

# PARKINSON HASTALIĞINI NASIL TANIYALIM NASIL TEDAVİ EDELİM?

Prof. Dr. Sibel Ertan

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

## Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi

Parkinson hastalığının (PH) tanısı muayene bulguları ve anamneze göre konmaktadır (Jankovic 2008). Laboratuvar tetkiklerine diğer parkinsonizmleri dışlamak amacı ile başvurmak gerekebilir. Antemortem tanı için PH'na özgü biyolojik belirteçler yoktur. Özellikle hastalığın erken döneminde, semptomlar başladıktan hemen sonra konan tanılar yaklaşık 1/3 hastada hastalığın beşinci yılından sonra değişebilmektedir (Litvan ve ark. 1998). Klinik değerlendirme ile PH olduğu düşünülerek tedavi edilmiş olan hastaların tanılma doğruluk oranı postmortem çalışmalar ile %76 bulunmuştur (Hughes ve ark. 1992). Ancak hareket bozukluğu alanında deneyimli bir uzmanın takibinde istirahat tremorunun eşlik ettiği asimetrik bradikinezi, rijidite ve L-Dopa ile tedaviye iyi yanıtın tanılma özgünlüğü %98.6, hassasiyeti ise %91.1'dir (Hughes ve ark., 2002). Mevcut klinik özelliklere dayalı tanının kesinleştirilmesi nöropatoloji ile mümkündür.

Parkinson hastalığının atipik parkinsonizmler ve diğer parkinsoniyen sendromlardan ayırd edilmesi tedavi yanıtı ve prognoz tayini açısından gerekli olduğu kadar, özellikle potansiyel nöroprotektif tedaviler ile ilgili olanları başta olmak üzere klinik çalışmalara doğru hasta seçimi açısından da gereklidir.

Parkinson hastalığının tanısına yönelik çeşitli kriterler önerilmiş olmakla beraber (Hughes ve ark. 1992; Gelb ve ark. 1999), günümüzde en sık kullanılan kriterler 1980'lerin sonunda yayınlanmış olan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik tanı kriterleridir (Gibb ve Lees 1988). Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup, bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin mutlak eşlik etmesi koşulu aranmıştır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 adet dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil olma kriterleri	Dışlayıcı kriterler	Destekleyici kriterler
<i>Bradikinezi</i> (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)	Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı progresyonu	(PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir)
<i>Ve en az aşağıdakilerden 1'inin eşlik etmesi</i>	Tekrarlayan kafa travması öyküsü	Tek taraflı başlangıç
<i>Kas rijiditesi</i>	Kesin ensefalit öyküsü	İstirahat tremorunun varlığı
<i>4-6 Hz istirahat tremoru</i>	Okulojir krizler	Progressif seyir
<i>Postural instabilite</i> (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)	Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü Birden fazla akrabada etkilenme Süregelen remisyon 3 yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi	Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması L-Dopa'ya iyi yanıt (%70-100) L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore 5 yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
	Supranükleer bakış felci	0 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir
	Serebellar belirtiler	
	Erken ağır otonom tutulum	
	Erken ağır demans (hafıza, lisan ve pratik bozuklukları ile birlikte)	
	Babinski belirtisi	
	BT'de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı	
	Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)	
	MPTP'ye maruz kalma	

PH: Parkinson Hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi

Kaynak: Litvan ve ark 2003.

Mevcut klinikopatolojik çalışmalar PH'nın diğer nörodejeneratif parkinsonizmler başta olmak üzere sekonder parkinsonizmler ve heredodejeneratif parkinsonizmlerden hastalığın erken dönemlerinde klinik olarak ayırd edilmesinin önemini göstermektedir (Tablo 2). Parkinson hastalığını taklit edebilen veya ortak belirtileri nedeniyle hastalığın erken döneminde ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etyolojilere dayalı bir dizi hastalık söz konusudur. Gerek PH, gerekse Parkinson artı sendromlar ile ilgili bir dizi konsensus kriterlerinin yayınlanmasına ve uygulanmasına rağmen nörodejeneratif parkinsonizmlerin tanısı özellikle hastalıkların erken döneminde sorun olabilmektedir.

Tablo 2: Parkinsonizmlerin ayırıcı tanısı

Parkinson artı sendromlar

- Multisistem atrofiler
- Progressif supranükleer felç
- Kortikobazal dejenerasyon
- Lewy cisimcikli demans

Diğer nörodejeneratif hastalıklar

- Frontotemporal demans parkinsonizm
- Huntington hastalığı (Westphal varyantı)
- X'e bağlı distoni-parkinsonizm (Lubag)
- Spinocerebellar ataksiler (SCA), SCA 2, SCA 3, SCA 6
- Guaman ALS-parkinsonizm-demans kompleksi
- Alzheimer hastalığı
- Progressif pallidal atrofi
- Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr hastalığı)
- Esansiyel tremor
- Metabolik hastalıklar
- Wilson hastalığı
- Beinde demir depolanması ile seyreden nörodejenerasyon
- Aseruloplazminemi
- Nöroferritinopati
- Dopa yanıtı distoni
- Vasküler nedenler
- Vasküler parkinsonizm (alt vücut yarısı parkinsonizmi)
- Amiloid anjiyopati
- Kanamalara bağlı
- Enfeksiyonlar
- Postensefalitik parkinsonizm
- Creutzfeldt-Jacob hastalığı
- Subakut sklerozan panensefalit
- HIV ve ilgili fırsatçı enfeksiyonlara bağlı (toksoplazmoz, tüberküloz, progressif multifokallökoensefalopati gibi)
- Diğer virüslere bağlı
- Toksik
- Mangan, MPTP, karbon monoksit, cıva, siyanid

İlaçlar

Nöroleptikler, metoklopramid gibi diğer dopamin reseptör antagonistleri, rezepin, tetrabenazin, lityum,  $\alpha$ -metildopa, kalsiyum kanal blokerleri (sinnarizin, flunarizin),

kemoterapötik ajanlar (sitozin arabinozid, siklofosfamid, metotreksat, doksorubisin, 5-florourasil gibi), fluoksetin, amiodaron, amfoterisin B, betanekol, prokain, diazepam, piridostigmin

Radyoterapi

Yer kaplayıcı lezyonlar (bazal gangliyonlar, pineal bez yerleşimli)

Demyelinizan hastalıklar

Kafa travması

Anoksi sonrası

Normal basınçlı hidrosefali

Mitokondriyal sitopatiler

HIV= "human immunodeficiency virus"

MPTP= 1-metil-4-fenil-1,2,3tetrahidropiridin

Yakın bir geçmişte dek PH tedavisinin yalnızca semptomatik bir etkiye sahip olduğu, dolayısıyla özürülülük söz konusu değil ise tedavinin geciktirilebileceği görüşü hakimdi. Ancak tedavisiz PH hastalarının 5-10 yıl içinde hafif semptomatik dönemden ağır özürülülüğe geçiş gösterdiklerini ve başta akinezinin ve denge bozukluklarına bağlı düşmelerin rol oynadığı tıbbi komplikasyonlar nedeniyle de kaybedildiklerini biliyoruz (örn. pnömoni). Dopaminerjik tedavi alan PH hastalarında ise klinik progresyon dramatik yavaşlamakta ve yaşam beklentisi uzamaktadır (Neurology. 1996;47(6 suppl 3):S146-S152). PH'nın presemptomatik evresinin 4.5-6 yıldır olduğu tahmin edilmektedir ve insanda striatal dopamin seviyesi % 20-30 seviyesine inince PH belirtileri ortaya çıkmaktadır. Presemptomatik evrenin uzunluğu bazal ganglion devrelerinin azalan dopamin seviyesini işlevsel olarak telafi etme yetisi ile ilişkilidir. Preklinik ve erken klinik evrelerde dopaminerjik hücre kaybı çok hızlıdır. Bu nedenle erken evre hastalık sürecini etkilemek bakımından önemlidir. Striatal dopamin yapım-yıkım hızının artması dopamin reseptör duyarlılığının artması, STN'nin Gpi ve SNr üzerindeki glutamaterjik uyarım etkisinin artması bu yolla kortikal motor alanın aktivasyonunun sürdürülmesi nigral nöronların hücre metabolizmasının hızlanması ve dolayısıyla oksidatif baskı ve eksitotoksositeye neden olabilir ve PH'da tedaviye erken başlamak progresyonu yavaşlatabilir (Schapira 2006). Ayrıca son yıllarda MAO-B inhibitörü razajilin ve dopamin agonistlerinden pramipeksol ve ropinirol ile yapılmış çalışmalarda indirekt nörogörüntüleme yöntemleri ile

striatal dopaminerjik terminallerin sağkalım oranlarının tedavi almayan PH hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Marek, 2003. Ann Neurol;53 (suppl 3):S160-S166; Whone, 2003. Ann Neurol;54:93-101)

Parkinson Hastalığının tedavisini erken dönem ve ileri evre tedavisi olmak üzere iki ana grupta ele almak mümkündür. Erken dönemde hedef, motor ve non-motor Parkinson semptomlarını kontrol altına almak, uzun vadede karşılaşılabilecek, dopaminerjik ilaçların indüklediği ve hastalığın ilerleyici patofizyolojisinin de zemin hazırladığı komplikasyonlardan kaçınmak ve olası hastalığı modifiye edici önlemleri uygulamaktır. İleri evrede tedavi hedefi motor ve non-motor semptomları kontrol altına almanın yanı sıra tedavi komplikasyonları ile mücadele etmeyi de içerir. Ayrıca ileri evre PH hastalarında erken dönemde olmayan veya hafif düzeyde seyreden demans, dizotonomi, postural instabilite gibi bir dizi dopaminerjik tedaviye yanıt vermeyen hastalık belirtileri de söz konusudur.

Erken evre PH hastalarında, dopaminerjik tedavi seçiminde hastanın yaşı önemli bir belirleyicidir. Yetmiş yaş altı hastalarda eğer kognitif yıkım, öz geçmişde psikiyatrik hastalık yükünlüğü veya dürtü kontrol bozukluğu, madde bağımlılığı gibi davranışsal belirtiler söz konusu değil ise tedaviye dopamin agonistleri ile başlamak tercih ediyoruz. Olası hastalık modifiye edici ve minimal semptomatik etkileri göz önüne alındığında, semptom şiddetinin çok düşük olduğu hastalarda MAO-B inhibitörleri ile de tedaviye başlanabilir ancak belirtildiği gibi semptomatik etkileri çok düşük olduğu için sıklıkla agonistler ile kombine edilmektedirler. Semptom kontrolünü sağlamak için gerektiği durumlarda agonist dozu arttırılmalıdır. Agonistlerin semptom kontro-

lunda yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye L-dopa eklenmelidir. Eğer agonistler ile nöropsikiyatrik yan etkiler ortaya çıkıyorsa agonist dozu düşük tutulmalı semptom kontrolü ek L-dopa ile sağlanmalı veya agonistler tamamen kesilerek tedaviye L-dopa ile devam edilmelidir. Yaşlı hastalarda L-dopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır ve yaşlı hastalar dopamin agonistlerini de içeren diğer antiparkinsoniyen ilaçların konfüzyon, psikoz, uyku hali gibi yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı hastalarda tedaviye L-dopa ile başlamak daha uygundur. L-dopa tedavisine başlandıktan sonra semptomların ilerlemesine bağlı olarak ilaç dozu da arttırılır. Yıllar içinde L-dopaya bağlı motor komplikasyonlardan "wearing off" gelişimi söz konusu olduğunda, tedaviye düşük dozda dopamin agonisti, MAO-B inhibitörleri veya COMT inhibitörü entekapon eklenebilir. L-dopaya bağlı diskinezilerde özellikle amantadin etkilidir.

Cerrahi tedavi özellikle kontrol altına alınamayan tremor, motor dalgalanmalar ve diskinezilerde etkindir. Derin beyin stimülasyonu sıklıkla subtalamik nukleusa yöneliktir (STN-DBS). Bilateral pallidal stimülasyon alternatif olabilir. Tek taraflı tremor için talamotomi de seçenek olabilir.

Dopaminerjik tedavi altında sık karşılaştığımız psikotik yan etkilerde öncelikle araya girebilecek enfeksiyon, dehidratasyon ve malnütrisyon gibi diğer tetikleyici medical risk faktörleri ekarte edilmelidir. Öncelikle ve sırasıyla MAO-B inhibitörleri, entekapon, amantadin ve gerekirse dopamin agonistleri tedaviden kaldırılıp semptom kontrolü saf L-dopa ile sağlanmaya çalışılmalıdır. Dopaminerjik doz kısıtlaması motor semptomlarda ciddi kötüleşmeye neden olursa psikoz kontrolü için ketiyapin, klozapin gibi atipik nöroleptikler tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368-376.
2. Litvan I, Booth V, Wenning GK ve ark. Retrospective application of a set of clinical diagnostic criteria for the diagnosis multiple system atrophy. J Neurol Transm. 1998;105:217-227.
3. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ ve ark. SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. Mov Disord 2003;18:467-486.
4. Hughes AJ, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992;42:1142-1146.
5. Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B et al. The dopaminergic response in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:1009-1013.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002;125(Pt 4):861-870.
7. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol 1999;56:33-39.
8. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:745-752.