



KONYA EĞİTİM KÜLTÜR ve SAĞLIK VAKFI

''El Birliğı, Gönül Birliğı''

Tez Konusu: Parkinson Hastalığına Genel Bir Bakış

Amaç: Parkinson Hastalığının Anlaşılması

Hazırlayan: Yafes Sahir Çelik

Hacettepe Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi 5. Sınıf

2022

İçindekiler

- 1)Giriş
- 2)Parkinson Hastalığı Nedir
- 3)Parkinson Hastalığı'nın Patoloji, Etiyoloji ve Epidemiyolojisi
- 4)Parkinson Hastalığı Belirtileri ve Tanısı
- 5)Parkinson Hastalığı Tedavisi
- 6)Parkinson Hastalığına Yönelik Tedavi Düşünceleri
- 7)Sonuç

1)GİRİŞ

Bu tez kapsamında Parkinson Hastalığının öncelikle tarihçesinden bahsedilmiştir. Ardından hastalığın patolojisi, etiyolojisi ve epidemiyolojisinden bahsedilmiştir. Hastalığın erken teşhisi tedavide başarı için önem arz ettiği için teşhis ve belirtileri hakkında bilgi verilmiştir. Asıl odak noktası ve üzerinde durulması gereken konu olan yeni tedavi düşüncelerini kavranabilmesi için güncel tedaviler ve dezavantajlarından bahsedilmiştir. Tezin altıncı kısmında Parkinson Hastalığına yönelik tedavi düşüncelerinden bahsedilip sonuç kısmında tez kapsamında verilen bilgiler yorumlanmıştır.

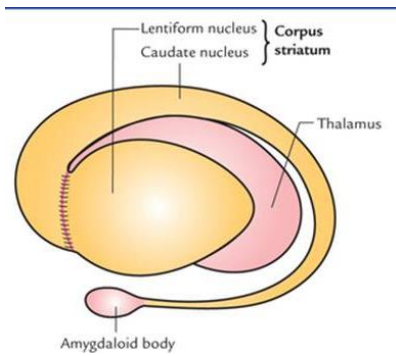
2)Parkinson Hastalığı Nedir?

Parkinson hastalığı, antik çağlardan beri insanlık tarafından bilinen bir hastalıktır. Hindistan'ın geleneksel sağlık sistemi olan Ayurveda'da Kampavata adı altında bahsedilen hastalığın Parkinson olduğu düşünülmektedir. Kampavata Sanskritçe titreme demektir.

Batı tıbbında ise MS175 yılında doktor ve eczacı galen tarafından ‘sallama felci’ olarak tanımlanmıştır. Eski Çin kaynaklarında da Parkinson hastalığından bahsedilmektedir.

1817 yılında Londralı Doktor James Parkinson tarafından bu hastalıkla ilgili ayrıntılı bir makale yayınlanmış olup ardından bu hastalığa Parkinson ismi verilmiştir.

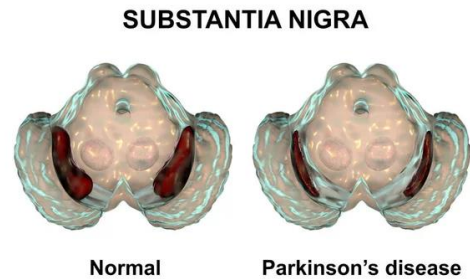
1960'lı yıllarda Parkinson Hastalarının beyinlerindeki kimyasal farklılıklar tespit edilmiştir. Araştırmacılar beyinde substantia nigra adı verilen bir bölümde hücrelerin kaybının olduğunu saptamıştır. Substantia nigra siyahımsı görüntüsü nedeniyle bu ismi almış olup, dopamin isimli nörotransmitterin üretiminin neredeyse %80'nini sağlayan hücelere ev sahipliği etmektedir. Dopamin sinir hücreleri arası iletimi yani haberleşmeyi sağlayan vücutta hafıza, dikkat ve motor fonksiyonlar gibi özellikleri düzenleyen bir ileticidir.(1)(2)



Şekil 1 Striatum olarak adlandırılan, putamen ve kaudat çekirdeğinin birleşiminden oluşan yapıyı göstermektedir. Putamen yazma vb. özelliklerden sorumlu olan beyin striatum bölümüyken; kaudat çekirdeği ise duygu durum kontrolünü sağlamaktadır. Striatum bazal ganglionun bir parçasıdır. (2)

Şekil 1 – Striatum Görseli

Parkinson hastalığında şekil 2'deki substantia nigrada nöron hücrelerinin dejenerasyonu sonucu ile üretilmeyen dopamin uyarıları bazal gangliona taşıyamamaktadır. Bunun sonucunda da motor fonksiyonlarda (Hareketi sağlayan fonksiyonlar) bozukluklar meydana gelmektedir. (2)



Şekil 2 – Substantia Nigra Görseli

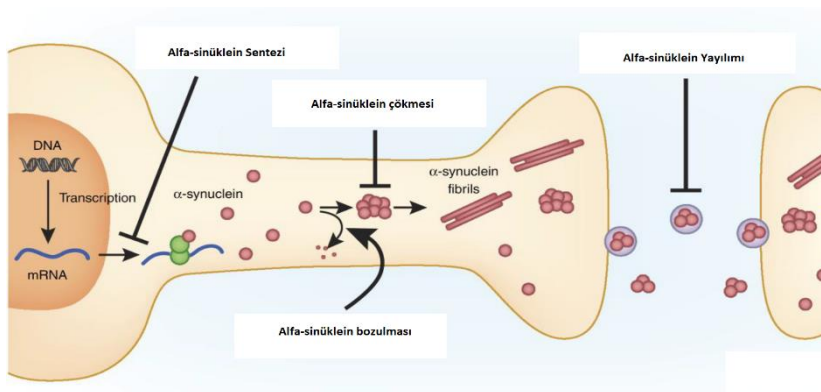
3) Parkinson Hastalığının Patoloji, Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Hastalığın temel patolojisini dopaminerjik nöronların kaybı oluştururken, bu kaybın altında yatan nedenler araştırılmaktadır. Substantia nigra adındaki bölgedeki nöronların kaybı sonucu iletimde problemlere yol açmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Bununla birlikte birçok mekanizma ve yolağın bu hastalıkta rolü olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik ve Ailesel Parkinson olmak üzere iki kola ayrılan bu hastalıkta, Ailesel parkinsonda genetik mekanizmalarında rolü bulunmaktadır.(3)

Dopaminerjik yolakta meydana gelen bu aksama ve dopamin azalması sonucu başlangıçta kolinerjik etkinlik artmaktadır. Artan kolinerjik etkinlik için tedavi kısmında da bahsedilecek olan Anti-kolinerjik ilaçlar kullanılmaktadır.

Parkinson Hastalığında ‘Lewy Body’ olarak adlandırılan yapılar gözlenmektedir. Bu yapıları oluşturan ana protein ise alfa-sinüklein olarak adlandırılan proteindir. Alfa-sinüklein kodlayıcı gen (SNCA) tarafından kodlanan bu proteinde meydana gelen yanlış katlanmalar, fibrilleşme ve konformasyonel değişiklikler sonucu toksik bir formu oluştuğu düşünülmektedir.(3)

Kimi bilim insanları bu formun tetramer yapıda(4,5) ve katlanmış formda olduğunu gözlemlerken kimi bilim insanları ise bu formun monomer yapıda(6) katlanmamış formda olduğunu gözlemlemiştir. Sonuç olarak bu proteindeki bu oluşumlar SNCA mutasyonu sonucu meydana gelebilmektedir.



Alfa-sinükleinde meydana gelen bu değişim sonucu bir araya gelip fibrilleşen bu yapı çökmekte ve hücrenin içinde birikmektedir.

Şekil 3 – Alfa-sinüklein bir nöronda serüveni

Bu oluşum sonucu gözlenen hücre içerisindeki cisimciksi yapıya ise ‘Lewy Cisimcikleri’ denmiştir.(3)

Alfa-sin klerin değredasyonu ve yayılımına dair de araştırmalar sürmektedir. Alfa-sinükleinlerin agrege olduktan sonra beyindeki nöronlar arasında yayılmacı bir hareket ortaya koydukları düşünülmektedir.(3)

Parkinson Hastalığı 50 ve 60 yaşından büyüklerde genellikle meydana gelmekte olup 50 yaş altında da ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazla olan bu hastalığa sahip dünyada 6 milyondan fazla birey bulunmaktadır. (2)

Net bir tedavisi olmayan bu hastalık için yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

4)Parkinson Hastalığı Belirtileri ve Tanısı

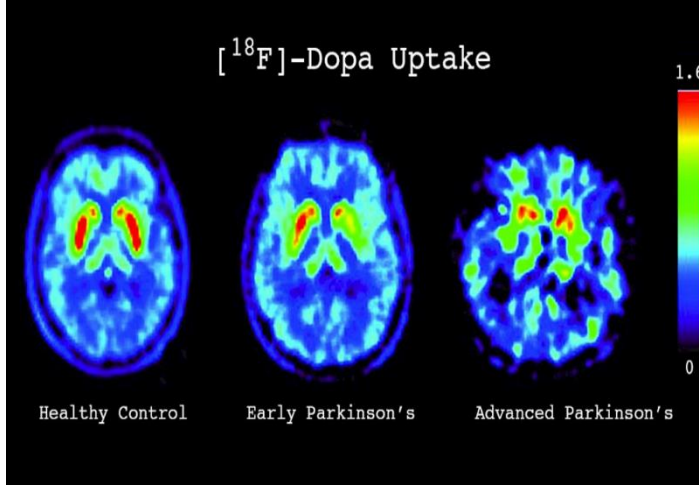
Parkinson hastalığının belirtilerini iki ana gruba ayırmak mümkündür. Motor ve Motor olmayan semptomlar.

Motor semptomlar: Tremor, Bradikinezi, Rijidite, Postüral Bozukluk gibi semptomlardır.

Motor Olmayan Semptomlar: Konstipasyon, Bilişsel bozukluk, Uyku bozuklukları, Koku kaybı gibi semptomlardır.

Parkinson Hastalığında motor belirtiler ortaya çıkmadan neredeyse 10 yıl önce hastaların bazılarında koku kaybı ve uyku sırasında hızlı göz hareketleri gözlenmektedir. Motor semptomlar ise hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan semptomlardır.

Tanı ise öncelikle fiziksel muayene ve hasta öyküsüne dayanmaktadır. Yukarıda bahsedilen motor olan ve olmayan semptomlar değerlendirilir. Birinci derece akrabasında Parkinson olan bireyin Parkinson hastalığı tanı olasılığı artmaktadır. Dinlenme tremoru, Dopaminerjik tedavi ile iyileşme gözlenmesi, İlaç kaynaklı (Levodopa) diskinezi varlığı ve görüntüleme sonucu denervasyon varlığı Parkinson tanısı için dikkate alınan parametrelerdendir.

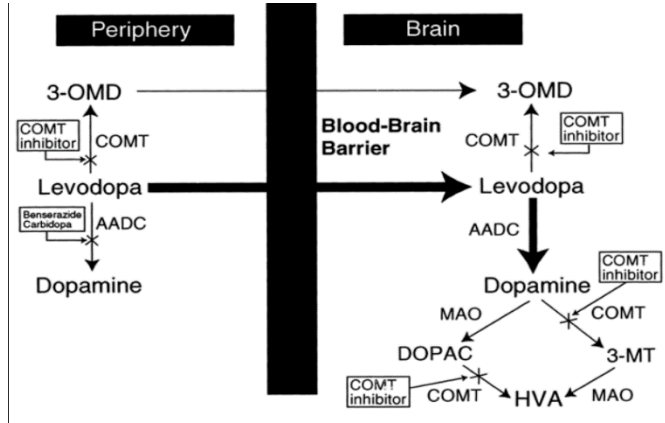


Şekil 4 – DaT görüntüsü; Sağlıklı kontrol, Erken Parkinson ve İlerlemiş Parkinson

5) Parkinson Hastalığı Tedavisi

Parkinson Hastalığında remisyon sağlayan bir tedavi bulunmamaktadır. Tezin bu kısmında ise Güncel tedavilerden bahsedilecektir.

Parkinson hastalığının tedavisi içinde en çok kullanılan ve hala en etkili ilaç olduğu düşünülen Levodopa'dır. Levodopa'nın etki mekanizması ise basittir. Levodopa bir prekürsör olup oral yoldan alındığında Dopamin dekarboksilaz enzimi ile parçalanır ve aktif form olan dopamine dönüşür. Bu ilacın dezavantajlarından birisi ise biyoyararlanım konusudur.



Şekil 5 – Levodopa ve Metabolizasyonu

İlacın neredeyse etki yerine %5'i ulaşabilmektedir. Bunun nedeni ise Aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz(AADC) enziminin ilacı etki yerine varmadan dopamin formuna çevirmesi ve dopaminin de Kan Beyin Bariyerini(KBB) geçememesi ile ilgilidir. Bu yüzden tedaviye Dopamin parçalanmasına neden olan Katekol-o-metiltransferaz (COMT) enzimi ve Monoamin Oksidaz (MAO) enziminin inhibitörleri eklenmektedir. Böylece L-Dopa'nın etkisi ve faydaları iyileştirilmektedir. (7)

Fiziksel muayene ve öykü dışında bazı görüntüleme yöntemleri mevcuttur. DaT SPECT(Dopamin taşıyıcı tek foton emisyonlu bilgisayar tomografi), MRI(Manyetik Rezonans Görüntüleme) gibi görüntüleme teknikleri de Parkinson hastalığının tanısının koyulmasında yardımcı yöntemlerdir. (7)

Levodopa dışında direkt Dopamin Agonistleri de tedavide kullanılmaktadır. Pramipeksol ve Roprinol gibi. Bu ilaçların dezavantajı ise dürtü kontrol bozukluğuna neden olmalarıdır. Dopamin agonisti kullanan bireylerde kumar oynama, para harcama vb. dürtüler meydana gelmektedir. Bu ilaçları bıraktıkça hastaların kesilme belirtileri yaşaması da bu ilaçların dezavantajları arasındadır. L-dopa ve Dopamin Agonistleri yüksek dozda kullanımdan öte sık dozlarda tercih edilmektedir. Çünkü beyin bir süre sonra dopamin depolama yeteneğini kaybetmekte ve bu ilaçlar etkisini yitirmektedir.

İlaça bağlı gelişen diskinezi yani istemsiz kas hareketleri ise bu ilaçların azaltılması veya tedaviye Amantadin eklenmesi ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır.

Levodopa ve Karbidopa gibi ilaçlarda fluktuasyon denilen dalgalanma sorunu oluşmaktadır. İlaç kullanıldıktan sonra kanda belirli bir düzeye ulaşmaktadır. Daha sonra metabolize olup bu düzey azalmaktadır. İlaçların kan düzeyinin terapötik aralıkta sabit kalması istenilen bir durumdur. Böylece hastada ilaca bağlı meydana gelen etkiler de kontrol altına alınabilmektedir. Bunun için bu iki ilacın enteral süspansiyon formu ortaya çıkarılmıştır. Bu formda bir pompa aracılığı ile karın boşluğuna devamlı sabit dozda ilaç salınımı yapılmaktadır. Avantajı ise hastalarda ilaca bağlı diskineziyi hafifletmektedir. Uzun vadede yan etkileri azaltmaktadır. (7)

Motor olmayan semptomlar için ise ilaç kullanım nedenleri aşağıda yazmaktadır.

Demans – Rivastigmin
Depresyon – SSRI ya da TSA
Psikoz – Pimavanserin, Klozapin, Ketiapin
Uykusuzluk – Klonazepam
Konstipasyon – Prokinetik ve Laksatifler
Siyalore – Botulinum toksimleri, Dil altı Atropin

Tablo 1 – Motor olmayan semptomlar ve Tedavileri

6) Parkinson Hastalığına Yönelik Tedavi Düşünceleri

Parkinson Hastalığı Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan ve alfa-sinükleinlerin agregasyonu ile meydana geldiği düşünülen bir patolojiye sahiptir. Yeni tedavi düşüncelerinde ise bu alfa-sinüklein isimli proteinin oluşturduğu patolojiyi çözmeye yönelik düşünceler mevcuttur.

- Alfa-sinüklein yanlış katlanma inhibitörü
- Alfa-sinüklein agregasyon inhibitörü
- Beyinden kana alfa-sinükleinin klerinsini sağlamak
- Alfa-sinüklein pasif immünoterapisi
- Alfa-sinüklein aktif immünoterapisi

İlk mekanizma ile alfa-sinükleinin yanlış katlanarak toksik formlara dönüşümü engellenmek istenmektedir. Proteinin yanlış katlanma ve agregasyonunun inhibe edilmesi Parkinson Hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilmekte ve durdurabilmektedir.

İkinci mekanizma ile yanlış katlanmış alfa-sinükleini belki de bir savunma mekanizması olarak gerçekleşen agregasyona uğramasını inhibe etmek istenmektedir.

Üçüncü mekanizma alfa-sinükleinlerin beyinden eliminasyonunu sağlayarak agregasyonu önlemek veya azaltmak istenmektedir. Üre döngüsü bozuklukları için FDA tarafından onaylanmış bir ilaç olan Gliseril fenilbütirat ise alfa-sinükleinin beyinden kan dolaşımına eliminasyonunu artırıp artırmayacağı değerlendirilmek üzere Faz 1 denemesinde test edilmektedir.

Dördüncü ve beşinci mekanizmalar ise alfa-sinükleinleri yakalayan antikolar ile toksik formları engellemek istenmektedir.

Bu mekanizmalarla hareket eden belirli ilaçlar deneme aşamasındadır. (8)

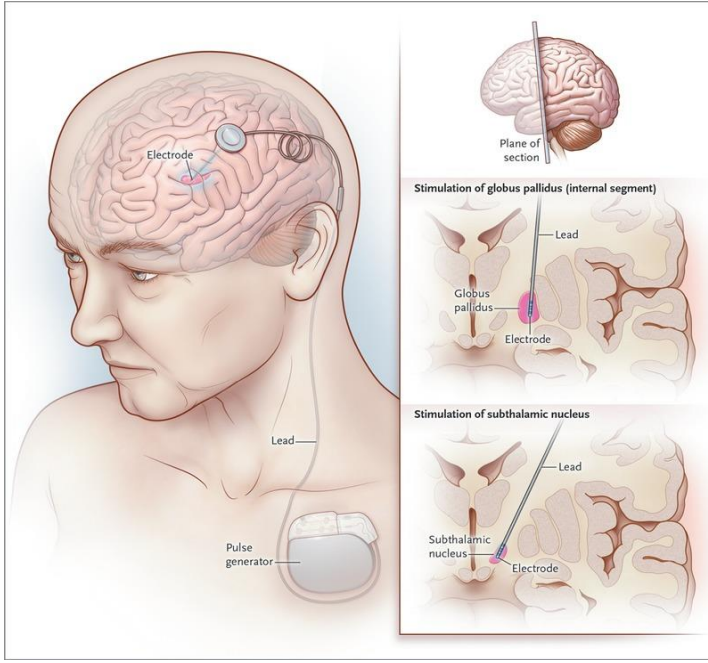
NPT200-11 (UCB0599) olarak isimlendirilmiş Alfa-sinüklein yanlış katlanma inhibitörü Faz 1: Farmakokinetik açıdan Güvenlik, Tolere Edilebilirlik çalışmaları yapılmıştır. [NCT02606682](#)

Anle138b olarak isimlendirilmiş alfa-sinüklein agregasyon inhibitörü Faz 1: Güvenlik ve Tolere edilebilirlik çalışmaları yapılmaktadır. [NCT04208152](#)

Gliseril fenilbutirat isimli ilaç alfa-sinükleinin beyinden kana klirensini sağlayan ilacın Faz 1: Etkinlik çalışmaları yapılmaktadır. [NCT02046434](#)

Nilotinib isimli ilaç otofaji artırıcı ve alfa-sinüklein klerensini arttıran Faz 2: Güvenlik ve Tolere edilebilirlik çalışmaları yapılmıştır. [NCT02954978](#) [NCT03205488](#)

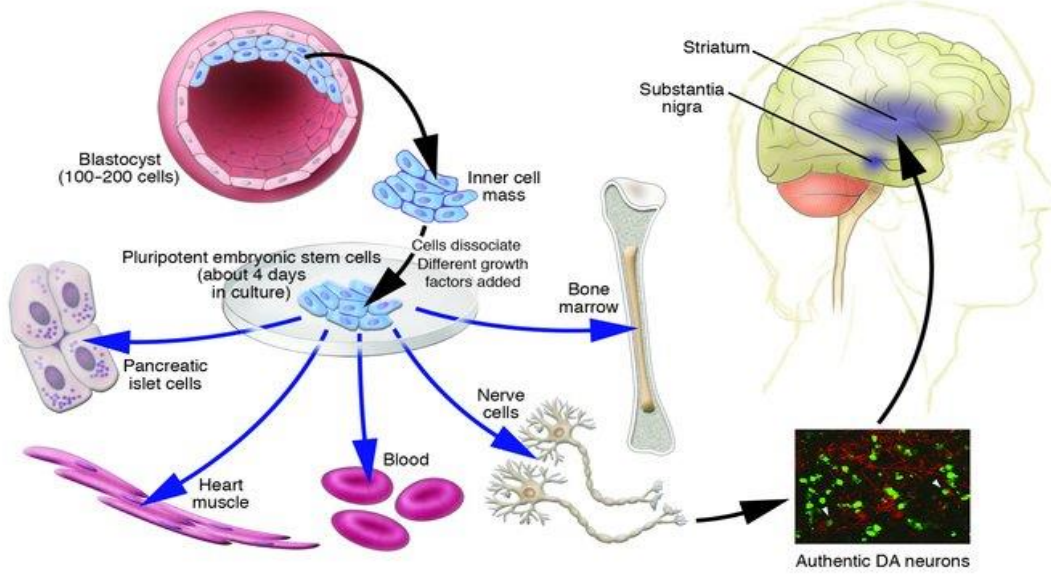
BIIB054 (cinpanemab) isimli ilaç insan kaynaklı antikolar olup kümelenmiş alfa-sinükleini hedeflemektedir. Faz 2: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Güvenlik çalışmaları yapılmaktadır. [NCT03318523](#) (8)



Şekil 6 – Derin Beyin Stimülasyonu

Alfa-sinüklein hedefli tedavi düşünceleri dışında 1998 yılında FDA tarafından onaylanmış Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) isimli bir tedavi kullanılmaktadır. İlaça dirençli istemsiz hareketler yani diskinezi için köklü bir tedavi yöntemidir. Dört kutuplu silindirik kurşun beyin belirli bölgesine yerleştirilmekte ve elektriksel alan oluşturulmaktadır. DBS hastanın göğüs bölgesine takılan bir açma kapama anahtarı ile kontrol edilmekte olup açıldığında hastadaki tremor ve diskineziyi kısmen düzelterek hastanın gündelik hayattaki işlerini daha kolay yapabilmesine sağlamaktadır. (9)

Parkinson Hastalığında dopaminerjik nöronların kaybı söz konusudur. Bu nöronları yerine koymaya yönelik bir tedavi mevcuttur ve geliştirilmektedir. Hücre transplantasyonu tedavisi.



Şekil 7 – Pluripotent Kök Hücre ile Dopaminerjik Nöron Transplantasyonu

Gelişimsel ve kök hücre biyolojisindeki gelişmeler insan pluripotent kök hücrelerinden türetilen dopamin nöronlarını içeren ve fetal hücre türevli tedavilere göre birçok avantajı olan hücre transplantasyonu tedavisine olanak sağlamaktadır. Yaklaşık otuz yıldır kök hücre transplantasyonu üzerine çalışmalar yapılmaktadır. (10)

7)Sonuç

Parkinson hastalığının patolojisinin karmaşıklığı ve henüz net aydınlatılamamış olması bu hastalığın tedavisinde güçlükler oluşturmaktadır. Dopaminerjik kaybı yerine koyma mekanizması ile güncel tedaviler olmasının yanında semptomatik tedavilerle hastaların hastalık süreci kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Alfa-sinüklein proteinin ve kodlayan genin hastalık için önemi vurgulanmış olup bu gen ve protein üzerine tedavi çalışmaları devam etmektedir. Alfa-sinükleinin hastalıkta rolü bu denemelerle tam aydınlatılabilirse ve tedavi oluşturulabilirse Ailesel ve İdiyopatik Parkinson Hastalığı için bir umut vaat edebilecektir.

KAYNAKÇA

- 1-Dr.Ananya Mandal, Parkinson Disease History [Internet]. 2019 [Date of Access: 13.11.2022 pm:03.53] Access Address: <https://www.news-medical.net/>
 - 2- Poewe W., Seppi K., Tanner M.C., Halliday M.G., Brundin P., Volkman J. Parkinson Disease, Nature Reviews Disease Primers, Volume 3, Article Number:17013 (2017).
 - 3- Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting alpha-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):855-66.
 - 4-W Wang, I Perovic, J Chittuluru, et al. A soluble α -synuclein construct forms a dynamic tetramer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 (2011), pp. 17797-17802
 - 5-T Bartels, JG Choi, DJ Selkoe. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*, 477 (2011), pp. 107-110
 - 6-B Fauvet , MK Mbefo , MB Fares , et al. α -Synuclein in Central Nervous System and from Erythrocytes, Mammalian Cells, and *Escherichia coli* Exists Predominantly as Disordered Monomer. *J Biol Chem* , 287 (2012) , s. 15345 – 15364
 - 7- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-60.
 - 8- Polissidis A, Petropoulou-Vathi L, Nakos-Bimpos M, Rideout HJ. The Future of Targeted Gene-Based Treatment Strategies and Biomarkers in Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2020;10(6).
 - 9- Masuda, H., et al. (2022). "Surgical Strategy for Directional Deep Brain Stimulation." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 62(1): 1-12.
 - 10- Parmar, M. (2018). "Towards stem cell based therapies for Parkinson's disease." *Development* 145(1).
- Şekil 1- <https://doctorlib.info/anatomy/textbook-clinical-neuroanatomy/13.html>
- Şekil 2- <https://tr.depositphotos.com/444821764/stock-photo-substantia-nigra-norm-parkinson-disease.html>
- Şekil 3- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8480197/figure/F2/>
- Şekil 4- <https://www.parkinsonsresource.org/news/articles/what-is-a-dat-scan/>
- Şekil 5- <https://www.thieme-connect.de/bilder/sin/200101/sin00113.02>
- Şekil 6- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1208070>
- Şekil 7- <https://www.jci.org/articles/view/24012/figure/1>