

ALZHEIMER HASTALIĞI VE ANESTEZİ

Elif BAŞGÖL, Heves KARAGÖZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH) nedeni aydınlatılamamış bir nörodejeneratif hastalık olup özellikle ilerleyici bellek bozukluğu ve çeşitli kognitif işlev kaybı ile karakterizedir. Etiyolojisinde çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir, günümüzde genetik geçişle ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Sık anestezi uygulamaları suçlanmışsa da direkt ilişki bulunamamıştır.

Alzheimer hastalığının patogenezinde kolinerjik iletideki azalmanın etkili olduğu, bazı protein ve peptidlerin çeşitli nedenlerle oligomerizasyonu sonucu özellikle serebral korteks ve limbik sistemde birikmelerinin ileti kaybında rol oynadığı bildirilmiştir. Alzheimer hastalığında bu madde b-amiloid peptiddir.

Tanı genelde klinik bulgulara dayanır, tedavisi ise semptomatik olup serebral kolinerjik iletiyi artırmayı ve hastalığın ilerlemesini engellemeyi amaçlar.

Alzheimer hastalığına özgün bir anestezi komplikasyonu bildirilmemekle birlikte genel anestezinin kolinerjik sistemi baskıladığı, bazı volatil anestetiklerin peptid oligomerizasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Barbituratlar ve opioidler kolinerjik sistemi baskılayarak klinik dozlarda propofol ve remifentalinin bu sistemle etkileşimi bildirilmemiştir.

Genel ve bölgesel anestezinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Hastalar genellikle yaşlı olduğu için geriatrik anestezi prensiplerine uyulmalı, etkileşim açısından kullanılan ilaçlar öğrenilmelidir. Santral etkili antikolinerjiklerden kaçınılmalıdır.

Alzheimer hastalığında ideal anestezi yöntemi ve anestetik arayışı kolinerjik sistem temel alınarak devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Demans: Alzheimer hastalığı; Anestezi: Genel anestezi; Anestetikler: Biyojenik aminler, asetilkolin

SUMMARY

ALZHEIMER'S DISEASE AND ANESTHESIA

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder of unknown etiology characterized by progressive mental deterioration and loss of various cognitive functions. Several risk factors are encountered in the etiology, and recently studies about genetic inheritance have gained importance. Although exposure to anesthesia has also been blamed, a direct relationship has not yet been found.

It has been proposed that a decrease in cholinergic innervation plays a role in the pathogenesis of AD, along with the accumulation of certain peptides and proteins especially in cerebral cortex and limbic system, which for various reasons results from oligomerisation. In AD, this peptid is b-amiloid.

The diagnosis is generally based on clinical observation, whereas treatment is symptomatic and aims to support cholinergic innervation as well as improve the prognosis.

Although no specific complications of anesthesia have been reported for AD, it is known that general anesthesia depresses the cholinergic system and some volatile anesthetics cause the oligomerisation of peptides as well.

Barbiturates and opioids depress the cholinergic system, whereas propofol and remifentanyl have no effect in clinical doses.

Regional anesthesia has not been found beneficial over general anesthesia. As the patients are generally old, the principles of geriatric anesthesia must be encountered. Centrally acting anticholinergics must be avoided.

Studies searching for an ideal anesthetic approach continue taking the cholinergic system as a baseline.

KEY WORDS: Dementia: Alzheimer's disease; Anesthesia: General anesthesia; Anesthetics: Biogenic amines, acetylcholine

İlk kez 1907'de Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlandığı için bu bilim adamının adıyla anılan, nedeni tam olarak açıklanamamış bir nörodejeneratif hastalıktır (1-4).

İlerleyici kognitif işlev kaybı, kişilik değişiklikleri, psikotik bozukluklar, koku alamama, inkontinans çeşitli motor yetilerde kayıp, konvülsiyon ve miyoklonus başlıca klinik bulgulardır (1-5).

Altmış yaşın altında ve daha ender görülen tipinde aile öyküsünün bulunması genetik faktörleri düşündür-

müş, otozomal dominant veya mutasyonel geçişler tanımlanmıştır. 65 yaşın üzerindeki kişilerde izlenen 'geç' tipi ise giderek artan oranlarda görülmekte, kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra en sık ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (1,2,4). Sonuç olarak anestezi doktorlarının meslek yaşamları boyunca Alzheimer Hastalığı (AH) ve eşlik eden sorunlarla karşılaşmaları kaçınılmazdır. Bu derlemede hastalığın risk faktörleri, patogenezi ve patolojisi, klinik bulguları, tanı ve tedavi yöntemleri ile anestezi yaklaşımının kısaca irdelenmesi amaçlanmıştır.

Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığının, birçok risk faktörleri ve nedenin bileşkesi (Tablo I) olarak ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1,4,6,7).

Tablo I: Alzheimer hastalığının olası risk faktörleri ve nedenleri

- Yaş, cinsiyet (65 yaş, kadın)
- Genetik
- Kafa travması
- Düşük eğitim düzeyi
- Epilepsi
- Miyokard infarktüsü
- Trioid hastalıkları

Günümüzde genetik faktörlerin rolüyle ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (1). Örneğin, AH'nın erken tipinde %70 oranda 14. kromozom (presenilin 1), %20-25 oranında ise 1. kromozom (presenilin 2) mutasyonunun rol oynadığı bildirilmiştir. Geç tipinde ise 19. kromozom üzerindeki apolipoprotein E (APOE) noktası sorumlu tutulmaktadır. APOE bölgesi epsilon 2, 3, 4 olarak polimorfizm gösterir, bunlardan epsilon 4 erken, epsilon 2 ise geç tip AH oluşumunda gösterilmiştir. Bu sonuç erken tanıda önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Kromozom 13 ve 21 de araştırılan diğer yapılarıdır (1).

Sık anestezi uygulamalarının da risk faktörü olduğu düşünülmüşse de kanıtlanamamış, cerrahi işlemle birlikte ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın patogenezi tetikleyebileceği bildirilmiştir (1,2,7-10).

Patogenez ve sonuç

Postoperatif kognitif bozukluk ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezi kesin olarak aydınlatılamamış, ancak oksidan stres, azalmış kolinerjik ileti ve N-metil-D aspartat kaynaklı sitotoksiste olası mekanizmalar olarak bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının özelliği olan öğrenme ve bellek bozukluklarının serebral kortekse uzanan kolinerjik ileti yollarındaki dejenerasyona bağlı olabileceği ilk kez Bartus ve ark (2) tarafından ileri sürülmüştür (1987). Ancak AH'da birçok nöroanatomi ve nörokimyasal sistemde bozukluk olması kolinerjik hipotezin tek başına patogenezi açıklamadığını göstermektedir. Günümüzde yapılan araştırmalar, nörodejeneratif hastalıkların birçoğunda normalde var olan protein ve peptidlerin kontrol edilemeyen oligomerizasyonundan (mikroagregasyonu) söz etmektedir.

Alzheimer hastalığında, oligomerizasyon sonucu hem ekstraselüler, hem de intraselüler bölgede α -amilo-

id peptid (beta-A) plakları birikmektedir. Plakların yanı sıra anormal nöron yapıları, düğüm görünümünde sinir lifleri, yumak halinde sinir sonlanmaları başlıca patolojik görünümüdür. Serebral korteks ve limbik sistem hastalığının temel hedef noktalarıdır, beyinde belirgin kortikal atrofi hastalığın tipik bulgusudur (1-7,11-14).

Klinik

Orta ve ileri yaşlarda görülen AH'da kognitif işlev ve kişilik bozuklukları, psikotik ve ajite davranış modeli karakteristik bulgulardır. Hastalığın seyri erken, ara ve geç dönem olarak sınıflandırılmakla birlikte dönemler arasında kesin ayırım yapmak zordur (Tablo II).

Pnömoni, üriner enfeksiyon, ortopedik yaralanmalar, subdural hematom, derin ven trombozu, pulmoner emboli, dekübit ülseri, 5-10 yıl süren geç evrenin başlıca mortalite ve morbidite nedenleridir (1,2,4,15).

Tanı

Hastalığın tanısı temel olarak klinik bulgulara dayanır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri tedavi edilebilen veya diğer demans tiplerinden ayırıcı tanısında kullanılır.

'Mini-mental durum değerlendirme testi' demans derecesini saptamada yararlı bulunmuştur. Genel fizik ve nörolojik inceleme eşlik eden hastalıkların tanınmasında önem taşır. Depresyon, tiroid işlev ve elektrolit bozuklukları, vitamin eksiklikleri, ilaç etkileşimleri, iskemik hastalıklar, tümör ve hematom tedavi edilebilir durumlar olduğundan kesinlikle ayırt edilmelidir. Genetik göstergeler tanıda aydınlatıcı olmakla birlikte sayılı merkezlerde araştırılabilmektedir. Kesin tanı postmortem beyin dokusu mikroskopik incelemesiyle konabilir.

Görüntüleme yöntemleri hematom, tümör ve iskemik hastalıkların ayırımında, son yıllarda ise beyin metabolizması, hücre düzeyinde reseptör ve nörotransmitter etkileşimini araştırmada kullanılmaktadır.

AH'da elektroensefalografi ile yavaş dalga aktivitesinde artış, hızlı dalga aktivitesinde ise azalma izlenmektedir (1,3,4,16).

Tedavi

Hastalığın tedavisi genellikle semptomatik olup amaç hastalığın ilerlemesini engellemektedir.

Erken dönemde görülen uykusuzluk, depresyon veya ajitasyonda düşük doz sedatif, antidepresif veya nöroleptikler (haloperidol) önerilmektedir. Bellek egzersizleri demansın ilerlemesini önleyebilir.

Tablo II. Alzheimer hastalığının evreleri

Erken evre	Ara evre	Geç evre
• Yakın bellek kaybı • Depresyon • Davranış bozukluğu • Uyum güçlüğü	• Konuşma güçlüğü • Görme-algılama bozukluğu • Apati, irritabilite • Yer-zaman, oryantasyon ve otonomi bozukluk	• Bellek, hareket ve beslenmede ileri derecede bozukluk • Rijidite • Fetal postür • Solunum güçlüğü

İlaç tedavisi kısıtlı olup serebral kolinerjik uyarıyı artırmayı amaçlar. Estrojen tedavisi, postmenapozal kadınlarda özellikle kelime hatırlama yetisini artırmaktadır.

Beyin dokusundaki enflamasyonun hastalığın ilk aşaması olduğu düşünüldüğünden tedavide nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların kullanımı denlenmektedir. Vitamin-E ve benzeri antioksidanların ise nöron hasarını önleyebileceği ileri sürülmüştür (1,14,17).

Anestezi Yaklaşımı

Anestezi uygulamalarının kognitif işlevler üzerindeki etkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Özellikle kardiyak, ortopedik ve oftalmik girişimlerden sonra yaşlı kişilerde %1-60 oranında postoperatif demans tanımlanmıştır. Bu durumun patogenezinde AH'na benzer nöronal hasarlanma bildirilmiş, ancak anestezi ile direkt bir ilişki gösterilememiştir (1,2,4,8-11).

Anestezikler ve Santral Kolinerjik Sistem

Çeşitli anesteziklerin hedef organının santral sinir sistemi olduğu bilinmesine karşın etki mekanizmaları kesin olarak aydınlatılamamıştır, bu konuda bazı hipotezler öne sürülmektedir.

Bellek, öğrenme gibi yüksek kognitif işlevler ile nöronların gelişme ve farklılaşmalarının kolinerjik sistem tarafından yönlendirildiği bilinmektedir. Kolinerjik etki gösteren ilaçların AH'nın tedavisinde yer bulmaları da bu mekanizmanın kanıtıdır.

Kolinerjik reseptörlerin anesteziklere duyarlılığının, anestezinin değişik evrelerinde kilit rolü oynadığı bilinmektedir. Genel anestezi altında beyin oksidatif metabolizması ve kolinerjik uyarının azalması bilinç, ağrı hissi ve istemli hareketlerin kaybolmasına yol açmaktadır. Bu etki, kavşak öncesi ve sonrası nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin inhibisyonuna bağlıdır.

Volatil anesteziklerden desfluran, sevofluran ve izofluran doza bağlı olarak her iki kolinerjik reseptörü de etkilemektedir. Hidrofobik yapıdaki volatil anesteziklerin, uygun durumlarda hücre zarındaki internal protein boşluklarına yerleşerek protein oligomerizasyonuna yol açtığı *in vitro* olarak gösterilmiştir. Amiloid β peptidin de AH'da beyin dokusunda biriken bir protein oligomeri olduğu düşünüldüğünde volatil anestetiklerin AH'da dikkatli kullanılması önerilebilir, ancak bu konuda daha kesin kanıtlara gereksinim vardır (1,2,4,11).

İntravenöz anesteziklerden barbitüratların muskarinik kolinerjik reseptörleri kuvvetle antagonize ettiği bilinmektedir. Morfin ve fentanil her iki kolinerjik reseptörü de etkilerken, bir diğer opioid remifentanil kolinerjik sistemle etkileşime girmez. Propofol de klinik dozlarda bu sistemi etkilemez.

Atrakuryum ve sisatrakuryum metaboliti olan laudonozin ise nikotinik asetil kolin reseptörlerinden nöroprotektif

etkili $\alpha_4\beta_2$ tipini uyarmakta, bu etki anestezinin sonlanmasından sonra da birkaç saat devam etmektedir (1,2,4,11).

Sonuç olarak AH'na özgün bir anestezi komplikasyonu bildirilmemekle birlikte kolinerjik ileti bozukluğu ile seyreden AH'da anestezi uygulamalarının postoperatif dönemi etkileyebileceği varsayılabilir.

Kolinerjik mekanizma dışında cerrahi strese bağlı kortizol düzeyinin yükselmesinin de postoperatif kognitif işlev bozukluğuna yol açabileceği bildirilmektedir (1,2,4).

Anestezi Uygulamaları

Preoperatif dönemde anestezi doktorlarının karşılaştığı en önemli sorun bu hasta grubu ile iletişim kurmak, yapılacak işlemi anlatmak ve onay almaktır, bu konuda gerekirse hasta yakınlarından bilgi ve onay alınmalıdır. Kullanılan ilaçların sorgulanması ilaç etkileşimleri açısından önemlidir. Örneğin, antikolinerjikler, fenotiazin ve antihistaminikler santral etkileriyle kolinerjik iletimi yavaşlatırken uzun etkili benzodiyazepin ve trisiklik antidepressanlar postoperatif derlenme bozukluğuna neden olabilir. Bu gerekçeyle premedikasyon uygulanması da önerilmez (1,2,4).

Alzheimer hastalığında tek ve en uygun anestezi yöntemi yoktur, genel veya bölgesel anestezinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

Hastayla iletişim kurulabildiği durumlarda transüretal rezeksiyon, jinekolojik girişimler, herni onarımı, kalça protezi ve periferik vasküler girişimlerde bölgesel anestezi yöntemleri seçilebilir. Genellikle geriatrik yaş grubunda olan bu hastalarda vertebral kolonun kısalması ve vasküler ilaç emiliminin azalması nedeniyle bloğun beklenenden yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

İntraoperatif monitörizasyon dikkatle ve eşlik eden hastalıklara yönelik olmalıdır. Pozisyon verilirken cildin duyarlı, kemiklerin zayıf, eklem hareketlerinin kısıtlı olabileceği unutulmamalıdır.

Genel anestezi indüksiyonunda hemodinamik yan etkisi az olan etomidat ve hızlı derlenme sağlayan desfluran önerilebilir. Klinik dozlarda propofol ve opioidler de kullanılabilir.

Kas gevşeticilerin geri döndürülmesinde santral etkisi olmayan glikopirolat önerilse de ülkemizde bulunmamaktadır.

Genellikle yaşlı olmaları nedeniyle AH'da da yaşa bağlı meydana gelen fizyolojik değişiklikler bilinmelidir (Tablo III).

Geriatrik yaş grubunda görülebilen postoperatif ka-nama diyatezi veya hiperkoagülopati, akciğer enfeksiyonları AH için de geçerlidir. Bu nedenle anestezi planı postoperatif analjezi, erken mobilizasyon ve akciğer korunmasını kapsamalıdır. Tüm organ sistemlerinde işlevlerin azaldığı unutulmamalıdır (1,15,18).

Tablo III. Yaşlılarda görülen fizyolojik değişiklikler

Sistem	Değişiklik
Sinir sistemi	Beyin hacmi, kan akımı, oksijen tüketimi, nöron ve transmitter sayısı azalır.
Kardiyovasküler sistem	Kalp debisi, kan hacmi, diyastolik dolum ve organ perfüzyonu azalır, sol kalp yükü artar.
Solunum sistemi	Elastik güçler azalır, havalanma apekse yönelir, fizyolojik ölü mesafe artar, ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur.
Renal sistem	Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, tübüler işlev ve kreatin klirensi azalır.
Gastrointestinal sistem	Karaciğer kan akımı ve işlevi, ilaç metabolizması azalır.
Fiziksel özellikler	Yağ dokusu artar, metabolizma yavaşlar, boy kısalır, kilo azalır, kas dokusu azalır.

SONUÇ

Alzheimer hastalığına özgün bir anestezi komplikasyonu bildirilmemekle birlikte, bazı anesteziklerin hastalığın patogenezinin sorumlu tutulan kolinerjik sistemi etkilediği bilinmektedir. Özellikle volatil anesteziklerin peptid oligomerizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle AH'da postoperatif kognitif işlev bozukluğunda artış beklenebilir.

Anestezi doktorlarının nörodejeneratif hastalık grubunda en ideal yöntem ve ilaç seçimi yapabilmeleri için yeni araştırmalara gereksinim vardır, kolinerjik sistem bu konuda anahtar rol oynayacaktır.

Yazışma Adresi: Dr. Heves KARAGÖZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
E-posta: aheves@hotmail.com
Tel: (0 312) 305 12 50
Faks: (0 312) 310 96 00

KAYNAKLAR

- Fernandez CR, Fields A, Richards Todd ve ark. Anesthetic Considerations in Patients with Alzheimer's Disease. J Clin Anesth 2003; 52-8.
- Fodale V, Quattrone D, Trecroci C, Caminiti V, Santamaria LB. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. Br J Anaesth 2006; 97: 445-52.
- Toyama H, Ye D, Ichise M, ve ark. Pet imaging of brain with the beta-amyloid probe, [11C] 6-OH-BTA-1 in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med and Mol Imaging 2005; 593-600.
- Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for Neurosurgery. In: Clinical Anesthesiology (eds, Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ) NewYork McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005; 585-96.
- Rentowl P, Hanning CD. Odour identification as a marker for postoperative cognitive dysfunction: A pilot study. Anaesthesia 2004; 59:337-43.
- Breteler MMB, van Duijn CM, Chandra V, ve ark. Medical History and the Risk of Alzheimer's Disease: A collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol 1991; 20 Suppl 2: S36-42.
- Bone I, Rosen M. Alzheimer's disease and anaesthesia. Anesthesia 2000; 55:592-3.
- Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C ve ark. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. Neurol Sci 2002; 23:11-4.
- Bohnen NI, Warner MA, Kokmen E, Beard CM, Kurland LT. Alzheimer's and cumulative exposure to anesthesia: a case-control study. J Am Geriatr Soc 1994; 42:198-201.
- Bohnen NILJ, Warner MA, Kökmen E, Beard CM, Kurland LT.. Alzheimer's Disease and Cumulative Exposure to Anesthesia: A Case-Control Study. JACS 1994; 42:198-201.
- Palotás M, Palotás A, Bjelak A, ve ark. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. Neurochem Res 2005; 30: 1021-6.
- Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H ve ark. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. Anesthesiology 2004; 101:703-9.
- Maslah E, Westland CE, Rockenstein EM, ve ark. Amyloid precursor proteins protect neurons of transgenic mice against acute and chronic excitotoxic injuries in vivo. Neuroscience 1997; 78:135-46.
- Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. Neurology 1997; 48:426-31.
- Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. Anesth Analg 1995; 80:1223-32.
- Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. Anesth Analg 2003; 96: 1380-5.
- Cosgrove D. Estrogen as a treatment for Alzheimer disease. JAMA 2000; 284:307.
- Veering BT, Burm AG, Vletter AA, van den Hoeven RA, Spierdijk J. The effect of age on systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration. Anesthesiology 1991; 74: 250-7.