

Orijinal Soru: Temel Bilimler 77

77. Seksen yaşındaki erkek hastada son 10 yıldır giderek kötüleşen hafıza kaybı mevcuttur. Fiziksel muayenesinde hiçbir motor nöron ve duyuşal defisiti olmayan hasta 6 ay sonra bilinç kaybı ve koma sonrası kaybediliyor. Yapılan otopsi sonucunda beyinde mikroskobik olarak çok sayıda nöritik plak ve nörofibriler yumak izleniyor.

Bu hastalığın patogenezinin aşığıdakilerden hangisinin sorumlu olması en olasıdır?

- A) Patolojik prion protein birikimi
- B) IDH1 ve IDH2 mutasyonları
- C) Dopamin eksikliği
- D) Orta serebral arterde tromboemboli
- E) Beta-amiloid protein birikimi

Doğru Cevap: E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

469

ALZHEIMER HASTALIĞI

- Yaşlılarda görülen **en sık demans** nedenidir (%80). 50 yaş üstünde görülür. **Down sendromunda 40 yaş altında** bu hastalık tablosu izlenebilir.
- %5-10 OD geçer. Amiloid prekürsör protein (APP), **presenilin 1 ve 2** (PSEN1 ve 2) genleri bu formdan sorumludur.
- **APOE2** alleli düşük risk, **e4** ise yüksek riskle ilişkilidir.
- Beyin sıklıkla atrofik ve bu atrofi genellikle aynı derecede tüm kortikal alanı etkiler.

Temel Bilimler 77. soru
Tusdata Patoloji Ders Notu(Ortak Not) 2. Fasikül Sayfa 469

- **Mikroskobik değişiklikler:**
 - o Alzheimer hastalığının major mikroskobik anormallikleri **nöritik (senil) plaklar** ve **nörofibriler tangle'larıdır**.
 - o **Nörofibriler tangle'lar en sık tau proteini** içerir. Sonra **MAP 2 proteini (mikrotübül associated protein)** ve **ubikuitin** içerir.
 - o **Nörofibriler tangle sayısı ile demansın derecesi, nöritik plak sayısından daha iyi koreledir.**
 - o BOS'ta fosforile tau artışı ve Aβ azalması görülür.
 - o Nörofibriler tangle'lar vücutta çözünemedikleri için nöron ölümünden sonra doku kesitlerinde 'hayalet' veya 'mezar taşı' tangle'lar olarak görünür.
 - o **Tangle'lar Alzheimer hastalığı için spesifik değildir**, diğer hastalıklarda da bulunabilir.
 - o **Senil plaklar amiloidden oluşur (amiloid beta protein-Özellikle Abeta 40 ve Abeta 42).**
- **Serebral amiloid anjiyopati** Alzheimer hastalığının genellikle değişmez bulgusudur bununla beraber Alzheimer hastalığı haricinde de bulunabilir.
- **Ayrıca Hirano cisimleri (en sık hipokampal pirimidil hücrelerde izlenir) ve granülovaküoler dejenerasyon (en sık hipokampus ve olfaktor bulbus'da izlenir) görülebilir.**
- **Klinik**
 - o Progressif yakın hafıza ve kognitif fonksiyon kaybı ile karakterizedir. **Hipokampüste hafıza olduğu için bu hastalıkta ilk hafıza kaybı olur.**
 - o Kognitif bozukluklar 5-15 yıl içinde sürekli artar, sonuçta tam bir dezoryantasyon ve konuşma ve diğer yüksek kortikal yeteneklerde kayıp izlenir.
 - o Ölüm sıklıkla bronkopnömoni ya da diğer enfeksiyonlar nedeniyle olur.
 - o **Subdural hematom** gelişebilir.

FRONTOTEMPORAL LOBER DEJENERASYONLAR (FTLD)

- Frontotemporal lobar dejenerasyonlar **frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu** ile ilişkili heterojen hastalıklar grubudur.
- **Hafıza kaybından önce kişilik, davranış ve konuşma değişikliklerinin olması ile Alzheimer hastalığından ayrılırlar.**
- Erken başlangıçlı demansın sık sebeplerinden biridir ve 65 yaş altında oluşur.
- En sık 2 hastalık paterni; **FTLD-tau (tau içeren inklüzyonlar vardır) ve FTLD-TDP'dir. (TDP43 içeren inklüzyonlar vardır.)**
- **Pick hastalığı:**
 - o FTLD-tau kategorisi içindedir.
 - o Orta yaşta görülen, 3-10 yıl içinde ölüme götüren ve tek taraflı **frontal** ya da **temporal lob atrofi** ile karakterize (**bıçak sırtı atrofi**) hastalıktır.
 - o **Pick cisimleri** görülür.

İLGİLİ NOTLAR

Tüm soruya **detaylı cevap yazalım** desek ancak bu kadar olur... İşte güzelliğimiz burda, biz cevapları **sorudan önce yazarız...**

Bu soru hakkında daha fazla referansımızı görmek için www.tusdata.com'u ziyaret ediniz.

ALZHEİMER HASTALIĞI

- Alzheimer Hastalığı (AH), demansın **en sık** nedenidir, tüm demans nedenlerinin %50-80'inini oluşturmaktadır.

Alzheimer Hastalığı Risk Faktörleri	
Kesin risk faktörleri	Olası risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> İleri yaş Aile öyküsü Genetik faktörler <ul style="list-style-type: none"> a) Erken başlangıçlı AH <ul style="list-style-type: none"> * Amiloid prekürsör protein (APP) * Presenilin 1 (PSEN 1) * Presenilin 2 (PSEN 2) * Down sendromu (trizomi 21) b) Geç başlangıçlı AH <ul style="list-style-type: none"> *APOE4 	<ul style="list-style-type: none"> Kadın cinsiyet Depresyon Düşük eğitim düzeyi Düşük kognitif rezerv Düşük fiziksel aktivite Sosyal izolasyon Vasküler risk faktörleri (HT, DM, Hiperlipidemi, Sigara vb.) Obezite Kafa travması

Temel Bilimler 77. soru
Tusdata Dahiliye Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 820

Patogenez

- Alzheimer Hastalığı, nöropatolojik olarak ekstrasellüler **senil plaklar** ve intrasellüler **nörofibriler yumakların** birikimiyle karakterizedir.
- Senil plaklar, **amiloid β proteininin** ($A\beta$); nörofibriler yumaklar ise **hiperfosforile tau proteininin** birikimiyle oluşmaktadır.
- Amiloid prekürsör protein (APP) nöronlarda bulunan doğal bir membran glikoproteinidir. Sekretazlar tarafından parçalanması sonucunda **nörotoksik $A\beta$ proteinleri** ağığa çıkar.
- Nörotoksik $A\beta$ proteinleri; oksidatif stres, eksitotoksisite (glutamat aracılı), $A\beta$ proteinleri birikimi (amiloid plak), inflamasyon ve tau protein hiperfosforilasyona yol açar.
- Bunların sonucunda nöron ölümü, nörotransmitter eksikliği ve bilişsel/davranış bozuklukları gelişir.
- Ayrıca $A\beta$ proteinlerinin damar içinde birikimiyle sonuçlanan **serebral amiloid anjiyopati** de sıklıkla amiloid plaklara eşlik eder ve lobar intraserebral hemoraji veya mikrokranamalara yol açabilir.

Klinik Tablo

- AH, **sinsi başlangıçlı** ve **yavaş seyirli** nörodejeneratif bir hastalıktır.
- Hafıza kaybı **en sık** başlangıç semptomudur.
- İlk olarak epizodik bellek (olaylar ve içeriklerle ilgili), sonrasında semantik bellek (kelime çağrışı ve kavramlarla ilgili) etkilenir. Yeni olayları hatırlama, öğrenme ve geri çağırma bozulmuştur.
- Bellek bozukluklarından sonra en çok **dil fonksiyonları** etkilenir. Hastalar az sayıda kelimeyle konuşmaya çalışırlar ve sözel akıcılıkları bozulmuştur.
- Görsel ve uzaysal beceriler** etkilenmiştir. Önce yabancı yerlerde sonra tanıdık yerlerde karıştırma başlar. Objeleri ve yüzleri tanımakta güçlük, yani **agnozi** ortaya çıkar.
- Motor beceri** gerektiren düğme ilikleme, ayakkabı bağlama, anahtar kullanma gibi önceden iyi bilinen ve pratik uygulanan becerilerde bozulma yani **apraksi** ortaya çıkar.
- Bu durumlara **yürütücü fonksiyonlarda bozulma** eşlik eder. Karar verme, plan yapma, soyut düşünme ve değerlendirme yeteneği etkilenir.

- ✓ Tersiyer yapının belirlenmesinde;
 - X-ray kristallografi ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılır.

4. Kuarterner yapı:

Temel Bilimler 77. soru
Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 259

KLİNİK KORELASYON III

PROTEİN KATLANMA BOZUKLUKLARI

- Protein katlanmasındaki hatalardan dolayı oluşan hastalıklardır. Yanlış katlanan proteinler genellikle hücrelerce yok edilir. Ancak zaman zaman özellikle de yaşlanma ile beraber bu hatalı katlanmış proteinlerin birikimleri karşımıza çıkar ve çeşitli hastalıklara yol açar.

Amiloidoz:

- β -tabaka yapısında anormal agregate olan protein (amiloit) birikimi ile karakterizedir. Amiloit birikimi dejeneratif hastalıklara yol açar. Örneğin; Alzheimer hastalığında biriken amiloit plak amiloit- β yapısında izlenir.

Prion hastalıkları:

- Prionlar, nükleik asit içermeyen proteinlerdir.
- İnsan matür prion proteini (PrP^c) 210 amino asitten oluşan ve 20. kromozomun kısa kolu tarafından kodlanan monomer yapıda bir glikoproteindir. İnsan matür prion proteini PrP^c alfa-heliks yapısındadır.
- Anormal prion proteini (PrP^{sc}) primer yapısı normal ancak tersiyer yapısı yanlış olan bir proteindir. Anormal prion proteini PrP^{sc} ise çoğunlukla beta tabakadan oluşur.
- Organizmaya anormal PrP^{sc}'nin girmesiyle, organizmada üretilen normal PrP^c'ler de anormal katlanmaya başlar. Lizozomal enzimler, anormal prion proteini PrP^{sc}'yi yıkamazlar. Hücrede PrP^{sc} birikmeye başlar ve buna bağlı olarak ya apoptoz izlenir veya transmissible spongiform ensefalopatiler ortaya çıkar. Nöronlar dejenere olur, glial hücrelerde plaklar şeklinde protein birikimi glial hücreleri büyütür. Hastalarda progresif demans, ataksi ve nörolojik defektler ortaya çıkar.
- Tüm prion hastalıklarının gelişimi çok yavaş olmamakla birlikte hepsi sonuçta fataldir.
- İnsanda görülen başlıca prion hastalıkları:
 - ✓ Kuru
 - ✓ Creutzfeldt-Jakob hastalığı
 - ✓ Gertsman-Straussler-Scheinker hastalığı
 - ✓ Fatal ailesel insomniya

VÜCUTTA BULUNAN PROTEİNLER VE ÖZELLİKLERİ

Kollajen

- ✓ İnsan vücudunda en fazla bulunan proteindir.
- ✓ Kollajende bulunan her üç amino asitten biri glisindir.
- ✓ Prolin, hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenin yapısında bulunan diğer önemli amino asitlerdir.
- ✓ Hidroksiprolin ve hidroksilizin posttranslasyonel modifikasyonla oluşur.
- ✓ Kollajen her biri yaklaşık 1000 amino asitten oluşmuş üç adet α -zincirinden meydana gelir.
- ✓ Hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısını sağlamada önemlidir.

Genetik özellikler:

Otozomal dominant geçiş özelliği taşırlar. Üç ayrı gen tanımlanmıştır; Amiloid prekürsör proteini (APP) presenilin 1 ve 2 (PSEN1 ve PSEN2)

- ✓ **APP geni 21. kromozomda lokalize olduğu için down sendromlu hastalar 30'lu yaşlarda > Alzheimer tipi demans olur.**
- ✓ Etiyolojide en büyük risk faktörü yaşlanmadır. Kadın olmak, düşük eğitim, ailede demans öyküsü, APOE-E4 aleli, kafa travmaları, alüminyum maruziyeti, otoimmünite, diğer etiyolojik nedenler.
- ✓ Yüksek eğitim düzeyi APOE-E2 koruyucudur.
- ✓ Morfolojide sulkuslar ve ventriküller genişlemiş, giruslar daralmıştır.

Temel Bilimler 77. soru

Tusdata Küçük Stajlar Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 061

Mikroskopik bulguları **TUS**

- ✓ **Amiloid plaklar**
- ✓ **Nörofibriler yumaklar**
- ✓ **Hirano cisimcikleri**
- ✓ **Kolinerjik innervasyon kaybı**
- ✓ **Nöron ve sinaps kaybı**
- ✓ **Granülovakuoler dejenerasyondur.**
- ✓ Nörofibriler yumaklar hiperfosforile tau, ubiquitin ve A-β amiloid birikim içerir.
- ✓ Nörofibriller yumaklar **ilk **TUS**** olarak **hipokampusta** (bellekten sorumludur) oluşur.

Tanı:

- ✓ Demansın diğer olası nedenleri ekarte edilerek tanı konulur.
- ✓ BOS'ta tau proteinlerinde artış görülebilir.
- ✓ MR ve BT ile atrofik beyin dokusu ve genişlemiş ventriküller gösterilebilir. SPECT yardımıyla hipoperfüzyon alanlar gösterilebilir.
- ✓ Alzheimer'in kesin tanısı biyopsi ile konur.

Tedavi:

- ✓ NMDA-glutamat reseptör antagonistleri (**memantin**)
- ✓ Santral etkili antikolinesteraz olan **takrin, galantamin, rivastigmin, donezepil** kullanılır.

Prognoz:

- ✓ Hastalık genellikle sinsi başlar ve yavaş ilerler.
- ✓ Ortalama yaşam süresi 8 senedir.
- ✓ Kolinerjik ajanlarla yaşam süresi 1-2 sene uzatılabilir.

Lewy Cisimcikli Demans

- Normal sosyal veya mesleki işleri etkileyecek ilerleyici kognitif bozukluk
- Dikkat ve uyanıklıkta ciddi değişikliklerle giden zihinsel dalgalanma
- Tekrarlayıcı **görsel halüsinasyonlar**
- Parkinson motor özellikleri kendiliğinden mevcuttur. (Demans parkinsonizmnden önce veya beraber başlarsa Lewy cisimcikli demans olur.)

Frontotemporal Demans

- MRI ve BT'de **frontotemporal lobar atrofi** vardır.
- Frontal lob atrofisine bağlı **kişilik değişiklikleri** klinikte ön plandadır.
- Başlangıçta davranış bozukluklarının kognitif bozukluklardan önde olması ile Alzheimer hastalığından farklıdır.
- **Asetil kolin normaldir. Antikolinesterazlar etkisizdir.**



Alzheimer hastalığı

- **Alzheimer hastalığı** (senil demans) kısa süreli belleğin kaybıyla başlar, bilişsel işlevlerin ve diğer beyin işlevlerinin genel kaybıyla ilerler.
- Sitopatolojik olarak **tau** proteininden oluşan hücre içi **nörofibriller düğümler** ve **β -amiloid** peptitlerden oluşan hücre dışı **senil plaklar** görülür.
- Tedavide asetilkolinesteraz inhibitörleri, antidepresanlar, glutamat eksitotoksitesini önlemek için **memantin (NMDA reseptör antagonisti)**, β -amiloid protein oluşumunu önlemek için **R- flurbiprofen** kullanılır.

AMİGDALA

- Yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanıdır.
- Amigdala **olfaktor korteksin** bölgelerindedir.
- **Koku bilgisini** beyne taşıyan **mitral** ve **tiftik** hücreleri amigdalayı uyarırlar.
- Amigdala, **kişinin çevresi** ve **o anlık düşüncelerini** de limbik sisteme yansıtır.
- Buna göre **hareketin uygun olup olmadığına** karar verilir.

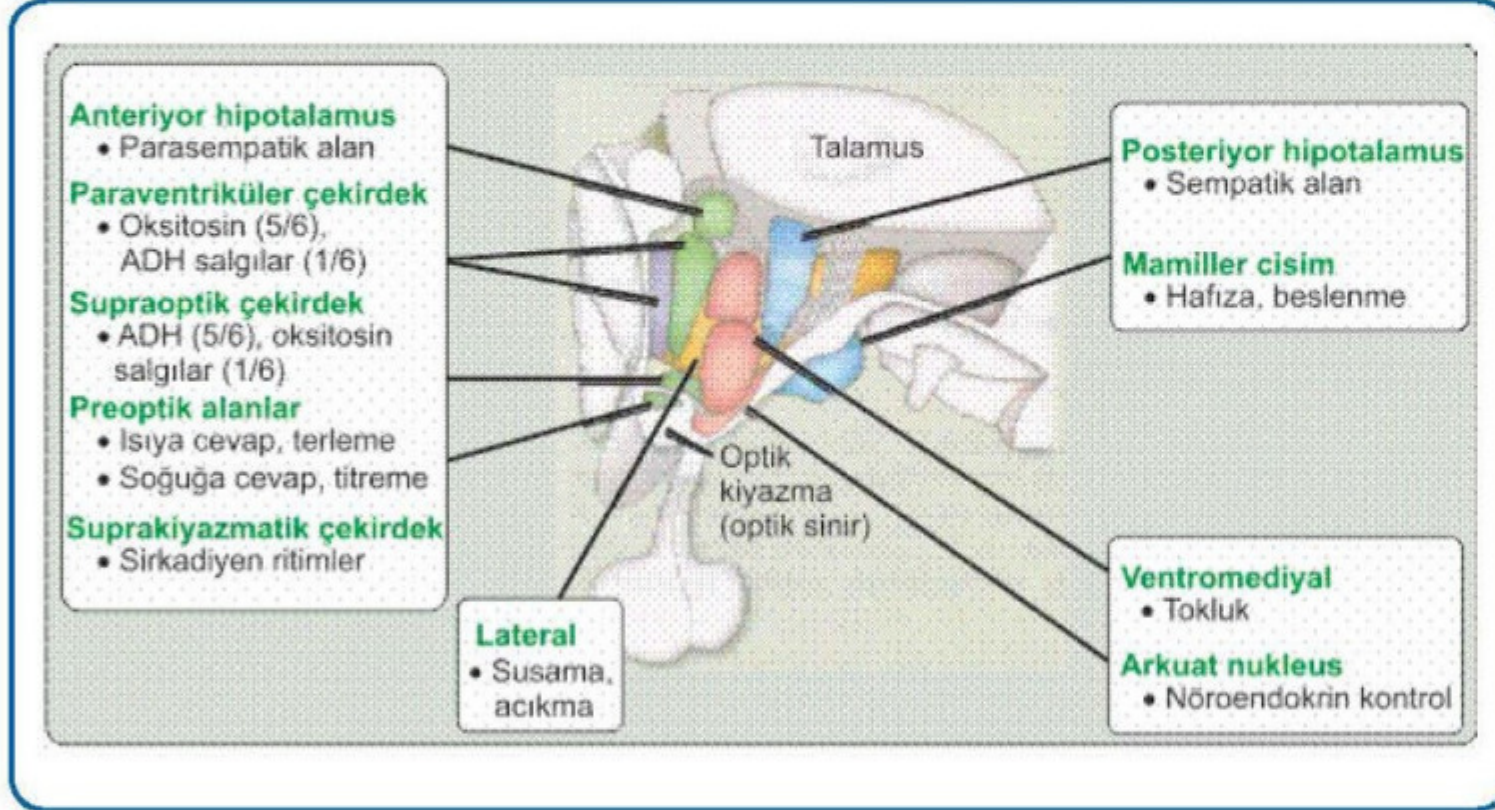


Kluver-Bucy Sendromu

- Bilateral amigdala lezyonunda **Kluver-Bucy Sendromu** oluşur.
- Hastalar korkusuz, aşırı meraklı, unutkan olurlar.
- Her şeyi yemeye çalışır (hiperfaji) ve hiperseksüel özellik gösterirler.

HİPOTALAMUS

- Limbik sistemin çok önemli parçasıdır.
- Davranışın kontrolündeki rollerine ek olarak,
 - ✓ **Vücut ısısı, vücut sıvılarının ozmolaritesi, yeme-içme** dürtüleri,
 - ✓ **Vücut ağırlığının kontrolü** gibi vücudun pek çok iç ortam koşulunu kontrol eder.
 - ✓ Bu işlevlere beynin vejetatif işlevleri denir ve kontrolleri davranışla yakından ilişkilidir.



Hipotalamusun kontrol merkezleri