

FARMAKOTERAPİ DERS NOTU

II.DÖNEM TAMAMI

(2011-2012)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

Farmakoterapiv.ö
N09-1ALZHEIMER* Demans = Bilinç düzeyinde bir değişim olmaksızın bilişsellikteki azalmadır.

* Demansta etkilenen bilişsel işlevler;

- Genel zekâ
- Öğrenme ve bellek
- Dil
- Problem çözme
- Yönelim
- Algı
- Dikkat
- Yağılama
- Sosyal yetenek
- Kişilik

* 65 yaş üstü hastalarda demansın nedenleri;

- Alzheimer
- Vasküler demans
- Diğer hastalıklar
 - ↓
 - Lewy cisimcikli demans
 - Pick hastalığı
 - Frontal temporal demanslar
 - Enfeksiyon hastalıkları (HIV, sifiliz)
 - Parkinsona bağlı demans

* Demans metabolik anomalilere bağlı olabilir. Bunlar;

- Hipotroidizm
- Beslenme bozuklukları → Vit. B12 eksikliği, folat eksikliği
- Depresyon

Alzheimer = Beynin bazı bölümlerinde, nörotransmitter düzeyinin azalması ve sinir hücrelerinin yok olması ile, normal düşünme ve hafıza yetilerinin kaybolması, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır.

Düşünce kontrolü
Hafıza
Konuşma yetisi

↑
Beyindeki bu bölümler

Kolinergik Bozukluklar

- 1- Alzheimer hastalığında asetilkolin sentezinde yetersizlik vardır.
- 2- Kolin asetil transferaz azalmıştır.
- 3- Kortikal kolinergik inervasyonda azalma vardır.
- 4- Amigdala, hipokampus ve kortikal kolinergik nöronlarda kayıp vardır.
- 5- Kolinergik yetersizlikle bilişsel bozukluklar arasında pozitif ilişki vardır.
- 6- Alzheimer hastalarının beyinlerinde kolinergik hücreler sayı ve boyut bakımından ileri derecede küçülmüştür. → Ek olarak hücre gövdelerinde kayıp vardır.

Glutamat

- 1- Glutamat; beinde yaygın olarak bulunan, eksitator özellik gösteren, a.a yapı-
sında bir nörotransmitterdir.
- 2- Glutaminergik uyarıyla hücre içine fazla miktarda Ca^{++} girer. Bu durum uzun süre-
se hücre ölümüne gider. Bu toksik etki Alzheimer'daki nörofibriler yumakların oluşu-
muna neden olur.
- 3- Alzheimerda glutaminergik nöronlarda, glutaminergik reseptörlerde ve kortikal
asosiyasyon liflerinde azalma görülür. → Bu azalma frontal loblar ve hipokampusta
daha belirgindir.

Noradrenalin

- 1- Alzheimerda noradrenalin ve metabolitleri normal veya azalmış olarak bulunur.
- 2- Depresif belirtilerin olduğu olgularda bu bozukluklar daha belirgindir.

Serotonin

- 1- Serotonin ve 5-hidroksi indolasetik asit düzeyleri azalmıştır.

Tanı

Kesin Tanı = Beynin mikroskop altında incelenmesiyle olur. Sonuç olarak beyin hücreleri üstünde patolojik protein birikimi görülür.

Nöropatoloji:

- * Protein birikimine nöritik plak denir. → lokal küresel oluşum.
- * merkezde görselli anormal proteinlerden oluşmuş amiloid çekirdek bulunur.
- * Plak çekirdeğinin çoğunluğu amiloid precursor proteinin (APP) ürünü olan amiloid protein'dir. (AP)

NDP = nörofibriler yumak = tangle

- * APP nöron membranının bir parçasından sentezlenir ve hücre yüzüne gönderilir.
Böylece amiloidi oluşturur. Amiloid protein, beyin parankimi ve damarların etra-
fında yerleşir.

③

* Amiloid ve agregatları nörotoksiktir. ve demansın sorumludur.
* Amiloid agregatları immün yanıt oluşturarak plaklar etrafında mikrogliaların birikmesine neden olur.

* Yerel bir akut faz yanıt oluşur;

- İnflamasyonu başlar.
- Glutamat yığılması kalan nöronların ekzitotoksitesine yol açarak daha fazla hücre zedelenmesi ve kaybına yol açar.

* NFY'ler;

- Hücre iskeletinde değişiklikler
 - Aksonal taşımanın bozulmasına
 - Nöronal işlevlerde bozulma
 - En sonunda nöronların ölümüne
- } yol açar.

* Entorhinal dönemde, epizodik bellekte depozitler görülür.

* Limbik dönemde sözel yetenekler, görsel alan işlevler bozulur.

* Primer bellek, neokortikal alanın tutulmasıyla bozulur.

* mikrogliya aktive olur. ve amiloidin sarmış dejenere nöronlarla çevrelenmiş "nöritik plak" oluşur.

** Klasik bir plakta;

- Ortada amiloid çekirdek
- Etrafında, küçük mikrogliya hücresi, düzensizce dejenere nöron, sinaps ve astrosit uzantıları vardır.

NOT: * Amiloid plak yoğunluğu ile demans şiddeti arasında ilişki yoktur.

* NFY'lar ile demans şiddeti arasında paralel bir ilişki vardır.

** β - Amiloid Plak oluşumu;

- APP amiloid plağın prekürsörüdür.

1- APP nöron membranına yapışır.

2- Enzimler APP'i protein parçalarına ayırır.

3- β -amiloid parçaları bir araya gelerek plakları oluşturur.

Genetik

- Kromozom;

- 21
- 14
- 1
- 19

Yaşlanma

Nörolojik Değişiklikler

Alzheimer

Etiyolojik

- Cerebral plaklar

- Trauma

- İmmünojenik

- Viral

- İnflamatuvar

Hipokampus
ve
Serebral korteks

Araştırılıyor

2012 Alzheimer Yığılma nedenleri

Yaş ve Cinsiyet = Alzheimer genellikle 60 yaşından sonra başlar.

- Genç İnsanların Alzheimerla yakalanma riski vardır. (40-50'li yaşlar.)
- Kadın ve erkeklerde aynı oranda görülür.

Genetik: * Alzheimer düşük oranda genetikle bağlantılıdır.

- * Erken başlangıçlı Alzheimer'da 3 gen defektli neden olur. → Kromozom 14, 21
- * APP ile ilgili gen 21. kromozomda bulunur.

** Geç başlangıçlı Alzheimer ile ilişkisi olduğu kesin kanıtlanmış tek gen 19. kromozomda kodlanan kolesterol taşıyan bir enzim olan apolipoprotein E'nin ϵ_4 alelidir. (Apo- ϵ_4) → Senil plaklar ve NfY'lerde olduğu görülmüş.

** Alzheimer'da dejeneratif sürecin başladığı ve daha sonra yıkıldığı bölgeler;

- 1- Hipokampus, entorinal korteks
- 2- Asosiyasyon korteksleri
 - * Arkada → Temporo-Parietal Asosiyasyon korteksi
 - * Önde → Frontal asosiyasyon korteksi (Prefrontal korteks)

** Hastalığın Seyri

* Alzheimer'da dejeneratif süreç ilk olarak Hipokampus ve Entorinal korteksi tutar. Bu bölgeler bellek işlevinin altyapısını oluşturur. → İlk başlayan işlev bellektir.

* Daha sonra tutulan bölümler;

- Arka asosiyasyon korteksi (temporo-parietal korteks) → karmaşık görsel-mekansal beceriler.
- Ön prefrontal asosiyasyon korteksi → Karmaşık dikkat ve yönetici işlevler.

* Bu tutulan bölümlerdeki işlevler bozulur.

* Alzheimer klinik olarak 6 döneme ayrılır;

- 1- Presemptomatik Dönem
- 2- Preklinik Dönem
- 3- Erken "şüpheli" Alzheimer
- 4- Hafif Alzheimer
- 5- Orta dönem Alzheimer
- 6- Ağır "Şiddetli" Dönem Alzheimer.

1- Presemptomatik Evre

- * Beyinde yavaş ilerleyen patolojik süreç vardır.
- * Nöropsikolojik testlerde bozukluk yoktur.

2- Preklinik Erre

- * Hastada kolaylıkla park edilmege kayiplar vardır.
- * Bu kayiplar günlük aktivitelerdeki aksamlarla ilişkili değildir.
- * Alzheimer'in klinik belirtileri; → amnezi, apazi, apraksi, agnozi

a-Amnezi = Alzheimer'da ilk semptom, yeni bilgileri öğrenme yeteneğinin kaybıdır. (Amnezi)

* Alzheimer'daki ana belirti epizodik belleğin kaybıdır.

* Bellekteki bozulma yakın zamandaki olaylarla ilgilidir.

b-Apazi = * Spontan konuşmada, kelime bulmada zorluk ve objeleri isimlendirme yeteneğinde bozukluk görülür.

* Hastalık ilerledikçe hastanın sözcük bulma ve konuşma becerilerinde kayiplar artar.

c-Apraksi = * Apraksi; sonradan öğrenilen, pratik olarak yapılan ve motor beceri gerektiren hareketleri uygulama becerisinin bozulmasıdır.

* Hastanın bir şekli kopya etmesi sırasında veya birbirini ardı sıra yapılması gereken bir iş istendiğinde ortaya çıkar.

* Apraksinin nedeni, sol parietal fonksiyon nedenidir.

d-Agnozi = * Hasta vücudunun çeşitli bölümlerini tanıyamaz.

* Basit hesapları yapamama akalküli

* Yazı yazamama grafi

* Yüzleri tanıyamama prosopagnozi

* Hasta, yakınlarının gerçek olmadığına, yakınlarının kayıplarıyla yer değiştirdiğine inanır. Capgras Sendromu

* Soyut kavramları kullanma becerisinde bozulma

* Karar verme ve yargılamada bozulma

**

* NOT = Hafif, orta ve ağır döneme göre bak....

Tedavi

1- Asetil kolin esterase / butiril kolin esterase inhibitörleri 2- NMDA reseptör antagonist - memantin

Donezepil
Galantamin
Rivastigmin
Tacrin

NOT = Asetil kolin esterase ve butiril kolin esterase enzimleri sinaptik aralıkta asetil kolin miktarını düzenler.

Butiril kolin esterase, asetil kolin esterase'dan farklı olarak glia hücreleri ve plazmada bulunur.