda net bir şekilde ortaya konamamıştır. Bazı çalışmalarda anemi ve demans arasında ilişki bulunmuş olsa da bu çalışmalarda aneminin daha çok vitamin B12 eksikliğine bağlı geliştiği görülmüştür (7); ve vitamin B12 eksikliğinin kognitif bozukluğa yol açtığı net olarak bilinmektedir. Saf demir eksikliğinin ve saf demir eksikliği anemisinin yaşlılardaki kognitif fonksiyonları ne şekilde etkilediği henüz çalışılmamış bir konudur.

Bu çalışmada demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin 65 yaş ve üzerindeki yaşlılarda kognitif fonksiyonlar üzerinde nasıl bir etkisinin olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın diğer bir amacı da demir eksikliği ve kognitif fonksiyon arasında ilişki bulunması durumunda, bu olası etkinin anemiden bağımsız olup olmadığının incelenmesidir. Bu etkileşimin saptanmasında demir eksikliğinin hem kognitif fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) skorlarıyla hem de demans-hafif kognitif bozukluk-normal kognitif fonksiyon gruplarıyla ilişkisinin incelenmesi

hedeflenmiştir. Bunun yanında demans olan hastalarda anemi veya demir eksikliği varlığının, hastanın günlük aktiviteleri ve beslenme durumunu etkileyip etkilemediğinin kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında uygulanan testler yoluyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Demir ve Demir Eksikliği

2.1.1. Yaşlıda Anemi ve Demir Eksikliği

Anemi hemoglobin konsantrasyonunun yaş ve cinsiyet için normal sayılan değerlerin altında olması durumudur. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hemoglobinin erişkin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. Anemi morbiditeye yol açması ve altta yatan ciddi bir hastalığın habercisi olabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Yaşlılıkta olan fizyolojik değişiklikler nedeniyle bazı organların fonksiyonlarında ve fiziksel performanslarında azalma olan geriatrik yaş grubunda, anemiye bağlı morbidite ve mortalite riski daha da yüksektir. Ayrıca yaşlılarda oluşan anemi, sıklıkla altta yatan ciddi organik problemler ile birliktedir (8). Bu nedenlerden dolayı anemi yaşlılarda ayrı bir önem kazanmaktadır.

Aneminin yaşlılardaki en önemli komplikasyonu artmış mortalite riski ile birlikte olmasıdır. Bunun yanında aneminin en sık semptomu olan halsizlik yaşlılarda fiziksel fonksiyonlarda azalmaya, kırılganlığa, bağımlılığa ve hayat kalitesinde düşmeye neden olabilmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliğine yol açabilen anemi kardiak rezervi zaten azalmış olan yaşlılarda kolaylıkla kalp yetmezliği ortaya çıkarabilmekte ve ciddi kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. Anemisi olan yaşlılarda düşme ve kırıklar açısından da risk artmıştır. Anemi yaşlılarda hospitalizasyon, ve hospitalize yaşlılarda da komplikasyon riskini arttırmaktadır. Postoperatif dönemde anemisi olan yaşlı hastalarda deliryum riskinin arttığı görülmüştür. Ayrıca anemisi olan yaşlı kanser hastalarında kemoterapi komplikasyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (8-10). Aneminin yaşlılarda kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7, 11-14). Aneminin yaşlılardaki bu olumsuz etkileri hafif anemilerde bile gözlenebilmektedir (10).

Kognitif bozukluk yaşlılarda sık ve önemli bir problemdir ve aneminin buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Toplumda veya bakımevinde yaşayan yaşlılarda anemik olan ve olmayan erkeklerde kognitif bozukluk insidansı sırasıyla %55.6 ve %34.4; kadınlarda ise %47.5 ve %40.1 olarak bulunmuştur (13). "Women's Health and Aging Study II" de düşük hemoglobin düzeylerinin kognitif fonksiyon değerlendirme testlerinde düşük performans ile birlikte olduğu gösterilmiştir (11).

Yaşlılarda aneminin sıklığı da artmaktadır. NHANES III çalışmasında 50 yaşından sonra anemi prevalansının arttığı, 85 yaşın üstünde %20'ye kadar çıktığı gösterilmiştir. 65 yaş ve üzerindeki erkeklerin %11'i, bayanların ise %10.2'sinde anemi saptanmıştır. Bu çalışmada aneminin %35'i nutrisyonel eksikliklere (demir, vitamin B12 ve folat) ve yaklaşık 1/3'ü kronik hastalık anemisine bağlanırken 1/3'ünde ise neden bulunamamıştır (1, 8). Yaşlılarda anemi prevalansı çeşitli çalışmalarda çalışma populasyonunun yaşadığı yere, ırka ve eşlik eden sağlık sorunlarına bağlı olarak %6.1 ile %48 arasında değişen sıklıkla bulunmuştur. Ancak bu çalışmaların birleştiği nokta yaşlılarda ve bakımevinde kalanlarda aneminin genel populasyona göre daha sık olduğudur (10). Yaşlılarda eritropoez için azalmış kemik iliği rezervinin olması ve kronik böbrek hastalığının sıklığındaki artış, yaşlılarda aneminin daha sık görülme sebeplerindendir (10).

Yaşlılarda demir eksikliği anemisi, NHANES III çalışmasının sonuçlarına göre tek başına veya vitamin B12 ve folat eksikliği birlikte değerlendirildiğinde tüm anemilerin %20'sini oluşturmaktadır (1). Ancak yaşlılarda demir eksikliği anemisi nadiren diyetteki eksikliğin sonucudur. Yaşlılardaki demir eksikliği anemisi sıklıkla kronik gastrointestinal kan kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkmakta, dolayısıyla altta yatan önemli bir patolojinin habercisi olmaktadır (10).

Demir eksikliğinin semptom ve bulgularından olarak kabul edilen koilonişi, glossit ve disfaji klinik pratikte çok sık saptanmaz. Hastalığın en temel klinik göstergesi subjektif bir semptom olan ve başka pek çok

hastalıkta da görülebilen kronik yorgunluktur. Yaşlılarda halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı, baş ağrısı, efor dispnesi, kardiyak dekompanzasyona bağlı gelişen kalp yetmezliği ve angina sık gözlenen başvuru semptomlarıdır. Demir eksikliğinin tanısı esas olarak laboratuar testleri ile konur. Demir eksikliği anemisi hipokrom mikrositer tiptedir. Demir eksikliğinde vücut demir depolarını gösteren ferritin düzeyinde azalma ve dokudaki demir eksikliğinin göstergesi olan transferrin reseptör düzeyinde artma olur. Ayrıca demir düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artma ve transferrin saturasyonunda azalma görülür. Demir eksikliği tanısında altın standart olarak kabul edilen kemik iliği demir boyaması ise invaziv bir işlem olduğu için yalnızca tanı problemi olan hastalarda uygulanmaktadır (8, 15, 16).

Yaşlılarda demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir. Demir eksikliği tanısı için sıklıkla demir düzeyleri ve transferrin saturasyonu kullanılmaktadır. Ferritin düzeyleri yaşlılarda demir eksikliği tanısında güvenilir sonuçlar vermeyebilir. Bunun sebebi ferritin seviyesinin yaşla beraber artması ve yaşlılarda sık görülen kronik inflamatuar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak ferritin düzeyinin yükselmesidir. Bu nedenlerden dolayı yaşlılarda demir eksikliği tanısında tek tanı kriteri olarak ferritinin kullanılması bazı demir eksikliği vakalarının atlanmasına neden olur (10). Bu iki aneminin ayırıcı tanısında transferrin reseptör düzeyi ve hepsidinin kullanılabileceği düşünülmektedir (8, 16).

2.1.2. Demir Homeostazı

İnsan vücudunda yaklaşık 4 g civarında bulunan demirin çoğu fonksiyonel kompartmanda bulunmaktadır (8, 17). Fonksiyonel kompartmanı hemoglobin başta olmak üzere miyoglobin, hem içeren enzimler (sitokromlar, katalazlar ve peroksidazlar) ve heme kapsamayan ancak demir içeren bazı enzimler (ribonükleotid redüktaz, metalloflavoproteinler, aldehid oksidaz, NADH dehidrogenaz, tirozin hidroksilaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz ve demir-sülfür

proteinleri) oluştururlar. İnsan vücudundaki demiri büyük kısmı eritrositlerdeki hemoglobinde (yaklaşık 2100 mg) veya kas dokusundaki miyoglobinde (300 mg) bulunur (17). Geri kalan demir karaciğerde hepatositlerde, kemik iliğinin retiküloendotelyal makrofajları ve dalakta depo demiri olarak bulunur (600 mg) (17). Depo demiri bayanlarda 5-6 mg/kg, erkeklerde 10-12 mg/kg düzeyindedir. Dolaşımda transferrine bağlı olarak dolaşan transport demiri %0.5'ten daha düşük bir oranı (3-7 mg) oluşturur (8, 17).

Demirin vücuda girişi barsak mukozasının kontrolü altındadır. Vücutta aşırı demir birikimi durumunda demir kaybını sağlayacak etkili bir fizyolojik mekanizma yoktur. Demir kaybı gastrointestinal kanal ve ciltten dökülen hücreler, fizyolojik gizli gastrointestinal kan kayıpları ve menstrüel kanamalarla olur. Demir homeostazı vücudun demir ihtiyacı ve intestinal emilim arasında kurulan geri bildirim mekanizması ile sağlanır (18). Günlük demir ihtiyacı erkeklerde 1 mg, premenapozal bir bayanda 1.5 mg kadardır. Hayatın belli evrelerinde (infant, çocukluk, adolesan dönem, hamilelik ve emzirme dönemi gibi) demir ihtiyacı fizyolojik olarak artmaktadır. Normal bir batı diyeti günlük ihtiyacın 10-15 katı olacak şekilde yaklaşık 15-20 mg demir içerir (8, 17). Diyetle alınan demirin absorbe edilebilmesinde bazı faktörler rol oynamaktadır. Hayvansal besinlerde bulunan Hem demirinin biyoyararlanımı %20-30 oranındadır ve oldukça iyidir. Bunun yanında hayvansal kaynaklı olmayan besinlerle alınan hem yapısında olmayan demirin emilimi %5'in altındadır. Bu yüzden alınan besin miktarının yanında, diyetteki hayvansal gıdaların oranı da yeterli demir sağlanmasında önemlidir. Demir ağırlıklı olarak duodenum ve jejenumun üst kısımlarından emilir. Gastrointestinal kanalda demir emilimini geciktiren fitat, tannat, ve fosfat gibi elementlerin ve emilimi hızlandıran aminoasit ve askorbik asitin oranları da besinle alınan demirin biyoyararlanımını etkilemektedir (8, 10).

Diyetteki non-hem demir midenin asiditesi sayesinde parçalanır (17). Gastrointestinal kanaldan emilen demir duodenal ferik redüktaz ile ferröz demire çevrilerek enterositlerin yüzeyinde divalent metal transporter

1 (DMT1) olarak adlandırılan bir transmembran demir transport proteini yardımıyla hücreye alınır. Hücre içine alınan demir enterosit içinde ferritin olarak depolanabilir veya ferroportin adı verilen ve bazolateral membranda bulunan bir taşıyıcı yardımıyla hücre dışına çıkarak kana karışır. Hepaestin, ferrooksidaz aktivitesi ile enterositten demir salınımında rol oynar. Hücre dışına çıkan demirin transferrine bağlanması aşamasında HFE olarak adlandırılan bir protein ile beta2-mikroglobulinin rol oynadığı düşünülmektedir (8, 18, 19). Demirin majör fizyolojik taşıyıcısı olan transferrin, demirin kullanım ve depolanma bölgelerine taşınmasını sağlar. Demirin hücreler tarafından alınmasını transferrin reseptörleri 1 ve 2 düzenler. Bu reseptör bütün çekirdekli hücrelerde bulunur. Kemik iliğindeki eritroid öncüller, karaciğer ve plasenta en yoğun olarak bulunduğu dokulardır. Hücrenin ihtiyacına göre bu reseptörün miktarı düzenlenebilir ve hücre yüzeyindeki reseptör yoğunluğu ne kadar fazla ise demir alımı da o kadar fazla olur. Gastrointestinal sistemden ne kadar demirin emileceği ve depolardan ne kadar demir salınacağının ayarlanmasında karaciğerin önemli rolü olduğuna dair sağlam kanıtlar vardır (18). Transferrin-transferrin reseptör kompleksi bir endozom oluşturularak hücre içine alınır. Endozom bir hidrojen pompasının işlevi sonucunda asidifiye edilir. Asit ortamda demir transferrinden ayrılır ve DMT1 proteini yardımıyla sitozole çıkarılır (8, 18, 19). Eritroid prekürsör hücrelerde transferrin reseptörü 1 tarafından hücre içine alınan demir hemoglobin yapımında kullanılır ve demir kullanımının çoğunluğunu oluşturur (18). Transferrin, transferrin reseptörleri, ferritin ve demir metabolizmasındaki diğer önemli proteinlerin düzeyi demir düzenleyici proteinler (iron regulatory proteins) IRP-1 ve IRP-2 tarafından düzenlenir (8, 17).

Demirin depolanması için ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki bileşik mevcuttur. Ferritin demiri kolaylıkla mobilize edilebilir ve ihtiyaç durumunda ilk olarak kullanıma sunulan demirdir. Bunun yanında hemosiderin ancak uzun süreli demir eksikliklerinde mobilize edilir ve demir uzun süre depolandığında hemosiderin formunu alır. Hemosiderinin

tek bir bileşik olmadığı kabul edilmektedir. En iyi bilinen hemosiderin formu ferritin agregatlarından oluşmakla birlikte hemosiderin olarak adlandırılan yapının içinde daha farklı bileşikler de olabileceği düşünülmektedir. Hemosiderin normal şartlarda çok büyük çoğunlukla retiküloendotelyal sistem makrofajlarında (kemik iliğinde, dalakta ve karaciğerdeki Kuppfer hücrelerinde) bulunmaktadır. Hemosiderosisde yani vücutta yoğun demir birikimi olduğunda parankimal hücrelerde de hemosiderin birikmekte ve organ işlevleri bozulabilmektedir (8). Hepatositler demir depolanmasını sağlar, portal kandan demiri alır, artmış ihtiyaç durumlarında ferroportin yoluyla dolaşıma demir verir. Enterosit, makrofaj ve hepatositlerden ferroportin aracılı demir salınımı demir homeostazında anahtar rol oynamaktadır (18).

Son yıllarda demir homeostazında rol oynayan ve anahtar regülatör olarak düşünülen bir hormon belirlenmiştir. Hepsidin adı verilen bu hormon karaciğer tarafından üretilir ve dokularda demir dağılımını ve demir konsantrasyonlarını intestinal demir emilimini ve depo demirinin salınmasını inhibe ederek düzenlemektedir (16, 19). Demir regüle edici hormon olarak kabul edilir ve transferrin reseptörü 2'nin dolaşımdaki transferrinin sensörü olarak davranmasıyla ekspresyonu etkilenir. Hepsidin cevabı aynı zamanda HFE geni ve hemojuvelin geni yoluyla da düzenlenir. Hepsidin karaciğerden dolaşıma salınarak enterosit, makrofajlar ve hepatositlerden ferroportin aracılı demir salınımını azaltarak düzenler. Çok önemli iki klinik durumda, herediter hemokromatosis ve kronik hastalık anemisinde, hepsidin regülasyonunda anormallik olmaktadır. Hepsidin salınımını uyaran başlıca faktör inflamasyondur; demir eksikliği anemisinde azalır, inflamasyon ve demir yüklenmesinde artar. İnflamasyon sırasında akut faz cevabı olarak aşırı üretimi demir emilimi ve mobilizasyonunda azalmayla sonuçlanmakta ve anemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle bu hormonun kronik hastalık anemisinin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir ve demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında kullanılabilir (16-18).

2.1.3. Demirin Santral Sinir Sistemindeki Rolü

Demirin santral sinir sistemindeki rolüyle ilgili en önemli özelliği normal nöronal fonksiyon için gerekli olmakla birlikte yüksek konsantrasyonlarda toksik olduğudur (20). Demir kognitif fonksiyonların normal gelişimi için gerekli olan bir elementtir. Geç fetal ve erken postnatal demir eksikliği öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açmaktadır. Demir eksikliğinde, anemi olmasa da, dikkatte, hafızada ve konsantrasyonda azalma, apati, somnolans, irritabilite, gibi subjektif semptomlar bildirilmiştir (21).

Demir eksikliğinin neden olduğu bu bulguların temel nedeninin nörotransmitter sentezinde görev alan enzimlerin prostetik grup olarak demir içermesi olduğu düşünülmektedir (20). Bunun yanında demir mitokondriyal elektron transportu, katekolamin metabolizması ve DNA sentezi gibi çeşitli biyokimyasal proseslerde kofaktör olarak yer almaktadır. Ayrıca demirin beyin fonksiyonlarında rolünün incelendiği nörofizyolojik çalışmalarda öğrenme, tanıma ve hafızada önemli rolü olan hippokampüse odaklanılmış ve demir eksikliği olan ratların hippokampüsünde immatür paternler izlenmiş; bu hayvanlarda hippokampüse bağlı öğrenmede bozulma görülmüştür (20). Bu sonuçlar demirin beyin gelişimi ve fonksiyonu için özellikle de hippokampüsün aktivitesi için önemli bir element olduğunu göstermektedir. Demir eksikliğinin beyin üzerindeki etkisini açıklayan başka mekanizmalar da vardır. Demirin oksijen transportu ve depolanmasında önemli rolü vardır. Demir eksikliğinde beyine yeterli oksijen sağlanamaması kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (3). Diğer bir mekanizma da beyinde sitokrom c oksidaz aktivitesini azaltarak beyinin enerji üretiminin ve serebral hücrelerin metabolik aktivitesinin azalmasıdır (21). Embriyogenez sırasında demir eksikliği olması da miyelinizasyonu olumsuz yönde etkilemektedir (3, 21).

Demirin kognitif fonksiyonlar için gerekli bir element olduğunun bilinmesinin yanında bunun altında yatan moleküler mekanizmalar tam

olarak bilinmemektedir. Demirin nörotransmitter sentezi için gereken enzimlerin yapısında bulunması, sinyal transduksiyon mekanizmaları ve sinaptik plastisitede rol alması, hippokampüsün işlevi için ve beyinin oksijenizasyonu için gerekli olması, ortaya çıkarılmış olan mekanizmalardır (20).

2.1.4. Demir Eksikliğinin Nedenleri ve Patogenezi

Demir eksikliği anemisi uzun süre devam eden negatif demir balansı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Vücudun demir ihtiyacı ile diyette alınan demir ve demirin emilimi arasındaki dengesizlik nedeniyle gelişir. Bu dengesizlik genellikle kan kaybından dolayı gelişir. Genel popülasyonda demir eksikliğinin en sık nedeni fizyolojik demir eksikliği iken yaşlılarda en sık nedeni kanamadır (8, 15, 17). Diğer etiyolojik faktörler Tablo 2.1'de gösterilmiştir (8, 15-17). Demir eksikliği sadece laboratuar bulgularıyla tespit edilen semptomsuz ve anemisiz demir eksikliğinden demir eksikliği anemisine kadar uzanan bir klinik spektrumda ortaya çıkabilir. Bu spektrumun evreleri prelatent, latent ve açık demir eksikliği olarak isimlendirilebilir (8, 15). Fizyolojik veya patolojik kan kaybı nedeniyle demir depoları tükenmiş olabilir. Ancak, yeterli transport demiri ve eritrosit demiri varsa bu durumda kişi anemik değildir. Bir sonraki aşamada transport demiri de azalmıştır; transferrin saturasyonu normal sınır olan %15'in altına düşmüştür. Kemik iliğindeki prekürsör hücrelerde demir eksikliği ortaya çıkmaya başlamıştır. Sideroblast, yani gözle görülebilir ferritin granülleri içeren eritroid öncüllerin oranları azalmıştır. Ancak, kişi halen anemik değildir. Spektrumun son aşamasında demir eksikliği anemisi gelişir. Kemik iliğinde ve periferik kandaki eritroid elemanlarda demir eksilmiş ve anemi gelişmiştir (8, 15).

Tablo 2.1. Demir Eksikliğinin Nedenleri.

Fizyolojik Sebepler	
Artmış demir ihtiyacı	Diyetle yetersiz alım veya yetersiz emilim (vejeteryanlar, diyette artmış fitat ve tannat tüketimi)
Hamilelik	
Laktasyon	
İnfantlar	
Çocuklar ve adolesanlar	
Menstruel kayıp	
Patolojik Sebepler	
Kan kaybı	Gastrointestinal durumlar**
Gastrointestinal kan kaybı	Üst gastrointestinal
Aktif inflamatuar barsak hastalığı	Gastrik, duodenal ülser
Uterin kan kaybı	Karsinomlar
Pulmoner hastalıklar (pulmoner hemosiderosis, hemoptizi)	Ösefajit
Üriner sistemden kan kaybı	Eroziv gastrit
Burun kanaması	Helikobakter pilori gastriti
Cerrahi kan kayıpları	Çölyak hastalığı
Mükerrer kan bağışları	Crohn hastalığı
Helmintik infeksiyonlar	Malabsorbsiyon
Kronik inflamatuar durumlar	Gastrektomi
Kronik böbrek hastalığı	Kronik atrofik gastrit
Konjestif kalp yetmezliği	Alt gastrointestinal sistem
Obezite	Kolon adenomu
İlaçlar*	Karsinomlar
Aspirin	Ülseratif kolit
NSAİİ	Malabsorbsiyon
Antiasitler	Hemoroid
H_2 antagonistleri	Diğer
Proton pompa inhibitörleri	Huzursuz bacak sendromu

Alkol	Kronik hemoglobinüri

*:demir emilimini bozarak, **: demir emilimini bozarak ve kan kaybı yaparak

2.2. Kognitif Fonksiyon ve Demans

2.2.1 Yaşlılarda Kognitif Fonksiyon Değerlendirilmesi ve Derecelendirilmesi

Yaşlıda Kognitif Değerlendirmenin Önemi

Geriatrik sendromlar olarak isimlendirilen geriatrik yaş grubunda sık görülen hastalıkların en önemlilerinden birisi demanstır. Unutkanlık gelişmesinin ve ilerlemesinin, yanlış bir inanışla, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilmesi demansın erken evrede teşhis edilmesini güçleştirmekte, hasta yakınları ve birinci basamak hekimleri tarafından sıkça gözden kaçırılmasına neden olmaktadır. Hastalığın ilerlemesi de hastanın bakımında tamamen bağımlı hale gelmesine, dolayısıyla ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmakta, hasta, yakınları ve toplum sağlığı açısından önemli bir yük getirmekte ve yapılan sağlık harcamalarını arttırmaktadır. Bunlar demansta erken tanı koymanın önemini göstermektedir. Bu nedenle demansın erken dönemde tanınması için yaşlıların başvuru sebebi ne olursa olsun kognitif değerlendirme yapılmalıdır (22, 23).

Demans, kişide neden olduğu ciddi morbidite ve mortalite, ileri evrelerinde hastanın tamamen bağımlı hale gelmesi, dolayısıyla hastaya bakan kişilere ağır yük ve tükenmişlik getirmesi ve ciddi maliyete neden olması sebepleriyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Sıklığı yaşla birlikte artmakta, yavaş ve sinsi bir şekilde ilerlemekte, özellikle hastalığın erken evrelerinde teşhis edilemediği durumlarda bu ilerleme daha hızlı olmaktadır. Hafif kognitif bozukluk ve demansın olabildiğince erken evrede teşhis edilmesi hasta, aile, bakıcı, toplum ve sağlık sisteminin yararınadır. Erken tanı ilaç tedavisine başlanarak hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması için önemlidir. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan

asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin ile hastalığı tamamen düzeltmek mümkün olmasa da, farmakolojik tedavi progresyonu yavaşlatmakta, hastanın fonksiyonel bağımsızlığını daha uzun süre idame ettirebilmesini sağlamakta, yaşam kalitesini arttırmakta, davranışsal ve psikiyatrik semptomları azaltmakta, bakımevine yerleştirilmeyi geciktirmekte ve bakıcı tükenmişliğini azaltmaktadır. Dolayısıyla erken tanı ve tedavi yapılacak sağlık harcamalarını da azaltmaktadır. Farmakolojik tedavinin erken dönemde başlatılması en etkin sonucun alınmasını sağlamakta, tedavinin sonuçları daha yüz güldürücü olmaktadır. Bunun yanında erken tanı konmasıyla demansın tedavi edilebilir ikincil nedenlerinin zamanında tespit edilip düzeltilmesi, böylelikle kalıcı kognitif yıkım yapmadan geri döndürülebilir demansların geri döndürülmesi sağlanabilmektedir (22, 24). Erken ve doğru tanı, danışmanlık ve farmakolojik tedavinin erkenden başlanmasını sağlar. Doktor, hasta ve yakınlarına hastalıkla başa çıkmak ve plan yapmak için zaman tanır. Erken evrede tanı konan hastalar iyi durumdayken kendi geleceği ile ilgili finansal, legal ve bakımla ilgili konularda plan yapabilir geleceğe yönelik planlara aktif olarak katılabilirler. Erken tanı ile araba, silah kullanma, ilaçların düzenli kullanımı ve ev içi güvenliğin sağlanması gibi konularda ayarlamalar yapma fırsatı oluşmaktadır. Uzun dönemde hastaya bakım verecek kişilerin seçilmesi ve eğitimi, hastalık hakkında bilgilendirme ve uzun dönemli bir hastalık olduğunun anlatılması erken evrede yapılır. Hastanın ve yakınlarının hastalığa adaptasyonu sağlanır (23-26).

Bu bilgiler ışığında demansın erken evrede tanınması ve erken dönemde tedavi başlanmasının önemi açıkça ortadadır. Bu amaca hizmet etmek için kognitif değerlendirmenin rutin bir şekilde geriatrik yaş grubundaki tüm bireylere uygulanması gerekmektedir. Geriatri kliniklerinde kognitif fonksiyon değerlendirmesi çok yönlü geriatrik değerlendirme kapsamında tüm yaşlı hastalara uygulanmaktadır. Bu noktada demansın erken evrede tanınmasında geriatrinin önemi ortaya çıkmaktadır. Kognitif değerlendirmenin yapılması ve hastanın takiplerindeki bulguların objektif verilere dökülerek kognitif bozuklukların

progresyonunun monitorize edilebilmesi için çeşitli standardize, objektif klinik skalalar kullanılmaktadır.

Kognitif Değerlendirmede Uygulanan Yöntemler ve Testler

Kognitif fonksiyon bozukluğu, Alzheimer hastalığı ve diğer demansların prevalansının yaşla beraber artması nedeniyle, yaşlı hastanın değerlendirilmesinde kognitif fonksiyonların da değerlendirilmesi kapsamlı geriatrik değerlendirmenin vazgeçilmez bir parçasıdır (27). Tarama testleri ve ileri değerlendirme testleri demansın tanınmasında önemli olmakla birlikte, en önemlisi hastanın kliniğidir. Detaylı bir öykü alınması, yakın ve uzak hafıza fonksiyonları ve diğer kognitif alanlarla ilgili detaylı sorgulama yapılması esastır. Erken tanı için hafıza ile ilgili yakınmalar açısından dikkatli olunmalı; tüm yaşlılara hafıza probleminin mevcudiyeti ve seyri, progresif olup olmadığı, eşlik eden davranış bozuklukları, günlük yaşantısını etkileyip etkilemediği ve günlük yaşam aktivitelerinde ne kadar bağımsız olduğu sorulmalıdır. Yakın dönem hafıza kaybı, rutin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede yaşanan güçlük ve davranış değişiklikleri tanıya yaklaştırır. Klinik görüşmede çocuk ve torunların ismini saydırmak, kişisel eşyaların, hayvanların, arabaların ismini sormak, haftanın günlerini saydırmak ya da basit hesaplar yaptırmak uyarıcı sonuçlar verebilir (22, 23).

Öyküden sonra kognitif durum değerlendirme testlerinden faydalanılır. Kognitif değerlendirme testleri; kısa tarama testleri, test grupları, hafıza testleri ve global evrelendirme skalaları olmak üzere 4 grupta sınıflanabilir. Kısa tarama testleri ve global evrelendirme skalaları klinik pratikte güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Kısa tarama testleriyle demansdan şüphelenilebilir, daha detaylı incelemeye geçilir ve global evrelendirme skalaları ile de kognitif durum evrelendirilebilir (22, 28).

Bu amaçla en sık kullanılan tarama testi birkaç kognitif fonksiyon alanını ölçen 30 soruluk Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)'dir (29). Bunun yanında, daha kısa süren 3 kelime testi (verilen 3

kelimeyi bir dakika sonra hatırlama), saat çizme testi ve Mini-Cog testi (3 kelime testi ve saat çizme testinin birlikte kullanımı) de tarama amaçlı kullanılabilmektedir (30). Saat çizme testi daha yüksek kognitif yeteneklerden olan yürütücü işlevleri ölçmektedir ve eğitim durumu ile kültürel farklardan daha az etkilenmektedir (31). Her ne kadar bu testlerin bozuk olması demansa yaklaştırsa ve normal olması demanstan uzaklaştırsa da demansın tanısının konması veya dışlanması için tanısal değildirler. Hastanın daha ileri değerlendirmeyi ihtiyacı olduğunu gösterirler (27). Hastanede yatan hastalar için ise kognitif değerlendirme hastaneye kabulde yapıldıktan sonra, yaşlı hastalar deliryum açısında risk altında oldukları için yatış süresi boyunca da periyodik olarak tekrarlanmalıdır (27).

Kognitif tarama testlerinde anormal sonuçlar veren hastalar daha ileri ve detaylı kognitif değerlendirmeden geçirilmelidirler. Bu değerlendirme dikkat, hafıza, dil, visiospasiyel yetenekler ve yürütücü işlevleri içermelidir. Hastanın yaşı, eğitim durumu ve sosyokültürel durumu kognitif fonksiyonları ve testlerin sonuçlarını etkileyebileceğinden kognitif değerlendirmeye başlamadan önce belirlenmelidir (27, 32).

Dikkatin değerlendirilmesinde iki yararlı test mevcuttur. Bunlar sayı menzili testi ve sürekli performans testidir (continuous performance test). Sayı menzili testinde hastadan giderek artan sayı serilerini tekrarlaması istenir (1, 3-7, 4-6-3, 5-1-9-2 gibi). Her saniyede bir sayı söylenir. Hastanın 7 sayı hatırlaması beklenir; 5'in altı anormaldir. Sürekli performans testinde dikkat ve konsantrasyon ölçülür. Ayları geriye doğru sayma, haftanın günlerini geriye doğru sayma ve hastanın eğitim durumuna göre geriye doğru çıkarma işlemi yaptırmak bu testin örneklerindendir (32).

Hafızanın değerlendirilmesinde öğrenme, hatırlama, tanıma ve uzak hafıza değerlendirilir. Üç kelime testi öğrenme, hatırlama ve tanımayı ölçer. Eğitim durumu ve kognitif kapasitesi yüksek hastalarda 10 kelimelik listeler uygulanabilir. Uzak hafızanın değerlendirilmesi için hastaya hastalığı, evi, medeni durumu, sosyal hayatı ve önemli tarihi olaylar ile

ilgili sorular sorulabilir. Hastanın verdiği bilgilerin doğru olup olmadığının anlaşılması için bir yakını tarafında cevaplar teyit edilmelidir (32).

Dil değerlendirmesinde spontan konuşma, anlama, tekrarlama, isimlendirme, okuma ve yazma değerlendirilir. Anlamanın değerlendirilmesi için hastaya önce tek basamaklı sonra iki ve daha çok basamaklı emirler verilir; "Kaplan aslan tarafından parçalandı hangi hayvan öldü" gibi cümleler sorulur. Tekrarlamanın değerlendirilmesinde önce bir kelime sonra da uzun cümleler tekrar ettirilir. İsimlendirmenin değerlendirmesinde hastanın çeşitli objeleri veya renkleri isimlendirmesi istenir. Okumanın değerlendirilmesinde hastanın yüksek sesle okuyabilmesi ve okuduğunu anlayabilmesi test edilir. Yazmanın değerlendirilmesinde mikrografi olması Parkinson Hastalığı'nın bir bulgusudur. Agrafi ise diğer bazı intrakraniyal patolojilerde görülebildiği gibi demans ve deliryumda da görülür. Bu değerlendirmeleri yaparken hastanın görme ve işitme sorununun olup olmadığının bilinmesi gerekir (32).

Oryantasyon değerlendirmesinde zaman (yıl, ay, gün, saat), yer (ülke, şehir, şu an bulunulan yer), kişi ve durum (şu an neden hastanede bulunduğu gibi) oryantasyonu değerlendirilir.

Soyutlama yeteneği (benzerlikler veya farklılıkları bulma, deyimlerin ve atasözlerinin anlamlarını bilme), karar verme ve problem çözme yetenekleri, hesap yapma ve visiospasiyel yetenekler (saat çizme, geometrik şekilleri kopyalama) de kognitif değerlendirme sırasında değerlendirilmelidir (32).

Kognitif durum değerlendirmesinde en sık kullanılan tarama testi 11 sorudan oluşan ve 30 puan üzerinden değerlendirilen, Türk toplumu için de geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş olan MMSE'dir (29, 33). 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans ile uyumludur. Oryantasyon, anlık hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, visiospasiyel yetenekleri test eder. Kolay ve hızlı uygulanabilir ancak, hastanın eğitim durumu, dikkati, kooperasyonu, sosyoekonomik faktörler, görme-işitme sorunu, hafif

kognitif bozukluk, erken evre Alzheimer hastalığı, frontal lob demansı ve ana dili gibi nedenlerle yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verebilir. Eğitimsizler için standardize edilmiş formu eğitim durumu düşük hastalarda uygulanabilir (34). Ancak, testin klinik değerlendirmenin yerini tutmayacağı bilinmelidir (23, 28, 29).

Diğer bir kısa tarama testi saat çizme testidir ve demansın erken evrelerinde ilk bozulan testlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hastadan saat çizmesi, içine sayıları yerleştirmesi ve saatin kollarını söylenen zamanı gösterecek şekilde yerleştirmesi istenir. Kontrüksiyonel praksi, anlama ve planlama yeteneğini test eder (31). Kısa ve çabuk uygulanabilir olması, kullanım kolaylığı ve negatif prediktif değerinin yüksekliği gibi avantajlarının yanı sıra, puanlaması subjektiftir ve yalancı negatifliğinin yüksektir.

Kognitif durum değerlendirilmesinde kullanılan ve daha kapsamlı bir test olan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Skalası - Kognitif Alt Skalası (ADAS-cog)'un da Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (35, 36). Konuşma, dil kabiliyetleri, konuşulanı anlama, verilen kelimeleri hatırlama, kelime bulmada güçlük, emirlere uyabilme, isimlendirme, konstrüksiyonel yetenekler, praksi, oryantasyon, kelime hatırlama ve kelime tanımayı içerecek şekilde 11 kognitif kategoriyi inceler. Uzun sürmesi ve eğitimli uygulayıcı gerektirmesinin yanında kognitif fonksiyonların pek çok alanını değerlendirmesi ve objektif veriler vermesi nedeniyle klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılır (28, 36).

Kognitif durumun ve demansın evrelendirilmesi için sıklıkla iki global evrelendirme skalası kullanılmaktadır. Bunlar Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR) ve Global Detoriasyon Skalası (GDS) dır (37, 38). Klinik Demans Derecelendirme Skalasında kognitif durum kognitif yeterlilik, hafif kognitif bozukluk, hafif demans, orta şiddette demans ve şiddetli demans olmak üzere 5 evreye; GDS'da sağlıklı birey, normal yaşlanma, hafif kognitif bozukluk, hafif Alzheimer hastalığı, orta

şiddette Alzheimer hastalığı, orta-şiddetli Alzheimer hastalığı ve şiddetli Alzheimer hastalığı olmak üzere 7 evreye ayrılır.

Kognitif değerlendirmede hastayı tanıyan bir yakınından bilgi almak hastanın önceki durumunun bilinmesi, verdiği cevapların veya hikayenin doğruluğunun anlaşılması ve hastanın günlük yaşantısındaki durumunun belirlenmesi açısından kritik önem taşır. Hastanın kognitif durumunun günlük yaşantısını ne kadar etkilediğinin ve hastanın ne kadar bağımlı ne kadar bağımsız olduğunun bilinmesi önemlidir. Bunu objektif olarak anlayabilmek için Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) ve Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) skalaları kullanılmaktadır (39, 40).

2.2.2. Demans ve Alzheimer Hastalığı

Demans, gerek hastada yol açtığı ciddi morbidite ve mortalite, gerek hastaya bakım verenlerde neden olduğu yük ve tükenmişlik, gerekse getirdiği ciddi maliyet nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemidir (25, 26). 85 yaş üzerindeki hastalarda demans sıklığının %25-45 olduğu ve bu insidansın 60 yaşından sonra, her 5 yılda 2 katına çıktığı belirlenmiştir (41). Demans tanımı için hastanın önceki durumuna göre kognitif fonksiyonda düşüş olmalı, günlük yaşamı etkilenmiş olmalı ve hafıza bozukluğunun yanı sıra birden fazla kognitif alanda (afazi, agnozi, apraksi, yürütücü işlev bozukluğu) bozukluk olmalıdır. Tüm demans vakalarının yaklaşık %60-70 kadarını Alzheimer hastalığı oluşturmakta, bunu vasküler demans ve Lewy Cisimcikli Demans takip etmektedir. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi'ne başvurmuş olan 65 yaş üstü 1255 hastada kapsamlı geriatrik değerlendirme sonrası %8.2 sıklıkla Alzheimer hastalığı ve %4.8 sıklıkla Alzheimer dışı demanslar demans tespit edilmiştir (42).

Demansı olan hastalarda Alzheimer hastalığı en sık sebep olsa da diğer demanslardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak öncelikle geri döndürülebilir kognitif bozukluk sebepleri incelenerek bunlar dışlanmalıdır. (43-46). Bu sebeplerin mevcut olduğu hastalarda demans

veya Alzheimer hastalığı tanısı koymadan önce bunların tedavi edilmesi veya ortadan kaldırılmasını takiben kognitif fonksiyonlar takibe alınmalı, hasta belli bir süre sonra demans açısından yeniden değerlendirilmelidir (24). Kognitif bozukluğa yol açan geri döndürülebilir sebepler Tablo 2.2'de listelenmiştir (24).

Tablo 2.2. Geri Döndürülebilir Kognitif Bozukluk Sebepleri.

İlaçlar	**İntrakraniyal sebepler**
Santral sinir sistemine etki eden ilaçlar: antikolinerjikler, antipsikotikler	Subdural hematom
Narkotikler	Normal basınçlı hidrosefali
Kortikosteroidler	İntrakraniyal kitle, tümör
Fenitoin	**Psikiyatrik sebepler**
Digoksin	Majör depresyon
Polifarmasi (5 ve üzerinde ilaç kullanımı)	Deliryum
Metabolik ve endokrinolojik sebepler	Anksiyete
Hipotiroidi	Bipolar bozukluk
Vitamin B12 eksikliği	Psikoz
Folat eksikliği	**Diğer sebepler**
Derin anemi	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
Elektrolit dengesizliği	Fekal impakt
Hipoglisemi	Görme – işitme bozukluğu
Kronik adrenokortikal yetmezlik	
Cushing sendromu	
Hepatik yetmezlik	
Renal yetmezlik	

Geri döndürülebilir sebepler dışlandıktan sonra demans tanısı alan hastada demans tipinin belirlenmesi Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar arasında ayırıcı tanı yapılması gerekir. Ayırıcı tanıda Tablo 2.3'de listelenen hastalıklar düşünülmelidir (24, 44). Bu hastalıkların ayırıcı tanısı detaylı öykü alınması, kognitif değerlendirme ve nörolojik muayene yapılması, laboratuar testleri, nörogörüntüleme ve tanı kriterlerinden faydalanılması ile yapılabilmektedir. Alzheimer hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli bir hastalık iken vasküler demansta her bir serebrovasküler olay sonrasında ani kötüleşme ve sonrasında stabil bir dönemin olduğu basamaklı seyir mevcuttur. Bunun yanında vasküler demansta kognitif bozuklukta değişkenlik söz konusu olabilir. Lewy cisimcikli demansta hastalık görsel hallüsinasyonlar, demans ve Parkinson benzeri belirtilerden oluşan bir triad ile ortaya çıkar. Alzheimer hastalığında psikiyatrik belirtiler ve motor bulgular orta-ileri evrede beklenirken bu bulguların hastalığın başlangıcından itibaren görülmesi Lewy cisimcikli demansı düşündürür. Normal basınçlı hidrosefalide demans, üriner inkontinans ve denge bozukluğunun oluşturduğu triad görülmektedir. Frontal lob demanslarında ise kişilik değişikliği, disinhibisyon ve davranış bozuklukları hastalığın prezentasyonundan itibaren ön plandadır. Creutzfeldt-Jacob hastalığında ise klinikte çok hızlı bir progresyon gözlenir (24).

Tablo 2.3. Demans Ayırıcı Tanısında Düşünülecek Hastalıklar.

Alzheimer hastalığı
Vasküler demanslar
Lewy cisimcikli demans
Frontotemporal demanslar
Frontal lob demansı
Parkinson demansı
Huntington demansı
Pick Hastalığı
Supranükleer palsi

İnfeksiyonlar
Creutzfeldt-Jacob hastalığı

Alzheimer hastalığı, ağır bellek bozukluğu ile beraber dil, idarecilik, karar verme işlevlerinde, dikkatte, oryantasyonda ve kişilikte bozukluklar, edinilmiş entelektüel becerilerde progresif bir kayıp ile kendini gösteren ilerleyici ve fatal nörodejeneratif bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli bir progresyon gösteren bu hastalıkta hafızanın yanında diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk, günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici gerileme ve hastalığın ilerleyen evrelerinde çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar ve davranış bozukluklarıyla karakterizedir (25). Tüm demansların en sık nedenidir. İlerleme hızı kişiden kişiye değişmekle beraber tanı konulduğu andan itibaren ölüme kadar ortalama 5-8 yıl olarak belirtilmektedir (47, 48). Tedavi edilmediği takdirde erken evre 2-3 yıl içinde orta evreye ilerlemektedir (49).

Alzheimer hastalığı risk faktörleri arasında en başta ileri yaş ve kadın cinsiyet sayılmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında genetik, aile öyküsü, düşük eğitim seviyesi, sosyal izolasyon, kognitif rezervin düşük olması, kognitif aktivitelerde bulunmama, kafa travması, apolipoprotein E €-4 alleline sahip olmak (Apo-E4), yağlı diyet, depresyon, nörotoksik maddeler, ağır metaller (alüminyum, bakır, çinko, demir), oksidatif stres, inflamasyon ve son yıllarda giderek artan kanıtlar elde ettiğimiz ve "Alzheimer hastalığı bir vasküler hastalık mıdır?" sorusunu doğuran vasküler risk faktörleri (ateroskleroz, sistolik hipertansiyon, serebrovasküler olay öyküsü, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara, homosistein yüksekliği) yer almaktadır (24, 50, 51).

Alzheimer hastalığı kliniği erken, orta ve ileri olmak üzere 3 evrede incelenebilir. Erken evrede hafıza bozukluğuna ek olarak afazi, kelime bulmada ve isimlendirmede güçlük, dil problemleri ve iletişim problemleri takip eder. Uzak hafıza korunmuşken yakın hafıza bozulmuştur. Soruları ve cümleleri tekrarlamak, günlük olayları unutmak sık fark edilen belirtilerdir. Zamanla hesap yapma yeteneği, seyahat yeteneği, zaman ve

yer oryantasyonu, yargılama ve problem çözmede sorunlar meydana gelir. Günlük yaşam aktivitelerini devam ettirmede zorluk, istemli hareketlerde beceriksizlik (apraksi), objeleri tanıyamama (agnozi), visiospasiyal yeteneklerde ve yürütücü işlevlerde bozukluk görülür (47, 52). Erken evrede ev dışındaki yüksek dereceli günlük yaşam aktiviteleri ve enstrumental günlük yaşam aktiviteleri bozulurken orta evreden itibaren basit günlük yaşam aktivitelerinde ve öz bakımda bozulma görülür (53). Orta evre hastanın bağımlı olmaya başladığı evredir. Orta ve ileri evrede çeşitli psikiyatrik semptomlar ve davranış bozuklukları kendini gösterir. İrritabilite, anlamsız gezinmeler, ajitasyon, agresyon, disinhibisyon, sanrılar, hallüsinasyonlar ve uyku bozuklukları bu semptomlardandır. Üriner ve fekal inkontinans, beslenme bozuklukları, malnutrisyon, iletişim kurmakta azalma veya kaybolma orta ve ileri evrelerde eklenen sorunlardır. Mobilitede kısıtlanma, hareketlerde yavaşlama, ekstrapiramidal hareketler, rijidite, yürüme bozuklukları ve sık düşme orta ve ileri evrelerde gözlenebilen diğer belirtilerdir (47). İleri evrede konuşmanın ve iletişimin tamamen kaybolduğu mutizm, mobilitenin tamamen kaybolması, rijidite ve yatağa bağımlılık, bunun getirdiği artmış bası yarası riski ve malnutrisyon tabloya eklenen sorunlardır. Orta ve özellikle de ileri evrede hastanın bakımını da olumsuz etkileyen bakıcı tükenme sendromu sıklıkla görülmektedir (49). Bu sendrom bu evrelerdeki Alzheimer hastalarının bakım verenlerinde daha çok depresyon, daha çok fiziksel hastalık ve sağlık hizmetlerine daha çok başvurma ile karakterizedir. Malnutrisyon, bası yaraları, bu yaraların infekte olması ve idrar yolu, solunum yolu gibi diğer infeksiyonlar da hastanın mortalitesine neden olmaktadır (54, 55).

Alzheimer hastalığı tanısında esas olan kliniktir. Kesin tanısı otopsi veya biyopsi ile yapılan patolojik incelemede senil plakların ve nörofibriler yumakların artmış yoğunluğunun saptanması yoluyla konulmakla beraber; kliniğin değerlendirilmesi, güvenilir bir kaynaktan alınan hikaye, aile görüşmesi, fonksiyonel değerlendirme, mental durum değerlendirmesi, nörolojik muayene, kognitif testler, skalalar ve tanı kriterleri yardımıyla

erken ve güvenilir bir şekilde tanı konulabilir. “American Association for Geriatric Psychiatry”, “The Alzheimer’s Association” ve “American Geriatric Society”’nin birleşerek karar aldıkları konsensüs kılavuza göre detaylı alınan öykü ve kognitif durumu değerlendirme testlerinin yardımı ile %90 sıklıkta doğru tanı konulur (56-58). Tanı için Bölüm 2.2.1’de anlatılan kognitif değerlendirme yöntemleri ve testlerinin ardından DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) (59) ve NINCDS-ARDRA (National Institude of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) (60) gibi tanı kriterleri kullanılır. Geri döndürülebilir sebeplerin intrakraniyal patolojilerin tespiti için laboratuar testleri ve nörogörüntüleme yöntemleri kullanılır (25, 61). Laboratuar testlerinden tam kan sayımı, plazma glukozu, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri ve serum vitamin B12 düzeyi rutin olarak bakılmalıdır (62). Demans tablosuna neden olabilecek intrakraniyal sebeplerin tespiti ve Alzheimer hastalığını destekleyen değişikliklerin izlenmesi amacıyla bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile nörogörüntüleme her demans hastasına en az bir kere yapılmalıdır (62).

2.1.5. Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif kognitif bozukluk, normal yaşlanma ve demans arasında bir geçiş evresi olarak kabul edilebilir (63, 64). Hafıza problemleri mevcudiyeti ve kognitif bozulmanın objektif olarak tespit edilmesine rağmen hastanın günlük yaşamının etkilenmemiş olması ve demansın yokluğu olarak tanımlanabilir (49, 63, 65). Hafif kognitif bozukluğun tanınmasının önemi, artmış Alzheimer hastalığı riski ile birlikte olmasından ve bazı yayınlara göre Alzheimer hastalığının prodromal evresi olarak kabul görmesinden kaynaklanmaktadır (66). Sağlıklı yaşlıların yılda %1-2’si Alzheimer hastalığına dönüşürken hafif kognitif bozukluğun her yıl %10-15’i demansa ilerlemektedir (63, 67). Bununla birlikte her hafif

kognitif bozukluk hastasının demansa ilerlemeyecebileceği de unutulmamalıdır.

Hafif kognitif bozukluk tanısı için kullanılan tanımlar ve kriterler çeşitlilik göstermekle birlikte en çok kabul gören ve kullanılanı Petersen tanı kriterleridir (63, 65). Buna göre amnestik hafif kognitif bozukluk tanısı hastanın yakınları tarafından da doğrulanan hafıza şikayeti, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olmaması, genel kognitif fonksiyonun korunmuş olması, yaşa ve eğitime göre anormal hafıza fonksiyonunun objektif testlerle tespiti ve demans yokluğu olarak sayılabilir. Petersen ve arkadaşları bu kriterlere göre toplumda %3 sıklıkta hafif kognitif bozukluk bulmuştur. Hacettepe Üniversitesi Geriatri Ünitesi'nde yapılan bir çalışmada ise polikliniğimize başvuran 65 yaş ve üzeri 1255 hastanın %21.8'inde hafif kognitif bozukluk olduğu tespit edilmiştir (42).

BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Bireylerin Seçimi ve Genel Özellikleri

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi Polikliniği'ne başvuran 65 yaş ve üzeri ardışık 2009 hastanın geriatrik değerlendirme sonrası kayıtlarının tutularak incelendiği gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışmada Geriatri Ünitesi Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran tüm yaşlı hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme, kognitif değerlendirme ve laboratuar analizlerine ait verileri bilgisayar ortamında kaydedildi ve bu şekilde değerlendirilen 2009 hastadan dışlama kriterlerine sahip olmayanlar çalışmada incelendi. Geriatri Ünitesi Polikliniği'ne başvuran ve dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 622 hasta çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri aşağıdaki gibi seçildi:

- Kognitif fonksiyon bozukluğuna sebep olabilecek Vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği ve hipotiroidi gibi metabolik ve endokrin hastalıkları olanlar
- İleri evre demans
- Görme problemi, işitme problemi, ileri evre demans veya genel durum bozukluğu gibi sebeplerden dolayı kooperasyon sağlanamayarak MMSE testi uygulanamamış olan hastalar
- Laboratuar testlerinde hemoglobin, serum demir, total demir bağlama kapasitesi veya ferritin değerlerinden en az biri eksik olan hastalar
- Önceden demir eksikliği tanısı olup demir tedavisi almakta olan hastalar
- Talasemi trait
- Miyelodisplastik sendrom
- Transferrin saturasyonu >%50 olanlar

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Kognitif Değerlendirme

Geriatri Ünitesi'ne başvuran tüm yaşlı hastalar başvurdukları şikayete yönelik değerlendirmenin yapılmasının yanı sıra kapsamlı

geriatrik değerlendirme kapsamında sosyal hayat, kognitif kapasite, duygu durum, psikiyatrik durum, uyku düzeni, inkontinans, düşmeler, polifarmasi ve beslenme durumu gibi geriatrik sendromları da içerecek şekilde değerlendirmekte, bu sendromlara özgü çeşitli testler uygulanmakta, detaylı öykü alınmakta ve fizik muayene yapılmaktadır.

Bu çalışmada incelenen hastalara da kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında kognitif değerlendirme yapıldı. Kognitif durum değerlendirmesi için objektif tanı kriterleri ve kognitif durum değerlendirme skalaları kullanıldı. Öncelikle hastaların unutkanlık şikayetlerinin mevcut olup olmadığı sorgulandı, sonrasında tüm hastalara Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) (hastaların eğitim durumuna göre standart ve eğitimsizler için standardize olacak şekilde) ve Saat Çizme Testi uygulandı. Demans tanısı için DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterleri ve Alzheimer hastalığı tanısı için NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tanı kriterleri kullanıldı. Hafif kognitif bozukluk tanısının konmasında Peterson tanı kriterleri kullanıldı. DSM-IV, NINCDS-ARDRA ve Petersen kriterlerine uymayan, MMSE skorları 24'ün üzerinde olan ve saat çizme testi normal olan hastalar normal kognitif fonksiyonlu olarak değerlendirildi. Demans düşünülen tüm hastalarda tanı öncesi manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi ile nörogörüntüleme yapıldı. Gerekli görülen vakalarda psikiyatri ve nöroloji konsültasyonu istendi.

Diğer kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinden Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası (15 soruluk formu), Mini-Nutrisyonel Değerlendirme (MNA – kısa formu), Günlük Yaşam Aktiviteleri skalası (GYA) ve Lawton-Broody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri skalası (EGYA) uygulandı.

Anemi tanısı için Dünya Sağlı Örgütü (WHO) anemi kriterleri kullanıldı. Buna göre Hemoglobin 12 g/dl'den düşük kadınlar ve 13 g/dl'den düşük erkekler anemi tanısı aldı. Demir eksikliği tanısı için

transferrin saturasyonunun %15'den düşük olması veya ferritinin 15 ng/ml'den düşük olması kriteri arandı. Ferritin değeri akut faz reaktanı olarak da yükselebildiğinden demir eksikliği tanısı için ferritin değeri tek başına kriter olarak alınmadı.

3.3. Laboratuar Analizleri

Kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık sonrası alındı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, vitamin B12 ve folat düzeyleri, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, albumin, globulin düzeyleri için laboratuar analizleri yapıldı. Tüm laboratuar analizleri Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuarlarında yapıldı. Ferritin düzeylerinin tespiti için turbidimetric immunoassay (The Beckman IMMAGE FER Test) yöntemi kullanıldı. Transferrin saturasyonu (serum demir/total demir bağlama kapasitesi × 100) formülü ile hesaplandı. Transferrin saturasyonunun %15'in altında olması veya ferritinin 15 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği olarak kabul edildi. Hemoglobinin kadınlarda 12 g/dl'nin erkeklerde 13 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edildi.

Laboratuar incelemelerinde normal sınırlar Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuarlarının referans aralıklarına göre aşağıdaki gibi belirlendi. Demir: erkekler için 59-158 mcg/dl, kadınlar için 37-145mcg/dl, total demir bağlama kapasitesi (TICB): 228-448 mcg/ml ve ferritin: 13-150 ng/ml olarak kabul edildi.

3.4. Çalışmanın Akışı

Geriatri Ünitesi Polikliniği'ne başvuran hastaların geriatrik değerlendirme ve laboratuar analizleri verileri SPSS 15.0 programı ile bilgisayar ortamında kaydedildi. Kaydedilen verilerin tamamı çalışmacı tarafından kontrol edildi. İncelenen 2009 hastadan kayıtları düzgün ve tam

olanlardan dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu ön değerlendirme sonrası 622 hasta çalışmaya alındı. Hastalar demir eksikliği olan ve olmayan, anemisi olan ve olmayan şeklinde çeşitli gruplara ayrıldı. Bu gruplar arasında kognitif durum açısından fark olup olmadığının incelenmesi hedeflendi. Hastaların ayrıca demans olan ve olmayan, demans-hafif kognitif bozukluk-normal kognitif fonksiyon şeklinde de gruplanarak demir parametreleri, demir eksikliği ve anemi açısından karşılaştırılması amaçlandı. Bunun yanında MMSE skorları ve demir parametreleri ve Hemoglobin arasındaki korelasyonlar incelendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri "SPSS 15.0 for Windows" programı ile yapıldı. Öncelikle tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak, normal dağılan sayısal değişkenler mean±SD olarak, normal dağılmayan sayısal değişkenler median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Gruplar arası ilişkilerin incelenmesinde kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılan sayısal değişkenler için Student t testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Sayısal değişkenlerin arasındaki korelasyonun incelenmesinde normal dağılanlarda Pearson, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testleri uygulandı.

İstatistiksel analizler için "SPSS 15.0 for Windows" programı kullanıldı ve p değerinin 0.05'den düşük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmada incelenen 622 hastanın yaş ortalaması 72.5±6.5 idi. Hastaların 439'u (%70.6) kadın, 183'ü (%29.4) erkekti. Hastaların 27'sinde demans (%4.3), 177'sinde (%28.5) hafif kognitif bozukluk tespit edildi. Çalışma grubunda MMSE test skorlarının ortancası 28 (4-30) idi. Anemi 64 hastada (%10.3) ve demir eksikliği 64 hastada (%10.3) tespit edildi. Demir eksikliği olan hastaların 29'unda (%45.3) anemi mevcuttu. Aneminin sebebi %45.3 hastada demir eksikliği idi. Hastaların klinik ve laboratuar özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

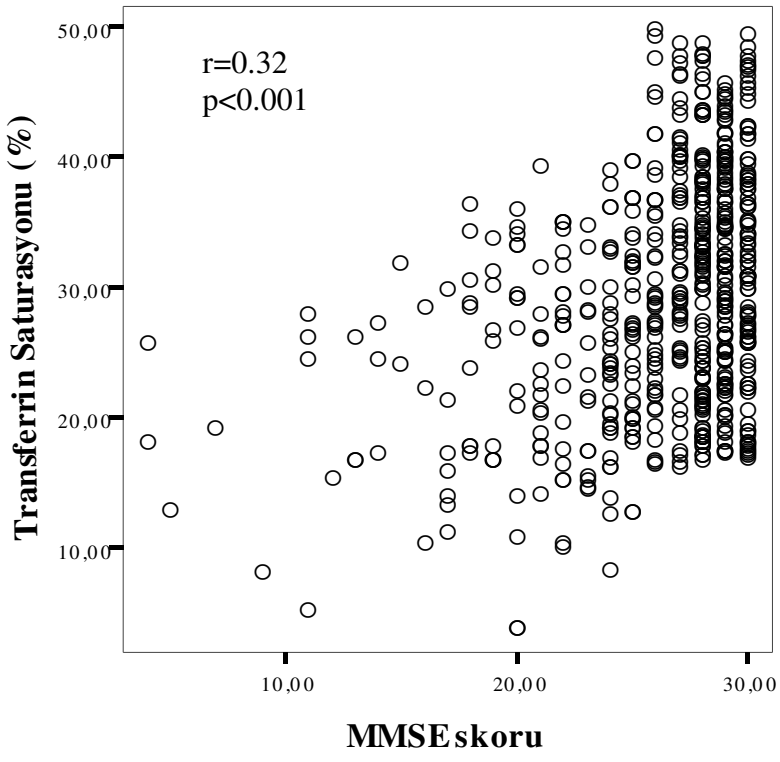
Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri.

	Çalışma grubu (n=622)
Yaş (ortalama±SD)	72.5±6.5
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	439 (%70.6) / 183 (%29.4)
MMSE skoru	28 (4-30)
Demir (mcg/dl)	79.7±22.8
Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dl)	281.2±57.2
Ferritin (ng/ml)	59.6 (3.9-487)
Transferrin saturasyonu (%)	28.9 (3.7-49.8)
Hemoglobin	13.7 (8.5-17.8)
Hematokrit	40.8 (27.8-53.6)
Vitamin B12 düzeyi (pg/ml)	305 (200-2000)
Folat (ng/ml)	20.4 (12-861)
Anemi	64 (%10.3)
Demans	27 (%4.3)
Hafif kognitif bozukluk	177 (%28.5)
Demir eksikliği	64 (%10.3)

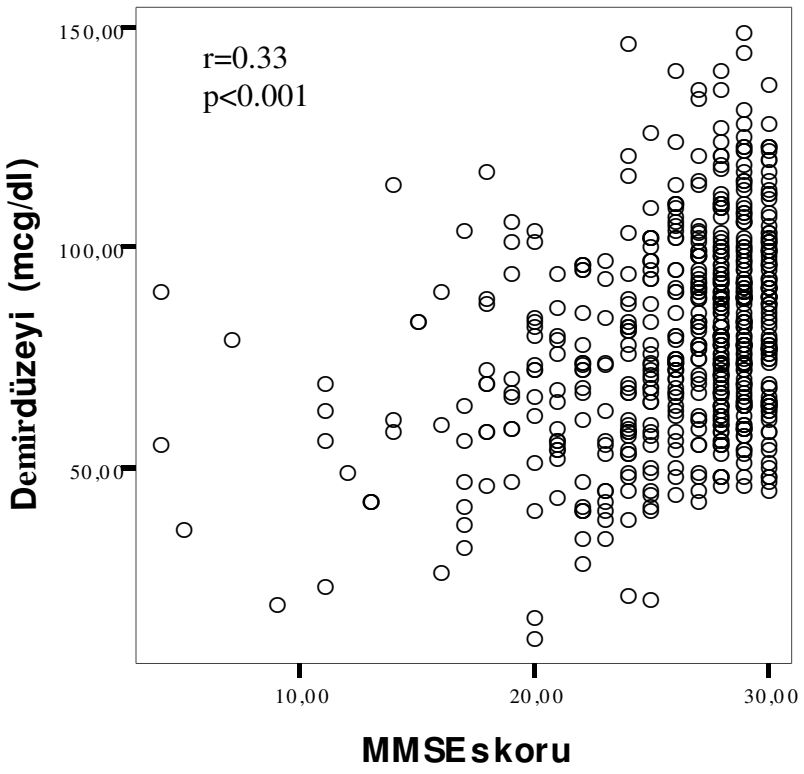
4.2. Kognitif Durum ile Demir Parametreleri ve Aneminin İlişkisine Dair Sonuçlar

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesini sağlayan MMSE testinin skorlarıyla demir ve anemi parametrelerinin ilişkisi normal dağılan parametreler için Pearson, normal dağılmayan parametreler için Spearman korelasyon testleri ile incelendi. Demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin ve hemoglobini içeren bu parametrelerde demir ($r=0.33$, $p<0.001$) ve transferrin saturasyonu ($r=0.32$, $p<0.001$) değerleri ile MMSE skorları arasında orta derecede ve anlamlı ilişki tespit edildi. Bu ilişkiler Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir. Diğer parametrelerin korelasyon katsayıları ve p değerleri şu şekilde bulunmuştur: total demir bağlama kapasitesi $r= -0.10$, $p=0.013$; ferritin $r= -0.012$, $p= 0.77$; Hemoglobin $r=-0.20$, $p<0.001$.

Şekil 4.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skorları ile Transferrin Saturasyonu Arasındaki İlişki.



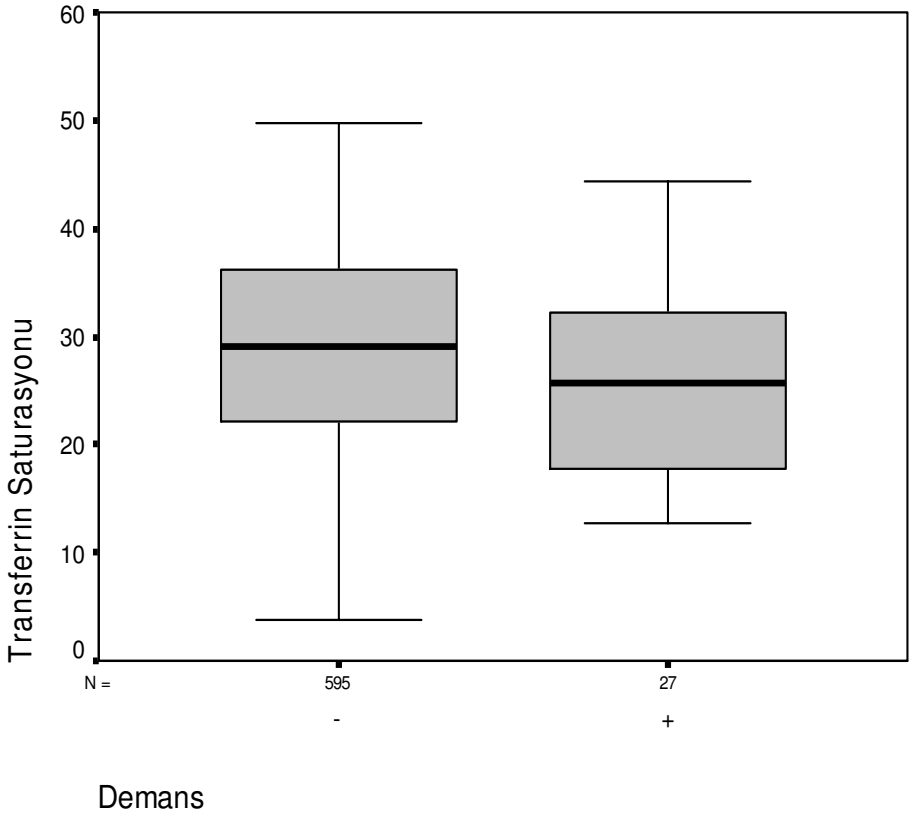
Şekil 4.2. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skoru ve Demir Düzeyleri Arasındaki İlişki.



Demir parametrelerinin kognitif durumla ilişkisi incelendi. Demans olan ve olmayan gruplarda demir parametreleri açısından bir fark olup olmadığının incelenmesi sonucunda bu parametrelerden transferrin saturasyonunun demans olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Demans ile transferrin saturasyonunun ilişkisi Mann Whitney U testi ile incelendiğinde demans olan grupta demans olmayan gruba göre transferin saturasyonu anlamlı olarak düşük bulundu (demans olanlarda 25.7 (12.8-44.3), demans olmayanlarda 29.1 (3.7-49.8); p=0.040) (Şekil 4.3). Student t testi ile incelenen demir ve total demir bağlama kapasitesi, Mann Whitney U testi ile incelenen ferritin ve hemoglobin değerleri gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Hafif kognitif bozukluğu olanlar ve normal kognitif fonksiyonu olanların karşılaştırılmasında ise transferrin

saturasyonu, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin ve hemoglobinin gruplar arasında farklı olmadığı görüldü.

Şekil 4.3. Demans Olan ve Olmayan Gruplarda Transferrin Saturasyonunun Karşılaştırılması.

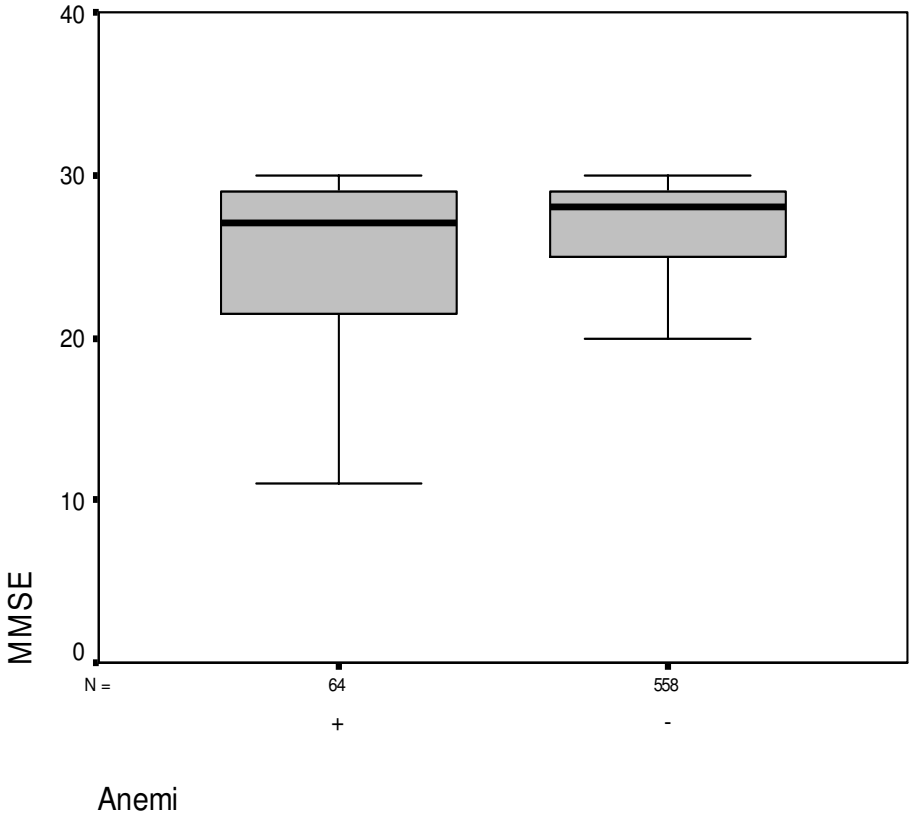


Transferrin saturasyonu demans olanlarda 25.7 (12.8-44.3), demans olmayanlarda 29.1 (3.7-49.8) olarak saptandı (p=0.040).

Anemi ve kognitif fonksiyon etkileşiminin incelenmesi için demans olan ve olmayan gruplarla aneminin ilişkisi ki-kare testi ile incelendi ve anlamlı bir fark saptanmadı. Anemisi olan ve olmayan gruplarda MMSE skorları karşılaştırıldığında MMSE skorlarının anemisi olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (anemisi olanlarda 27 (5-30); anemisi olmayanlarda 28 (4-30) p=0.022) (Şekil 4.4). Hafif kognitif bozukluk ve normal kognitif fonksiyon grupları da anemi sıklığı açısından karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark tespit edilmedi.

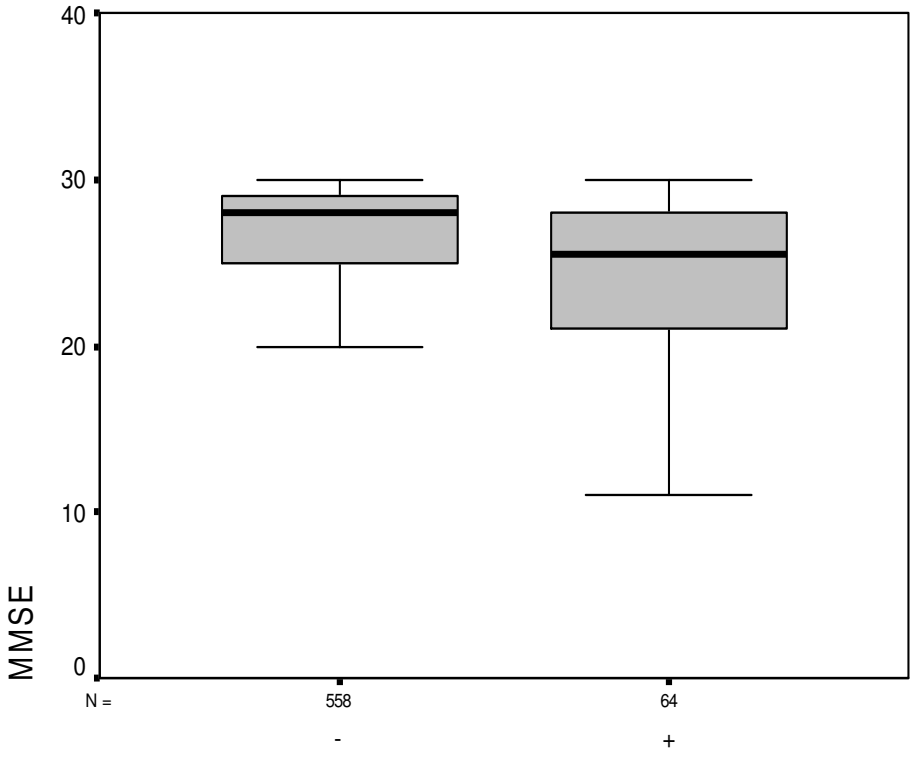
Demir eksikliği olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında MMSE skorunun demir eksikliği olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla 25.5 (5-30) ve 28 (4-30); p<0.001) (Şekil 4.5). Demir eksikliği ve demans arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendiğinde demir eksikliği olanlarda demans sıklığı %9.4 iken demir eksikliği olmayanlarda %3.8 olarak bulundu (p=0.037).

Şekil 4.4. Anemisi Olan ve Olmayanlarda Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skorlarının Karşılaştırılması.



MMSE skoru anemisi olanlarda 27 (5-30); anemisi olmayanlarda 28 (4-30) olarak bulundu (p=0.022).

Şekil 4.5. Demir Eksikliği Olan ve Olmayan Gruplarda Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) Skorunun Karşılaştırılması.



MMSE skoru demir eksikliği olanlarda 25.5 (5-30) olmayanlarda 28 (4-30) olarak bulundu ($p<0.001$).

Demir eksikliğinin kognitif fonksiyon üzerindeki etkisinin anemiden bağımsız olup olmadığının anlaşılması için anemisi olmayan hastalarda yapılan incelemelerde demir eksikliği olan hastalarda MMSE skorunun demir eksikliği olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla 25 (14-30), 28 (4-30); $p=0.004$). Ayrıca anemisi olmayan hastalarda demir parametrelerinin MMSE skoruyla korelasyonu incelendi. Bu parametrelerden transferrin saturasyonunun MMSE skoruyla orta derecede ve anlamlı olarak ($r=0.32$, $p<0.001$), demirin ise zayıf derecede ilişkili olduğu tespit edildi ($r=0.27$, $p<0.001$). Anemisi olmayan hastalarda diğer parametrelerin MMSE skoru ile korelasyon sonuçları ise şu şekildeydi: total demir bağlama kapasitesi $r=-0.10$, $p= 0.017$; ferritin r=-

0.06, p=0.19; Hemoglobin r= 0.11 p= 0.007. Anemisi olmayanlarda demans olan ve olmayan gruplarda demir parametreleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığı zaman demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu ve hemoglobin değerlerinin gruplar arasında farklı olmadığı görüldü.

4.3. Demir Parametreleri ve Aneminin Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerindeki Sonuçlarla İlişkisine Dair Bulgular

Demans hastalarının günlük yaşamdaki bağımsızlık-bağımlılık derecesinin ölçülmesi ve nutrisyon durumunun belirlenmesini sağlayan, kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında tüm hastalara uygulanan Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA), Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ve Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA-kısa formu) testlerinin sonuçlarıyla demir parametrelerinin ilişkisi incelendi. Spearman korelasyon testi ile yapılan incelemelerde bu testler ve demir parametreleri arasında orta derecede veya kuvvetli bir korelasyon saptanamadı. Günlük Yaşam Aktiviteleri testi ile Hemoglobin arasında (r=-0.14, p=0.001); EGYA ile Hemoglobin (r=0.10, p=0.011), transferrin saturasyonu (r=0.11, p=0.007), total demir bağlama kapasitesi (r=0.08, p=0.043) ve demir (r=0.18, p<0.001) arasında; MNA puanı ile Hemoglobin arasında (r=0.14, p<0.001) zayıf derecede ilişki tespit edildi. Bununla beraber demans olan hastalarda anemi mevcudiyeti daha düşük MNA puanları (1(0-17), 1(0-16); p=0.033) ve daha düşük EGYA puanları (13(2-15), 12 (4-14); p=0.007) ile ilişkiliydi.

Demansı olan ve olmayan tüm çalışma hastaları kapsamlı geriatrik değerlendirmede kullanılan testlerin sonuçları ile demir parametreleri ve anemi ilişkisi açısından incelendiğinde GYA ile Hemoglobin (r=-0.117, p=0.003); EGYA ile demir (r=0.211, p<0.001), transferrin saturasyonu (r=0.143, p<0.001) ve Hemoglobin (r=0.104, p=0.010); MNA ile demir (r=0.136, p=0.001) zayıf derecede ilişkili bulundu. Tüm grupta anemisi olanlar ve olmayanların bu testlerden aldıkları puanlar karşılaştırıldığında

anemisi olanların Mini Nutrisyonel Değerlendirme ve EGYA puanlarının anemisi olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Mini Nutrisyonel Değerlendirme skorları anemisi olanlarda 12(4-14), olmayanlarda 13(2-15) (p=0.025), EGYA skorları anemisi olanlarda 14.5 (0-17), olmayanlarda 16 (0-17) (p=0.003) olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin 65 yaş ve üzerindeki yaşlılarda kognitif fonksiyonlar üzerinde nasıl bir etkisinin olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır. Geriatrik yaş grubunda demir eksikliği ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişkinin incelendiği ilk klinik çalışma olan bu tez çalışmasında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Demir eksikliği olan hastalarda kognitif fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan MMSE test skorlarında belirgin bir düşüklük ve demans sıklığında belirgin bir artış saptanmıştır. Bunun yanında MMSE test skorları ve demir eksikliği arasındaki bu anlamlı ilişkinin anemi olmayan demir eksikliği vakalarında da mevcut olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak demir eksikliğinin anemiden bağımsız olarak kognitif bozukluğa yol açtığı söylenebilir.

Bu çalışmada saf demir eksikliğinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin incelenmesi hedeflendiği için kognitif fonksiyonları etkileyebilecek diğer durumlara sahip olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Vitamin B12 eksikliğinin ve folat eksikliğinin anemi olmadan da kognitif fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğunun bilinmesi ve hatta geri döndürülebilir demans sebepleri arasında bulunmaları nedeniyle Vitamin B12 düzeyi<200 pg/ml olan ve folat düzeyi<10 ng/ml olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hipotiroidi de kognitif bozukluğa yol açmakta, hatta yaşlı hastalarda hipotiroidinin klinik bulguları olmadan

kognitif bozukluk veya demans tablosuyla prezante olabilmektedir. Bu nedenle hipotiroidisi olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca demir aşırı yüklenmesinin kognitif fonksiyon bozukluğu ve Alzheimer hastalığı ile ilişkisinin bilinmesi nedeniyle demirin dokularda birikmeye başladığı değer olan %50 transferrin saturasyonu sınırı ve üzerindeki hastalar da çalışmada incelemeye alınmamıştır (17). Çalışmanın başlangıcında 2009 hasta çalışmaya alınmış, dışlama kriterlerine sahip olan hastalar elendikten sonra geriye kalan 622 hasta incelenmiştir.

Demir eksikliği ve kognitif fonksiyon arasındaki ilişki son yıllarda ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisinin belirlenmiş olması oldukça önemlidir, çünkü demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi türüdür ve çoğunlukla kolaylıkla tedavi edilebilir. Demir eksikliğine veya anemiye bağlı gelişen kognitif bozukluğun tedavi ile geri döndürülüp döndürülemediği konusu açık değilse de, genel kanı demir eksikliğinin veya aneminin ciddiyeti ve devam süresi arttıkça kognitif bozukluğun geri döndürülebilirliğinin zorlaştığı şeklindedir (5, 20, 68, 69). Dolayısıyla demir eksikliğinin yaşlılarda taranarak erken dönemde tespit edilip tedavi edilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Oksijen transportu ve depolanmasında önemli rol oynayan demirin eksikliğinin serebral hipoksi ve kognitif bozulmaya neden olabileceği hipotez edilmiştir (3, 4). Demir eksikliği ve kognitif fonksiyon arasındaki bu olası ilişki çocuklarda ve genç erişkinlerde çalışılmıştır. Çocuklarda, kanser hastalarında ve bazı genç erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda

demir eksikliği ve aneminin kognitif bozulma, entelektüel performansta düşüş ve davranış bozukluklarına yol açtığı ileri sürülmüştür (3-6). Bunun yanında demir eksikliğinin kognitif düşüşün en çok görüldüğü geriatrik yaş grubunda kognitif performansa etkisi, özellikle de demans ile ilişkisine ait net kanıtlar yoktur. Her ne kadar anemi ve demans arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olsa da bu çalışmalarda aneminin çoğunlukla vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğu, demir eksikliğinin etkisinin incelenmediği görülmüştür ve vitamin B12 eksikliğinin kognitif bozukluğa neden olduğu açıkça bilinmektedir (7). Bu nedenle bu çalışmalarda demansla ilişkisi olan parametrenin anemi mi yoksa vitamin B12 eksikliği mi olduğu konusu açık değildir. Saf demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyonlara etkisi henüz çalışılmamış bir konudur.

Demir serebral parankimin oksijenizasyonu ve enerji üretimi için ve ayrıca nörotransmitter ve myelin sentezi için gereklidir (21). Demir ayrıca mitokondriyal elektron transportu, katekolamin metabolizması ve DNA sentezi gibi biyokimyasal proseslerde bir kofaktördür (3). Aneminin serebral hipoksi ve diğer muhtemel mekanizmalar yoluyla kognitif fonksiyonlar üzerinde önemli bir etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (3, 4, 20).

Demir eksikliği çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, hafıza ve davranışsal bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca infantil demir eksikliği anemisinin kognitif fonksiyonların gelişmesinde aksaklığa yol açtığı bilinmektedir (6, 21). Lubach ve Coe demir eksikliği olan maymunlarda kognitif performansta yavaşlama olduğunu

göstermişlerdir (70). İnsanlarda ise demir eksikliği olan 6-24 aylık infantların daha zayıf kognitif ve nörofizyolojik gelişim için risk altında olduklarına dair ikna edici derecede güçlü kanıtlar mevcuttur (71). Çocuklardaki demir eksikliğinin kognitif performans üzerine etkisi pek çok çalışmada incelenmiş ve kognitif fonksiyonu olumsuz yönde etkilediği, bu olumsuzluğun derecesinin de demir eksikliğinin ciddiyeti ve devam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20, 68, 69). Demir eksikliğinin kognitif fonksiyonları yeni gelişmekte olan pediatrik yaş grubunun kognitif performansındaki bu olumsuz etkilerinin gösterilmesinin yanında demir eksikliği tedavisinin de olumlu etkilerle sonuçlandığı belirtilmiştir (5, 72). Ağaoğlu ve arkadaşları demir eksikliği olan çocuklarda demir tedavisi sonrası entelektüel performansta anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (5).

Pediatrik yaş grubundaki bu kuvvetli kanıtların yanında demir eksikliğinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyonlara olan etkisi ile ilgili bir kanıt şu ana kadar yoktur. Yakın bir geçmişte Petranovic ve arkadaşları demir eksikliği anemisinin erişkinlerin santral sinir sistemi aktivitesinin dinamik ve fonksiyonel özellikleri üzerinde belirgin bir etkisinin olabileceği hipotezini geliştirmişlerdir (3). Bu tez çalışması da bu hipoteze dayandırılarak planlanmıştır ve bu konudaki geriatrik yaş grubunda yapılmış olan ilk klinik çalışmadır. Elde edilmiş olan demir eksikliğinin kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği sonucunun demirin oksijen transportundaki ve enzimatik reaksiyonlardaki önemli rolünden ileri geldiği düşünülmektedir. Demir eksikliği beyine yeterli

oksijen sağlanmaması ve beyin enerji üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Bunu bazı serebral alanlarda sitokrom c oksidaz aktivitesinde azalma, dolayısıyla serebral hücrelerin metabolik aktivitesinde azalmaya neden olarak gerçekleştirmektedir (73). Bu mekanizmalar demir eksikliğinin kognitif düşüşle sonuçlanmasına neden olmaktadır.

Erişkinlerdeki demir eksikliği ve kognitif fonksiyon ilişkisi çalışmaları kanser hastalarında, doğurganlık çağındaki kadınlarda, hamilelerde ve renal diyaliz hastalarında yapılmıştır (4, 74-76). Kanser hastalarında demir eksikliği anemisinin kognitif bozulma ve nörolojik fonksiyonlarda değişikliğe neden olduğu ileri sürülmüştür. Buna ek olarak aneminin düzeltilmesinin bu hastalarda kognitif yeteneklerde düzelme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (76). Benzer şekilde demir eksikliği anemisi olan genç kadınların kognitif performanslarının 16 haftalık demir tedavisi sonrası arttığı gözlenmiştir (2). Bu çalışmalar açıkça göstermektedir ki demir eksikliğinin kognisyon üzerindeki etkisi sadece pediatrik yaş grubunda olduğu gibi gelişmekte olan beyin üzerinde değildir; demir eksikliği aynı zamanda erişkin beyninde de kritik bir role sahiptir.

Çocuklarda ve erişkinlerde yapılmış olan bu çalışmaların sonuçları demirin hem gelişmekte olan hem de gelişmiş olan beyindeki önemli rolünü ortaya koymakta ve demir eksikliğinin yaşlı beynindeki etkisinin incelemeye değer olduğunu göstermektedir. Yaşlılarda anemi ve kognitif bozukluk arasında bir ilişki Chaves ve arkadaşları, Zamboni ve arkadaşları ve Argyriadou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-13). Ne var ki, son belirtilen çalışmadaki aneminin çoğunlukla vitamin

B12 eksikliğine bağlı olduğu ve bu çalışmalardan hiçbirinin özellikle demir eksikliğini incelemediği dikkat çekmektedir.

Demir eksikliği, anemi ve kognisyon ilişkisindeki bir diğer önemli nokta da düzelme derecesinin aneminin devam süresiyle ilintili olmasıdır (4, 77-79). Bu da kognitif fonksiyonun düzeltilmesi için demir eksikliğinin ve aneminin erken tanısının ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. Bu tez çalışması demir eksikliğinin ve demir eksikliği anemisinin yaşlılarda kognitif düşüşle birlikte olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte kesitsel bir çalışma olması nedeniyle demir eksikliğinin düzeltilmesinin yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda nasıl bir değişiklikle sonuçlandığı incelenememiştir. Daha ileri çalışmalarda, erişkinlerde elde edilen bu sonuçların yaşlılarda da geçerli olup olmadığının anlaşılması için demir eksikliği olan yaşlılarda demir tedavisi sonrası kognitif fonksiyonlardaki değişimin incelenmesine ihtiyaç vardır.

Daha ileri çalışmalarla bu çalışmanın sonuçlarının desteklenmesi, demir eksikliğinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ile ilgili kanıtları kuvvetlendirecektir. Bu çalışmanın sonuçlarının desteklenmesi ve demir eksikliği tedavisinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyonlara nasıl bir etkisinin olduğunun incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma yaşlılarda demir eksikliğinin sonuçları ile ilgili bilgilerimizi arttırmakta ve anemi seviyesine ulaşmadan da demir eksikliğinin önemli kognitif sonuçlar doğurduğunu göstermektedir. Bu bulguların ışığında geriatrik yaş grubunda demir eksikliği taranmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Demir eksikliğinin

yaşlılarda sık görülmesi ve genellikle kolaylıkla tedavi edilebilmesi nedeniyle demir eksikliğinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisinin gösterilmesi önem arz etmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Demir eksikliği geriatrik yaş grubunda sık görülür ve genellikle kolaylıkla tespit edilip tedavi edilebilir.

2- Bu çalışmada demir eksikliğinde ve anemide kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Demir eksikliği olan hastalarda kognitif test performansında düşüklük ve demans sıklığında artış gözlenmiştir. Anemisi olan hastalarda da kognitif test performansının azaldığı gösterilmiştir.

3- Demir eksikliğinin kognitif test performansına olan olumsuz etkisi anemisi olmayan hastalarda da tespit edilmiştir. Dolayısıyla demir eksikliğinin anemiden bağımsız olarak kognitif bozukluğa yol açtığı sonucuna varılmıştır.

4- Daha ileri çalışmalarla bu çalışmanın sonuçlarının desteklenmesi, demir eksikliğinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve damansla ilişkisi ile ilgili kanıtları kuvvetlendirecektir.

5- Bu çalışmanın sonuçlarının desteklenmesi ve demir eksikliği tedavisinin geriatrik yaş grubunda kognitif fonksiyonlara nasıl bir etkisinin olduğunun incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6- Demir eksikliğinin yaşlılarda sık görülmesi ve kolaylıkla tedavi edilebilmesi nedeniyle demir eksikliğinin olumsuz kognitif sonuçlarla

birlikte olduğunun gösterilmesi önemlidir. Geriatrik yaş grubunda demir eksikliği taranmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004;104:2263–8.

2- Murray-Kolb, Beard JE. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am J Clin Nutr 2007;85:778–87.

3- Petranovic D, Batinac T, Petranovic D, Ruzic A, Ruzic T. Iron deficiency anaemia influences cognitive functions. Medical Hypotheses 2008; 70: 70–72.

4- Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. Brit J Cancer 2001;84(Suppl. 1):31–7.

5- Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, Sefil Y, Demir D. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. Arzneimittelforschung. 2007;57(6A):426-30.

6- Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behaviour of infants with iron-deficiency anemia. Child Dev 1998;69(1):24–36.

7- Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003;51(Suppl 3):S10–S13.

8- Büyükaşık Y. Yaşlıda anemi ve demir eksikliği anemisi. Ed: Arıoğul S.Geriatri ve Gerontoloji 1. Baskı, 2006, MN Medikal, Ankara: 1095-1102.

9- Balducci L. Anemia, cancer and aging. Cancer Control 2003: 10: 478-486.

10- Eisenstaedt R, W.J.H. Penninx B, Woodman RC. Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts. Blood Reviews 2006; 20: 213–226.

11- Chaves PH, Carlson MC, Fried LP. Cognitive function in high functioning older women: does hemoglobin concentration matter. J Am Geriatr Soc 2002;50(Suppl 4): S149–S150.

12- Zamboni V, Cesari M, Zuccala G, Onder G, Woodman RC, Maraldi C ve ark. Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study. Int J Geriatr Psychiatry 2006, 21:529-34.

13- Argyriadou S, Vlachonikolis I, Melisopoulou H, Katachanakis C, Lionis C. In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: A cross-sectional study in Greece. BMC Fam Pract 2001;2-5.

14- Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton U 3rd. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. Ann Epidemiol 1997: 7: 219-224.

15- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:319–332.

16- Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current Opinion in Gastroenterology 2009; 25:122–128.

17- Ginder GD. Microcytic and hypochromic anemias. Ed: Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine 23rd ed., 2008, Saunders Elsevier Inc., USA: 1187-1194.

18- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 2005; 352:1741-4.

19- Andrews NC. Pathology of iron metabolism. Ed: Hoffman R, Benz ER, Shattil SJ ve ark. Hematology. Basic Principles and Practice. 2005, Elsevier Churchill Livingstone: 473-480.

20- Hidalgo C, Nunez MT. Calcium, Iron and Neuronal Function. IUBMB Life 2007;59: 280–285.

21- Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006;10:377-85.

22- Halil MG. Geriatrik medikal değerlendirme. Ed: Arıoğul S.Geriatri ve Gerontoloji 1. Baskı, 2006, MN Medikal, Ankara:137-148.

23- Yavuz BB. 65 yaş ve üzeri hastalarda Alzheimer hastalığı, vasküler demans, hafif kognitif bozukluk ve normal kognitif fonksiyonlu gruplarda hippokampüs volümünün hesaplanması" Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, 2004.

24- Yavuz BB, Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer'lı hastaya geriatrik yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Dergisi 2009; 2(1): 81-87.

25- Cummings JL. Alzheimer's disease. New Engl J Med 2004; 351:56-67.

26- Kawas CH. Early Alzheimer's disease. New Engl J Med 2003;349:1056-1063.

27- Reuben DB, Rosen S. Principles of geriatric assessment. Ed: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 6th ed, 2009, Mc-Graw Hill Co., USA: 141-152.

28- Yavuz BB. Geriatrik değerlendirmede sık kullanılan testler ve özellikleri. Ed: Arıoğul S. Geriatri ve Gerontoloji, 2006, MN Medikal ve Nobel, Ankara: 149-160.

29- Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. "Mini-mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975; 12:189–198.

30- Borson S, Scanlan J, Brush M, ve ark. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15 (11): 1021.

31- Stahelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. International Psychogeriatrics 1997;9:123–130.

32- Galvin JE. Mental status and neurological examination in older adults. Ed: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 6th ed, 2009, Mc-Graw Hill Co., USA: 153-169.

33- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize minimental

testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(4): 273-81.

34- Crom RM, Anthony JC, Bassett SS. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. JAMA 1993; 269: 2386-2391.

35- Mavioğlu H, Gedizlioğlu M, Akyel S, Aslaner T, Eser E. Alzheimer hastalığı değerlendirme skalası-kognitif alt testinin (ADAS-cog) Türk toplumunda Geçerlilik ve Güvenilirliği. Türk Nöroloji Dergisi 2004; 10(4): 272-283.

36- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984; 141:1356-64.

37- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale fort he staging of dementia. Brit J Psychiatry 1982;140: 566-572.

38- Reisberg B, Ferris FH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139(9):1136-9.

39- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. Md State Med J 1965;14:61-5.

40- Lawton MP, Broody EM. Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-186.

41- Sink KM, Yaffe K. Cognitive impairment and dementia. Current

Geriatrics 2005;60-73.

42- Ariogul S, Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N. Dementia in the geriatric population. 20 th Alzheimer Disease International 2004, 357.

43- Souder E, Beck C. Overview of Alzheimer's disease. Nurs Clin North Am 2004; 39(3):545-559.

44- Karaman Y: Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. 1.baskı. Ankara, Lebib Yalkın Matbaası, 2002.

45- Boustania M, Peterson B, Hanson L, ve ark. Screening for dementia in primary care. Ann Int Med 2003; 138(11): 927-937.

46- Clarfield AM. The decreasing prevalance of reversible dementias; an update meta analysis. Arch Int Med 2003; 163(18): 2219-2229.

47- Honig LS, Mayeux R. Natural history of AD. Aging Clin Exp Res 2001; 13: 171-182.

48- Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001; 344: 1111-1116.

49- Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's disease. Journal of Gerontology 2003; 58A(4): 331-353.

50- Patterson C, ve ark. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ 2008;178:548-56.

51- Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran ES, Aytemir K, Kabakci G, Ariogul S. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: is Alzheimer's disease a vascular disease? J Am Geriatr Soc. 2007; 55(10):1613-7.

52- Marin DB, Sewell MC, Schlechter AAD. Accurate and early diagnosis in the primary care setting. Geriatrics 2000; 57: 36-40.

53- Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnosis of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1290-1308.

54- Bennet PL. Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. JAGS 2003; 51: S281-288.

55- Chandra V, Bharucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: case-control study. Neurology 1986;36:209-11.

56- Small GW, Rabins PV, Barry PP. Diagnosis and treatment of AD and related disorders: Consensus statement of the American Association of Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA 1997; 278: 1363-1371.

57- Rasmusson DX, Brandt J, Steele C. Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer's disease and clinical features of patients with non-Alzheimer neuropathology. Alzheimer Dis Assoc Disord 1996; 10: 180-188.

58- Larson EB, Edwards JK, O'Meara E. Neuropathologic diagnostic outcomes from a cohort of outpatients with suspected dementia. J Gerontol A BiolSci Med Sci 1996; 51: M313-M318.

59- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, 1994. Washington, APA.

60- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology; 1984, 34: 939-944.

61- Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES. Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. Int Psychogeriatr. 2007;19(4):767-77.

62- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143-1153.

63- Petersen RC, Doody R, Kurz A, ve ark. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58: 1985–1992.

64- Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. Lancet 2002; 360: 1963–65.

65- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303–308.

66- Morris JC, Storandt M, Miller JP. Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer's disease. Arch Neurol 2001; 58: 397-405.

67- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Neurology 2001;56:1133–1142.

68- Grantham-McGregor, S., and Ani, C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. J. Nutr. 2001; 131: 649S – 666S.

69- Pollitt, E. Timing and vulnerability in research on malnutrition and cognition. Nutr. Rev. 1996;54: S49 – 55.

70- Lubach GR, Coe CL. Selective impairment of cognitive performance in the young monkey following recovery from iron deficiency. J Dev Behav Pediatr. 2008;29:11-7.

71- Lozoff B. Iron deficiency and child development. Food Nutr Bull. 2007;28(4 Suppl):S560-71.

72- Gera T, Sachdev HPS. Iron Supplementation for Improving Mental Development. Indian Pediatrics 2009;46:125-126.

73- De Deungria M, Rao R, Wobken J, Luciana M, Nelson C, Georgieff M. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxydase activity in selected regions of neonatal rat brain. Pediatr Res 2000; 48:169-176.

74- Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. JAMA 1990;263:825–30

75- Groner JA, Holtzman NA, Charney E, Mellits ED. A randomized trial of oral iron on tests of short-term memory and attention span in young pregnant women. J Adolesc Health Care 1986;7:44–8.

76- Cunningham RS. Anemia in the oncology patient: cognitive function and cancer. Cancer Nurs. 2003 Dec;26:38S-42S.

77- Crawford J, Cella D, Cleeland CS. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer 2002;95:888–95.

78- Holzner B, Kemmler G, Greil P, Kopp M, Zeimet A, Raderer M, ve ark. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. Ann Oncol 2002;13(6):965–73.

79- Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. J Clin Oncol 2003;21(19):3557–8.