

BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

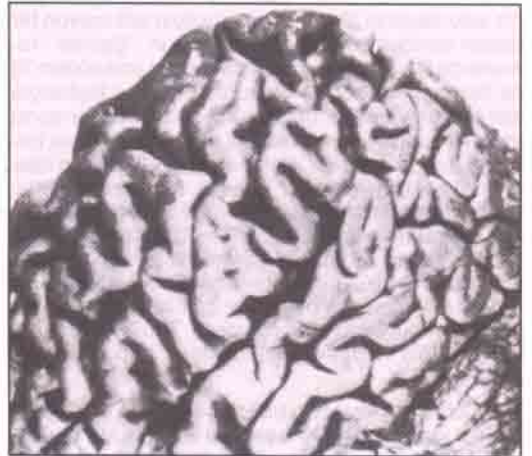
ALZHEIMER HASTALIĞI, ALÜMİNYUM VE 21. KROMOZOM

Bunama sözcüğünü hepimiz duymuşuzdur. Yalnız ABD'de 4 milyon bunak vardır. Tıpta bunamaya **demans** denir. Bunama sıklığı yaşla artar: 65-70 yaş arasındakilerin % 2'si ve 80 yaşın üstündekilerin % 20'si bunak. **Bunamanın en sık görülen nedeni Alzheimer hastalığıdır** (bunamaların % 50-90'ı). Alzheimer hastalığı, 65 yaş altında nadirdir (eskiden 65 yaş altında sık olduğu sanılıyor ve yaşlılık öncesi bunama anlamına pre-senil demans deniyordu). 65 yaş üstündekilerin % 10 kadarında Alzheimer hastalığı vardır. **Bunamanın diğer nispeten sık nedenlerini şöyle sıralayabiliriz:** Beyin damarlarının tıkanması (arterioskleroz) sonucu beliren birden çok, iki taraflı ve beynin talamus çekirdeğini tutan beyin enfarktüsleri % 5-10 (damarsal bunamalar), beynin kronik enfeksiyonları (AIDS, frengi vb.), beyin kanamaları (özellikle kronik subdural hematoma), beyin tümörleri (özellikle alın lobunda), boks (dementia pugilistica), B₁, B₆ ve B₁₂ vitamini eksikliği, tiroidin az çalışması, kronik alkolizm % 5-10 (Korsakoff sendromu), uyuşturucu alışkanlıkları, hemodializ (yapay böbrek), bazı sinir hastalıkları (Parkinson, Huntington koresi, multipl skleroz vb), yalancı bunama veya psödo-demans (nedenleri depresyon, histeri ve kronik şizofreni gibi bazı ruh hastalıkları, uyku hapları, sakinleştiriciler, depresyon ilaçları, şizofreni ilaçları, kortizon benzeri ilaçlar, digitalis gibi kalp ilaçları), normal basınçlı hidrosefal (su dolu kafa) ve kafa yaralanmaları. **AIDS'li hastaların % 30-40'ında virüsün beyni tutması sonucu bunama görülmektedir**, bu AIDS'in ilk belirtisi de olabilir. **"Yavaş virüs" enfeksiyonları** (vücuda girdikten 5-10 yıl sonra hastalık yapan virüsler), örneğin Jacob-Creutzfeld hastalığı da bunamanın nadir nedenleri arasındadır. Yavaş virüslerin önemi; göz (kornea) nakli, beyin ameliyatlarında kullanılan aletler ve insan hipofizinden elde edilen büyüme hormonu aracılığıyla insandan insana bulaşmasıdır. Bunlardan aşağıda sözeceğiz.

Bir bunama olgusunda yapılacak minimum testler şunlar olmalıdır: Beynin bilgisayarlı tomog-

rafi (BT) veya manyetik nükleer rezonans (MNR) görüntüleri, elektro-ensefalogram (EEG), beyin-omurilik sıvısı analizi ve psikolojik testler (Wechsler Erişkin Zekâ Testi, Mini-Mental Durum Testi, Alzheimer için kullanılan CERAD testi, bellek testi). Gerekirse beyin damarları filmi (cerebral anjiyografi), beyin kan akımı ölçülmesi (SPECT = tek foton emisyon BT'si), beyin biyopsisi, PET (pozitron emisyon tomografisi), AIDS testi, frengi testi ve biyokimyasal kan ve idrar testleri yapılabilir. BT, beyin kabuğunun incelendiğini, beyin kıvrımları arasındaki olukların (sulcus) genişlediğini ve yan karıncıkların beyin omurilik sıvısıyla dolup büyüdüğünü gösterir (beynin küçülme-atrofi-işaretleri). EEG'de beyin dalgalarının yavaşlaması vardır. Pozitron emisyon tomografisi (PET), beynin glüköz kullanmadığını gösterir.

Bunamanın belirtileri nelerdir? Nedeni ne olursa olsun, bütün bunamalar benzer belirtiler verir. **En önemli belirti leri derecede unutkanlıktır.** Özellikle yakın geçmişteki olaylar unutulur, Bunu "selim yaşlılık unutkanlığından" ayırtetmek gerekir. Bazı yaşlılarda hareket ve düşünme yavaşlar, fakat bu unutkanlık, bunama unutkanlığından iki şekilde ayrılır: Selim unutkanlık, kişinin hayatını altüst etmez ve ilerleyici değildir. Buna karşı bunamış bir insan, ineyeceği durağı ve adresini unuttuğu için evine dönemez. Buzdolabı çürümüş yiyeceklerle doludur. Hergün yıkamadan aynı elbiseyi giyer. Önce torunlarının, sonra çocuklarının ve nihayet eşinin adını unuttur. Eşi için "bu kimse evimde ne arıyor" der. Randevularını unuttur. Kendisine söylenenler anından aklından silinir. Kitap ve gazete okuyamaz (çünkü birkaç satır öncesini hemen unuttur). Yemek pişiremez (yemeğe neleri hangi sırayla koyacağını hatırlayamaz). Yıkamayı unuttuğu için pistir, kokar. Yemek yemeyi unuttuğu için zayıflar. Saymayı unuttuğu için para işleriyle uğraşamaz (uğraşırsa yanlışlıkla büyük paralar kaybedebilir). Yüzleri unuttuğu için en yakınlarını bile tanıyamaz. Bulunduğu hastaneyi kendi evi, doktoru damadı, hemşireyi kızı sanabilir. Başlangıçta uzak geçmişlerini (düğün, doğum vb.) çok iyi hatırlar.

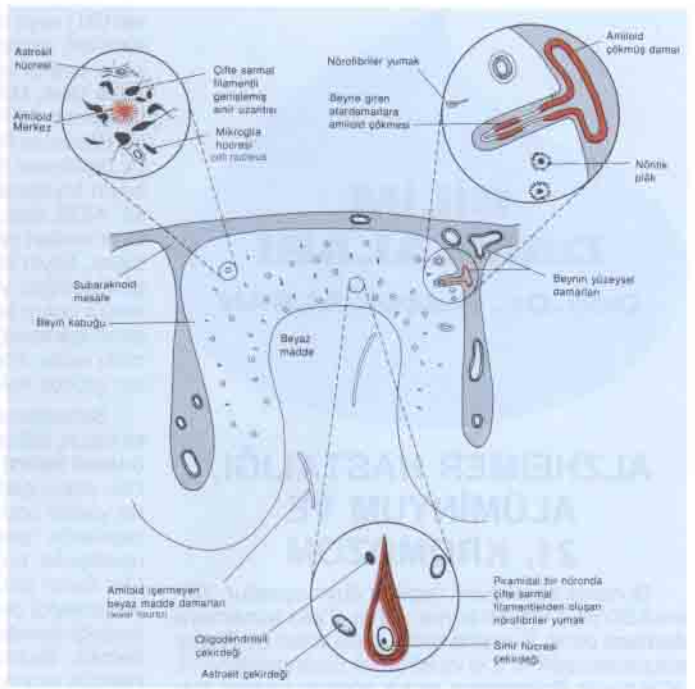


Alzheimer hastalığında beyin kabuğunda yaygın incelme (atrofi) vardır. Özellikle alın ve şakak loplarında ve yan loplarda beyin kıvrımları daralır ve beyin olukları genişler.

larlar, sonra uzak bellek de bozulur. Bu belirtiler giderek ilerler. Konuşma yitimi (afazi) ve edim yitimi (apraksi) olabilir (edim yitiminde hasta düğme ilikleme, çakmak çakma vb. gibi ince hareketleri yapamaz). Hareketlerde Parkinson'u andıran bir sertleşme ve yavaşlama olabilir, ayaklarını sürüyerek küçük adımlarla yürürler. İleri safhada kas sıçramaları (miyoclonus) siktir. Hasta çocuklaşır (ikinci "çocukluk"), bir kenarda bir sürü gereksiz şeyler (kibrit çöpleri, izmaritler vb.) biriktirmeye başlayabilir. Unutkanlık nedeniyle yangına, patlamalara vb. neden olabilirler. Hayal görebilir ve saldırabilirler. Bunamış insanlar geceleri uyuyamaz ve bağırabilir (buna karşı gece ışığı söndürmemek ve sakinleştirici vermek şarttır). Son safhada algı, düşünme, konuşma ve hareketin sıfırlandığı bir yaşayan ölü haline gelirler.

Alzheimer hastaları 3-20 (ortalama 8) yıl yaşarlar. Alzheimer hastalığının tedavisi yoktur, asetilkolin eksikliği olduğu bulunmuş ve asetilkolin tedavisi denenmişse de iyi sonuçlar alınmamıştır. Bu hastalar hayatlarının sonuna kadar özel bakım evlerinde kalmak zorundadır. Buna karşı bir beyin tümörü ameliyatla çikartılabilir (alın lobunun meningiom tümörleri selimdir ve ameliyat bunamayı giderir). Hidrosefal'de (içi su dolu kafa) bir şönt ameliyatıyla bu sıvı kalbe veya peritona verilebilir. Beyin zarı altındaki bir kan pıhtısı (subdural hematom) beyin ameliyatıyla boşaltılabilir. Vitamin eksikliği, alkolizm, ilaç alışkanlığı ve depresyon tedavi edilebilir. Demek ki her bunama olgusunda "acaba tedavisi olan bir bunama mıdır" diye düşünmek gerekir. Kuşkusuz bir beyin tümörüne, kanamasına vb. "bunama" teşhisi koyan, yalnız sakinleştirici ilaçlar verip ameliyat ettirmeyen bir doktor bundan sorumludur. Cronin'in "Şahika" romanında Dr. Manson, tiroidi az çalışan (miksödem'li) bir hastanın başka bir doktorca bunama teşhisiyle akıl hastanesine konmasını önler ve tiroid hormonu vererek hastayı normal aklına kavuşturur. Tıpta buna "miksödem deliliği" denmektedir. Miksödem hastaya bir bakışta konan bir teşhistir: Kuru deri, şiş yüz, şiş göz kapakları, dökülmüş kaşlar, kısıc ve kalın bir ses. Fakat tıp büyüklerinden Dr. Osler'in dediği gibi "biz ancak bildiğimizi görürüz". Birkaç yıl önce bir dostum büyük bir hastanede bunama teşhisi ile tedavi edildi, sonra beyinde çok büyümüş bir tümör bulundu, fakat artık çok geçti. Tabii bu gibi yanlışlıklar tıpta nadiren görülmektedir. Tıp genellikle kurtarıcıdır.

Alzheimer hastalığı birçok bakımdan çok ilginçtir. Bir kere Alzheimer hastalığı için çok karakteristik bir histopatoloji (mikroskopik lezyonlar) vardır. Bu bunamada beyin kabuğu sinir hücreleri (nöronlar) giderek kaybolur. Bunama belirtileri buna bağlıdır. Değişmeler en çok beynin **alın lobunda** ve bellekle ilgili bir merkez olan **hippocampus'** da görülür. Has-



Alzheimer hastalığında başlıca mikroskopik değişmeler. Beyin kabuğunda nörotik plâklar ve nörofibriler yumaklar görülüyor. Beyin kabuğu atardamarları çeperine amiloid çökmüş.

ta nöronların sitoplazmasında **nöro-fibriler yumak** denen proteinli yapılar (ubiquitin, A68 ve mikrotübül proteinleri) belirir. Ayrıca, merkezi bir **amiloid** külesinin etrafında **argirofil plâklar** (gümüş seven plâklar) görülür, bunlar gümüş boyası yapıldığında gümüşü tutar, dejenere hücre uzantılarıdır (serik plâk veya nöritik plâk).

Üç yıldır Alzheimer hastalığının genetik bir nedene bağlı olduğu düşünülüyordu. **Nihayet, 21. kromozom üzerinde bir mütasyon bulundu. Bu mütasyon, beta-amiloid denen proteinin yapısında bir anormalliğe yolaçmaktadır. Beta-amiloid, bu hastaların beyinde bulunan "plâk"ların (sertleşmiş bölge) ana maddesini oluşturur. 21. kromozom üzerindeki mütasyon, beta-amiloid'in normal yollardan yıkılmasını önlemek, beyinde birikmesine yolaçmaktadır. Esas olay, 21. kromozomdaki beta-amiloid yapıcı genin, bu kromozomun kısmen duplika olması sonucu, 2 kopya yerine 3 kopya halinde oluşudur. İlginçtir ki, 21. kromozomun doğuştan 2 yerine 3 tane olduğu bir hastalık daha vardır: Mongolizm (Down sendromu). Bu çocukların yüzü mongollara benzer, zekaları ise çok geri kalmıştır. Mongolizmliler çocuklar, erişkin yaşa eriştiklerinde Alzheimer hastalığına yakalanırlar. Demek ki 21. kromozomun makro veya mikro-duplikasyonu (çiftleşmesi), Alzheimer hastalığı yapmaktadır.**

Alzheimer'lilerde asetilkolin denen sinir iletim maddesini (nörotransmitter) yapıcı enzimler azalmıştır (özellikle Meynert'in nucleus basalis'inde). Bu hastaların beyinde asetilkolin azalmış bulunur. Ayrıca beyinlerinde **somatostatin** azalmıştır.

Alzheimer'lilerin beyin lezyonlarında ve kanlarında **alüminyum** artmış bulundu. **Kronik böbrek yetmezliğinde** yapay böbrek sarnıçlarındaki süyün Al içermesi ve ağızdan alüminyum fosfat verilmesi sonucu oluşan alüminyum toksisitesi de bunama yapmaktadır. Buna rağmen, Alzheimer'in nedeninin Al olmadığı anlaşılmıştır.

Alzheimer hastalığı kalıtsal olabilir, bu husus tek yumurta ikizlerinde kanıtlanmıştır. Nihayet Alzheimer'in bir **yavaş virüse** bağlı olması muhtemeldir. Çünkü, aynı ailelerde hem Jacob-Creutzfeld hastalığı, hem de Alzheimer görülmetedir. Beynin yavaş virüs enfeksiyonları, uzun bir latent (gizli) dönemden sonra yavaşça ilerleyen ve ölümle sonuçlanan hastalıklar yaparlar. Beynin yavaş virüs enfeksiyonları, insanda HIV-1 virüsüne bağlı beyin AIDS'i, kızamık virüsüne bağlı subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kızamıkçık virüsüne bağlı ilerleyici kızamıkçık panensefalit'i ve muhtemelen prion'lara bağlı Jacob-Creutzfeld (JC) hastalığı ve Kuru'dur. Behçet hastalığı, kronik fokal sara, nüksesdici menenjit, multipl skleroz, parkinson vb. gibi sinir hastalıklarının yavaş virüse bağlı olabileceği düşünülmektedir, fakat bu kanıtlanmamıştır (ensefalit = beyin iltihabı, ensefalopati = beyin hastalığı). Kuru, Yeni Gine'nin Papua yamyamlarında görülen J-C hastalığı benzeri bir bunamadır. Denge kaybı, göz felçleri ve bunama ile 3-20 ayda öldürür. İnsan beyinini kabilenin kadınları, kaslarını ise erkekleri yediğinden Kuru yalnız kadınlarda görülür. Yeni Gine'de yamyamlık yasaklandıktan sonra Kuru çok azalmıştır. JC hastalığında kas sıçramaları (miyoclonus), felçler, denge kaybı ve bunama ile en geç bir kaç ayda ölüm olur. Hem J-C'de, hem Kuru'da **beyin beyaz maddesinde süngersi (spongiform) değişmeler, miyelin (sinir kılıfı) kaybı ve ilerleyici nöron kaybı** vardır. Kuru, beyincığı de tutar, beyincikte "Kuru plâkları" görülür, bunlar etrafında çepeçevre dikenler görülen cisimlerdir. Bu dikenler **prion** iplikçikleridir. Beyincik tutulduğundan, denge giderek bozulur ve hasta bunamış bir halde daima ölür. Prionlar nükleik asit içermeyip yalnız proteinden yapılmış, virüsten de küçük mikroplardır. Koyun ve keçilerde **skrapı** ve sığırlarda **süngersi ensefalopati** hastalığı da prion'lara bağlıdır. J-C hastalığı, Kuru ve Alzheimer de prion'lara bağlı olabilir. JC ve Alzheimer'in baskın (dominant) olarak kalıtsal olması mümkündür. **20. kromozomda prion proteinlerini yaptıran gen bulunmuştur.**

Beyinde Al birikmesi, Alzheimer'in nedeni değilse de bunama yapabilmektedir. McIntyre tozu deneyleri bunu kanıtlamıştır. Kanada'da 1944-1979 arasında 5 araştırmacı, K. Ontario altın ve uranyum madeni işçilerine % 85 Al oksit ve % 15 Al içeren bir toz soluttu. Amaç, silikoz denen akciğer toz hastalığını önlemektir. Deney sonucunda Alzheimer hastalığı artmadı, fakat bir başka sonuç ortaya çıktı: Psikolojik testler bu işçilerin beyinsel yeteneklerinin kesinlikle azaldığını gösterdi.

KAYNAKLAR

- 1) Science et Vie Nisan 1991.
- 2) Concise Pathology, 1991.
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991.
- 4) Disease - a-Month: Alzheimer's Disease, Jan. 1992.

KASAPLAR İÇİN ELDİVEN

Yüksek teknoloji kasapların da işini kolaylaştırıyor. Bu eldiven elleri kaza ile gelen bıçak darbelerinden koruyor. Tıtanıyundan yapıldığı için çok da hafif.



DİJİTAL KASET

Yeni geliştirilen dijital kasetler en az kompakt diskler kadar kaliteli müzik verecek. Hem dijital hem normal kasetleri çalabilen teypler ise, disk çarılardan daha ucuza mal olacak.



FOTOGRAFTA YENİ KUŞAK

Yeni bir neslin ilk örneklerinden olan bu fotoğraf makinesi karmaşık bir mantığa sahip. Öyle ki, saatte 200 km giden bir cismi otomatik olarak odaklıyor ve dahası odakta tutabiliyor.

