



# Günlük Hayat ve Anılar Alzheimer'e Teslim

İnsan ömrü uzadıkça görülme sıklığı artan ve hayli önemli bir toplumsal sorun haline gelen Alzheimer hastalığı ABD'de yaklaşık 5,2 milyon insanı etkiliyor. Ülkemizde yapılan bir araştırmada 70 yaş üzerindeki kişilerin %11'inde tespit edilen Alzheimer hastalığının etkilediği kişi sayısı 250 bin-300 bin civarında. ABD'de 2050 yılında her 33 saniyede bir kişinin bu hastalığa yakalanacağı, yani her yıl 1 milyon kişinin daha Alzheimerli olacağı varsayılıyor. Son 10 yıl içinde kalp hastalıkları, felç ve prostat kanserine bağlı ölümler azalırken Alzheimer hastalığına bağlı ölümler %68 oranında artmış ve ölüm sebebi olarak 6. sıraya yerleşmiş.



**B**unama (demans), beynin düşünme ve hafıza gibi entelektüel işlevlerinden sorumlu olan hücrelerin ölmesine ya da görevlerini tam olarak yerine getirememesine yol açan bir hastalıklar yelpazesidir. Yüz yılı aşkın süredir bilinen Alzheimer hastalığı bunamaların yaklaşık %80'inden sorumludur. Alzheimer hastalığının yanı sıra bunamaya yol açan başka durumlar da vardır. Beyin damarlarının tıkanmasına bağlı olarak bunama görülebilir. Bunamanın nadir bir sebebi olan bu durumu yaşayan bir kişinin şikâyetleri Alzheimer hastalığına hayli ben-

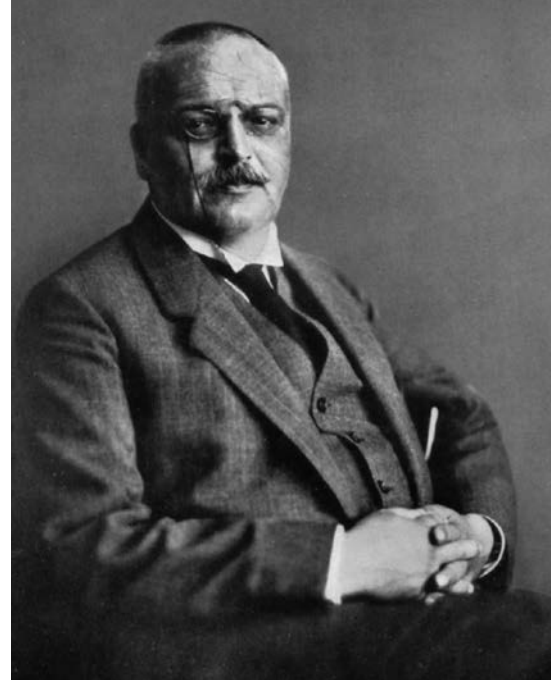
zerdir. Ancak yapılan incelemelerde, beyinde yer yer kanama odakları ve damar tıkanıklıkları tespit edilir. Beyinde Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan bazı protein kümelerinin birikimi de bunamaya yol açabilir. Beynin dış kabuğunda bulunan hücrelerde biriken alfa-sinüklein adlı bir protein bu tür bunamaya sebep olan etkidir. Beynin ön ve yan kısımlarındaki hücrelerin bozulmasına bağlı gelişen bunama Alzheimer hastalığına göre daha erken yaşlarda (ortalama 60 yaş) kişiyi etkiler. Parkinson hastalığı da Alzheimer benzeri bir bunamaya yol açabilir.

Alzheimer hastalığının görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar ve 65 yaş üzerindeki kişilerin %10'unda, 85 yaş üzerindeki insanların neredeyse yarısında (%47) görülür. Anne, baba veya kardeş gibi birinci derecede yakınlarında Alzheimer hastalığı olanlarda risk ortalama dört kat artar. Kadınlarda Alzheimer'e yakalanma riski erkeklerle göre 2 kat daha fazladır. Düşük eğitim düzeyi, Alzheimer hastalığına yakalanma olasılığını artırır. Eğitim düzeyinin yüksek olmasının hangi mekanizmayla bu hastalıktan koruyucu bir etkiye sahip olduğu henüz bilinmiyor. Depresyonun ve kafaya alınan darbelerin de Alzheimer hastalığı riskini artırdığı düşünülüyor. Bütün bunlara ek olarak şeker hastalığı, yüksek kolesterol, aşırı yağlı beslenme, obezite ve sigara kullanımı da Alzheimer hastalığına yakalanma riskini artırıyor.

## Erken Teşhis Şikâyetlerin Başlamasını Ertelıyor

Alzheimer, sinsi ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Şikâyetlerin başlangıç zamanı genellikle net olarak ifade edilemez. Hastalık üç aşamada gelişir. Klinik öncesi safha denilen ilk aşamada kişide gözlenebilen ya da kendisinin fark ettiği belirti ve şikâyetler yoktur. Klinik olarak teşhisi sağlayan bulgu ve belirtilerin görülmesinden 20 yıl önce de bu evre başlayabilir. Bu aşamada hastalığın tanısı kan, beyin ve omurilik sıvısındaki bazı biyolojik işaretleyicilerin tespitiyle yapılır. Hastalığın erken teşhisinde protein yapısındaki amiloid beta ve tau adlı moleküllerin beyin ve omurilik sıvısındaki düzeyleri araştırılır. Bu sayede hastalığa yönelik tedaviler erken dönemde başlatılarak, şikâyetlerin yani klinik sürecin başlamasını ertelenebilir. İkinci evrede şikâyetler ve beynin düşünme işlevlerinde hafif düzeyde bozulmalar başlar. Beyinsel işlevlerin gerilemesiyle gelişen değişiklikler kişinin kendisi veya yakın çevresi anlayabilir. Kişi günlük işlerini fazla bir sorunla karşılaşmadan devam ettirebilir. Yapılan çalışmalar 65 yaş üzerindeki kişilerin neredeyse %20'sinde bu tür hafif zihinsel işlev bozukluklarının başladığını gösteriyor. Bu kişilerin yaklaşık yarısında 3-4 sene içinde bunama başlıyor.

Alzheimer hastalığının en önemli belirtisi unutkanlıktır. Kişi, günlük işlerini aksatacak düzeyde yakın hafıza sorunu yaşar. Yıllar önce olan bir olayı hatırlayabilir, ancak biraz önce kaldırdığı çantasının yerini unutabilir. Yapılacak günlük işlerin hatırlanamaması, tencerenin ocakta unutulması, anahtarın evde bırakılıp dışarı çıkılması, isimlerin akılda tutulmaması, konuşurken kelime bulma güçlüğü Alzheimer hastalığında en sık karşılaşılan hafıza bozukluğu belirtileridir. Yeni bilgilerin ve karmaşık cihazların ya da elektronik eşyaların kullanımının öğrenilmesi hayli zorlaşır. Konuları anlama, bağlantıları kurma, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme becerileri geriler. Konuşma ve yazma geriler. Günlük işlerin yapılmasında güçlük çekilir. Zaman ve yer kavramları karıştırılır. Hastalığın erken evrelerinde davranışsal sorunlar pek görülmez, yer ve yön bulma güçlüğü çok belirgin değildir. Bu evrede kişi sosyal yaşamdan henüz kopmamıştır ve bakıma muhtaç değildir. Hastalık ilerledikçe bunama evresine girilir ve yeni bilgilerin öğrenilmesi imkânsız hale gelir, mevcut bilgiler geriye doğru silinmeye başlar. Bu kişilerin dışarı tek başına çıkması hayli tehlikelidir, çünkü genellikle evin yolunu bulamaz ve sık sık kaybolurlar. Artık giyinme, beslenme ve tuvalet gibi günlük ihtiyaçların karşılanmasında da yardıma ihtiyaç duyarlar. Zaman ve gece-gündüz kavramı bozulur, uyku düzeni değişir. Yerinde duramama, şüphecilik ve saldırganlık gibi, normal koşullarda kişiden beklenmeyen davranışlar başlar. Alzheimer hastalığının en ileri evresinde zihinsel yetenekler neredeyse tamamen durmuştur. Artık kişi kimseyi tanıyamaz ve sosyal ortamlara giremez. Günlük bakımını hiç bir şekilde yapamaz, kendi kendine beslenemez, idrar ve dışkıyı tutamaz. Bu evrenin sonunda bilinç tamamen kaybolmuştur ve kişi yatağa bağımlı hale gelir. Hareketsizliğe bağlı olarak zamanla yatak yaraları oluşur, akciğer sorunları başlar. Bu evrenin sonunda görülen ileri derece beslenme bozukluğu, akciğer iltihabı, idrar yolu enfeksiyonu ya da akciğere pıhtı atması gibi durumlar ölümle neticelenir.



Alois Alzheimer

Alzheimer hastalığı ilk olarak, psikiyatri uzmanı Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Dr. Alzheimer 1901 yılında, zihinsel işlev bozukluğu ve davranış değişikliği nedeniyle hastaneye yatırılan bir hastayı 5 yıl boyunca izledi. Bu hasta, evde kendi bakımını yapamaz hale gelmiş, hafıza kaybına uğramış, yazma ve okuma gibi zihinsel işlevlerini büyük ölçüde yitirmişti. Hastanın tüm bu şikâyetleri zamanla giderek arttı, hayal görmeye başladı ve anlama yeteneğini tamamen kaybetti. Hastanın ölümünden sonra beynini inceleyen Dr. Alzheimer, beyin hücrelerini barındıran dış kabuğun (korteks) incelendiğini gördü. Buna ek olarak, beyni mikroskop altında inceleyen Dr. Alzheimer, yumak ve şerit şeklinde bazı oluşumlar gördü. İnsan beyninde ilk defa tespit edilen bu oluşumlara "nörofibriler yumak" ve "yaşlılık plakları" adını verdi. Bu hastalığı, 1906 yılında yapılan bir kongrede "beynin tuhaf bir hastalığı" adıyla dünyaya duyurdu. Bu yeni hastalık 1910 yılında, Dr. Alzheimer'in klinik şefi Dr. Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer hastalığı" olarak adlandırıldı.

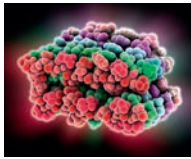


## Alzheimer Hastalığının Mekanizması ve Genler

Beyin hücrelerinin sayısında azalma, hücreler arası bağlantıların (sinaps) kaybolması, beyin kıvrımlarında küçülme (atrofi), protein birikmesine bağlı oluşan plaklar ve yumaklar, Alzheimer hastalığında gözlenen mikroskobik değişimlerdir. Beta amiloid adlı bir protein hastalığın oluşumunda en etkili moleküllerden biri olarak biliniyor. Beta amiloid, beyin hücrelerinin duvarına yapışık olan APP adlı bir proteinin yıkımı sonucunda oluşuyor. APP proteinini presenilin 1 (14. kromozom), presenilin 2 (1. kromozom) ve APP (21. kromozom) genleri kodluyor.



APP proteinini kodlayan genlerin hatalı olması durumunda APP proteini yıkılarak beta amiloid molekülleri açığa çıkıyor. APP'nin yıkım ürünü olan beta amiloid proteinleri hücre dışında birikerek amiloid plakları denilen yapıları oluşturuyor. Bu genlerdeki bozukluklara bağlı gelişen Alzheimer hastalığı kalıtsal olarak baskın şekilde çocukla-



ra da geçiyor. Tüm Alzheimer vakalarının %5'i baskın kalıtsal geçişlidir ve 60 yaşından önce başlar. Beta amiloid proteinlerinden oluşan plaklar hücreler arası bağlantılara zarar vererek hafıza kaybını başlatır. Ek olarak beyin hücrelerinin bozulmasına sebep olur.

Beyinde beta amiloid biriktikçe, yabancı cisimleri yutmakla görevli olan bağışıklık hücrelerinin duvarındaki TREM2 denilen bir algılayıcının sayısı artar. Bunun sonucunda, bağışıklık sistemi hücreleri beta amiloidleri yutarak beyni temizlemeye çalışır. Son yıllarda yapılan çalışmalar TREM2 geninde bozukluk olanların Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Tau olarak adlandırılan bir proteinin beyin hücrelerinin içinde birikmesi de Alzheimer hastalığındaki önemli etkenlerden biridir. Tau, beyin hücresinin bütünlüğünün korunmasında ve sinyal iletiminde rol oynayan bir proteindir. Bu protein aşırı fosforla bağlanınca işlevini yitirir ve hücre içinde birikmeye başlar. Bunun sonucunda beyin hücresi görevini yapamaz hale gelir.

İleri yaşlarda başlayan (60 yaş sonrası) Alzheimer hastalığının en belirgin genetik özelliği apolipoprotein E (APO E) adlı bir proteini kodlayan ve 19. kromozom üzerinde yer alan gendeki bozukluktur. APO E, kanda kolesterolün taşınmasında görev alan bir proteindir. Bu proteini kodlayan genin  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ve  $\epsilon 4$  olmak üzere 3 farklı türü vardır. APO E geninin  $\epsilon 4$  türünün Alzheimer hastalığıyla yakın ilişkisi vardır. Alzheimer hastalarının ortalama %65-75'in-

de APO E  $\epsilon 4$  türü mevcuttur. Anne ve babadan gelen APO E genlerinden biri  $\epsilon 4$  türündeyse o kişinin Alzheimer hastalığına yakalanma riski diğerlerine göre iki kat daha fazladır. Eğer anne ve babadan gelen APO E genlerinin her ikisi de  $\epsilon 4$  türündeyse Alzheimer riski 12 kat artar. APO E proteinindeki bu farklılığın ne şekilde Alzheimer'e yol açtığı tam olarak bilinmemese de beta amiloid birikimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Yapılan deneysel araştırmalar, uzun süreli stresin de bir hormon aracılığıyla beyinde beta amiloid birikimine yol açtığını gösterdi. Allopregnanolon adlı bu stres hormonunun düzeyi stres sonucunda artıyor ve bir süre sonra beyin düşünme ve hafıza işlevlerini bozuyor.



Alzheimer hastalığının yarattığı etkiler hastanın günlük hayatını tamamen aksatıyor. Bunun yanı sıra, Alzheimer hastasına bakan kişi -hastanın bir yakını ya da profesyonel bir bakıcı- üzerinde de büyük etkisi oluyor. Yoğun bir stresle karşı karşıya kalmaları bu etkilerden sadece biri. Alzheimer hastasının bakımı konusunda eğitim ve uygulamaların, bakım konusunda profesyonel merkezlerin artırılması hem hastalar için hem de hasta yakınları için yararlı olacağı düşünülüyor. Alzheimer konusunda süren bilimsel araştırmaların kısa süre içinde hastaların yaşam kalitesini yükseltecek tedavilerin geliştirilmesiyle sonuçlanmasını umuyoruz.

### Kaynaklar

- Yazıcı, T. G., Şahin, H. A., "Alzheimer Hastalığı", *Klinik Gelişim*, Cilt 23, Sayı 1, s. 48-52, 2010.
- Selekler, K., "Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı", *Turkish Journal of Geriatrics*, 13, Özel Sayı 3, 2010.
- Thies, W., Bleiler, L., "Alzheimer's Association: 2013 Alzheimer's disease facts and figures", *Alzheimer's Association, Alzheimer's and Dementia*, Cilt 9, Sayı 2, s. 208-245, 2013.
- Xiaoning, B., "Alzheimer Disease: Update on Basic Mechanisms", *Journal of American Osteopathic Association*, Cilt 110, Sayı 9 (ek 8), s. 3-9, 2010.
- Rohn, T. T., "The Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2: 'TREM-ming' the Inflammatory Component Associated with Alzheimer's Disease", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. Article ID 860959, doi: 10.1155/2013/860959.