

Bölüm 24

PARKINSON HASTALIĞI TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞTİRİLEN MEDİKAL VE CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ



Ahmet ADIGÜZEL¹

GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) dünya genelinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (1). Yaşla birlikte PH'nin görülme riski artar. Altmış beş yaş üzerindeki insanların yaklaşık %1-2 ve 85 yaşın üstündeki kişilerin %4-5'de PH görülür. Hastalığın kaynaklandığı temel patoloji substantia nigra başta olmak üzere bazal ganglion dejenerasyonudur (2). Klasik olarak patolojisinde, anormal katlanmış α -sinükleine bağlı, nöron gövdesinde intraselüler bölgede Lewy cisimcikleri ve nöronların uzantılarında Lewy nöritleri görülür. Yani Lewy cisimciklerinin ana bileşeni alfa-sinüklein proteindir (1). Klinik olarak hastalarda motor ve non-motor bulgular görülür. Bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite PH'nin kardinal bulgularıdır. Bilişsel bozukluklar, kognitif yıkım, hiposmi, uyku bozuklukları ise sık görülen non-motor bulgularıdır. Hastalığın tedavisi semptomatik olup küratif bir tedavisi henüz yoktur. Günümüzde gold standart tedavisi levodopadır. Bunun dışında farmasötik olarak dopamin agonistleri, monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleride günlük pratikte sık kullanılır. Levodopanin oral formları,

periferal dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa ya da benserazid, katekol-O-metiltransferaz inhibitörü olan tolkapon veya entakapon ile kombine halde kullanılır. Hastalığın ilk yıllarında bu tedavilere iyi yanıt alınabilirken, bir süre sonra bu ajanlara (levodopa için yaklaşık 5 yıl) ve hastalığın kendisine bağlı olarak off sıklığında artma, wearing-off, diskinezi gibi istenmeyen komplikasyonlar görülür (2). Parkinson hastalığına bağlı nörodejerasyonu durduran, klinik iyileşme yapan küratif bir ajanın olmaması, araştırmacıların ilgisini bu yöne çekmiştir. Günümüzde bu konuyla birçok klinik faz çalışması yürütülmektedir. Bu bölümde idyopatik PH'daki klasik tedavilerin dışında onay almış şu an hastalara uygulanan yeni stratejilerden ve devam eden klinik çalışmalardan bahsedeceğiz.

LEVODOPA/KARBİDOPA İNTESTİNAL JEL UYGULAMASI

Standart tedavilere dirençli, on-off fluktasyonları ve diskinezileri sık olan ileri evre Parkinson hastalarında, levodopa ve karbidopa içeren enteral süspansiyon formu sayesinde sürekli infüzyon sağlanabilir. Jel formulasyonunda hazırlanan levodopa,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. dr.aadiguzel@gmail.com

motor bozukluklar gözlenmiştir (22). Fekal mikrobiyota transplantasyonu sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyotasının hastaların bağırsaklarına nakil edilmesidir. Sonuç olarak hasta bireyin bağırsak mikrobiyotasının yeniden yapılandırılması beklenir. Motor (özellikle tremor) ve non-motor (özellikle konstipasyon) bulgulara iyileşme sağladığı klinik denemelerde gözlenmektedir (23). Otolog kaynaklı pluripotent kök hücreler de dahil olmak üzere hücre bazlı tedaviler, Parkinson hastalığında potansiyel tedaviler olarak yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (24).

SONUÇ

İdyopatik Parkinson hastalığı ileri yaşlarda özür-lülük yaratan progresif bir tablodur. Şuan için hastalara semptomatik tedaviler uygulanmaktadır. Farmasötik preparatlar belli başlı dozlarda uygulanır ve kısıtlı sayıda ajan kullanılır. Bundan dolayı tedavi başarısı hastaya göre değişmektedir. Kişiyе özel yada etyolojik nedeni hedef alan stratejilerin araştırılması günümüzde hızla devam etmektedir. Bunlardan bazıları cerrahi bazlı olup klinik pratikte onay almıştır. Ancak patojenite üzerine direkt etkili tedavi seçeneklerinin yada risk gruplarının aşı aracılığı ile önceden bağışıklık sağlanması gibi seçenekler gelecek için PH tedavisi için umut vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
2. Adiguzel A, Ozturk U, Altınayar S. Parkinson's Disease Profile-A 17-Year Patient Analysis. *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47(3):508-16.
3. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):337-50.
4. Kulisevsky J, Oliveira L, Fox SH. Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*. 2018;31(4):439-47.
5. Seeberger LC, Hauser RA. Carbidopa levodopa enteral suspension. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(18):2807-17.
6. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Fernández MAP, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*. 2017;89(13):1416-23.
7. Almeida L, Deeb W, Spears C, Opri E, Molina R, Marti-

nez-Ramirez D, et al., editors. Current practice and the future of deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease. *Seminars in neurology*; 2017: Thieme Medical Publishers.

8. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2017;74(12):1412-8.
9. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(1):54-63.
10. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2018;75(2):219-26.
11. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz G, Bonato P, et al. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;41:3-13.
12. Collett J, Franssen M, Meaney A, Wade D, Izadi H, Tims M, et al. Phase II randomised controlled trial of a 6-month self-managed community exercise programme for people with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(3):204-11.
13. Tarakad A, Jankovic J. Recent advances in understanding and treatment of Parkinson's disease. *Faculty Reviews*. 2020;9.
14. Wang Z, Gao G, Duan C, Yang H. Progress of immunotherapy of anti- α -synuclein in Parkinson's disease. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. 2019;115:108843.
15. Masliah E, Rockenstein E, Adame A, Alford M, Crews L, Hashimoto M, et al. Effects of α -synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron*. 2005;46(6):857-68.
16. Horvath I, Iashchishyn IA, Forsgren L, Morozova-Roche LA. Immunochemical detection of α -synuclein autoantibodies in Parkinson's disease: correlation between plasma and cerebrospinal fluid levels. *ACS chemical neuroscience*. 2017;8(6):1170-6.
17. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020;91(8):795-808.
18. Simuni T, Fiske B, Merchant K, Coffey CS, Klingner E, Caspell-Garcia C, et al. Efficacy of nilotinib in patients with moderately advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2021;78(3):312-20.
19. Qian H, Kang X, Hu J, Zhang D, Liang Z, Meng F, et al. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. *Nature*. 2020;582(7813):550-6.
20. Adiguzel A, Altınayar S, Gulbay G, Yesilada E. LRRK2 G2019S, I2020T, R1441C GENE mutation analysis in pa-

- tients with idiopathic Parkinson's in Turkey. *Medicine*. 2020;9(2):459-61.
21. Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(2):97-107.
 22. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-80. e12.
 23. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report. *Medicine*. 2019;98(26).
 24. Jankovic J, Okun MS, Kordower JH. Stem cells: scientific and ethical quandaries of a personalized approach to Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2020;35(8):1312-4.