

ALZHEİMER HASTALIĞI

(Alzheimer Tip Demans)

Dr. BEHSAN ÖNOL*

İnsanlık tarihi kadar eski olan ve yakın zamanlara kadar yaşamın ve yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilen DEMANS ve bunun özel ve önemli bir tipi olan presenil demans veya ALZHEİMER HASTALIĞI'nın bilimsel tanımlanması asrımızın başlarında yapılmıştır.

Alzheimer 1906 yılında hastalık süresi 4, 1/2 yıl devam eden, progressif olarak bellek kaybı, kişilik değişiklikleri, konuşma bozukluğu ve aproksi gelişen 51 yaşındaki bir hastanın beyinde makroskopik ve mikroskopik olarak saptadığı bulgularla demansların hiç değilse bir bölümünün yaşlanmanın doğal bir sonucu ve fizyolojik bir olay olmadığını, erken yaşlarda da meydana gelebilen, kendine özgü organik değişiklikleri olan bir hastalık olduğunu tanımlamış ve bu antiteye presenil demans adını vermiştir (1,2).

Hastalığın klinik yapısı psikiyatrinin alanına girmesi, beyin dokusunda oluşan organik değişiklikler nedeniyle nörolojinin alanına girmesi, hastaların ve hastalığın uzun süre sahipsiz kalmasına, bu nedenle de ender bir hastalık zannedilmesine sebep olmuştur.

Tanımlanmasından yaklaşık 60-70 yıl sonra hastalığın prevalans ve insidansının özellikle sanayileşmiş batı ülkelerinde artan bir şekilde yüksek oluşunun farkedilmesi, hastalığın güncelleşmesine ve asrımızın bir numaralı sağlık ve sosyo-ekonomik sorunu haline gelmesine sebep olmuştur (Tablo I).

Tablo -1 : Alzheimer Hastalığında Görülme Sıklığı (B.ALM.)

Genel popülasyonda	%	1
60 yaşın üzerinde	%	5
80 yaşın üzerinde	%	20

Halen Batı Almanya'da 600.000 Alzheimer hastasının mevcut oluşu ve her yıl bu sayıya 50.000 yeni hastanın eklenmesi, USA'da ise hasta sayısının 2-4 milyon arasında oluşu, hastalığın prevalansı hakkında yeterli bilgi vermektedir. Uzmanlar 2000 yılında bu sayının ikiye katlanacağı ve 2000 yılını takip eden ilk 10 yıl sonunda ise beş katına çıkacağı görüşündedirler.

Bu ülkelerde Alzheimer hastalığından ölüm, kanser, kalp-damar hastalıkları ve trafik kazalarından sonra dördüncü sırada gelmekle beraber, insanı bakıma bağımlı ve muhtaç hale getiren sebeplerin ve yaşlılık dönemi ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.

Hastalar çoğunlukla ilk semptomların görülmesinden 8-15 yıl sonra kaybedilirler. Bu sürenin önemli bir bölümü bakıma muhtaç olarak geçirilir. Hastaların hayatta kalabilmeleri özenle bakılmaları ve büyük harcamalarla mümkün olmaktadır.

USA'da her bir hasta bakımı için ortalama 18.000 dolar gerektiği belirtilmektedir. Bu ülkede, 1982 yılı bütçesine hasta bakımı için konulan toplam 21 milyar dolardan 10 milyarı Alzheimer hastaları için sarf edilmiştir. Bugün sadece USA'da bulunan Alzheimer hastalarının bakımları için 80 milyar dolar gerekmekte, 50 yıl sonra bu miktarın 400 milyar dolara ulaşacağı ileri sürülmektedir.

Gizli bir epidemi olarak nitelendirilen ve asrımızın "kara humması" olarak adlandırılan hastalık Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından günümüzün en büyük ve önemli sağlık sorunu olarak ilan edilmiştir (1.-4).

Hastalığın prevelans ve insidansının artmasında demografik değişikliklerin önemli ölçüde rolü bulunmaktadır. Özellikle sosyo-ekonomik düzeyleri gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzaması, doğum oranlarının düşmesi toplumda yaşlı insan oranının

IX. Ulusal Patoloji Kongresinde (1990, İZMİR) Konferans olarak sunulmuştur. Konuşmada yeterince morfolojik görüntüye yer verilebilmiş olmasına karşın yayında bu olanağın bulunamayışı yazının en önemli eksikliğini oluşturmaktadır.
* HÜTF. Patoloji ABD. Profesörü.

artmasına ve hastalığın görülme oranının yükselmesine sebep olmaktadır (Tablo II).

**Tablo-2 : Demografik Değişim (1918-1983
B. Almanya)**

Yıl	Cins	Ortalama yaşam (YIL)
1918	K	38
1918	E	35
1983	K	78
1983	E	70

Hastalığın beraberinde getirdiği çok ciddi ve önemli sağlık ve sosyo-ekonomik sorunlar yakın zamana kadar topluma yeterince yansıtılamamıştır. Bugün Batı Almanya'da 3500 AIDS kurbanına karşın 600.000 Alzheimer hastası mevcut olmasına karşın, hastalık büyük bir çoğunluk tarafından ya hiç bilinmemekte ya da sadece ismen tanınmaktadır (3,4).

Son yıllarda hastalığın etyolojisi, patogenezi, erken tanı ve tedavisine yönelik çok yoğun çalışmalar yapılmakta, ayrıca hastalığın kurbanı olan ünlü kişilerin şahsında toplumların bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi amacıyla TV programlarında tıp dışı basında ve aktüalite dergilerinde geniş yer ayrılmaktadır (5,6,7,8).

Demans; başta bellek ve oryantasyon (yönelim) olmak üzere algılama ve dikkat, zeka, soyutlama, yargılama, hesaplama, gerçeği değerlendirme gibi bilmeye ve kavramaya ait tüm (kognitif) fonksiyonların bozukluklarına bağlı olarak gelişen davranış değişiklikleridir. Ayrıca nörolojik bulgular, reorganizasyon belirtileri görülebilmektedir (4,5,6,9,10,11, 14,15,16,18).

Fizyolojik yaşlılıkla demanslar arasında mevcut farklardan en önemlisi, Fizyolojik yaşlılıkta kişinin mesleki ve sosyal fonksiyonlarını sürdürüyor olmasıdır (Tablo III, IV).

Tablo -3 : D E M A N S

- Kognitif Fonksiyon Bozukluklarına Bağlı Davranış Değişiklikleri
- Özel Nörolojik Bozukluklar
- Reorganizasyon Belirtileri
- ETY; Bir Patolojinin Varlığı
- Mesleki ve Sosyal Fonksiyonları Sürdürememe

Tablo-4 : Fizyolojik Yaşlılık

- Kognitif Fonk. Azalma
- Hareketlerde Yavaşlama
- Görsel ve İşitsel Fonk. Boz.
- D. Tendon Refl. Azalma, Kayıp
- Afekt Değişiklikleri
- ETY; Yaşlılık
- Mesleki ve Sosyal Fonksiyonları Sürdürebilme

Demans çeşitli semptom ve bulgular kompleksinin oluşturduğu bir sendrom olup farklı etyopatogeneze dayanan çeşitli hastalıklarda görülebilir (Tablo V).

Primer dejeneratif olanlar tüm demansların % 50'sinden fazlasını oluştururlar. Bu grupta Alzheimer hastalığının dışındakilerin çok nadir görülmesi nedeniyle tüm grubu Alzheimer olarak kabul etmek yanlış sayılmamaktadır.

Alzheimer tarafından presenil demans olarak tanımlanan ve sonra Alzheimer hastalığı olarak adlandırılan hastalık günümüzde Alzheimer tip demans olarak tanımlanmaktadır (1,3,4).

Alzheimer hastalığında görülen klinik ve morfolojik değişikliklerin belirli ölçülerde diğer bazı demansiyel hastalıklarda ve hatta fizyolojik yaşlılıkta da izlenebilmesi tanıda bazen güçlükler oluşturabilmektedir. Bu nedenle alzheimer hastalığının olası ve kesin ayırıcı tanısında Tablo VI ve VII'de izlenen kriterler esas alınmalıdır (9).

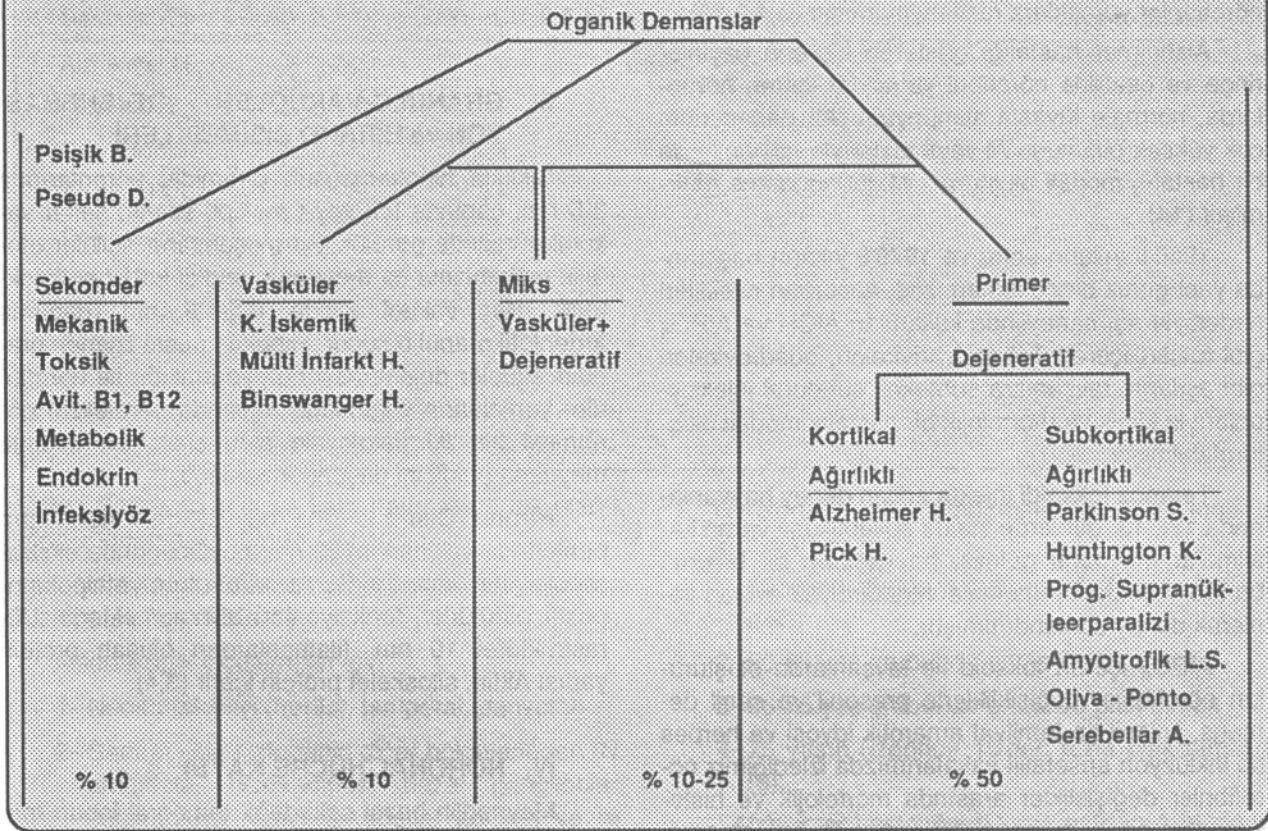
Alzheimer hastalığında makroskopik olarak beyinde vakadan vakaya şiddet ve lokalizasyon bakımından büyük farklar gösteren kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme görülür. Primer motor ve duyu bölgeleri, oksipital loplar oldukça korunmuştur. Atrofiye paralel olarak leptomeninkslerde kalınlaşma izlenir.

Alzheimer hastalığında görülen histopatolojik değişiklikler beş grup içinde toplanır (3,4,9,10,11, 12,13) (Tablo VIII).

NÖROFİBRİL YUMAKLARI :

Normal nöronun sitoskeletal sistemini oluşturan mikrofilyamentler, mikrotübüler ve intermediyet tipte nörofilamanların yerini band veya yumak şeklinde argirofil kongo pozitif reaksiyon veren ve polarize

Tablo-5 : Demansların Sınıflandırılması



Tablo-6 : Alzheimer Hst. Olası Tanısı

- Klinik Olarak Demans
- Hast. Başlama Yaşı 40-90
- En az iki K. Fonk. Bozukluğu
- K. Fonk. Boz. İlerleyici olması
- Bilinçte Bozukluk Olmaması
- K. Fonk. Bozukluklarına Yol Açabilecek Başka Bir Hst. Bulunmaması

Tablo-7 : Alzheimer Hst. Kesin Tanısı

- Olası Klinik Kriterlerin Varlığı
- Beyin Biyopsi veya Otopsi Materyalinde Karakteristik Histopatolojik Değişikliklerin Saptanması

ışığı çift kırın oluşumları almıştır. Bu yapılar elektron Mikroskopunda helezon veya tırbişon şeklinde kıvrılma gösteren, çift sarmallı filamentler şeklinde görülmüştür. Bunların minimum çapları 10 nm ve yarıçapları 80 nm'dir.

Tablo-8 : Alzheimer Hst.nın Histopatolojisi

- 1- Nörofibril Yumakları
- 2- Senil (Nöritik) Plaklar
- 3- Granülovakuoler Dej. ve Hirano Cisimleri
- 4- Nöronal Kayıp
- 5- Kongofil Anjiyopati

Nörofibriller yumaklara Alzheimer hastalığı dışında, santral sinir sisteminin demansla seyreden bazı dejeneratif hastalıklarında, lipoid depo hastalıkları

larında, viral ensefalitlerde, Down Sendromu, travmaya bağlı olarak (böksörlerde) ve fizyolojik yaşlılıkta da rastlanabilir. Hayvanlarda spontan oluşan nörofibriler yumaklara rastlanılmamıştır (3,4,9,12).

Alzheimer hastalığı gösteren kişilerin beyinlerinde ve özellikle nörofibril yumaklar içeren nöronlarda, normale kıyasla alimünyum (Al) değerlerinin çok yüksek bulunuşu Al veya tuzlarıyla hayvanlarda bir hastalık modeli oluşturma fikrini gündeme getirmiştir (14).

1960'lı yılların sonu ve 1970'li yılların başlarında yaptığımız bir çalışmamızda; absorban nitelikleri nedeniyle aşı sanayiinde kullanılan AIOH ve AIPO₄ gibi tuzları içeren Toksoid, trivirelon, quadrovirelon gibi aşılardan, tavşanlara subtekal, subdural enjeksiyonlarıyla klinik ve morfolojik bir hastalık modeli oluşturulabilmiştir.

Tetanoz toksoidi enjekte edilen deney hayvanlarında 12., 13. günlerde status epileptikusa varan kasılmalar meydana gelmiş, hayvanların bir bölümü bu tablo içinde ölmüş veya intrakardiyak evipan verilerek deney sonlandırılmıştır.

AIPO₄ içeren toksoid ile tavşanlarda oluşturulan nörofibriler değişikliklerle presenil ve senil demans, juvenil tip famiyal amarotik idyosi ve herpes tip inklüzyon ensefaliti vakalarımızda izlediğimiz nörofibriler değişiklikler arasında morfolojik ve histokimyasal ortak herhangi bir benzerlik bulunmadığı saptanmıştır (14).

NÖRİTİK (SENİL) PLAKLAR:

Alzheimer hastalığında izlenen 2. histopatolojik bulgu senil plak adı da verilen nöritik plaklardır. Çapları 15-200 nm arasında değişen bu oluşumlar en iyi Thioflavin S ve gümüş boyalarıyla demonstre edilirler. Tipik olanların ortasında Al ve silikat içeren amiloid madde yapısında amorf bir kor ve bunun çevresinde anormal şişmiş akson ve dentritik elemanlar glial uzantılar, astrositler ve nörofibril yumaklarından oluşan gevşek yapıda taç şeklinde bir tabaka bulunmaktadır.

Plağın santralindeki kor kısmı PAS +, kongo + reaksiyon verir ve polarize ışığı çift kırma özelliği gösterir.

Alzheimer hastalığında senil plak sayısı ile entellektüel yıkım arasında paralelizm mevcuttur. Senil plaklar en sık frontal ve temporallerde, özellikle II. ve III. kortikal tabakalarda, ayrıca Amigdale, hipokampus, striatum ve Diensefalon'da sık olarak izlenir.

Senil plaklar, Alzheimer hastalığı dışında, fizyolojik yaşlılıkta, Kuru, Creutzfeldt Jakob, yaşlı köpek ve maymunlarda, Down Sendromunda görülür (3,4,9,12).

III. GRANÜLO-VAKUOLER DEJENERASYON ve HIRANO CİSİMCİKLERİ

Sıklıkla hipokampusun piramidal nöronlarında 3-5 nm. çapında tek veya multipl, siferik, şeffaf vakuoller halinde görülür. Bu oluşumların sellüler otofajik mekanizma ile meydana geldiği kabul edilmektedir. Her vakuol içinde 0.5-1.5 nm. çapında argenteofil granül bulunur. Hipokampusta izlenen granülovakuoler dejenerasyonun yoğunluğu ile nörofibriler yumakların yoğunluğu arasında paralelizm görülmesi her iki patolojinin aynı sitotoksik etkenle meydana geldiğini düşündürmektedir.

Hirano Cismi : Orta büyüklükteki nöronların periferinde yaklaşık 5x20 nm. büyüklüğünde ekstrasellüler oluşumlardır. Bunlar subikulum ve hipokampusta görülürler, fonksiyonları bilinmemektedir. Ultrastrüktürel 10 nm. filamanlardan oluşan protein yapısı Aktin, sitoskelet protein içerir (3,4).

IV. NÖRONAL HÜCRE KAYBI

Meynert'in bazal çekirdeği, temporal lobun median kesimi, subikulum ve hipokampusta daha belirgin olmak üzere tüm neokortekste ve santral sinir sisteminin diğer alanlarında nöronal hücre kaybı değişik ölçülerde (% 50'ye varan oranda) meydana gelebilir. Ayrıca dendritik uzantılarda ve sinapslarda önemli ölçüde şişmeler, kopmalar, kırılmalar ve kayıplar mevcuttur (3,4,9,12,13).

V. KONGOFİL ANJİOPATİ :

Leptomeningeal ve özellikle kortikal küçük damar duvarlarında amiloid madde birikimi görülür.

Alzheimer hastalığında bellek, yönelim ve konuşma gibi yüksek kognitif fonksiyonlara ait bozuklukların varlığı hastalığın tüm neokorteks ile limbik sisteme oturduğunu gösterir.

Alzheimer hastalığında tanımlanan histopatolojik bulgulardan hiç biri tek başına hastalığa spesifik değildir.

Alzheimer hastalığında görülen histopatolojik değişikliklerin bir veya birkaçını, farklı lokalizasyon ve yoğunlukta fizyolojik yaşlılıkta, bazı virütik ensefalitlerde, lipoid depo hastalıklarında, ileri yaşlardaki

Tablo-9 : Alz. Hst. Özgü Histopatolojik Değişikliklerin Görüldüğü Diğer H.

Hastalık Adı	Norofibril Yumakları	Senil Plak	Granülo-Vak. D. Hirano Cismi
Alzheimer H.	+	+	+
Fizyolojik Y.	+	+	+
Parkinson S.	+		+
Amyotrofik L.S.	+		+
Down Send.	+	+	
Pick H.		+	
F. Amoroitik İdyosi	+		
SSPE	+		
Travma	+		

Down Sendromunda ve kafa travmasına sık olarak maruz kalan boksörlerde rastlanılabilir.

Alzheimer demansın kesin tanısı için yapılacak histopatolojik tetkiklerde;

I. Mikroskopik incelemeler için:

- 1- Neokorteksten (frontal, temporal, pariyetal)
- 2- Santral sinir sisteminin diğer bölgelerinden (N. amigdale, hipokampus, bazal ganglionlar, substansiya Nigra, serebellar korteks ve m. spinalis) örnekler alınmalıdır.

II. Neokorteks değerlendirmelerinde her mm² (x 200 alanında)

- 1- 50 yaşın altında yumak + plak 2-5'den fazla olmalı,
- 2- 50-65 yaş grubunda en az 8 plak olmalı,
- 3- 66-75 yaş grubunda en az 10 plak olmalı
- 4- 75 yaşın üzerinde 15'den fazla plak olmalıdır (9).

Alzheimer hastalığının klinik gelişimi tabloda (X) görüldüğü üzere üç evre içinde olur (3,4,9,13).

TABLO-10 : Alzheimer Hastalığının Evreleri

Hastalık Derecesi	Kognitif Fonk. Kaybı	Klinik Evre	Fonksiyonel Karakteristik
1	Yok	Normal	Normal
2	Çok Hafif	Unutkanlık	Bulma Güçlüğü İş Yerinde Sorunlar (SUBJ.)
3	Hafif	Erken Konfüzyon	İşinde Başarısızlık Yer Oryantasyon Bozuklukları
4	Orta	Geç Konfüzyon	Komplike İşlerde Beceri Kaybı, Para Kullanımında Problemler
5	Hafif Şit.	Erken	Günlük Yaşamda Yardıma Gerekşinim
6	Şiddetli	Demans (Orta)	(5). Bulgularda Artma, İdrar, Gaita İnkontinansı
7	Çok Şid.	Geç Demans	Konuşma ve Motor Fonk. Prog. Boz. ve Kayıp, Stupor, Koma

1. UNUTKANLIK EVRESİ:

Hastalık, kelime bulmada güçlük, haftanın günlerini şaşırmak, yeni tanıdığı isim ve simaları unutmak, yabancı ortamda oriyantasyon bozukluğu (eve gitmek için yanlış vasıtaya binmek, büyük mağazalarda kendini kaybetmek, hobilerine ve dost çevrelerine yabancılaşmak) gibi subjektif kognitif bozukluklarla başlar.

Bu semptomlar çok kez hastanın günlük yaşamını etkileyebilir. Ancak psikometrik testlerle objektif olarak ortaya çıkarılabilir.

2. KONFÜZYON EVRE :

Kognitif fonksiyonların kesin olarak bozulduğu ve görülür hale geldiği evredir. Yakın bellek kaybına, oriyantasyon ve konsantrasyon bozuklukları katılır.

Kelime bulma ve konuşma ağır ölçüde bozulur. Davranışları künleşir. Çatal, bıçak kullanma gibi, yeşilini ilikleme gibi basit işlevleri bile yerine getiremez olur. Evine yabancılaşır, evde olduğu halde sık olarak eve gidelim der. Vehimlerden dolayı panikleri olabilir.

3. DEMANS EVRESİ :

Hastalar ileri ölçüde mental bir çöküntü içindedirler. Anne-baba, eş ve çocuklarını karıştırarak kadar dezoriente edilirler. Ne yapacaklarını bilemezler, deliryum ve hallusinasyonları, paranoid düşünceleri olup ajite edilirler.

İleri dönemde idrar ve gaita inkontinansı ve anormal refleksler tabloya eklenir. 70-80 yaşındaki bir kişi süt çocuğu dönemindeki davranışları içindedir ve bakıma muhtaçtır.

Özellikle son yıllarda yürütülen biyokimyasal, moleküler biyolojik, farmakolojik, epidemiyolojik, nöropatolojik ve nöroradyolojik çalışmalar, hastalığın yapısı nedenleri ve meydana gelişıyla ilgili önemli gelişmeler sağlamış, bazı sonuçlarla ilgili yorumlar zaman zaman bilim dünyasında ve kamu ayında heyecan verici boyutlarda yankı uyandırmıştır.

Hastalıkta, SSS'de biriken amiloid maddesinden A₄ proteini adı verilen bir maddenin izolasyonu, hastalığın genetik temeli, alimünyumun hastalığın oluşmasındaki rolü ve nörotransmitter sistemler, son zamanların en fazla araştırılan ve tartışılan konuları olmuştur.

Binlerce araştırma merkezinde, onbinlerce bilim adamının emek ve çabalarıyla bugün ulaşılan yerin özet olarak değerlendirilmesine gelince;

- 1- Alzheimer hastalığında klasik nörotransmitter sistemlerden başta,
 - Kolinerjik sistem,
 - Nöradrenerjik sistem ve
 - Serotonerjik sistem selektif olarak zedelenmiştir.

Alzheimer hastalarının hipokampus ve temporal kortekslerinde kolinasetiltransferaz aktivitesinde kontrollere kıyasla % 30 - 50 arasında azalma bulunmuştur.

Nükleus basalis Meynert'ten tüm serebral kortekse ve hipokampusa projekte olan, kolinerjik sisteme ait nöronların markırlarında azalma, tüm presnaptik sistemde bozulma sinoptosomal kolin alınımlarında ve piruvatdehidrogenaz aktivitesinde, ayrıca postsnaptik asetilkolin esteraz aktivitesinde azalma tespit edilmiştir.

Kolinasetiltransferaz aktivitesindeki azalma ile histolojik değişikliklerin yoğunluğu ve entellektüel defisit derecesi arasında paralelizm bulunmuştur.

Nöradrenerjik ve serotonerjik sistemlerde de kolinerjik sisteme benzer değişiklikler meydana gelmektedir.

Meynert çekirdeğinde başlayan hücre seyrekleşmesi ve nörofibriler dejenerasyon, asetilkolin transferaz defisitine ve kolinerjik liflerin dejenerasyonuna, bu da bir yandan kortikal ve hipokampal kolinerjik sistemin snaptik alanında bozukluğa ve dolayısıyla kortikal ve hipokampal nöronlarda nörofibriler dejenerasyona, diğer yandan de senil plakların oluşumuna neden olmaktadır.

Başka Meynert çekirdeği olmak üzere subkortikal kolinerjik nöronlardaki harabiyetin nedeni bilinmemekte, viral, toksik ve immünolojik etkilere karşı bu hücrelerin duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir (3,4,9).

2. Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalığının famiyal bir formunun varlığını ortaya çıkarmıştır. Burada ALD geni denilen otozomal dominant bir gen sorumlu tutulmaktadır (15). Otozomal dominant geçiş gösteren bu formda hastalığın görülüş yaşı, 55' in altında olmakta ve hastalık ortalama 10 yıl sürmektedir. 70 yaşın üzerinde görülen vakalarda genetik faktörün rolü yok denecek ölçüdedir. (16)

Familiyal tip Alzheimer hastalığından ve Down Sendromundan sorumlu genin 21. kromozomda bulunuşu ve Down Sendromunun Alzheimer hastalığı için predispozan bir faktör oluşturmaları nedeniyle bu iki hastalığı ortak bir etyolojiye dayandırma eğilimi mevcuttur. Son çalışmalar ALD geninin 21 nolu kromozomunun uzun kolunda olduğu ve Down Sendromu fenotipi yapan genin ise bundan farklı yerde olduğu gösterilmiştir (15). Down Sendromunda yaşlanma hem erken başlamakta ve hem de süratli gelişmektedir. Belirli bir süre hayatta kalabilen bu hastalardan 30 yaşına ulaşanlarında amiloid birikimi, 60 yaşına ulaşanlarında da istisnasız olarak Alzheimer hastalığı gelişmektedir. Bu durum hastalığın 30 yıl süren bir enkübasyon dönemine sahip olduğunu ifade etmektedir. (17)

3. Alzheimer hastalığında görülen nörofibril yumaklarının mutad eriyiklerde erimemesi uzun süre bunların kimyasal yapısının tanımlanmasına imkan vermemiştir. DNA kompleman tekniği aracılığıyla, günümüzde nörofibril yumaklarında, senil plaklarda ve damar duvarlarında biriken amiloid fibrillerinin beta protein veya A₄ proteini olduğu anlaşılmıştır.

A₄ proteininin prekürsörü bir membran protein olup, hücreler arası ilişkide muhtemelen reseptör görevi yapmaktadır.

A₄ proteininin Alzheimer hastalığının habercisi olduğu ve erken tanıya imkan vereceği düşüncesi bilim çevrelerinde büyük yankı oluşturmuşsa da çalışmalar ve sonuçları henüz arzu edilen noktaya ulaşmamıştır.

A₄ proteininin Alzheimer hastalığının habercisi olduğu ve erken tanıya imkan vereceği düşüncesi bilim çevrelerinde büyük yankı oluşturmuşsa da çalışmalar ve sonuçları henüz arzu edilen noktaya ulaşmamıştır.

A₄ proteininin Alzheimer hastalığının habercisi olduğu ve erken tanıya imkan vereceği düşüncesi bilim çevrelerinde büyük yankı oluşturmuşsa da çalışmalar ve sonuçları henüz arzu edilen noktaya ulaşmamıştır.

A₄ protein prekürsörünün sentezinden sorumlu gen'de 21. kromozomda bulunmaktadır (3,4,7, 9,17).

Nörofibriler yumaklarda *mikrotübüler-assosiyasyon proteintau* (MAP-tau) olarak tanımlanan ikinci bir protein saptanmıştır. Oluşumundan anormal fosforilasyonun sorumlu tutulduğu bu protein, Alzheimer hastalığı ve Down Sendromu ve ayrıca myeloproliferatif hastalıklar için predispozan bir faktör olarak kabul edilmektedir (3,4,9).

Nörofibril yumaklarında, senil plaklarda ve ayrıca BOS'da A₆₈ adı verilen 3. bir protein saptanmıştır. Erken tanı yönünden ümit veren A₆₈ proteinin kimyasal yapısı henüz bilinmemektedir (8).

4. Hastalığın oluşumundan sorumlu tutulan, tartışmalı ve fakat daima gündemde kalan Al konusuna gelince;

Alzheimer hastalarının beyinlerinde ve özellikle nörofibril yumaklarında ve senil plakların kor kısmında Al konsantrasyonunun normallere göre 10-30 kez artmış bulunuşu I. dünya harbi sırasında alüminyumdan yapılmış yemek kaplarının yaygın kullanımıyla demansların görülme sıklığı arasında ilişki kurulması, Fransa, İngiltere ve Norveç'te içme suyuunda Al konsantrasyonu yüksek olan yörelerde Alzheimer hastalığının belirli ölçüde sık görülüşü kural olmamakla birlikte Dializ hastalarında Al düzeyinin yükselmesiyle demans görülme oranının artması gibi gözlemler Al-Demans ilişkisini aktüel tutan nedenlerdir (3,4,14).

Tüm çabalara karşın Tablo XI'de sadece bir kısmı görülen risk faktörlerinden hangisinin hastalığa neden olduğu halen bilinmemektedir. Günümüzde hastalığın çevresel ve genetik faktörlerden bir kaçının ortak etkisiyle meydana geldiği görüşü geniş ölçüde kabul görmektedir. (3,4,9).

Tablo-11 : Alzheimer hastalığında etyolojik risk faktörleri

- 1- Nörokimyasal hipotez
- 2- Genetik hipotez
- 3- Viral hipotez
- 4- İmmünolojik hipotez
- 5- Vasküler ve Metabolik h.
- 6- Alüminyum toksisitesi h.

Alzheimer hastalığı ile ilgili tüm aşama ve gelişmelere karşın hastalığın tanısı; maalesef yaygın irreversible organik değişiklikler meydana geldikten sonra konulabilmekte ve tanıdan sonra da hastalığın gelişimi durdurulamamakta ve hastalara sadece semptomatik bir tedavi uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. ALZHEIMER, A.: Über einen eigenartigen schweren Krankheits-prozess der Hirnrinde. Neurologisches Zentralblatt 250: 1134, 1906.
2. DENZLER P., MARKOWITSCH H.J., FROLICH L., KESSLERS J., und IHL R.: Demenz in Alter: Pathologie, Diagnostik Therapieansätze Weinheim und Basel Beltz Verlag 1989.
3. ALLARD M., SIGNORET J-L., STALLECKEN D.: Alzheimer Demenz, Berlin Springer-Verlag, 1988.
4. DENZLER P., Markowitsch H.J., Frolich L., Kesslers J., unhd Ihl e., Demenz in Alter: Pathologie, Diagnostik Therapieansätze. Wein heim und Basel Beltz Verlag 1989.
5. KAYABAL C.: Alzheimer Bulmacası Çözülüyor mu? Cumhuriyet Bilim-Teknik, sayı 183, 15 Eylül 1990.
6. MARTYN CN: Alzheimer's Disease, Lancet 8712: 430, 1990.
7. SCHUH A.F.: Asche im Haupt "Kabelbrande" im Hirn und Die Alzheimer-Krankheit Wissenschaft 36. 31 August, 1990.
8. Al terskrankheit Alzheimer Gedachtnis-Schwund. Der Spiegel 25: 156 19 Juni 1989.
9. HENDERSON V.W. and FINCH C.E.: The Neurobiology of Alzheimer's Disease (Review Article. J. Neurosurg. 70: 335, 1989.
10. ESİRLİ M.M. and OPPENHEIMER D.R.: Diagnostic Neuropathology Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1989, pp: 270.
11. ÖNOL B.: Sinir sistemi Patolojisi, Hacettepe Matbaası, 1973.
12. TERRY RD. and KATZMAN R.: Senil Dementia of the Alzheimer Type. Ann. Neurol 14: 497, 1983.
13. TUNÇBAY İ.: Alzheimer Hastalığı. Nörol Bil. D. 1:11, 1987.
14. Önel B.: The Etio-Pathogenesis and Morphology of Spontaneous and Experimentally Produced Neurofibrillary Degeneration. Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery 6(2-3) 68, 1973.
15. GEORGE-HYSLOP P.H., TANZI R.E., POLINSKY R 5 "et al": The Genetic Defect Causing Familial Alzheimer's Disease Maps on Chromosome 21. Science 235: 885, 1987.
16. KAY D.W.K.: Genetics, Alzheimer's Disease and Senile Dementia British Journal of Psychiatry 154: 311, 1989.
17. RUMBLE B., RETALLACK R., HILBICH C. "et al": Amyloid A₄ Protein and it's Precursor in Down's Syndrome and Alzheimer's Disease. The new England Journal Of Medicine, 320: 1445, 1989.
18. ÖZEREN A.: Demans Kavramı, Tanımı, Sınıflandırılması ve Klinik Yaklaşımı. Nörol Bil. D. 1: 5, 1987.