

Çevre ve yaşlı bilişsel sağlığı: ihtiyarı koruyarak ihtiyarlamak

Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Nöroloji ihtisası yaptığı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Nöropsikoloji Laboratuvarı ve Davranış Nörolojisi Konsültasyon Polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Ortalama yaşam beklentisi, tüm dünyada son birkaç on yılda çarpıcı bir şekilde arttı ve benzer bir şekilde artmaya devam edeceği tahmin ediliyor. 2019'da küresel ölçekte doğumda yaşam beklentisi 72,6 yıla ulaştı. 2050 yılına kadar ise 77,1 yıla ulaşacağı tahmin ediliyor. 2019 Birleşmiş Milletler raporuna göre 60 yaş üstü nüfus diğer yaş gruplarından daha hızlı artıyor. 2019 itibarıyla dünya çapında 60 yaşın üzerinde tahminen bir milyar insan vardı, bu sayının 2050 yılına kadar 2,1 milyara, 2100 yılına kadar ise 3,1 milyara ulaşması bekleniyor. Bu yaş grubundaki insanlar, doğal olarak uzun yaşamının yanı sıra yaşam kalitesinin de üst düzeyde olduğu bir hayat beklentisindedir. Ancak bellek bozukluklarının ortaya çıkması ve diğer bilişsel işlevlerde kayıplarla beraber bağımsızlığı kaybetme olasılığı, yaşlanmanın en korkulan yönlerinden biridir. Aslında çalışmalar 65 yaş üstü yetişkinlerin yarısından fazlasının hafızalarıyla ilgili sorunları olduğunu göstermektedir (1).

Demans yani bunama, düşünme ve hafıza gibi bilişsel/zihinsel yetenekler ile ilgili kayıplarla beraber kişinin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisinde belirgin azalmayı tanımlayan genel bir terimdir. Demansın en yaygın nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). Bu çerçevedeki diğer güncel bir tanımla-

ma olan hafif bilişsel bozukluk (HBB), normal bilişsel yaşlanma ile bunama arasındaki ara aşamayı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Ufak tefek unutkanlık ve bilişsel kayıplara karşın günlük yaşam aktiviteleri HBB'de bozulmadan kalır, yani kişi kendi başına hayatını bağımsız sürdürebilir. Ancak bu esnada beyin sıklıkla Alzheimer hastalığı ve benzeri diğer ilgili bunamalara (AHBB) bağlı olarak patolojik değişiklikler gösterir. Bu şekildeki "beyinde patolojik değişiklikler" hafızayı, düşünceyi veya davranışı etkileyen belirgin semptomların klinik olarak saptanabilmesinden 15-20 yıl önce ortaya çıkabilir. HBB döneminde yani "prodromal aşamada" kişiler bilişsel işlevlerdeki değişiklikleri kendileri fark etmeye başlayabilir ancak yine de günlük aktivitelerini yapabilirler. Prodromal evreyi, hem bilişin hem de günlük işlevin bozulduğu demans takip eder (1, 2, 3). AHBB'ler, tüm dünyada yaşlı bireyler arasında beşinci önde gelen sakatlık ve ölüm nedenidir. Dünyada AHBB'lerden mustarip yaklaşık 50 milyon insan mevcuttur ve bu sayının 2050 yılına kadar üç kattan fazla artarak 152 milyona ulaşması beklenmektedir. Ek olarak, 65 yaş üstü yetişkinlerin %15-20'sinde AHBB'lere yol açacak HBB vardır (1). İşin, hepimizin ona doğru ilerlediği, doğrudan "yaşlı birey"e bakan kısmındaki durum bu şekilde. Yani ihtiyarımızı kaybetmeden ihtiyarlamak istiyoruz ama ciddi bir risk bizi bekliyor.

İşin toplumsal yanına gelirsek, hastaların bakımıyla ilişkili birçok doğrudan ve dolaylı maliyet nedeniyle, AHBB'lerin toplum için en maliyetli hastalıklardan olduğu genel olarak kabul edilmektedir. İstatistiklere göre aynı yaştakilerle karşılaştırıldığında demanslı hastaların genel sağlıkları daha kötüdür. Sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmaları gerekmektedir ve sağlık harcamaları daha yüksektir. Yine yaşam beklentisi daha kısa ve hastanelerde ölme olasılıkları daha yüksektir. Benzer şekilde AHBB'li hastalara bakım verenlerin, yani ailelerinin sağlık durumları da daha kötüdür. Onlarda akrabalarına göre daha yüksek anksiyete ve depresyon oranları, daha kötü uyku kalitesi ve daha kötü genel yaşam kalitesi göstermektedirler. Sonuç olarak yaşlılarda zihinsel /bilişsel bozulmanın sağlık sistemleri üzerindeki mali etkisi, HBB'den demansa geçişte en fazladır. Projeksiyon modelleri, demansın başlangıcını beş yıl geciktirmenin, yaygınlığını %50 oranında azaltabileceğini ve hastalar, aileler ve sağlık sistemleri üzerindeki mali ve sosyal yükleri önemli ölçüde düşürebileceğini göstermektedir. Batı kaynaklı bazı ekonomik modellemeler HBB'den demansa geçişin beş yıl geciktirilmesinin, hasta başına 500.000 dolardan fazla maliyet tasarrufu ile sonuçlanabileceğini söylemektedir. Bu nedenle, HBB'li hastaları stabilize etmeye yani bilişsel durumlarının bunama haline gelmesini engel-

lemeye ve sağlıklı yaşlı yetişkinler için demans riskini azaltmaya odaklanan bilişsel yeteneklerin korunması üzerindeki küçük etkiler bile toplum üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (1, 4). Bu durumu kavramamıza yarayabilecek iyi bir örneği COVID-19 salgını ile yaşadık. Yaşlanan nüfus ile çok sayıda bakım gerektiren demanslı hasta kaçınılmaz, ama onlara ihtiyaçları olan bakımı verebilecek yeterli toplumsal kaynağımızın (hem devlet organizasyonlarını, hem de hastanın yakın çevresini düşünelim) olabilmesi için koruyabildiğimiz kadarını koruyabilmek çok önemli.

Genetiğimizi değiştiremeyeceğimize göre çevremizi düzelteyim. Bu mümkün mü, nasıl? Teknik terimlerle söylersek; demansın birincil korunması AH ve diğer demans tiplerini karakterize eden nöropatolojik değişikliklerin en erken aşamalarında veya öncesinde (hatta orta yaşta) insanların yaşam tarzlarını iyileştirmeye odaklanarak risk faktörlerini azaltmayı ve bunama gelişimini engellemeyi amaçlar. Alternatif bir strateji, HBB'nin stabilize edilmesinde olduğu gibi bir hastalığın semptomları ortaya çıkmaya başladığında daha fazla ilerlemeyi durdurmayı/yavaşlatmayı amaçlayan ikincil korunmadır. (2) İşin "nasıl" kısmı ise bu hastalıkların sebeplerinde yatıyor. AHBB'ler sınıfına giren hastalıklar kısaca "nörodejeneratif hastalıklar" olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkların oluşum neden ve mekanizmaları tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Temel olarak çeşitli endojen (genetik) yatkınlıklar üzerine ilave olan eksojen (çevre) faktörlerinin bu hastalıkların ortaya çıkmasına ve/veya ilerlemesine sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son zamanlarda hastalığa yatkınlık yaratan çevresel risk faktörlerinin belirlenmesine ve modifikasyonuna yönelinmiştir. (5) Görüldüğü gibi genetik yapımızı kontrol edemeyiz ama çevremizi edebiliriz. İşte "çevre" kavramı burada işin içine giriyor. Üstelik son zamanlarda birazdan bahsedeceğimiz gibi değiştirilemez diye düşündüğümüz genetik yapımızın bile epigenetik üzerinden çevre ile yakın ilişkisi yani değiştirilebilirliğini (en azından etkilenebilirliğini) konuşuyoruz.

Peki nedir çevre? Çevre Bakanlığının tanımına göre çevre; "insanların ve diğer canlıların hayatları boyunca ilişkilerini sürdürdükleri ve karşılıklı olarak etkileşim içinde oldukları fiziki, biyolojik, sosyal, ekonomik ve kültürel ortam"dır.

(6) Yani yaşlının zihinsel yeteneklerinin sağlığı için "çevre" dediğimizde çok daha geniş bir perspektife ihtiyacımız vardır.

Sanayileşmenin Getirdikleri; Zehirli Atıklar, Ağır Metaller, Herbisitler/ Pesticitler...

Tabidir ki tüm çevresel kirlenmeler ve toksinler AH ve bunama riski oluşturmaz, ancak çevresel toksinlerin yaşlı kişilerde neden olduğu nörolojik bozukluklar henüz yeterince iyi bilinmemektedir. Yine AH riskini arttıran çevresel kirlenmelerin tek başına mı yoksa kombinasyon halinde mi çalıştığı açık değildir (7). Üstelik nörodejeneratif hastalıkların çok faktörlü etiolojisi nedeniyle yaşam tarzı ve kimyasal maruziyetler dahil olmak üzere çevresel faktörlerin bu hastalıkların başlama riski ile bağlantılı olduğuna dair kanıtların ele geçirilmesinde çeşitli yöntemsel zorluklar vardır. AH ve Parkinson hastalığı (PH) vakalarının büyük çoğunluğu yaşlı insanlarda gözlemlendiğinden ve risk faktörlerine maruziyet tanıdan yıllar veya on yıllar önce meydana geldiğinden kronik maruziyetlerin geriye dönük değerlendirilmesi zordur (5). Ancak hem hayvan hem de insan çalışmaları kurşun, civa, alüminyum, kadmiyum ve arsenik vb. gibi nörotoksik metallerin yanı sıra bazı herbisit ve pestisitler ve metal bazlı nanopartiküllerin Alzheimer hastalığının patolojisini oluşturan beta-amiloid (A β) peptidi ve Tau proteininin (P) fosforilasyonunu artırma yetenekleri nedeniyle AH'nın patogenezinde yani meydana gelmesinde rol aldığı göstermiştir. Yine kurşuna maruz kalma, manganez, çözücüler ve bazı pestisitler, mitokondriyal disfonksiyon, metal homeostazındaki değişiklikler yolu ile bu kez Parkinson hastalığının patolojisini oluşturan α -sinüklein (α -syn) gibi proteinlerin birikmesine yol açarak PH'nin ortaya çıkışı ile ilişkilendirilmiştir (5, 7, 8, 9). Yine metal aşırı yüklenmesi sinir sisteminde oksidatif stresi artırdığı için mitokondri hasarı ve nörotoksositeye neden olabilir (10).

Bunların ötesinde de hemen aklımıza gelmeyen ancak muhtemelen zarar gördüğümüz maddeler de var, antimikrobiyaller. Son elli yıldan beri koruyucu olarak ve kişisel bakım ürünlerinde aktif maddeler olarak kullanılmışlardır. Bununla birlikte, bu tür bileşiklerin nörotoksik, immünotoksik (yani bağışıklık sistemi üzerine zehirli) ve beyne zarar veren

etkileri vardır ve özellikle AH'nın etiolojisi ile ilgili potansiyel bir risk oluştururlar (7). Ayrıca temizlik ürünleri düzenli olarak kullanıldığında hiper-hijyenik (yani aşırı temiz, mikroplardan arındırılmış) koşullara yol açar ve bu da otoimmünitenin tetiklenmesine neden olabilir. Antimikrobiyallerin ve dezenfektanların aşırı kullanımının AH'na yol açabilecek durumları hızlandırdığı öne sürülmüştür ancak kesin sonuçlu çalışmalar halen eksiktir (7).

Kentleşmenin Getirdikleri; Hava Kirliliği, Yeşil Alan Yoksunluğu, Sosyal İlişki Yoksunluğu

Yaşadığımız çevreden bahsederken üzerinde durmamız gereken diğer etkiler, hayatımızı geçirdiğimiz yerleşim yeri ile ilişkili olarak ele alınabilir. Günümüzde bu yer insanların çoğu için şehirdir. Kentleşme başlığında ilk bahsedeceğimiz nörotoksosite tehdidi, partikül madde (PM), ultra ince partikül madde (UFPM), dizel egzozu (DE) ve nörotoksik gazlardan oluşan hava kirliliğidir. Hava kirliliğinin yaşlılarda bilişsel gerilemeyi ne ölçüde etkileyebileceği tam olarak anlaşılammış olsa da, son yıllarda toplanan kanıtlar, hava kirliliğinin beyni olumsuz etkilediğini ve yaşlılarda bilişsel işlevlerin kötüleşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (11, 12). Çeşitli çalışmalar, bu ilişkiyi destekleyici kanıtları ortaya koymaktadır, ancak sonuçlar heterojendir ve kesin değildir (3). Öte yandan unutulmamalıdır ki hava kirliliğine maruz kalma küresel olarak her yerde mevcuttur. Maruziyetler kronik olduğundan ve geniş insan toplulukları bundan etkilediğinden, küçük riskler bile çok sayıda vakaya neden olacaktır (4). Hava kirliliğinin çeşitli kaynakları kirlenici partikül madde (PM) ve sülfür dioksit (SO gibi gazlar), azot oksitler (NO), uçucu organik bileşikler (VOC'lar) ve karbon monoksit (CO) gibi içeriklere sahiptirler. Bunlar doğrudan atmosfere salınan 'birincil' kirlenicilerdir. Atmosferde büyük ölçüde UV'ye maruz kalan birincil kirlenicilerden ikincil kirleniciler oluşur. Bu tür ikincil kirlenicilerden biri de ozondur (O₃). Ozon, UV maruziyeti altında atmosferdeki azot oksitler ve hidrokarbonlardan oluşur (3).

Hava kirlenicilerinin bilişsel gerilemeyi nasıl etkileyebileceği konusunda farklı hipotezler vardır. Doğal olarak birincisi ağır metallerde olduğu gibi AH'nın patolojik süreci ile ilişkili olarak beyinde

Tau ve beta-amiloid (A β) birikintilerin oluşturduğu şeklindedir. Ancak kirleticilerin beyindeki tau ve A β proteininin gelişimini nasıl etkileyebileceğine dair olası mekanizmaya ilişkin çok az araştırma vardır. Mevcut araştırmalar ağırlıklı olarak kardiyovasküler ve solunumsal risk faktörlerinin ve koşullarının, hava kirliliği ve bilişsel gerileme arasındaki ilişkinin olası araçları olduğunu göstermektedir. Yine her ikisi de yaşlılarda biliş etkilendiği bilinen kardiyovasküler olaylar ve diyabet ile de hava kirleticilerini ilişkilendiren güçlü kanıtlar söz konusudur (3, 4, 13). Partiküller, nitrojen oksitler ve ozon gibi hava kirleticileri güçlü oksidanlardır ve beyne ulaşabilir ve oksidatif stres ve nöro-inflamasyon yoluyla merkezi sinir sistemini etkileyebilirler (3, 13). Ortam PM2.5 kirliliğine maruz kalma Çin, Japonya, Hindistan ve ABD’de en yüksek toplam yüke sahiptir ve kişi başına düşen yük, yaşlı nüfusa sahip gelişmiş ülkelerdeki en yüksek seviyedir. Ancak 2000 yılına kıyasla Avrupa, Amerika ve Güney Afrika’daki çoğu ülke 2015’te yükü azaltırken, diğer bölgelerde net bir artış olduğu bildirilmiştir (14).

Bu çerçevede tartışılan bir diğer çevre riski, kronik gürültü maruziyetidir. Kronik gürültü maruziyeti serebrovasküler olaylar aracılığıyla ya da doğrudan Alzheimer hastalığı mekanizmaları üzerinden bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir (13). Bu noktada çalışmalarda kent yaşamı içerisinde fiziksel olandan sosyal olana doğru bir geçiş yapıldığını ve daha bütüncül yaklaşılmaya çalışıldığını görmekteyiz. Aslında kentsel ortamın oluşturduğu pek çok risk bir arada değerlendirilmelidir. Hava kirliliği ve gürültünün yanı sıra AH için risk faktörleri olarak yeşillik (eksikliği), sosyal izolasyon vb. etmenler ile ilgili kanıtlar henüz çok daha sınırlıdır. Ama AH’nin bireyler ve toplum üzerindeki ağır etkileri ve çevresel faktörlerin her yerde bulunan doğası göz önüne alındığında bu alan çalışılmak için özel ilgiyi hak ediyor görülmektedir (15). Örnek olarak Vancouver şehrinde yapılan bir çalışmada yola yakınlık ile hava kirliliğine maruz kalma, gürültü ve yeşilliğin etkileri araştırılmıştır. Yola yakınlık, Alzheimer dışı demans, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz insidansı ile ilişkili bulunmuştur, ancak gürültüye maruz kalma etkili bulunmamıştır. Yeşilliğin koruyucu etkilerine dair daha zayıf kanıtlar vardır (16). Bir gözden geçirme çalışması yaşam boyunca yeşil alan-beyin

sağlığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürüyor, ancak yazarlarında belirttiği gibi yöntemler ve kohortlar sınırlı ve heterojendir (17).

Konumuz insan olduğunda sadece fiziksel çevre ile yetinmeyiz. Doğal olarak sosyal çevreyi de işin içine katmamız gerekmektedir. Daha önceki bazı çalışmalarda kentin fiziksel ve sosyal ortamlarını güçlendiren toplu kullanım alanlarının varlığı, kamuya açık alanlar, yeşil ortamlar, mahallenin sosyal uyumu ve ikamet eden nüfusun sosyoekonomik bileşimi, yaşlı yetişkinler arasında bireysel düzeydeki ilişki gibi parametrelerin bilişin uyarılması ve biliş rezervini etkinleştirmek için potansiyel bir rol oynayarak demans riskini değiştirebileceği, bireysel risk faktörlerini hafifletebileceği düşünülmüştür (18). Bu çerçevede bir çalışma, oyun alanları ve spor salonlarının daha fazla bulunduğu bölgelerde yaşamın Alzheimer hastalığına yakalanma riskini %3 azaltırken, yalnız yaşamın bu riski %5 oranında arttırdığını bildirmiştir.(18) Ancak doğal olarak sosyal çevrenin sağlık üzerindeki etkisini operasyonel hale getirmek ve anlamak daha nüanslıdır. Bu nedenle bu çalışmaların henüz uygun metodolojilerin oluşturulması aşamasında olduğunu söyleyebiliriz. Gelecekteki çalışmalar, sosyal ortamların ileri yaştaki bilişsel yaşlanmayı ve bunama sonuçlarını nasıl, ne zaman ve nasıl şekillendirdiğini betimleyerek müdahale fırsatlarını netleştirmeye yardımcı olabilir (19).

Bu noktada biraz bize özgü, ya da bizim gündemimiz olan bir konudan da bahsetmemiz uygun olacaktır. Kentsel dönüşüm ve yaşlı bilişsel sağlığına etkileri. Fiziksel olandan sosyal olana hatta bireysel olana ilerleyen geçişi anlatmak için belki de en uygun tabir “mekân” olabilir. Mekân sosyal dinamiklerin ve ilişki ağlarının da belirleyicidir. Ergun ve Ergun’un söylediği gibi; “*kentsel alanların/mekânların sosyal boyutunu hiçe sayan kentsel dönüşüm projelerinin en görmezden geldiği kesimlerden birini yaşlılar oluşturmaktadır*” maalesef. Çalışmalara göre yaşlı insanlar hayatlarının kalanını kendi evlerinde ve aşına oldukları sosyal çevrede sürdürmek istemektedirler. Her ne kadar altyapı yetersiz ve iyi planlanmış bir çevre olmasa da yaşadıkları yeri ve yaşam alanlarının değiştirilmesini istememektedirler. Kentte gençlik dönemlerinden itibaren yaşadıkları çevreye ve sosyal ilişkilere

bağları oluşan bireyler yaşlılık dönemlerini belleklerinde var olan fiziksel ve sosyal mekânda geçirmek yani son dönemin yaygın terimi ile “yerinde yaşlanmak” istemektedirler. Ancak kentsel dönüşümün sonucunda alışkın olunan konut tipinin değişmesi, komşuluk ilişkilerinin kaybı ya da farklılaşması, alışkın olunan çevrenin ve sosyal ilişkilerin kaybı hatta alışıldık şahsi eşyaların ve gündelik düzenin değişmesi yaşlı ve riskli kişiyi hızlı bir bilişsel yıkıma sürükleyebilmekte, demansı olanların durumlarını hızla ağırlaştırabilmektedir. Yine kentsel dönüşümde ortaya çıkan hukuki işlemler, yeni ev bulma ve taşınma gibi travmalar da yaşlı insanlar açısından hem ruhsal hem de bilişsel açıdan zorlayıcı ve örseleyici olabilmektedir (20, 21, 22). Meslek hayatını demanslı ve HBB’li hastaları görerek geçiren bir hekim olarak kentsel dönüşümün demans sürecini ya da HBB’den demansa geçiş sürecini son derece hızlandırdığını söylemeliyim. Kentsel dönüşümün getirdiği değişiklikler, demanslı hastalar ve HBB’li yaşlılar için altından kalkılmaz bir durum oluşturmaktadır. Hasta/yaşlı zaten son derece sınırlı olan bütün sosyal kontaklarını kaybetmekte, adeta bireysel olarak sonsuz bir yalnızlığa mahkum olabilmektedir. Bunun aileye biz hekimlere ve topluma yansıyan kısmı ise ilaç ve bakım ihtiyacındaki hızlı artış olmaktadır. Bu konu ve çözümleri üzerinde kanımca özellikle çalışılmalıdır.

Yaşam Tarzının Getirdikleri; Beslenme, Stres, Uyku Düzeni

Son olarak “yaşam tarzı” meselesini de hem sorunun bir kaynağı, hem de çözüm yollarından biri olarak gözden geçirmemiz gerekiyor. İşe beslenme ile başlarsak, yüksek miktarda rafine şeker/tahıl, kırmızı ve işlenmiş et, doymuş yağlar ve yüksek miktarda şekerli içecek tüketimi ile tanımlanabilecek olan standart Batı diyeti (BD) bağırsak mikrobiyotasında önemli ve temel değişikliklerle birlikte gider. Bununla birlikte uygun diyet mikrobiyota bileşimi ve inflamasyon üzerinde de olumlu etkiler gösterebilir. Yüksek meyve ve sebze tüketimi, orta düzeyde kümes hayvanları, balık, yumurta ve süt ürünleri tüketimi ve düşük kırmızı et ve işlenmiş gıda tüketimi ile tanımlanan Akdeniz Diyeti (AD) kronik inflamasyona ve ilgili hastalıklara karşı koruma sağlar ve hastalığı azaltmada etkili olabilir (23, 24). Ayrıca sadece beslenmenin bileşimi

değil, aynı zamanda besin alımının miktarı ve süresi de önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Kalori kısıtlamasının kemirgenlerin ve insanların hafızası üzerindeki olumlu etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çerçevede aralıklı oruç beyin sağlığını geliştirmek ve nörodegeneratif hastalıkları önlemek için umut verici bir yaklaşım olarak önerilmiştir. Aralıklı oruç, insülin direncini azaltarak, metabolik regülasyonu iyileştirerek, oto-fajiyi artırarak, inflamasyonu ve nöroinflamasyonu azaltarak ve BDNF'yi artırarak yararlı etkiler gösterebilir (23).

Uykunun zihinsel sağlığımızı belirleyen diğer bir önemli yaşam tarzı alışkanlığı olduğu ortaya çıkmıştır. Bir meta-analiz, uyku sorunları olan bireylerin uyku bozukluğu olmayanlara göre bilişsel bozukluk ve/veya AH'nin açısından 1,68 kat daha yüksek riske sahip olduğunu ortaya koymuştur. Aslında diğer yandan zaten Alzheimer hastalarının yaklaşık %15'i uyku problemleri yaşamaktadır (23). Kronik stresin bir sonucu olarak Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA aksı)'nın aşırı aktivasyonunun muhtemelen mikrobiyotayı etkileyerek bilişsel kayıplarda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasıyla yakından etkileşime giren HPA aksının erken dönemde ortaya çıkan düzensizliği Alzheimer hastalarında iyi belgelenmiştir ve aşırı kortizol salgılanmasına yol açar. Glukokortikoidler beyne kolayca girer ve hipokampusu ve ayrıca prefrontal korteksi olumsuz etkiler. Böylece AH'de meydana gelen bilişsel bozulmayı artırır. Sonuç olarak kronik stres nörodegeneratif hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar (23).

Özetlemek gerekirse, insan/mikrobiyota ekosistemimizin bütünlüğünü tehlikeye atabilecek, giderek artan sayıda "çevresel stres etkeni" bulunmaktadır. Bu nedenle yaşam tarzımızın bağırsak mikrobiyotamızı da önemli ölçüde etkilediğini anlamak çok önemlidir. Barsak mikrobiyotasının disbiyozu sistemik bağışıklık tepkisini ve nöroinflamasyonu uyandırabilir. Bu değişiklikler vücut tarafından yıllarca telafi edilebilir ancak yaşlanma sırasında kapasitelerin azalması ve geri dönüşü olmayan hasarlar ve ilerleyici bilişsel bozulma meydana gelir. Yaşlanma sürecinde farklı sağlıksız yaşam tarzı faktörleri mesela sağlıksız bir diyet (ör. standart BD), azalmış fiziksel aktivite, kronik stres, uyku bozuklukları veya çevresel toksinler vb. gibi durumlar

bedenin rejeneratif kapasiteyi ve enflamasyonu kısıtlama yeteneğini azaltır. Bu da nörodegeneratif süreçlere ve nihayet demansa gidişe yol açar (23, 24). Yukarıdaki tersi olumlu bir yaşam tarzı ise bilişsel sağlığı koruyucudur. Son araştırmalar yaşam tarzının da AH'nin gelişiminde hafife alınan bir rol oynadığını ve genetik risk faktörlerini azaltabileceğini göstermektedir. (23).

Çevre ile Yaşlı Bilişsel Sağlığı İlişkisini Genişleten İki Yeni Kavram; Epigenetik ve Mikrobiyota

Epigenetik ve çevre; son dönemde dikkatler epigenetik mekanizmalar yoluyla çalışan ve sinir sistemine potansiyel olarak zarar verebilecek çevresel faktörlere odaklanmıştır. Bu faktörlere maruz kalmak yaşamın ilerleyen dönemlerinde nörodegeneratif hastalıklara neden olmaktadır. Endişe verici bir şekilde çevresel faktörlere doğum öncesi ve sonrası maruz kalmak daha sonraki yaşamda nörodegeneratif hastalıkların başlamasına zemin hazırlayabilmektedir (5). Mesela annenin ağır metaller ve pestisitlere maruz kalması ile aktive olan epigenetik mekanizmaların fenotipik çeşitliliğe yani bireyin hastalığa yatkın genetik yanının ortaya çıkmasına ve nörodegeneratif hastalıklara yatkınlığa yol açtığı öne sürülmüştür (5). Bu noktada önemi nedeniyle "epigenetik" kavramını kısaca açalım. Epigenetik; DNA dizisinde değişiklik olmaksızın ortaya çıkan gen ekspresyonu (ifadesi) değişikliklerini inceleyen bilim dalıdır. Gerçekte gen ifadeleri, yani açık ya da aktif olan genlerimiz fenotipi yani gerçek bireysel durumumuzu belirlediğinden çevresel etkilere vereceğimiz biyolojik yanıt için önemlidir. Epigenetik özellikler çevre tarafından da değişikliğe uğratılabilir ve epigenetik özelliklerimiz DNA yapımız değişmeden çocuklarımıza aktarılabilir.

Epigenetik süreçler embriyonik gelişim, hücresel farklılaşma ve yaşlanma gibi önemli süreçlerin gen ekspresyonunu düzenler. Artan kanıtlar, gelişmekte olan embriyodaki sonraki yaşamda hastalıklara duyarlılığa yol açabilecek epigenetik değişikliklerin kritik gelişim dönemlerinde annenin çevresel uyarılara maruz kalmasından kaynaklandığını göstermektedir. Pb, As ve Cd gibi ağır metallerin DNA metilleme kapasitesine müdahale ettiği ve böylece AH ile ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirdi-

ği yapılan hayvan çalışmaları sonucu ileri sürülmektedir (5). Diğer bir önemli sınıf olan endokrin bozucular endokrin sistem fonksiyonlarını etkileyerek organizmada ve organizmanın nesillerinde olumsuz sağlık etkileri oluşturan madde veya madde karışımlarıdır. Çevresel endokrin bozucular genel olarak endüstri alanında kullanılmak üzere geliştirilmiş biyosidler, insektisitler, herbisitler, nematositler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar (bisfenol A, polivinil karbon), ağır metaller, poliklorin bifeniller vb. kimyasallar ve farklı çevresel kirlenicilerdir. Yaşamın erken dönemlerinde endokrin bozuculara maruz kalınması sonucu oluşan gen metilasyonlarının yaşamın ileri dönemlerinde ortaya çıkan hastalıkların temelinin oluşturduğu ve bu genetik değişimin nesilden nesle aktarılabilirdiği düşünülmektedir (25). Ancak burada yazımızın sonunda bahsedeceğimiz hayat tarzı değişiklikleri önlemlerinin de bu kez epigenetik yapımızı olumlu yönde etkileme potansiyellerinin olduğunu hemen belirtelim.

Mikrobiyota ve çevre; bağırsak, çevre ve birey arasındaki en büyük fiziksel ara yüzü sağlar. Yani bağırsaklarımız en yakın çevremizdir diyebiliriz. Son yıllarda anlaşıldığı üzere mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, nörodegeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Barsak mikrobiyotası, kommensal ve patojenik enterik bakteriler, lipopolisakkaritler ve amiloid üretimi ile beyin ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarını etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, hem bölgesel hemde sonrasında sistemik yani tüm vücudu, özel olarak beyni etkileyecek biçimde immün aracılı inflamasyona neden olabilir ve son araştırmalar bunun nörodegenerasyonu tetikleyebildiğini göstermektedir. Yine bu mekanizma ile oluşan artmış oksidatif stres vitamin ve temel mikro besinlerin eksikliğine yol açabilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının uygun olmayan bileşimi, besinlerin alımını ve metabolizasyonunu bozabilir. Alzheimer hastalığı olan hastalarda bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler gösterilmiştir. Üstelik sadece yediklerimiz değil. Mesela kötü beslenme örneği olan batı tarzı diyet dışında enfeksiyonlar, azalmış fiziksel aktivite ve kronik stres de bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini etkiler. Yani barsaklarda uygun olmayan "Pro-inflamatuar" bağırsak mikrobiyotasının baskın olması sistemik inflamasyon

ve beyinde nöroinflamatuvar süreçlerle birlikte gider. Bu nedenle "bağırsakta başlayan AH" bağırsak mikrobiyotasının dengesizliği ile yakından ilişkilidir. İyi haber, yukardakinin tersi "çevresel" faktörler yani; akdeniz diyeti, probiyotikler ve kurkumin ile bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir ve bağırsak mikrobiyomunu önemli ölçüde değiştirebilir. AH'nin altında yatan nedenleri (iltihap, enfeksiyonlar, insülin direnci ve besin eksikliği gibi metabolik değişiklikler, stres) ele alan çok alanlı bir müdahale yaklaşımı, bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiler uygulayarak bilişsel gerilemeyi azaltmak ve hatta tersine çevirmek için çok umut verici görünmektedir (23).

Çevresel toksinler yukarıda anlattığımız gibi beynimizi etkilediği gibi aynı zamanda bağırsak mikrobiyotamızı da etkiler. Çeşitli toksinlerin solunması nedeniyle uzun süredir tehlikeli olarak kabul edilen sigara içmek bildiğimiz etkilerinin yanı sıra Bacteroides-Prevotella türlerini artırarak bağırsak mikrobiyota profillerini değiştirebilir. Bu alandaki bilimsel verileri irdeleyen yakın tarihli bir gözden geçirme, ağır metal maruziyetinin bir sonucu olarak değişen bağırsak mikrobiyota bileşimini ve metabolik profilleri tarif etmekte ve ayrıca ağır metaller tarafından bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının metabolik hastalıklara neden olabileceğini belirtmektedir. Buna karşın barsak mikroplarının çevresel kimyasalları metabolize etme kapasitesi yüksektir. Ancak kronik maruziyet nihayetinde bu mekanizmayı bozar, yani bir düzeye kadar sağlıklı mikrobiyota bu bakımdan da koruyucudur (23).

Ne Yapabiliriz? Devlet ve Topluma Düşenler, Bireysel Korunma

Yüksek yaş ve genetik risk faktörleri 1990'ların başında bunama için kaderci bir bakış açısı yaratan ve önleme için fırsat sunmayan tek temel risk faktörleriydi. Bununla birlikte, son on yılda hayatımız boyunca değiştirilebileceğimiz yaşam tarzı ve çevre ile ilgili faktörlerin bilişsel bozulma ve demans riskinde önemli bir rolü olduğunu gösteren kanıtlar biriktirmektedir (26). Dünya Sağlık Örgütü kısa süre önce bilişsel bozulma ve bunama için ilk risk azaltma kılavuzunu yayınladı. Tahminlere göre dünya çapındaki demans vakalarının yaklaşık %40'ı değiştirilebilir 12 risk faktörüne atfedilebilir. Bunlar; düşük eğitim, orta

yaş hipertansiyonu, obezite, diyabet, sigara, aşırı alkol kullanımı, fiziksel hareketsizlik, depresyon, düşük sosyal temas, işitme kaybı, travmatik beyin hasarı, hava kirliliği dir (26, 27). Bununla birlikte, bunlar sadece demans ve Alzheimer hastalığı (AH) için risk faktörleri değil, aynı zamanda yaşlanmayla ilişkili durumlar için bütünleşmiş müdahaleler kavramına gerekçe sağlayan fiziksel engellilik için de risk faktörleridir (26).

Yazı boyunca gözden geçirilen yaşlı bilişsel sağlığı ile ilişkili çevresel etkiler küçümsenebilir ya da müphem bulunabilir. Ancak çevresel maruziyetler kroniktir ve büyük nüfusları etkiler ve nispeten mütevazı boyutta riskler doğuruyor olsalar bile yine de çok sayıda vakayla sonuçlanırlar. Bu işin toplum ve devlete bakan yüzünü oluşturmaktadır. Çevre kirliliğini azaltmak açıkça mümkündür. Ancak kirlilik seviyelerin düşürülmesi, genellikle ulusal düzeyde olduğu kadar yerel düzeyde de standart belirleme gibi toplu hareket etmeyi, kararlılığı ve uzun vadeli politikalar gerektirir (13). Kent yaşamı ve yaşlı bilişsel sağlığı üzerinde oluşturduğu riskler açıkça bizde de dünyada da daha fazla çalışılmalı ve netleştirilmelidir. Burada ortaya çıkabilecek sosyal yaşam ve kent koşullarına ilişkin çözümlerin büyük ölçüde kültüre özgü olacağı, bizim bu alandaki yerli çalışmalarımızın ne kadar önemli olacağını daha ilk bakışta kanıtlar. Diğer önemli bir nokta; bütüncül yani yazımız boyunca işlenen belirlenmiş tüm alanları, hatta yazımıza almadığımız iklim değişikliği, göç gibi yeni sorunları hesaba katan bir yaklaşımla oluşturulacak bir ulusal politikanın saptanması ve uygulanmasıdır. Böyle bir politika oluşturulması ve sonuçlarının takip edilmesi gerçekten hem yaşlılarda bilişsel bozulma/bunama nedeniyle ortaya çıkacak toplumsal yükü azaltmakta, hem de sebepleri daha iyi tahlil etmede ve gereken düzeltmeleri yapmada çok işe yarayacaktır.

Bireysel alana gelirse zaten temel esaslar ortaya çıkmış oldu. Bu alanda ilk metodolojik bilimsel yaklaşım, Finlandyalıların 2016'da başlattıkları FINGER çalışmasının ilk örneğini oluşturduğu "çok alanlı yaşam tarzı müdahaleleri" olarak isimlendirilebilecek olan alan çalışmaları üzerinden gelmektedir. Olumsuz yaşam tarzı faktörlerini değiştirmek için diyet değişiklikleri, arttırılan fiziksel aktivite, bilişsel eğitim ve vasküler risk

faktörlerinin izlenmesi ile çok alanlı müdahale çok umut verici terapötik seçenek olarak görünmektedir (23). Geniş katılımlı, uzun vadeli, randomize kontrollü FINGER çalışmasında bu terapötik yaklaşım sadece genel sağlık tavsiyesi verilen bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, risk altındaki yaşlılarda bilişsel işlevleri iyileştirmede etkili bulunmuştur. Bu çok alanlı yaşam tarzı müdahalesi, şimdi 25'ten fazla ülkede demans riskinin azaltılması ve önlenmesi için World-Wide FINGERS (WW-FINGERS) küresel ağı tarafından da test edilmektedir (23, 26, 28, 29, 30). Bu çalışmalar, aslında kısmen devlet politikalarına da öncülük edebilecek belirli bir yaş grubunda ve bilişsel bozulma riski taşıyan bireyleri belirleme ve herkesin uygulayabileceği genel bir koruyucu yaşam tarzı programlar geliştirmeyi hedefleyebilir. Japonya bu tür programlara öncülük etmektedir (31).

Öncülüğünü Dale Bredesen'in yaptığı bireyselleştirilmiş bir korunma/tamir süreci oluşturma denemesinde değınmemiz gerekir. Bredesen, AH'nin birçok biyolojik mekanizmayı içeren yaşa bağlı bir ağ düzensizliği olduğunu ve tedavi ya da süreci durdurma/yavaşlatma için bu mekanizmaların çoğunun veya tamamının bireysel bazda terapötik olarak ele alınması gerekebileceğini öne sürüyor. Bu nedenle, alta yatan metabolik değişiklikleri ve aynı zamanda durumu kötüleştirici inflamatuvar kaskadları ele alan kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir tedavi programı geliştirmiştir (32). Önce çeşitli laboratuvar analizleri, beyin taramaları, bilişsel testler vb. ile hastada bireysel bazda metabolik değişiklikleri, besin eksikliklerini ve enflamasyonu ortaya koymayı önerir. Bu analizlerinin ve testlerinin sonuçları hastada hangi süreçlerde (lokal ve sistemik inflamasyon, disybiyozu yol açan yanlış beslenme, sistemik inflamasyon, temel besin eksikliği, insülin direnci, nöroinflamasyon, kronik stres, uyku bozuklukları, toksinler ve hormonal dengesizlikler) bozulma olduğunu ortaya koymayı amaçlar. Alta yatan bu nedenlere yanıt olarak hastalara, örneğin diyetlerini değiştirmeleri, daha fazla spor yapmaları, stresi azaltmaları veya teşhis edilen eksiklikler için takviye veya hormon almaları önerilir. Ek olarak, enfeksiyonların (ör. periodontitis) yeterli tedavisi ve çevresel toksinlerin ortadan kaldırılması da bu programda planlanmıştır. Bu kişiselleştirilmiş tedavi, hastaların ihtiyacı olan şekilde tedavi

almalarını sağlar. Bu konudaki esasları yazdığı kitabı Türkçeye de çevrilmiştir (23, 32, 33, 34). Ancak her iki yaklaşım içerisinde bizim açımızdan eksik olan şey işin sosyal temasa ve zihinsel aktivitelerin geliştirilmesine yönelik kısımlarındaki kültürel özelliklere dayanan eksiklerdir. Özellikle kentli yaşamın çok boyutlu etkilerini ortaya koymak ve kendi kültürümüze ilişkin sosyal hayatımızı yaşlılarımız içinde destekleyecek çözümler oluşturmaya çalışmak ödevimiz gibi görünüyor.

Sonuç olarak yaşlılarımızın bilişsel sağlığı ve çevre söz konusu olduğunda belki de zannettiğimiz aksine edilgin bir biçimde çevresel toksinler vb.'den değil işe bağırsığımızdan ve günlük hayatımızdan başlayarak bir korunma/düzenleme oluşturmamız gerekiyor. Diğer önemli bir madde de riskli yaşlılarımızın erken farkına varmak olarak ifade edilebilir. Sanırım bunun hemen sonrasında da yaşadığımız yer ve sosyal hayatımızı yaşlılarımız için koruyucu olacak hale getirmek, en önemli etkiyi sağlayabilecek şey.

Kaynaklar

- 1) Krivanek TJ, Gale SA, McFeeley BM, Nicastrì CM, Daffner KR. Başarılı Bilişsel Yaşlanmayı Teşvik Etmek: On Yıllık Bir Güncelleme. *J Alzheimer Dis*. 2021; 81(3):871-920. doi:10.3233/JAD-201462
- 2) McMaster M, Kim S, Clare L, Torres SJ, D'Este C, Anstey KJ. Body, Brain, Life for Cognitive Decline (BBL-CD): Protocol for a Multidomain Dementia Risk Reduction Randomized Controlled Trial For Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Clin Interv Aging*. 2018 Nov 21;13:2397-2406. doi: 10.2147/CIA.S182046. PMID: 30538436; PMCID: PMC6254686.
- 3) Schikowski T, Altuğ H. The Role of Air Pollution In Cognitive Impairment and Decline. *Neurochem Int*. 2020 Jun;136:104708. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104708. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32092328.
- 4) Ritz B, Yu Y. Invited Perspective: Air Pollution and Dementia: Challenges and Opportunities. *Environmental Health Perspectives*. 2021 Aug;129(8):81301. DOI: 10.1289/ehp9605. PMID: 34347532; PMCID: PMC8336684.
- 5) Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental Pollutants as Risk Factors For Neurodegenerative Disorders: Alzheimer and Parkinson Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2015 Apr 10;9:124. doi: 10.3389/fncel.2015.00124. PMID: 25914621; PMCID: PMC4392704.
- 6) Çevre. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı <https://webdosya.csb.gov.tr/db/bolu/icerikler/cevre-20180222082618.pdf> Son erişim 28 Ağustos 2021
- 7) Mir RH, Sawhney G, Pottou FH, Mohi-Ud-Din R, Madishetti S, Jachak SM, Ahmed Z, Masoodi MH. Role of Environmental Pollutants in Alzheimer's Disease: A Review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Dec;27(36):44724-44742. doi: 10.1007/s11356-020-09964-x.
- 8) Sharma S, Wakode S, Sharma A, Nair N, Dhobi M, Wani MA, Pottou FH. Effect of Environmental Toxicants on Neuronal Functions. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Dec;27(36):44906-44921. doi: 10.1007/s11356-020-10950-6.
- 9) Rahman MA, Rahman MS, Uddin MJ, Mamun-Or-Rashid ANM, Pang MG, Rhim H. Emerging Risk of Environmental Factors: Insight Mechanisms of Alzheimer's Diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Dec;27(36):44659-44672. doi: 10.1007/s11356-020-08243-z.
- 10) Cheng H, Yang B, Ke T, et al. Mechanisms of Metal-Induced Mitochondrial Dysfunction in Neurological Disorders. *Toxics*. 2021;9(6):142. Published 2021 Jun 17. doi:10.3390/toxics9060142
- 11) Iqbal A, Ahmed M, Ahmed S, Sahoo CR, Iqbal MK, Haque SE. Environmental Neurotoxic Pollutants: Review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Nov;27(33):41175-41198. doi: 10.1007/s11356-020-10539-z.
- 12) Chen JC, Wang X, Serre M, Cen S, Franklin M, Espeland M. Particulate Air Pollutants, Brain Structure, and Neurocognitive Disorders in Older Women. *Res Rep Health Eff Inst*. 2017 Oct;(193):1-65. PMID: 31898881.
- 13) Paul KC, Haan M, Mayeda ER, Ritz BR. Ambient Air Pollution, Noise, and Late-Life Cognitive Decline and Dementia Risk. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:203-220. doi:10.1146/annurev-publhealth-040218-044058
- 14) Ru M, Brauer M, Lamarque JF, Shindell D. Exploration of the Global Burden of Dementia Attributable to PM2.5: What Do We Know Based on Current Evidence? *Geohealth*. 2021 May 1;5(5):e2020GH000356. doi: 10.1029/2020GH000356.
- 15) Oudin A. Short review: Air pollution, Noise and Lack of Greenness as Risk Factors for Alzheimer's Disease- Epidemiologic and Experimental Evidence. *Neurochem Int*. 2020 Mar;134:104646. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104646.
- 16) Yuchi W, Sbihi H, Davies H, Tamburic L, Brauer M. Road Proximity, Air Pollution, Noise, Green Space and Neurologic Disease Incidence: A Population-Based Cohort Study. *Environ Health*. 2020 Jan 21;19(1):8. doi: 10.1186/s12940-020-0565-4.
- 17) Besser L. Outdoor Green Space Exposure and Brain Health Measures Related to Alzheimer's Disease: A Rapid Review. *BMJ Open*. 2021 May 3;11(5):e043456. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043456.
- 18) Liu CC, Li CY, Kung SF, Kuo HW, Huang NC, Sun Y, Hu SC. Association of Environmental Features and the Risk of Alzheimer's Dementia in Older Adults: A Nationwide Longitudinal Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 8;16(16):2828. doi: 10.3390/ijerph16162828.
- 19) Peterson RL, George KM, Tran D, Malladi P, Gilsanz P, Kind AJH, Whitmer RA, Besser LM, Meyer OL. Operationalizing Social Environments in Cognitive Aging and Dementia Research: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 4;18(13):7166. doi: 10.3390/ijerph18137166.
- 20) Tekten Aksümerli, Z. S., Yaşlılık Ekseninde Türkiye'de İç Göç ve Kent. *Akademik Bakış Dergisi*, 2017;(64), 703-716.
- 21) Özmete E., Dinç B., Yaşlıların Göç ve Yerinde Yaşlanma Bağlamında Kentsel Dönüşüm ile İlgili Değerlendirmeleri, *Sosyal Politika Çalışmalar Dergisi*, 2020; 20 (46), 197-234 . DOI: 10.21560/spcd.v20i54504.660460
- 22) Ergun C. , Dericioğulları Ergun A. Harvey'in Mekân Tartışmaları Ekseninde Yaşlıların Gözünden Kentsel Dönüşüm, *Akademik Hassasiyetler*, 2020; 7(14): 121-145.
- 23) Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, Kurz K. The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Jan 25;13(2):361. doi: 10.3390/nu13020361.
- 24) Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Wydrych M, Wojda U. Western Diet as a Trigger of Alzheimer's Disease: From Metabolic Syndrome and Systemic Inflammation to Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2021 Sep;70:101397. doi: 10.1016/j.arr.2021.101397. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34214643.
- 25) Yeşilkaya E. Endokrin Bozucular. *Güncel Pediatri*. 2008; 6(3): 76-82.
- 26) Lisko I, Kulmala J, Annetorp M, Ngandu T, Mangialasche F, Kivipelto M. How Can Dementia and Disability be Prevented in Older Adults: Where are we Today and Where Are We Going? *J Intern Med*. 2021 Jun;289(6):807-830. doi: 10.1111/joim.13227.
- 27) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–46.
- 28) Ngandu, T. et al. A 2 Year Multidomain Intervention of Diet, Exercise, Cognitive Training and Vascular Risk Monitoring Versus Control to Prevent Cognitive Decline in at-Risk Elderly People (FINGER): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2015; 385, 2255–2263
- 29) Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Dementia and Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol*. 2018 Nov;14(11):653-666. doi: 10.1038/s41582-018-0070-3.
- 30) Bott NT, Hall A, Madero EN, Glenn JM, Fuseya N, Gills JL, Gray M. Face-to-Face and Digital Multidomain Lifestyle Interventions to Enhance Cognitive Reserve and Reduce Risk of Alzheimer's Disease and Related Dementias: A Review of Completed and Prospective Studies. *Nutrients*. 2019 Sep 19;11(9):2258. doi: 10.3390/nu11092258.
- 31) Parlatan C. S., Hanoğlu L., Süper Yaşlılık, *SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi*, Eylül-Ekim-Kasım 2017 tarihli 44. sayıda, sayfa 10-11'de yayımlanmıştır. <https://www.sdplatform.com/Yazilar/Kose-Yazilari/531/Super-yaslilik.aspx> (Erişim Tarihi: 07.09.2021)
- 32) Bredesen ED. Reversal Of Cognitive Decline: A Novel Therapeutic Program, *Aging (Albany NY)*. (6); 707–717, 2014.
- 33) Hanoğlu L., Nörodegeneratif Hastalıklarda Beslenme, Egzersiz ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri, *SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi*, Haziran, Temmuz, Ağustos 2019 tarihli 51. sayıda sayfa 60-63'te yayımlanmıştır. <https://www.sdplatform.com/Dergi/1213/Norodegeneratif-hastalıklarda-beslenme-egzersiz-ve-yasam-tarzi-degisiklikleri.aspx> (Erişim Tarihi: 07.09.2021)
- 34) Bredesen ED., *Alzheimer'in Sonu*, Pegasus Yayınları, 2019, İstanbul.