



Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm

Parkinson's Disease and Parkinsonism

● Tuba Erdoğan Soyukibar¹ ● Dilaver Kaya²

Özet

Parkinson hastalığı paralizan ajitans olarak da bilinen sık görülen nörodejeneratif ve heterojen bir hastalıktır. Semptomlar arasında bradikinezi, rijidite ve tremor vardır. Hastalığın karakteristik patolojik özelliği, substansiya nigra dopaminerjik nöronal kayıp olmasıdır. Tedavide hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yöntemler bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, Parkinsonizm, tedavi, ayırıcı tanı

Summary

Parkinson's disease (PD), or paralysis agitans is a common neurodegenerative and heterogeneous disorder. Parkinson's symptoms include bradykinesia, rigidity and tremor. PD is pathologically characterized by the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra. Treatment involves pharmacologic and nonpharmacologic approaches.

Keywords: Parkinson's disease, Parkinsonism, treatment, differential diagnosis

¹⁾ Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ar. Gör. Dr., İstanbul. ORCID ID: 0000-0001-7094-1939

²⁾ Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Prof. Dr., İstanbul. ORCID ID: 0000-0002-7364-171X

İletişim adresi:

Prof. Dr. Dilaver Kaya

E-mail: dilaverka@yahoo.com

Geliş tarihi: 11/06/2022

Kabul tarihi: 25/06/2022

Yayın tarihi: 30/12/2022

Alıntı Kodu: Erdoğan Soyukibar T. ve Kaya D. Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm.

Jour Turk Fam Phy 2022; 13 (4): 182-192. Doi: 10.15511/tjtfp.22.00482.

Giriş:

Parkinson hastalığı (PH) Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır.⁽¹⁾ İlk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından ‘An Essay on the Shaking Palsy’ makalesinde sadece 6 vakalık küçük bir seri ile spesifik bir sendrom olarak tanımlanmıştır.⁽²⁾ Parkinson Hastalığı, motor ve nonmotor bulgularla ortaya çıkan progresif bir hastalıktır. Motor bulguları bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilitedir.⁽³⁾ Tanı, bradikinezi, istirahat tremoru ve/veya rijidite varlığı ile birlikte anamnez veya muayenede diğer Parkinsonizm nedenlerinin dışlanması ile konur.⁽⁴⁾ Kesin tanı için bradikinezi en önemli semptomdur.

Parkinson hastalığı prevalansının sanayileşmiş ülkelerde % 0.03 olduğu tahmin edilmektedir. Kırk yaş altında nadiren görülürken, 60 yaş üzerinde % 1, 80 yaş üzerinde ise % 4’e yükselmekte, insidans yaşlanma ile artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülen (E/K oranı, 1.4/1.0) bu hastalık, 50 yaşın altında sık görülmez ve prevalansı yaşla birlikte artar, 85 ile 89 yaşları arasında pik yapar.⁽⁵⁾ Dünya çapında özürülülük nedenlerinin başında gelen nörolojik hastalıktır ve yaşlanan dünya popülasyonunda PH insidansı artmaktadır.

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması’nda PH olgularının 2015’te yaklaşık 7 milyondan 2040’ta yaklaşık 13 milyona çıkacağı ve potansiyel bir ‘PH Pandemisi’ olacağı tahmin edilmektedir.^(6,7) Çoğu Parkinson olgusunda hastalık idiyopatiktir, ancak genetik ve çevresel risk faktörlerinin de katkısı vardır.⁽⁶⁾ Yaş PH için en önemli risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda, pestisit, ağır metal maruziyeti, kırsal yaşam, çiftçilik risk fak-

törleri arasında sıralanırken, sigara kullanımı ve kafein tüketimi koruyucu olarak bulunmuştur⁸. Bugüne kadar tanımlanan genetik faktörler arasında; otozomal dominant (SCNA, LRRK2 ve VPS32) veya otozomal resesif (PRKN, PINK1 ve DJ-1) kalıtılan PARK genlerindeki mutasyonlar, alfa sinüklein geni olan SNCA mutasyonu, LRRK2 mutasyonu, gluko serebrozidaz (GBA1) mutasyonları, HLA-DQB1 mutasyonu ve tau proteinini kodlayan MAPT geni mutasyonları sayılabilir⁹.

Klinik Bulgular:

Parkinson hastalığı motor ve nonmotor bulgularla ortaya çıkar. Klasik motor bulguları; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural instabilitedir. Sıklıkla ilk semptom asimetrik başlangıçlı tek taraflı istirahat tremorudur. En sık ellerde, daha az yaygın olarak da baş, çene ve dilde görülebilmektedir. Esansiyel tremorda frekans 5-10 Hz iken PH’da tremor frekansı 4-6 Hz’dir. Parkinson hastalığında tremor, hareketle baskılanır.⁽³⁾

Bradikinezi hareketlerde yavaşlama, amplitüd veya hızında azalma olarak tanımlanırken akinezi ise hareketin hiç yapılamamasıdır. Bradikinezi belirtilerine örnek olarak bozulmuş yutma nedeniyle siyalore, monotonik ve hipofonik dizartri, yüz ifadesi kaybı (hipomimi), göz kırpmada azalma, yürürken kol salınımında azalma sayılabilir.^(3,4) Bradikinezi, parmak vurma, el hareketleri, pronasyon supinasyon hareketleri, ayak vurma ile değerlendirilebilir.

Rijidite, “dişli çark” fenomeninin de eşlik edebileceği, ekstremitelerin pasif hareketinde (fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon) ortaya çıkan artmış direnç olarak

tanımlanabilir. Bununla birlikte PH'nın en sık görülen başlangıç bulgularından olan "ağrılı omuz"a neden olabilir. Postural instabilite, PH ileri evrelerinde görülür ve postural refleks kaybına bağlı oluşur. Denge bozukluğu nedeniyle düşmelere ve kalça fraktürüne neden olabilir.⁽³⁾

Non-motor bulgular çoğu hastada motor semptomlardan önce (premotor evre) görülebileceği gibi zamanla motor semptomlar kadar hastaların günlük yaşamını etkileyebilir. Premotor evrede hiposmi, aşırı gündüz uykululuğu, REM uykusu davranış bozukluğu, depresyon, kabızlık gibi non-motor bulgular görülebilir.⁽¹⁰⁾

Hiposmi-Anosmi (koku duyusu kaybı) hastaların %90'ından fazlasında, motor semptomlar başlamadan görülebilir.⁽¹¹⁾ Hastalığın seyri sırasında, fizyolojik uyku döngüsünde yer alan anatomik yapılar ve nörotansmitterler etkilenmektedir.⁽¹²⁾ Aşırı gündüz uykululuğunun hastaların yaklaşık %50'sini etkilediği tahmin edilmektedir ve kısmen dopaminerjik ilaçlar tarafından indüklenebilir. REM uyku davranış bozukluğunun PH'de sıklığı %27-32 olarak bildirilmiştir.^(13,14)

Parkinson hastalarının yaklaşık üçte birinde depresyon ve anksiyete görülür.⁽¹⁵⁾ Depresyon ilerleyen hastalık şiddeti, düşmelerin başlaması gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir.⁽¹⁶⁾ Anksiyete, depresyon ile birlikte görülebileceği gibi, depresyondan bağımsız olarak da görülebilir.⁽¹⁷⁾ Hastaların yaklaşık % 80'inde gastrointestinal sistemde yavaşlama ve rektal sfinkter disfonksiyonu ile ilişkili olarak kabızlık görülmektedir.⁽¹⁸⁾ Bu hastalıkta ortostatik hipotansiyon yaygındır ve yaşam kalitesini düşürür, ciddi düşmelere neden olabilir.⁽¹⁹⁾

Patoloji

Parkinson hastalığının en önemli patolojik özelliği, Substantia Nigra pars kompakta içindeki dopaminerjik nöronların kaybıdır.⁽²⁰⁾ Lewy cisimciklerinin görülmesi ve reaktif mikrogliozisin varlığı hastalık progresyonuna katkıda bulunabilecek özelliklerdir.⁽²¹⁾ Alfa sinnüklelin içeren inklüzyon cisimcikleri patolojik olarak kabul edilir ve beyin yaşlanması ile açıklanamaz.⁽²²⁾ Patolojisinde, nöronal kayba neden olabilecek teoriler arasında mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon, protein kullanımı anormallikleri ve oksidatif stres bulunmaktadır.⁽²¹⁾

Tanı

Parkinsonizm (bradikinezinin varlığına ek olarak rijidite ve/veya tremor) saptandığında, Parkinson hastalığı kesin tanısı için; kesin dışlama kriterlerinin olmaması, en az iki destekleyici kriterin varlığı ve kırmızı bayrakların olmaması gerekir⁽⁴⁾ (**Tablo-1**). Yaşamları boyunca PH tanısı konan hastaların yaklaşık beşte birinin otopside alternatif bir tanıya sahip olduğu gösterilmiştir.⁽²³⁾ Bununla birlikte hastalığın erken evrelerinde veya daha yaşlı hastalarda tanı koymak zorlayıcı olabilir. En yaygın taklitçiler arasında nörodejeneratif hastalıklar, Parkinson artı sendromları bulunur. Bu sendromların genel özelliklerini ise şöyle sıralayabiliriz; PH ile bazı ortak özellikleri olmasına karşın PH ile genellikle görülmeyen klinik belirtilere sahip olma (kırmızı bayraklar), PH ile kıyaslandığında daha hızlı progresyon, genellikle on yıl içinde ölüm.

Görüntüleme ve Laboratuvar

Parkinson hastalığı tanısı, klinik verilere dayalı olsa da ayırıcı tanıda görüntüleme yöntemleri yardımcı olabilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) et-

Tablo 1: Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri

Parkinsonizm Varlığı	Bradikinezi + istirahat tremoru / rijidite / istirahat tremoru + rijidite
Kesin Dışlama Kriterleri	<ol style="list-style-type: none">1. Serebellar yürüyüş, ekstremitelerde ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar2. Supranükleer vertikal bakış paralizisi3. Hastalığın ilk beş senesi içinde olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması4. Alt ekstremitelere sınırlı Parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi5. İlaçla ilişkili Parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması6. İlimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması7. Belirgin kortikal duyu kusuru, ekstremitelerde ideomotor apraksi veya progresif afazi olması8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi9. Dökümanite edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından daha başka bir hastalık olduğunu düşünme
Destekleyici Kriterler	<ol style="list-style-type: none">1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması3. Klinik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da anlık muayenede)4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi
Kırmızı Bayraklar	<ol style="list-style-type: none">1. Hızlı progresyon (Başlangıçtan sonraki ilk 5 senede tekerlekli sandalye ihtiyacı)2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi3. Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde bulber disfonksiyon4. İspiratuar solunum disfonksiyonu5. Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması6. Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerde-ayaklarda kontraktür olması8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların (uyku bozukluğu, otonom bozukluk, hiposmi, psikiyatrik bozukluklar) olmaması.9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap haricinde) gibi piramidal bulguların olması10. Bilateral, simetrik Parkinsonizm

yolojide görülebilecek iskemik, inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik nedenlerin dışlanmasında faydalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri Parkinson tanısı için ek bilgi sağlamaz Parkinsonizmde kullanılan moleküler görüntüleme çalışmaları, dopaminerjik değişikliklere, serebral kan akışı ve serebral metabolizmaya dayalı yöntemlerdir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayar tomografi (SPECT) presinaptik sinir uçlarında dopamin taşıyıcılarını (DAT) görüntüleme imkanı ile nigrostriatal yolakta nörodejenerasyonu tespit eder. DAT SPECT erken dönemde nörodejenerasyonu saptayarak nörodejeneratif Parkinsonizmi diğer Parkinsonizm türlerinden ayırmak için kullanılabilir fakat PH, multisistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi (PSP) ve kortikobazal dejenerasyon (KBD) ayırımı için kullanılamaz. Diğer bir yöntem olarak florodeoksiglukoz-PET (FDG-PET), Parkinson semptomları ile başvuran hastalarda PH, MSA, PSP ve KBD tanıları arasında ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.⁽²⁴⁾

Parkinson hastalığı laboratuvar verileri tanı için gerekli olmasa da hastalık prognozu ve erken tanıda kullanılmak amacıyla beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan örneklerinden çalışılmaktadır. Parkinson vakalarında, BOS toplam alfa sinnüklein seviyesi, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşüktür, fakat kan ile kontaminasyon riski olduğundan tek başına yararlı bir parametre değildir. BOS lizozomal enzim aktivitesinde azalma diğer biyobelirteçlerle birlikte tanısallığı artırabilir. BOS ve kan nörofilament hafif zinciri, PH ile atipik Parkinsonizmlerden PSP, MSA, KBD vakalarını ayırt etmede faydalı biyobelirteçlerdir. PH olgularındaki pa-

tojenik mekanizmaları yansıtan çoklu biyobelirteçlerin kombinasyonu erken tanı sağlayabilir.⁽²⁵⁾

Tedavi

Parkinson hastalığında tedavi başlama kararı, hasta ile iş birliği içerisinde değerlendirilmelidir ve tedavi stratejisi her hasta için bireysel düzenlenir. Tedavisi semptomatiktir ve henüz hastalık modifiye edici tedavisi yoktur. Tedavi yaklaşımları arasında nonfarmakolojik, farmakolojik, cihaz destekli tedaviler mevcuttur, hastalığın evresi, bireysel ihtiyaçlar ve uygunluğa göre seçimler yapılır (**Şekil-1**). Nonfarmakolojik yaklaşım olarak rehabilitasyon tedavileri, başlangıç dahil hastalığın tüm evrelerinde tedaviye eklenmelidir. Rehabilitasyon tedavileri, denge ve yürüyüşün hem korunmasını sağlar hem de iyileştirilmesine yardımcı olabilir, hipofoni ve disfajiyi iyileştirmek için de yararlıdır.^(26,27)

LEAP çalışmasında Levodopa tedavisine erken başlama veya 9 aylık plasebo sonrası başlama karşılaştırılmış, sonuç olarak levodopa erken başlanan grupta motor bulguların daha az görüldüğü ve yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hayat kalitesini bozan motor semptom varlığında levodopa tedavisinin başlatılmasını ertelemek gerekir.^(28,29)

Gözlemsel gerçek yaşam verilerini değerlendiren bir diğer çalışmada ise başlangıç tedavisinde levodopa, dopamin reseptör agonisti ve monoamin oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörlerinin faydalı olduğu, motor bulgular için levodopanin daha etkili olduğu fakat dopamin agonistlerine göre daha fazla diskineziye neden olduğu gösterilmiştir.⁽³⁰⁾

Levodopanin santral sinir sisteminde yararlanımını

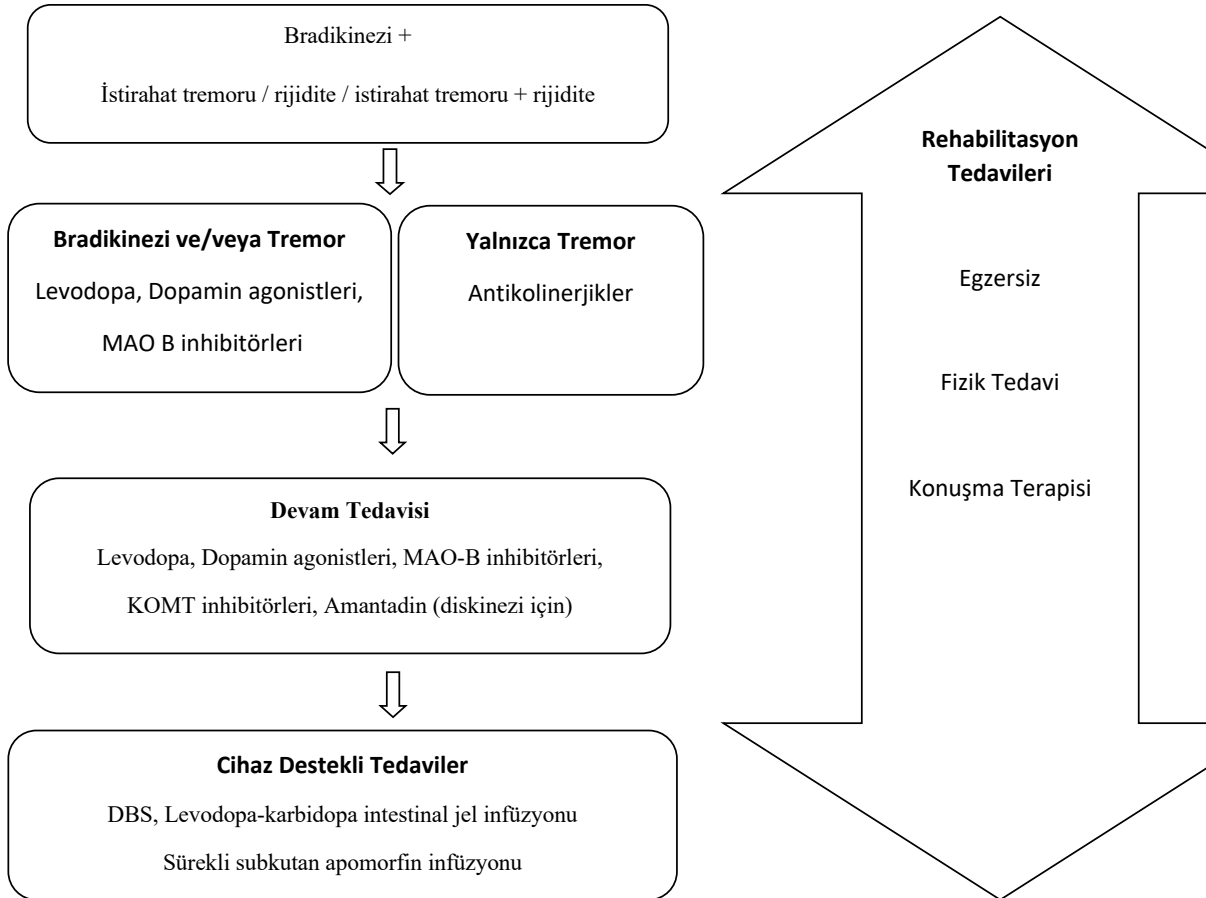
artırmak, periferik metabolizma ve yan etkilerini azaltmak amacıyla karbidopa/benserazid ile birlikte kullanılır. Bunun dışında periferik metabolizmada rol oynayan entakapone/tolkapone gibi katekol-o-metil transferaz (KOMT) inhibitörü ilaçlar da levodopa biyoyararlanımını artırarak motor dalgalanmalarda etkilidir.

Sinaptik aralıkta dopamin metabolizmasında rol oynayan monoamin oksidaz tip B (MAO-B) enzimini rasajilin ve selejilin geri dönüşümsüz olarak, safinamid

ise geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bu ilaçlar levodopa etki süresini uzatarak motor dalgalanmaları olan hastalarda etkilidir ve levodopa yan etkilerini (bulantı, halüsinasyon, diskinezi) artırabilir. Diskinezi ise doz kısıtlayıcı bulgudur ve bu nedenle başka tedaviler, cerrahi tedavi seçenekleri düşünülebilir.

Dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, rotigotin) santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri uyarak PH semptomlarını azaltır. Levodopa ile kı-

Sekil 1: Parkinson Hastalığı Tedavi Yaklaşımı



yaslandığında daha az potanttirler, yarı ömürleri daha uzundur. Halüsinasyon, hipotansiyon, somnolans, dürtü kontrol bozukluğu yan etkileri açısından dikkatli olmak gerekir. Subkutan olarak kullanılan dopamin agonisti olan apomorfın ise levodopa kullanımına bağlı ortaya çıkan motor dalgalanmalar ve diskinezilerde etkilidir. Antikolinerjikler, daha genç hastalar için motor bulgulardan özellikle tremora etkili olduğundan kullanılabilirler. Nöropsikiyatrik yan etkileri nedeniyle öncelikle genç hastalarda tercih edilmeli ve özellikle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.^(10,27)

Optimal oral tedaviye rağmen motor fluktuasyonların devam etmesi, levodopaya bağlı diskinezi gelişmesi, hastanın hayat kalitesinde düşme olması durumunda sürekli dopaminerjik stimülasyon sağlamak için cihaz destekli tedavileri düşünmek gerekir.

Bu yöntemler bazal ganglionları hedef alan beyin cerrahisi uygulaması olan derin beyin stimülasyonu (DBS), levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu ve sürekli subkutan apomorfın infüzyonu tedavileridir. Cihaz destekli tedaviler aksiyal motor semptomlara etkisizdir fakat nonmotor bulgularda faydalı olabilirler. DBS bilişsel fonksiyonları normal olan hastalarda uygulanabilirken, levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu kognitif bozukluk ve daha az diskinezi olan olgularda tercih edilebilir. DBS hastaların gün içerisinde diskinezisiz ‘on’ dönemlerini artırır.⁽³¹⁾

Levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu uygulanan hastalarda uzun dönem etkileri araştıran bir çalışmada ‘off’ zamanında azalma ve diskinezisiz ‘on’ zamanında artış olduğu gösterilmiştir.⁽³²⁾ DBS ve levo-

dopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu en iyi medikal tedaviye göre daha etkili olsa da yüksek maliyetli tedavilerdir.⁽³³⁾ Apomorfın infüzyonu tedavisi ise ‘off’ dönemlerini azaltmada etkilidir.⁽³⁴⁾

Parkinsonizm

Parkinsonizm ifadesi, bradikinezi, tremor, rijidite ve postural insitabilite gibi motor semptomların oluşturduğu sendroma verilen genel bir isimdir. Dolayısı ile Parkinsonizm vakalarının % 80’ini gerçek Parkinson hastaları oluştururken, geri kalanları, Parkinson hastalığı ile kolayca karıştırılabilecek benzer semptomlara yol açan başka nedenler oluşturur. Bunlar; normal basınçlı hidrosefali, Parkinson plus sendromları olarak da bilinen nörodejeneratif hastalıklar, spesifik beyin lezyonları, kafa travmaları, ilaç yan etkileri, metabolik nedenler ve toksinlerdir. Yukarıda bahsedildiği gibi Parkinsonizm etiolojisindeki en büyük grup, asimmetrik başlangıçlı olan ve tipik olarak levodopa tedavisine olumlu yanıt veren Parkinson hastalığıdır. Diğer nedenlere bağlı gelişen Parkinsonizm tablosunda levodopa tedavisine yanıt alınmaz.

A. Normal Basınçlı Hidrosefali

Normal basınçlı hidrosefalinin klasik triadı, denge-sizlik, unutkanlık ve idrar inkontinansıdır. Ancak bazı vakalarda Parkinsonizm tablosu da eklenmektedir.

B. Nörodejeneratif Hastalıklar:

Multisistem Atrofi (MSA)

Multisistem atrofi (MSA) nadir görülen, sporadik, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Ekstrapiramidal sistem, serebellum ve otonomik sinir sistemi etkilenir.

MSA alt tipleri ise klinik olarak baskın semptomlara göre; ekstrapiramidal semptomların baskın olduğu MSA-P (MSA-Parkinsonizm) ve serebellar bulguların baskın olduğu MSA-C (MSA-Serebellar) olarak sınıflandırılır.⁽³⁵⁾ Ekstrapiramidal semptomların baskın olduğu MSA-P, striatonigral dejenerasyon, klinik olarak rijidite, bradikinezi, erken dönemde postural instabilite ve yürüme bozukluğu, düşmeye eğilim, levodopaya kötü yanıt bulguları ile karakterizedir.

Serebellar bulguların baskın olduğu MSA-C, olivoponto serebellar atrofi, kliniğinde ise ataksik yürüyüş, ekstremitelerde ataksi, patlayıcı tarzda konuşma, bakışla uyarılan nistagmus ve hipometrik sakkadlar gibi serebellar okulomotor bozukluklar görülebilir.⁽³⁶⁾

Karakteristik nöropatoloji bulgusu oligodendrositlerde yanlış katlanmış alfa-sinüklein inklüzyonlarıdır.⁽³⁷⁾ Kranial MRG bulguları tanıda yardımcı olabilir. Pontoserebellar liflerin atrofisi sonucunda ponsta 'haç şeklinde çörek-hot cross bun' belirtisi, putamen atrofisine bağlı dorsolateralinde 'putaminal yarık-putaminal slit' şeklinde adlandırılan görüntü oluşur fakat bu görüntüler MSA'da görülebilmemesine rağmen patognomonik değildir.⁽³⁸⁾

Progresif Supranükleer Palsi (PSP)

Progresif supranükleer palsi (PSP) progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. PH alfa sinükleinopati iken PSP beyinde patolojik tau bükümü ile karakterizedir³⁹. PSP'de karakteristik klinik bulgular supranükleer bakış felci, bradikinezi, rijidite, yürüyüş bozukluğu, postural instabilite, subkortikal demanstır.

Klasik PSP fenotipi olan Richardson sendromu genellikle hastalığın ilk yılında ortaya çıkan düşmeler ve supranükleer bakış felci ile birlikte, levodopa'ya yanıt-sız, aksiyal rijiditenin eşlik ettiği simetrik bir Parkinsonizm ile karakterizedir. PSP-Parkinsonizm (PSP-P) alt tipi ise geç başlangıçlı düşmeler, levodopaya kısmi yanıtli istirahat tremorunun olduğu asimetric Parkinsonizm ile karakterizedir. Bu nedenle hastalığın ilk yıllarında yanlışlıkla PH tanısı alabilir.⁽⁴⁰⁾

PSP-pür akinezi varyantı ise yürümede donma, festinasyon, mikrografi, hipofoni, konuşma bozukluğu bulguları ile karakterizedir.⁽³⁹⁾ PSP-kortikobazal sendromu varyantındaki bulgular levodopaya yanıt-sız asimetric parkinsonizm, apraksi, distoni, miyoklonus ve kortikal duyu kaybıdır. PSP-frontotemporal demansın davranışsal varyantı (bvFTD), PSP-primer lateral skleoz, PSP-serebellar ataksi, PSP-progresif tutuk afazi veya konuşma apraksisi gibi alt tipler de mevcuttur.^(39,41)

Taniya yardımcı olarak kranial MRG kullanılabilir. Orta-üst beyin sapı atrofisi nedeniyle sagittal kesitte 'sinek kuşu-hummingbird' bulgusu görülebilir.⁽⁴²⁾

Kortikobazal Dejenerasyon

Kortiko bazal dejenerasyon nadir görülen, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Atipik Parkinsonizm tablolarından biri olan kortikobazal dejenerasyon PH ile benzer şekilde asimetric başlangıçlıdır. PSP ile benzer şekilde beyinde patolojik tau bükümünün olduğu tau patilerdendir.⁽⁴³⁾ Kortikobazal dejenerasyon, levodopa'ya kötü yanıtli akinetik-rijit parkinsonizm, akinezi, distoni, miyoklonus gibi asimetric motor bulgular ve aprak-

si, agnozi, kortikal duyu kaybı, yabancı uzuv fenomeni gibi non-motor bulguların varlığı ile karakterizedir.⁽⁴⁴⁾

Nöro görüntüleme bulgularında ise kranial MRG'de asimetrik fronto paryetal atrofi, SPECT incelemesinde ise fronto paryetal bölgede asimetrik hipometabolizma bulunur.⁽⁴⁵⁾

C. Vasküler Parkinsonizm

Önceden aterosklerotik Parkinsonizm olarak da isimlendirilen bu tabloda çoğunlukla altta yatan vasküler bozukluklar bulunmaktadır. Hipertansiyona bağlı gelişen subkortikal iskemik değişiklikler, beyaz cevher hasarı, bazal gangliada multipl küçük damar hastalığına yol açmaktadır. Yaygın iki taraflı beyaz cevher hasarı talamokortikal yollarda hasara yol açarak motor koordinasyon üzerinde olumsuz etkiye yol açmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile özellikle bazal ganglia bölgesindeki iskemik hasarın yaygınlığı kolayca ayırt edilebilmektedir.

D. İlaçlara ve toksinlere bağlı Parkinsonizm

İlaçlara bağlı gelişen Parkinsonizm prevalansı % 2.7'dir.⁽⁴⁶⁾ Dopamin reseptör blokörleri kullanımı ile

özellikle de D2 reseptör blokajı üzerinden ekstrapiramidal sistem üzerinde, ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkiler, sekonder Parkinsonizm tablosunu oluşturabilir. Çoğunlukla klasik nöroleptiklerin (haloperidol, klorpromazin, tioridazin) önemli bir yan etkisidir.

Yeni çıkan atipik nöroleptiklerde (risperidon, ziprasidon, olanzapin) bu yan etki daha az görülmektedir. Bu yan etkinin en az görüldüğü atipik nöroleptikler ise ketiapin ve klozapindir. Antiemetik ajanlar da enterik D2 reseptör blokajına neden olarak ekstrapiramidal bulgulara yani sekonder Parkinsonizme neden olabilirler. Bu ilaçlar metaklopramid, domperidon, levosulpirid ve proklorperazindir. Endüstriyel toksinler ve ağır metallere maruz kalınması da sekonder parkinsonizme yol açabilir.

E. Beyin Tümörleri

Bir çok beyin tümörü (meningioma, astrositoma ve metastazlar) Parkinsonizm tablosu gelişimine neden olabilirler. Özellikle bazal ganglia ve supratentoryal yerleşimli tümörler, sifenoid kanat meningiomaları Parkinsonizme neden olabilirler.

Kaynaklar:

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007;68(5):326-37. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
2. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;32(9):1264-310. doi:10.1002/mds.27115
3. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-76. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12):1591-601. doi:10.1002/mds.26424
5. Dextera DT, Jenner P. Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2013;62:132-44. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018
6. Ray Dorsey E, Elbaz A, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(11):939-53. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3
7. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic - A call to action. *JAMA Neurol* 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299
8. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(8):795-808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338
9. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> adresinden 22.05.2022 tarihinde erişilmiştir. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
10. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:1-21. doi:10.1038/nrdp.2017.13
11. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Park Relat Disord* 2009;15(7):490-4. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005
12. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: Epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15(4):267-75. doi:10.2165/00023210-200115040-00002
13. Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with parkinsons disease. *CNS Drugs* 2011;25(3):203-12. doi:10.2165/11539720-000000000-00000
14. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(2):173-80. doi:10.1007/s11910-009-0026-5
15. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(2):183-9. doi:10.1002/mds.21803
16. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001;31(1):65-73. doi:10.1017/S0033291799003141
17. Brown RG, Landau S, Hindle J V, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):803-9. doi:10.1136/jnnp.2010.213652
18. Pfeiffer RF. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20(12):54. doi:10.1007/s11940-018-0539-9
19. Jost WH, Augustis S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: No correlation with the duration of the disease. *Park Relat Disord* 2015;21(3):314-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.12.016
20. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1150-7. doi:10.1016/S1474-4422(09)70238-8
21. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(6):1049-55. doi:10.1002/mds.23732
22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
23. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86(6):566-76. doi:10.1212/WNL.0000000000002350
24. Brajkovic L, Kostic V, Sobic-Saranovic D, et al. The utility of

Alıntı Kodu: Erdoğan Soyukibar T. ve Kaya D. Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm. *Jour Turk Fam Phy* 2022; 13 (4): 182-192. Doi: 10.15511/tjtfp.22.00482.

- FDG-PET in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Neurol Res* 2017;39(8):675-84. doi:10.1080/01616412.2017.1312211
25. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2019;18(6):573-86. doi:10.1016/S1474-4422(19)30024-9
26. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13(11):689-703. doi:10.1038/NRNEURO.2017.128
27. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33(8):1248-66. doi:10.1002/mds.27372
28. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2019;380(4):315-24. doi:10.1056/nejmoa1809983
29. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* 2020;19(5):452-61. doi:10.1016/S1474-4422(20)30036-3
30. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384(9949):1196-205. doi:10.1016/S0140-6736(14)60683-8
31. Mitchell KT, Ostrem JL. Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2020;38(2):293-307. doi:10.1016/J.NCL.2020.01.001
32. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, et al. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33(6):928-36. doi:10.1002/MDS.27338
33. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;83:132-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.10.042
34. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17(9):749-59. doi:10.1016/S1474-4422(18)30239-4
35. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670-6. doi:10.1212/01.WNL.0000324625.00404.15
36. Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol* 2017;13(4):232-43. doi:10.1038/NRNEURO.2017.26
37. Trojanowski JQ, Revesz T, Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(6):615-20. doi:10.1111/J.1365-2990.2007.00907.X
38. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2018;211:15-25. doi:10.1016/j.autneu.2017.10.007
39. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010;23(4):394-400. doi:10.1097/WCO.0B013E32833BE924
40. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270-279. doi:10.1016/S1474-4422(09)70042-0
41. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32(6):853-64. doi:10.1002/MDS.26987
42. Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, et al. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* 2017;59(5):431-43. doi:10.1007/S00234-017-1812-4
43. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(5):263-72. doi:10.1038/nrneuro.2011.43
44. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496. doi:10.1212/WNL.0B013E31827F0FD1
45. Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology* 2007;49(11):905-12. doi:10.1007/S00234-007-0265-6
46. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012;8(1):15-21. doi:10.3988/JCN.2012.8.1.15.

Alıntı Kodu: Erdoğan Soyukibar T. ve Kaya D. Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm. *Jour Turk Fam Phy* 2022; 13 (4): 182-192. Doi: 10.15511/tjtfp.22.00482.