

# En ölümcül nörodejeneratif hastalık: Yaşlılık!

**Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu**



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmetini 1985-88 yılları arasında pratisyen hekim olarak Mardin'in Silopi İlçesi'nde yaptı. 1988-1992 arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Nöroloji İhtisası yaptı. 1993-2000 yılları arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniğinde başasistan olarak çalıştı. 1996'da Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi nöropsikoloji laboratuvarı ve davranış nörolojisi konsültasyon polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

*"Korka durun ölümden, Cümle doğan ölmüştür"*

**B**eklenen ortalama yaşam süresinin yükselmesi, en fazla nörodejeneratif hastalıkların (NH) görülme sıklığını artırmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar, sağlık gider hesaplamalarında maliyeti en hızlı yükselen hastalık gruplarının başında gelmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler, bu giderleri düşürebilmek için bu hastalıklara yönelik temel ve klinik çalışmalara öncelikle destek vermektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücrelerinin ilerleyici kaybı ile giden ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalıktır. Bu hastalıklardan en sık görüleni Alzheimer hastalığıdır. Parkinson hastalığı ikinci sıklıkta görülmektedir. Huntington hastalığı, frontotemporal demanslar ve amyotropik lateral skleroz gibi daha az sıklıkla görülen ancak yine önemli özürülük oluşturan daha pek çok hastalık, nörodejeneratif hastalıklar grubu içinde yer almaktadır. Bunun yanında aralarında vasküler demans ve kognitif bozuklukların da yer aldığı bir başka grup hastalığa da nörodejeneratif süreçler eşlik edebilmektedir(1).

Yukarıda alıntılıdığım, TÜBİTAK'ın nörodejeneratif hastalıkları gündemine alarak, konu ile ilgili bilim adamlarına araştırma projelerinin teşviki için yaptığı çağrı metni, pek çok bakımdan güncel bilimin nörodejeneratif hastalıklar, yaşlılık ve ölüm ile ilişkili perspektifini yansıtıyor. Öncelikle çağrı, "nörodejeneratif hastalıklar" teriminin yaşlanma süreci ile bağlantılı olarak genişletilmiş bir tanımını yapıyor. Sonra da hayatın sonuna, yaşlanmaya ait tüm süreç, aslında örtük bir biçimde

"hastalık" kavramı içerisine alınıyor. Oysa durum her zaman bu şekilde değildi. Daha 1980'lerde, henüz Alzheimer hastalığı bir "epidemi" haline gelmemişken, hastalığın tanımlanması 65 yaş öncesi ortaya çıkan "presenil" ve sonrasında izlenen, yani "senil" demans dikotomisi çerçevesinde kavramsallaştırılmaktaydı. Bu dikotomi örtük bir biçimde aynı klinik durumun "presenil" kısmını bir hastalık olarak tanımlarken, ileri yaşta ortaya çıkan "senil" kısmını sanki yaşlanmanın "doğal" sonucu olarak ele almaktaydı.

Geleneksel olarak ölümün, Yunus Emre'nin dediği gibi kaçınılmaz, bu nedenle de bizatihi hayatı anlamlı kılan bir durum olduğuna inanç oldukça yaygındır. Ancak biyolojik açıdan "ölüm"ü değerlendirecek "bilimsel" bir yaklaşım, evrim teorisinin biyolojiye girişi ile olmuştur. Bilimin bu ilk Darwinci yaklaşımı da aslında geleneksel perspektifi destekler niteliktedir. August Weismann bir Darwincidir ve 19.yüzyıl sonlarında yazmış olduğu "Ölüm ve Ölmek Üzerine" isimli makalesi, bu bakış açısı içerisinde ölüm sayesinde nesillerin art arda hızlı bir biçimde birbirlerini izlemelerinin yine hızla değişen çevre koşullarına genetik olarak uyum sağlamak için gereken esnekliği sağladığı şeklinde durumu teorize etmiştir (2). Yine aynı dönemde A. Wallace'ın, yaşlanmış ve tükenmiş bireylerin kısıtlı kaynakların tüketiminde gençlere yer açmak için yarıştan çekilmelerinin evrim açısından gayet sağlıklı olduğu düşüncesini ileri sürdüğünü görüyoruz. Yani yaşlanma ve ölüm, gelenekte olduğu gibi biyolojik açıdan da olumlu, türün sağlıklı ve genç bireylerine yol ve yer açılması için işleyen

bir tür "seleksiyon" sürecidir (3).

Ama günümüz biyologları, en azından bir kesimi bu yaklaşımları geçersiz, evrime uygun olmayan, hatta saçma buluyor. Yaşlanmanın kendisinin evrim açısından hiç bir amaca hizmet etmediğini düşünüyorlar. Bu yaklaşımın yolunu açan düşüncenin sahibi J.B.S Haldene'dir. Haldene, genetik özellikleri iyi belirlenmiş bir nörodejeneratif hastalık olan "Huntington Koresi" üzerindeki çalışmaları sonucunda yaşlanmanın hepimizin taşıdığı ölümcül bir kalıtsal hastalık olduğu sonucuna vardı. Huntington hastalığı benzeri genetik hastalıklar (ki bunların çoğu nörodejeneratif hastalıklardır) insanın üreme çağının sonrasında, yani bireyin taşıdığı hatalı/sorunlu genetik materyali aktarmasından sonraki yaşlarda ortaya çıkarlar ve evrimsel olarak genetik bozukluğun kendilerini sınırlayıp ortadan kalkmasını sağlayamazlar, tam tersine toplumda giderek yaygınlaşabilirler. İşte bu akıl yürütme sonucu Haldene ve onun düşünsel takipçisi günümüz biyologlarına göre, yaşlılık hepimizin taşıdığı en ölümcül nörodejeneratif hastalıktır (3).

Bu çok iddialı görünen yaklaşım, biyogerontolog David Gems'in başını çekenlerden biri olduğu günümüz biliminde hakim olan görüşü ifade ediyor. Yukarıda alıntılıdığım TÜBİTAK'ın çağrı metni de bu zihinsel arka planı yansıtıyor. Bu metinde de ifade edildiği gibi, nörodejeneratif hastalıkların ortak özellikleri, hayatın sonuna doğru ortaya çıkıyor olmaları ve bugün için tedavilerinin olmamasıdır. Bu nedenle bu hastalıklar, doğal yaşlanmanın hızlanmış/şiddetlenmiş bir biçimi olarak da görülmektedir.

Aynı zamanda insanın doğal yaşlanma süreçlerinin ne olduğu ile de ilişkili önemli bir felsefi /bilimsel alan oluşturuyorlar.

Geleneğin hayatın sonunda zevalin ve ölümün kaçınılmaz olduğu ve bunun bilinmesi/farkında olunmasının ancak hayatı bir süreç olarak anlamlandırıldığı bakış açısının sonucu, toplumsal olarak değişik yollarla ölüme hazırlığın yapılmasıdır. Oysa biyolojinin bilime getirdiği bu yeni bakışın doğal sonucu, hastalığa, yani ölüme ve yaşlanmaya bir çare araştırmayı gerektirir. Nitekim öyle de olmuş görünüyor. İnsan artık ölümsüzlüğün peşindedir.

Erken ve biraz çaresiz bir biçimde ortaya çıkan; bedeni, hiç olmazsa başı dondurularak ölmüş/ölmekte olan bireyi yaşamasının mümkün olabileceği bir zamana kadar muhafaza etmeye çalışmak ya da insan zihnini sayısallaştırıp bir bilgisayara yüklemeye çalışmak gibi daha çok bilimkurgu tarzı çözüm önerilerinin yanı sıra, doğrudan yaşlanma süreçlerinin ne olduğunun araştırılması ve hayatın uzatılmaya çalışılmasına ilişkin projeleri izliyoruz (3).

Bu alandaki en ilginç yaklaşımlardan biri, yaşam döngüsü çok kısa ve çok basit yapıda olan *C. Elegans* (iplik kurdu) ve meyve sineği gibi canlılarda yaşlanmayı yöneten süreçlerin incelenmesi çalışmalarıdır. Bu araştırmalar, hem yaşlanmayı yöneten süreçlerin anlaşılması, hem de yaşam süresinin uzatılmasını amaçlamaktadır. Bugün laboratuvarında *C. Elegans*'in yaşam süresini 10 katına; sineklerin yüzde 80-100, farelerin ise yüzde 20-40'a kadar uzatmak mümkün olmaktadır (3). Bu yaklaşımın en ilginç örneklerinden birinde, insana kurt ve sineklerden daha yakın ve yaşam döngüsü hızlı bir canlı olarak, en kısa ömürlü omurgalı olan (doğal yaşam süresi yaklaşık 6 ay) ve doğal olarak Mozambik'te yaşayan "Turquoise killifish" isimli balık türüne insan yaşlanması, genetik araştırmaları için önerilmektedirler (4).

Bu etki, genetik müdahaleler ya da kalori kısıtlaması gibi bir takım yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Gerçekten de ciddi biçimde (yüzde 60 oranında), aldığı kalori kısıtlanan maymunlarda yaşam süresinin ciddi biçimde uzadığı, fiziksel sağlığın ve beyin yapısının belirgin biçimde korunduğu deneyler çarpıcıdır. Bu maymunların ileri yaşlarda çekilen karşılaştırmalı fotoğraflarına bakmak bile etkileyicidir (5). Yakın zamanda Lopez-Otin ve arkadaşları yaşlanmanın üzerinde biyolojik olarak çalışılabilecek ve temel önemde olduğunu düşündükleri dokuz alanı tanımlamışlardır. Bu alanlar; hücreler arası iletişimin değişmesi, genomik düzensizlik, telomer yıpranması, epigenetik değişiklikler, proteostasis'in kaybolması, besin duyarlılığının bozulması, mitokondriyal fonksiyon kaybı, hücre yaşlanma, kök hücre tükenmesi (6).



Kalori kısıtlamasının etkileri (Kaynak: Kandel)



İnsan hayatını uzatmak için mümkün görünen müdahale noktaları (Kaynak: Lopez - Otis 2013)

epigenetik değişiklikler, proteostasis'in kaybolması, besin duyarlılığının bozulması, mitokondriyal fonksiyon kaybı, hücre yaşlanma, kök hücre tükenmesidir (6).

Diğer yandan nörodejeneratif hastalıklara beyin yılları, on yılları vb. ilanlarıyla, TÜBİTAK'ın yaptığı gibi özendirmeyle desteklenen "tedavi bulma" çalışmalarının, araştırma projelerinin, bu konuya ayrılan fonların ve hayvan çalışmalarının ortaya koyduğu büyük umutlardan sonra geldiğimiz noktada tam bir hüsrana ve hayal kırıklığı sergilediğini görmekteyiz. İşte bu noktada yaşlanma; nörodejeneratif hastalıkların bir numaralı risk faktörü olduğu için yaşlanmanın geciktirilmesi, bu tür hastalıkların ertelenmesi ve daha uzun süreli bir sağlıklı yaşam süreci vaat etmekte midir? Yoksa bazı şüphecilerin ileri sürdükleri gibi sadece kaderi, kaçınılmaz sonu biraz ertelemek mi mümkündür? Üstelik bu "erteleme" daha uzun ama daha acılı ve yalnız, sevdiklerin artık olmadığı, tamamen çağın dışında kalınmış ve işlevsiz olarak geçirilecek sürenin uzatıldığı bir pahaya mı satın

alınacaktır? Bunu sanırım birlikte deneyimleyeceğiz. Yazıyı bu kadar bilimden sonra belki de bir ayet meali ile bitirmek uygun olacak. Ayetin sırrıdır belki ama hayattan önce "ölüm"ün yaratıldığı zikrediliyor. "O, ölümü ve hayatı yarattı, hanginizin daha güzel iş yapacağını denemek için." (Mülk Suresi, 2.ayet)

## Kaynaklar

- 1) TÜBİTAK 1003 çağrısı metni <http://www.tubitak.gov.tr/sites/default/files/1003-sab-ttip-2015-2.pdf> (Erişim Tarihi: 10.08.2015)
- 2) Mayr E., *Biyoloji Budur*, TÜBİTAK Yayınları
- 3) Hülschert T, Brinzanik R., *Sonsuza kadar yaşayacak mıyız? İletişim yayınları*, 2012
- 4) Harel I, Benayoun BA, Artandi SA, Brunet A. *A Platform for Rapid Exploration of Aging and Diseases in a Naturally Short-Lived Vertebrate*. *Cell* 2015;160:1013-1026
- 5) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science*, Fifth Edition. 2013 McGraw Hill
- 6) Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. *The Hallmarks of Aging*. *Cell* 2013;153:1194-217