

Down Sendromu ve Demans: İlişkisi ve Klinik Özellikleri

Aynur Görmez¹, İsmet Kırpınar²

¹Yard. Doç. Dr., ²Prof. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul

Yazışma adresi: Aynur Görmez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093, Fatih, İstanbul / Türkiye.

Telefon: +905321691143

Fax: +902165666614

E-mail: aynurdemirel@yahoo.com

Geliş tarihi: 07 Ocak 2016

Kabul tarihi: 16 Mart 2016

ÖZET

Down sendromu (DS) Mental Retardasyona (MR) en sık yol açan genetik sebeptir. Down sendromu olan pek çok kişi artık orta ve ileri yaşa kadar yaşamakta ve demansı da içeren yaşlanmayla ilişkili sağlık sorunları yaşamaktadırlar. DS olan kişilerde orta yaştan itibaren Alzheimer Tipi Demans (ATD) görülme riski daha fazladır. Down sendromu ve Alzheimer Tipi Demans komorbiditesi klinisyenleri tanı ve tedavi açısından özellikle zorlayıcı bir tablo olabilmektedir. Bu makalenin amacı DS ve ATD arasındaki ilişkiyi tanımlamak ve DS olan kişilerde demansın klinik değerlendirme ve yönetimi için genel bir çerçeve sunmaktır.

Anahtar Sözcükler: demans, yaşlanma, Down Sendromu

ABSTRACT

Down Syndrome and Dementia: Relationship and Clinical Features

Down syndrome (DS) is the most common genetic cause for Mental Retardation (MR). Many individuals with DS now are living into middle and older adulthood and experiencing age related health problems including dementia. People with Down syndrome have an increased risk of developing Dementia of Alzheimer Type (DAT) from middle age on. The comorbid picture of Down syndrome and Dementia of Alzheimer Type presents a unique challenge to the clinician in both diagnosis and management. The purpose of this article is to describe the relationship between DS and DAT and to present a framework for clinical assessment and management of dementia in people with DS.

Key words: dementia, aging, Down Syndrome

GİRİŞ

Down sendromu (DS), Mental Retardasyona (MR) en sık yol açan genetik sebeptir ve dünyada yaklaşık her 550-1000 canlı doğumdan birinde görülmektedir. Down sendromlu grup MR nüfusunun %15-20'sini oluşturmaktadır.¹ İlk defa 1866'da Down tarafından tanımlanan sendromun genetik temelini 1959'da Lejenue ortaya çıkarmıştır. Down sendromu, 21. kromozomun tamamının ya da bir kısmının fazladan bir kopyasının bulunması sonucu ortaya çıkar. Vakaların % 95'i trisomi 21, % 4'ü translokasyon, % 1'i de mozaizmden kaynaklanmaktadır.²

Türkiye'de her yıl 1500 Down sendromlu bebek doğmaktadır ve Türkiye'de 100.000 civarında Down sendromlunun olduğu tahmin edilmektedir.³ Down sendromlu nüfus giderek büyümektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 10 bölgesinde 1979'da her 10.000 canlı doğumdan 9'u DS'li iken bu sayı 2003'te 12'ye çıkarak % 31 oranında bir artış olmuştur. Bu artışın incelenen bölgede 35 yaş ve üzeri doğum yapan annelerin sayısının artması ile orantılı olduğu bulunmuştur.⁴

Down sendromunda ortalama yaşam beklentisi 1950'lerde 12 yıl iken artık 60 olmuştur. Böylece pek çok Down sendromlu kişi orta ve ileri yaşa kadar yaşamakta ve hem Down sendromuyla hem de yaşlanmayla ilişkili pek çok kronik medikal sorunlar ortaya çıkmaktadır. Yetişkin Down sendromlu kişiler, üçlü zorluk (triple challenge) olarak nitelendirilen kognitif ve işlevsel sorunlar, hızlı yaşlanma ve Alzheimer Tipi Demans riskini yaşamaktadırlar.⁵ O nedenle, demans gibi ileri yaşta görülen hastalıklar bu popülasyon için giderek daha çok önem arz etmektedir.

Bu makalenin amacı Down sendromu ve demans arasındaki ilişkiyi tanımlayarak bu hasta grubu ile çalışan klinisyenlerde farkındalığı artırmak ve klinik özelliklerini literatür ışığında tartışarak tanı ve tedavi süreçleri için genel bir çerçeve çizmektir.

EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa Demans Birliği (Eurodem Consortium) bulgularına göre genel popülasyonda demans oranları şöyledir: 60-65 yaş: %1, 80-85 yaş: %13 ve 90-95 yaş: %32.⁶ 2005 yılında dünya çapında yapılan bir prevalans çalışmasında Avrupa için yine buna çok yakın değerler bulunmuştur.⁷

Down dışındaki MR popülasyonunda prevalans değerleri kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle beraber, yapılan birçok çalışmada riskin genel popülasyondan birkaç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Strydom ve arkadaşlarının 212 MR'li (DS hariç) kişi ile yaptığı çalışmada demans riskinin genel popülasyondan 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.⁸

Birçok çalışma, Down sendromunda klinik olarak tanı koyulabilen demansın 30'lu yaşlarda görülebildiğini ve ileri yaşlarda bu riskin giderek arttığını göstermiştir. 45 yaş üzeri 506 DS'li kişide yapılan bir çalışmada prevalans oranı % 16,8 olarak bulunmuştur ve 60 yaşa kadar her 5 yılda bir bu riskin ikiye katlandığını ancak 60 yaştan sonra bu oranın muhtemelen demansı olanların ölümüne bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir.⁹ 285 DS'li kişide yapılan başka bir çalışmada ise 35-74 yaş aralığındakilerde demans prevalansı % 13.3 olarak ve ortalama başlangıç yaşı da 54.7 olarak bulunmuştur.¹⁰

ETİYOPATOGENEZ

Alzheimer Tipi Demans'ın (ATD) karakteristik nöropatolojisi ekstraselüler β -amilodin nöron plaklarında birikmesi ve intraselüler nörofibriler yumakların (tangle) oluşmasıdır. β -amilodin normal hücre fonksiyonu için gerekli olan ve daha büyük bir protein olan amiloid prekürsör proteininden (APP) oluşur. APP geni 21. Kromozom üzerinde bulunur ve Down sendromlu kişilerde bunun 3 kopyası bulunur. Bu fazla APP yıllar boyunca beta-amiloid plak oluşumu ile ATD'deki sürece yol açar. Down sendromlu çocuklarda bile post-mor-

tem incelemelerde diffüz serebral amiloid birikimi görülmüştür¹¹ ve demansı olmayan DS'li yetişkinlerde de Alzheimer plak ve yumakları bulunmuştur. 40 yaş civarında Down sendromluların neredeyse hepsinde Alzheimer'in karakteristik beyin patolojisi vardır. Buna rağmen yaşlı DS'lilerin hepsinde demans oluşmamasının nedeni tam olarak bilinmemektedir.

β -amiloid ve nörofibriler yumak oluşumunun yanısıra demans sürecine ve prematür yaşlanmaya katkıda bulunan başka faktörler de bildirilmiştir. DS'li kişiler genel popülasyona göre daha yüksek düzeyde oksidatif stres gösterirler ve oksidatif hasarın bir kısmı yaşla birlikte ATD gelişiminden önce artar.¹² Yine nöroinflamasyonun ATD patolojisinde rolü olduğu belirtilmiştir ve 21. kromozom üzerinde inflamasyon genlerinin olduğu bilinmektedir.¹³ Ancak bunun hayat boyu süren bir süreç mi ve/veya ileri yaş ve ATD ile mi arttığı konusu tam olarak bilinmemektedir.

Down sendromu olan ve ATD geliştiren hastalarda en çok bilinen ve araştırılan genetik risk faktörü Apolipoprotein ile ilişkilidir. ApoE2 izomerinin DS'de genel popülasyonda olduğu gibi ATD riskini azalttığı ve ApoE4 izomerinin ise genel popülasyondaki düzeyde olmasa da ATD riskini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴

KLİNİK ÖZELLİKLER

Down sendromunda en sık görülen demans türü ATD'dir. Down sendromunda vasküler bozukluklar ve dolayısıyla da vasküler kökenli demans nadir görülür.¹⁵

Down sendromlu hastalardaki ATD'nin erken belirtileri genel popülasyondan farklı olabilir. Genel popülasyonda epizodik bellek ve yönelim (oryantasyon) sorunları ATD'nin ilk belirtileridir. Down sendromundaki demansda ise prefrontal lob semptomları daha sık görülebilir: ilgisizlik, kooperasyon gösterememe, apati, depresyon, sosyal içeriği olmayan iletişim veya adaptif fonksiyonlarda genel bir gerileme.^{16,17} Bu grupta demansa işaret eden en önemli belirtilerin davranış ve kişilikte değişiklikler olduğu gösterilmiştir.¹⁸ 45 yaş üzeri 224 DS'li kişide yapılan bir çalışmada nöropsikiyatrik bulguların genel popülasyondaki ATD'a göre demansın daha erken döneminde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.¹⁹

Daha ileri aşamada ATD'nin tipik bellek sorunları ortaya çıkar.¹⁷ Bunun birçok açıklaması olabilir. Down sendromundaki ATD patolojisinin oluşma sırası ve dağılımında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Örneğin Mann, temporal lobda senil plak yoğunluğunun genel popülasyondaki kadar olmadığını göstermiştir.²⁰ Azizeh ve ark. ise beyindeki bölgelerin etkilenme sırasının farklı olabileceğini ve DS'de frontal lobda daha önce amiloid biriktiğini öne sürmüştür.²¹ Frontal lobun DS'de tam gelişmediği bilinmektedir, dolayısıyla bu bölgenin nörodegeneratif hasardan etkilenme riskinin beyin diğer bölgelerinden daha fazla olduğu ve o nedenle frontal lob belirtilerinin erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir.²²

Bir diğer açıklama olarak, hasta yakınlarının ya da bakıcılarının davranış ya da kişilik sorun ve değişiklikleri kognitif işlevlerdeki bozukluklara göre daha kolay fark etmeleri ve bildirmeleri ileri sürülmüştür. Ancak Ball ve ark (2006) 55 demans tanılı hastayı 18 ay boyunca takip ederek, hastalığın doğal seyrinin frontal lob semptomları ile başlayıp daha sonra bellek sorunları ile tipik ATD semptomlarının ortaya çıkması şeklinde olduğunu göstermişlerdir.¹⁶

Önceki çalışmalar 45 yaş üzerinde ilk kez epileptik nöbetleri başlayan DS'li kişilerin ATD geliştirme ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^{23,24} 2012'de yapılan bir diğer çalışmanın sonuçları da epileptik nöbetlerin demansın erken dönem habercisi olduğu yönündedir.²⁵ Hastalığın seyri de daha hızlıdır. Bu alanda teşhisteki zorluğun ya da geç tanı koymanın bir sonucu olabilir.^{26,27} Yani tanı konulduğunda demans zaten ilerlemiş olabilir.

Mental retarde kişilerde komorbidite riskinin yüksek olması demansın görünümünü ve progresyonunu etkileyebilir. Beklenmedik bir hızlı ilerleme ya da klinik tabloda değişiklik, altta yatan tedavi edilebilecek psikiyatrik ya da fiziksel komorbiditeler konusunda uyanık olmayı gerektirir.

DEĞERLENDİRME

Down sendromlu bireylerde premorbid kognitif retardasyon ve sözel becerilerdeki sorunlardan dolayı demans tanısı koymak genel popülasyona oranla daha zor olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada DS'li bireylerde demans tanısının, DSM-IV ve ICD-10 kriterlerinin birebir uygulanmasına kıyasla, tecrübeli bir klinisyenin klinik değerlendirmesi ile daha erken yakalandığı gösterilmiştir.²⁸ Klinisyenlere yol gösterme amacıyla İngiliz Psikiyatri Derneği ve İngiliz Psikoloji Derneğinin "Mental Retardasyonda Demansın Tanı ve Tedavisi" için yayımladığı kılavuzda, demanst şüphelenilen Down sendromlu bireylerde gereken muayene ve tetkikler ile ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda özetlenmiştir.²⁹

1. Anamnez: Hastadan ve yakınından (en az 6 aydır hastayı bilen) alınan sistematik öykü ile şu anki sorunlar ve bunların ortaya çıkışı, ilerleme hızı, epileptik nöbetlerin olup olmadığı ve diğer ilişkili problemler sorgulanmalıdır. Bunların kişinin işlevselliği ve kişiliği üzerindeki etkisi de belirlenmelidir. Kognitif fonksiyonlar, günlük yaşam becerileri ve biyolojik işlevler özellikle sorgulanmalıdır. Varsa daha önceki test/ölçümlerle şu anki sonuçlar karşılaştırılmalıdır. Depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik durumlar araştırılmalıdır.

Diyabet, hipertansiyon, sererbrovasküler olaylar gibi önemli tıbbi sorunlar sorgulanmalıdır. Ailede demans ve diğer psikiyatrik sorunlar varlığı araştırılmalı ve gelişimsel öykü, en iyi işlevsellik seviyesi, yaşam olayları belirlenmelidir.

2. Ruhsal durum muayenesi: Herhangi bir bilinç bozukluğu olup olmadığı, psikomotor aktivite düzeyi, duygudurumu, düşünceleri, anormal inançlar, halüsinasyon, bellek ve diğer kognitif değerlendirmeler yapılmalıdır.

3. Çevresel faktörlerin değerlendirilmesi: Hastanın yaşadığı, bulunduğu ortamın kalitesi, günlük aktivitelerinin sayısı ve kalitesi incelenmelidir.

4. Fizik muayene: Kardiyovasküler sistem ve detaylı nörolojik muayene (fokal defisitler, yürüme, konuşmada sorunlar) ile endokrin sistem (hipotiroidizm bulguları) muayeneleri önemlidir.

5. Tetkikler: Rutin olarak hemogram, biyokimya, glikoz, tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipit profili, duyuşal testler (görme, işitme) istenmelidir. Ayrıca epileptik nöbet şüphesi varsa EEG ve antedemans ilaç başlanılacaksa ya da kardiyovasküler sorunlar varsa EKG istenmelidir.

Nörogörüntüleme vasküler demans ya da başka beyin lezyonlarının düşünüldüğü vakalarda önemlidir, ancak rutin demans değerlendirmesinde pratikte çok kolay olmayabilir. ATD'de en çok görülen bulgu medial temporal lob atrofisidir. Ancak DS'li kişilerde bu bulgu demans olmadan da görülebilir. O nedenle görüntüleme yöntemleri atrofiden ziyade yapısal bir lezyondan şüpheleniliyorsa kullanılmalıdır. MR tercih edilmelidir ancak BT daha kısa sürmesi ve daha kolay olmasından dolayı bazı hastalarda kullanılabilir.

Kognitif testler: Minimental ve MoCA Montreal gibi testler premorbid işlevselliği ortalama düzeyde kabul ederek ölçtüğü için mental retarde popülasyonda kullanılamaz. Kognitif değerlendirme için hastanın premorbid işlevselliğini belirlemek çok önemlidir. Mental retarde grupta kullanılan bazı nöropsikolojik/nörokognitif ölçekler (örn. CAMCOG-DS, NAID, DLD, DSQIID) vardır ancak hiçbirisi Türkçe'ye çevrilip geçerlilik ve güvenilirliği çalışılmamıştır. Kılavuz bu ölçeklerin önemli olduğunu ancak çoğunun geçerliliğinin küçük gruplarda yapıldığını ya da etkinliklerini kıyaslayan yeterince kanıt olmadığını

belirtmek özgül bir test önermemektedir.

Hangi test yapılırsa yapılsın hem kişinin test edilmesi hem de yakınından bilgi alınması önemlidir. Yapılan testler ve muayene ile kısa ve uzun dönem bellek, yönelim, iletişim seviyesi ve duyuş durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca kişinin günlük beceri seviyesi ve bundaki kayıplar da incelenmelidir.

Down Sendromlu bireylerde kognitif bozulmaya yol açabilecek sebepler

1. Fiziksel hastalıklar: hipotiroidizm (özellikle sık görülür), anemi, kontrol edilemeyen epilepsi, kronik enfeksiyonlar, nutrisyonel defisitler.

2. Duyusal bozukluklar: orta ve ileri yaşta görme ve işitme sorunları oluşabilir. Katarakt görme kaybının en önemli sebebidir. Kulak büşonları da iletim tipi işitme kaybının en önemli sebebidir.

3. Psikiyatrik sebepler: özellikle depresyonla ayırıcı tanı yapılmalıdır.

4. İyatrojenik sebepler: antikonvülsan ilaçların etkileri olan ilaçlar; psikotrop ve anti-epileptikler.

5. Yaşam olayları: aile bireylerinin vefatı, evden ayrılma gibi kayıplar bazı bireylerde gerilemeye yol açıp işlevselliğin düşmesine neden olabilir.

6. Akut organik sendromlar demansa eşlik edebilir ya da tek başlarına tanıyı güçleştirebilir.

7. İstismar: şu anda ya da son zamanlarda fiziksel, emosyonel ya da cinsel istismar, beceri kaybı ve gerilemelere yol açabilir.

8. Çevrenin etkisi: yeterince pozitif uyarımın olmaması, pozitif etkileşim fırsatlarının olmaması da beceri kaybına yol açabilir.

9. Demans: özellikle ATD'nin yavaşça gelişen beceri kaybı, kişilikte değişiklik ve bilişsel işlevlerde bozulma ile görünen tipik tablosu.

TEDAVİ

Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerinin DS'li hastalarda etkinliğine ilişkin çalışmaların çoğu donepezil ile yapılmıştır. 2015'te randomize kontrollü çalışmalarla yapılan bir Cochrane sistematik derlemede donepezille ilgili 4, memantin ile ilgili 2 çalışma bulunmuştur. Aynı derlemede simvastatin ile ilgili 1, C ve E vitaminleri ile lipoik asit de içeren bir antioksidan karışımı ile ilgili 1 ve demans tedavisinde diyet takviyesi olarak kullanılan asetil-L-karnitin ile ilgili 1 çalışma bulunmuştur. Derlemeye dahil edilen çalışmaların genel olarak kalitesinin düşük olduğu vurgulanarak hiçbir ajanın faydalı olduğuna dair yeterince kanıt olmadığı bildirilmiştir. Sadece simvastatinle yapılan ve denek sayısı çok küçük olan çalışmada bellek üzerinde pozitif etkisi olduğuna dair bir ön bulgu elde edilmiştir.³⁰

Farmakolojik yöntemler dışındaki girişimleri inceleyen diğer yeni bir derlemede ise bu alanda yol gösterici olabilecek kalite ve sayıda çalışma olmadığı sonucu çıkarılmıştır.³¹

Bu alanda daha çok sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir. Klinik pratikte antedemans ilaçları bu hasta grubunda da denenebilir ancak demansın doğal ilerleyişi ile ilacın tolerabilitesinin azalması etkilerinin daha çok ortaya çıkabileceği göz ardı edilmemelidir.

SONUÇ

Down sendromlu bireylerde yaşam beklentisinin artması ve Alzheimer Tipi Demans için genetik risklerinin olması, klinisyenlerin DS ve demans komorbiditesi ile giderek daha çok karşılaşacakları anlamına gelmektedir. Down sendromundaki demansın ilk belirtilerinin kişilik ve davranış değişikliği ile kendini gösterdiği artık giderek kabul gören bir gözlemdir. Bu değişikliklerin Alzheimer'in habercisi olabileceğinin farkında olmak, erken dönemde tedaviden faydalanabilecek kişileri belirlemek ve kişilerin ihtiyaç duyacağı bakımı zamanında planlamak açısından önemlidir. Ebetteki tedavi için klinik pratiğe yön verecek çok daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Oster-Granite ML, Parisi MA, Abbeduto L, Berlin DS, Bodine C, Bynum D ve ark. Down syndrome: National conference on patient registries, research databases, and biobanks. *Mol Genet Metab* 2011; 104(1):13-22.
2. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press, 2004:314-18.
3. ulusaldown.com. 22.12.15'da erişim sağlandı.
4. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics* 2009; 124(6):1565-71.
5. Glasson EJ, Dye DE, Bittles AH. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *J Intell Disabil Res* 2014; 58(4):393-98.
6. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B ve ark. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3):736-48.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M ve ark. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366(9503):2112-76.
8. Strydom A, Livingston G, King M, Hassiotis A. Prevalence of dementia in intellectual disability using different diagnostic criteria. *Brit J Psychiat* 2007; 191(2):150-57.
9. Coppus AMWEH, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, Van Gool P, Eikelenboom P ve ark. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intell Disabil Res* 2006; 50(10):768-77.
10. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A ve ark. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psych* 2001; 16(12):1168-74.
11. Leverenz JB, Raskind MA. Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: a regional quantitative analysis. *Exp Neurol* 1998; 150(2):296-304.
12. Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP ve ark. Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *BBA-Mol Basis Dis* 2012; 1822(2):130-38.
13. Wilcock DM. Neuroinflammation in the aging down syndrome brain; lessons from Alzheimer's disease. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012: Article ID 170276. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/170276>.
14. Rohn TT, McCarty KL, Love JE, Head E. Is Apolipoprotein E4 an Important Risk Factor for Dementia in Persons with Down Syndrome? *J Parkinson Dis Alzheimer Dis* 2014; 1(1).
15. Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2005; 26(3):383-89.
16. Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(7):661-73.
17. Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Urv TK, Wegiel J ve ark. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Ret* 2008; 36:103-45.
18. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intell Disabil Res* 2000; 44(2):138-46.
19. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Psychiatric symptoms in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Am J Intell Dev Disabil* 2010; 115(4):265-76.
20. Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 1988; 43(2):99-136.
21. Azizeh BY, Head E, Ibrahim MA, Torp R, Tenner AJ, Kim RC ve ark. Molecular dating of senile plaques in the brains of individuals with Down syndrome and in aged dogs. *Exp Neurol* 2000; 163(1):111-22.
22. Wilson LR, Annus T, Zaman SH, Holland A. Understanding the Process. In: *Intellectual Disability and Dementia: Research into Practice*. Watchman K (ed): London: Jessica Kingsley, 2014:44-48.
23. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev JPN* 2005; 27(4):246-52.
24. Puri BK, Ho KW, Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001; 55(7):442-44.
25. Lott I, Doran E, Ngyuven VQ, Tournay A, Movsesyan N, Gillen DL. Down syndrome and Dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzhiemers Dis* 2012; 30:1-9.
26. Bush A and Beail N. Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004; 109(2):83-97.
27. Beaumont M, Carey E. Caring for people with Down syndrome and Alzheimer's disease in the early stages of assessment. *Learn Disabil Pract* 2011; 14(4):33-37.
28. Sheehan R, Sinai A, Bass N, Blatchford P, Bohnen I, Bonell S ve ark. Dementia diagnostic criteria in Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(8):857-63.
29. http://www.bps.org.uk/system/files/Public%20files/rep77_dementia_and_id.pdf. Dementia and People with Intellectual Disabilities. 22.12.2015'de erişim sağlandı.
30. Livingstone N, Hanratty J, Macdonald G, McShane, R. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2015.
31. Fonseca LM, Navatta ACR, Bottino CM, Miotto EC. Cognitive Rehabilitation of Dementia in Adults with Down Syndrome: A Review of Non-Pharmacological Interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2015; 5(3):330-40.