



Parkinson Hastalığı ve Narkolepsi Benzeri Uyku Atakları

Parkinson's Disease and Narcolepsy-Like Sleep Episodes

Zahide Yılmaz, Pınar Bekdik Şirinocak, Rabia Terzi*, Oğuz Osman Erdinç**

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

*Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Kocaeli, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Elli bir yaşında erkek hasta, bir buçuk yıldır olan ani uyku atakları şikayeti ile başvurdu. Dört yıldır Parkinson hastalığı tanısı mevcuttu ve ropinirol 4 mg XL tablet ve rasajilin 1 mg tablet tedavisi uygulanıyordu. Hasta, şikayetlerinin bir buçuk yıl önce tedaviye pramipeksol 0,750 mg/gün tablet eklenmesinden sonra ortaya çıktığını ifade etti. Gündüz aşırı uykululuğunun uyarı vermeden, ataklar şeklinde, aniden ortaya çıktığını ve sonrasında kendini belirgin olarak dinlenmiş hissettiğini belirtti. Yapılan polisomnografi ve çoklu uyku latansı testine göre ileri derecede obstrüktif uyku apne sendromu; medikal hastalığın yanı sıra ilaç yan etkisine bağlı olarak da hipersomni teşhisi kondu.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, uyku atakları, dopamin agonistleri, obstrüktif uyku apne sendromu

Summary

A fifty one-year-old male patient presented with the complaint of sudden daytime sleep episodes for the last one and a half years. The patient had been diagnosed with Parkinson's disease for four years and has been administered treatment of ropinirole 4 mg XL and rasagiline 1 mg tablet. The patient reported that his complaints occurred with the addition of pramipexola 0.750 mg/day tablet. Excessive daytime sleepiness occurred as sudden sleep episodes without giving any prior signs and subsided spontaneously after which the patient felt rested. The patient was diagnosed with severe obstructive sleep apnea syndrome and hypersomnia depending on medical disease and drug side effects with polysomnography and multiple sleep latency test.

Keywords: Parkinson's disease, sleep episodes, dopamine agonists, obstructive sleep apnea syndrome

Giriş

Parkinson hastalığında (PH) uyku ile ilişkili bozukluklar, uyku bozuklukları ve uyanıklık bozuklukları olarak ikiye ayrılır. Uyku bozuklukları insomni, huzursuz bacaklar sendromu, hızlı göz hareketi (REM) uykusu davranış bozukluğu (RDB), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH) ve parasomnileri içerir. Uyanıklık bozuklukları gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ve uyku ataklarını içerir (1,2). Son yıllarda GAU'nun yanı sıra, karşı konulamaz uyku atakları ile karakterize hipersomninin üzerinde durulmaktadır. GAU'yu ayrıca hastalığın şiddeti, motor semptomlar, uykuda solunum bozuklukları da etkileyebilir (1,3). Frucht ve ark. (4) non-ergo dopamin agonistleri alan Parkinson hastalarında ani uyku ataklarını rapor etmişlerdir. Bu tip uykululukta, uyku ataklarının REM uykusu ile ilişkili olduğu ve hastaların narkolepsi-katapleksi sendromunda olduğu gibi, ani ortaya çıkan, karşı konulamaz ve dinlendirici özellik gösteren, kısa süreli uyku atakları yaşadıkları gösterilmiştir.

Olgu Sunumu

Hastamız 51 yaşında, erkek hasta; bir buçuk yıldır olan gündüz ani uyku atakları şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde yaklaşık dört yıldır PH tanısı mevcuttu. Hasta, 4 yıldır rasajilin 1 mg/gün tablet, ropinirol XL 4 mg/gün tablet kullanıyordu. Bir buçuk yıl önce tedaviye pramipeksol 0,750 mg/gün tablet eklendikten sonra şikayetlerinin belirgin olarak ortaya çıktığını ifade etti. Gece uykusu sorgulandığında uykuya başlamada ve devam ettirmede güçlük olmadığı; horlaması, tanıklı apnesi olduğu öğrenildi. GAU'nun uyarı vermeden, ataklar şeklinde ortaya çıktığını ve sonrasında kendini belirgin dinlenmiş hissettiğini belirtti. Hasta yemek yerken aniden uykusunun geldiğini, elinden çatalını düşürdüğünü ve sonrasında kendini iyi hissettiği örneğini verdi. Katapleksi, uyku paralizi, kabus, RDB, halüsinasyonlarının olmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bradimimi ve sağ üst ekstremitede asosiyet hareketinde azalma vardı. Donma fenomeni, diskinezi yoktu. Epworth uykululuk skalası: 18,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zahide Yılmaz, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 505 597 54 20 E-posta: yilmazzahide@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.01.2016

Bu çalışma 2015 Ulusal Uyku Tıbbi Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

minimental test: 30, Hoehn and Yahr (HY) evrelemesi; evre: 1, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme ölçeği (BPHDÖ): 17 saptandı. Hastaya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), standart polisomnografi (PSG) ve çoklu uyku latans testi (ÇULT) planlandı. PSG’de uyku evreleri NREM1: %7,4, NREM2: %12,1, NREM3: %69,1, REM: %5,1 oranında; toplam uyku süresi: 458,0 dakika, uyku latansı: 0,8 dakika, REM latansı: 331,8 dakika, Apne-Hipopne indeksi: 33,9/saat, spontan uyanıklık reaksiyonu indeksi: 0,0, solunumsal ilişkili uyanıklık reaksiyonu indeksi: 2,4, UPBH indeksi: 0,4, bacak hareketleri ile ilişkili uyanıklık reaksiyonu indeksi: 0,1 saptandı. ÇULT’da ortalama uyku latansı 2,18 dakika, REM başlangıçlı uyku ‘sleep onset’ (SOREM) periyot sayısı: 1 olarak tespit edildi. ÇULT’da objektif GAU saptandı. Hastaya ileri derecede OUAS ve medikal hastalığa ve ilaç kullanımına bağlı hipersomni tanısı kondu. Hastamızda beyin omurilik sıvısında hipokretin-1 seviyesi çalışılmadı. Kraniyal MRG’de belirgin bir özellik yoktu. Hastanın pramipeksol tedavisi kesildi. Hastaya Bilevel pozitif hava yolu basınç (BPAP) titrasyonu yapıldı. Solunum olayları belirgin olarak düzeltildi. İki hafta sonra yapılan klinik muayenede ani uyku ataklarının düzeldiği görüldü.

Tartışma

PH’de GAU, hastalığa ait nörodejenerasyon, tedavi veya eşlik eden hastalıklara ait ortaya çıkabilir. Yapılan bir çalışmada PH’de GAU %50’nin üzerinde saptanmıştır. Bu durum hastalığın süresi ve nörodejenerasyonun ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (2,3). Tutulumun hastalığın geç döneminde beyin sapında ve mezensefalonda hem nigrostriatal dopaminerjik sistem hem de ekstrasriatal dopaminerjik ve nondopaminerjik nöronlarda olduğu ifade edilmiştir (5). Hastamızda GAU şikayeti vardı ve dört yıllık PH süresine sahipti. HY evre 1, BPHDÖ 17 idi. Hastamızın PH tablosu hafif ve donma fenomeni yoktu. Hastalık süresinin kısa ve motor komplikasyonlarının olmaması nedeni ile GAU, PH’ye ait primer nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmedi. Prospektif bir çalışmada ani uyku atakları PH’de %30,5 oranında saptanmıştır (1). Başka bir çalışmada 2952 hasta ile yapılan bir telefon görüşmesinde 177 hastada (%6) uyku atakları tespit edilmiştir (1,6). Uyku atakları, başlangıçta pramipeksol veya ropinirol alan hastalarda tanımlanmış, ancak artık herhangi bir dopaminerjik ajanla da görülebildiği saptanmıştır. Bu etkilerin nispeten yüksek doz alan hastalarda ortaya çıktığı ifade edilmiştir (1). Braak ve ark. (7) uyku ataklarının erken dönemde kolinerjik pedinkülopontin, serotonerjik tegmental bölge, magnosellüler ve noradrenerjik lokus seruleus çekirdeklerinin tutulumuna bağlı olduğunu hipotez etmişlerdir. Hastamızda GAU’nun, ani uyku atakları şeklinde olması, sonrasında kendini dinlenmiş hissetmesi, ÇULT’da 1 adet SOREM periyodu olması ve bu şikayetin pramipeksol tedavisi başladıktan sonra ortaya çıkması nedeni ile ön planda dopaminerjik tedaviye bağlı narkolepsi benzeri uyku atakları olduğunu düşündük. Baumann ve ark.’nın (8) 2005’de yayınladığı bir makalede PH’de bölünmüş uyku, GAU, SOREM ve halüsinasyonlar olduğu ifade edilmiş ve PH’deki gündüz uyku ataklarının narkolepsideki uyku ataklarına benzemediği belirtilmiştir. Narkolepsi hipokretin nöronlarında %90-95 kayıpla ortaya çıkan, GAU,

katapleksi, hipnagogik halüsinasyon, SOREM ile karakterize bir hastalıktır. Narkoleptikler hipnagogik halüsinasyonlara sahip olabilirken Parkinson hastalarında delüzyon ve illüzyonlar daha sıklıktadır. Ayrıca PH’de katapleksi hiç rapor edilmemiştir. Böylece PH ve narkolepside benzer özellikler var iken PH’deki uykululuk ve diğer semptomlar narkolepsiden farklı olarak değerlendirilmiştir. Hastamızda uyku atakları uykusuzluk olmadan oluşan ani, dayanılmaz uyku atakları şeklindeydi. Öncesinde ve sonrasında uykululuk hali yoktu. Bu nedenle hastamızdaki GAU’yu, narkolepsi benzeri uyku atakları şeklinde düşünmekteyiz. Hastamızda katapleksi, uyku paralizi ve halüsinasyon yoktu. da Silva-Júnior ve ark.’nın (9) 2014’de yaptığı bir çalışmada PH’deki uykuda solunum bozukluklarının prevalansı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olarak tespit edilmemiştir. Hastamızda PSG çalışmasında ileri derecede OUAS tespit ettik. BPAP titrasyonu yaptık ve solunum olaylarını başarılı bir şekilde düzelttik. Hastamızın pramipeksol tedavisinin kesilmesi ve BPAP cihazını kullanmaya başlaması aynı dönemde oldu. İki hafta sonra yaptığımız kontrol değerlendirmede hastanın ani uyku ataklarının belirgin olarak düzeldiğini gördük. OUAS’lı hastalarda tekrarlayan apnelere, hipopnelere ve oksijen desatürasyonu sık tekrarlayan uyku bölünmeleri ve dinlenilmemiş uykuya yol açmaktadır. Bu durum da GAU eğilimine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda narkolepsi ile OUAS’daki GAU’nun önemli bir ayırımı olarak narkoleptiklerde gündüz görülen uyku atağı sonrası bireyin zindeleştiği, fonksiyonlarının normalleştiği bildirilmiştir. Oysa OUAS’da GAU eğiliminin gün boyu sürdüğü vurgulanmıştır (10). Hastamızda GAU’nun, ani uyku atakları şeklinde olması, sonrasında kendini dinlenmiş hissetmesi ve bu şikayetin pramipeksol tedavisi başladıktan sonra ortaya çıkması nedeni ile ön planda dopaminerjik tedaviye bağlı narkolepsi benzeri uyku atakları olduğunu düşündük. Ayrıca bu tabloya birlikte bulunduğu OUAS’a bağlı GAU’nun da katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

GAU olan bir Parkinson hastasında GAU, öncelikle hastalığın nörodejenerasyonu ile ilişkilendirilmemeli, antiparkinsoniyen ilaç dozları ve eşlik edebilen ve GAU ile sonuçlanabilen diğer uyku bozuklukları da göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın tedavi stratejisi dopaminerjik ilaç dozları, PSG ve ÇULT tetkik sonuçları göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Oğuz Osman Erdinç, Dizayn: Zahide Yılmaz, Veri Toplama veya İşleme: Rabia Terzi, Analiz veya Yorumlama: Pınar Bekdik Şirinocak, Literatür Arama: Zahide Yılmaz, Yazan: Zahide Yılmaz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Salawu F, Olokoba A. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep episodes associated with Parkinson's disease. *Oman Med J* 2015;30:3-10.
2. Haq IZ, Naidu Y, Reddy P, Chaudhuri KR. Narcolepsy in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2010;10:879-84.
3. Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur Neurol* 2010;63:129-35.
4. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-10.
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-34.
6. Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:656-67.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
8. Baumann C1, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, Werth E, Bassetti CL. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness--a narcolepsy-like disorder? *J Neurol* 2005;252:139-45.
9. da Silva-Júnior FP Jr, do Prado GF, Barbosa ER, Tufik S, Togeiro SM. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 2014;18:173-8.
10. George CF, Nickerson PW, Hanly PJ, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnoea patients have more automobile accidents. *Lancet* 1987;2:447.