

# Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Veri Bankası: Levodopa Kullanan 555 Parkinson Hastasında Motor Komplikasyonların Değerlendirilmesi / Cerrahpasa Faculty of Medicine Data Bank: The Evaluation of Motor Complications in 555 Parkinson's Patients on Levodopa Therapy

Gülçin Benbir, Sibel Özekmekçi, Hülya Apaydın, Şakir Delil, Ethem Erginöz  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ABSTRACT

### **Cerrahpaşa Faculty of Medicine Data Bank: The Demographic and Clinical Characteristics of 647 Parkinson Patients**

**Scientific Background:** Although levodopa (LD) is still the gold-standard therapy in the treatment of Parkinson's disease (PD), its chronic use leads to motor complications such as wearing-off phenomenon (WO), and dyskinesia (DK) in almost all patients.

**Objectives:** We aimed to assess the presence of motor complications in PD patients on LD therapy admitted to our out-patient clinic for over than 10 years, and the probable factors that could have influence their occurrence.

**Material and Methods:** In this retrospective study, among 647 PD patients admitted to our Movement Disorders Unit between January 1990 to July 2001, 555 patients who were on LD were grouped into two category according to the development of motor complications either WO or DK. The parameters assessed were as follows: the age at onset of the first symptom; duration of disease; the interval between the first symptom and the appearance of WO or DK; elapsed time between the first symptom and the initiation of LD; the initial dose of LD, duration of LD use; interval between initiation of LD therapy and the development of WO/DK; interval between first symptom and the initiation of a dopamine

agonist (DA); the Hoehn & Yahr (H&Y) stages, and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores at the last available visit.

**Results:** Of 555 patients included in to the study, WO was present in 257 patients (46.3%), and DK in 167 (30.1%). While 52% of patients with WO had also DK, only 10% of patients without WO had DK ( $p<0.001$ ). The mean ages at onset of symptom between WO(+) and DK(+) groups were significantly earlier in compared to WO(-) and DK(-) groups (64 vs. 67 years, and 65 vs. 67 years, respectively;  $p<0.001$ ). The duration of PD was longer in WO(+) and DK(+) groups (9 vs. 4 years, and 10 vs. 5 years, respectively;  $p<0.0001$ ). The elapsed time between the first symptom and the occurrence of WO or DK; and elapsed time between first symptom and the initiation of LD did not differ between groups. The initial dose of LD was significantly higher in WO(+) and DK(+) groups (300 vs. 232 mg/d, and 292 vs. 251 mg/d, respectively;  $p=0.001$ ). The elapsed time until the initiation of a DA was longer in WO(+) and DK(+) groups in compared to the groups without complications ( $p=0.001$ ). The difference between the development of motor complications and H&Y stages were significant in both groups ( $p<0.001$  in WO group, and  $p=0.002$  in DK group). The UPDRS scores at the last available visit was higher in WO(+) and DK(+) groups than those of other groups (36 vs. 27,  $p<0.001$ ; and 34 vs. 30,  $p=0.02$ ; respectively).

**Key words:** Parkinson's disease, levodopa, motor complications, wearing-off phenomenon, dyskinesia

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, levodopa, motor komplikasyon, doz sonu fenomeni, diskinezi

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34098, Fatih, İstanbul, Türkiye  
Tel & Faks: +90 212 588 37 70  
sibeloz@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 06.07.2005  
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 07.07.2005

\*22. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

**Conclusions:** In this hospital-based study, we observed that the earlier onset of the first symptom, longer disease duration, advanced stage of disease, higher initial dose of LD, longer usage of LD, and late initiation of DA were found to be determining factors for the development of motor complications in PD. The elapsed time from the first symptom to the initiation of levodopa was not different in patients with or without motor complications.

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde kullanılan levodopa (LD), günümüzde altın standart özelliğini halen korumakla birlikte, kronik kullanımında hemen her hastada doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gibi motor komplikasyonların geliştiği bilinir.

**Amaç:** On yılı aşan bir süre içinde polikliniğimize başvurmuş olan ve levodopa kullanan 555 Parkinson hastasında, motor komplikasyonların gelişme oranları ve bunların gelişmesi üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya, Hareket Bozuklukları Birimimize Ocak 1990 ile Temmuz 2001 yılları arasında başvuran ve PH tanısı almış olan 647 hasta arasından levodopa kullanan 555 hasta dahil edildi. Motor sorunların gelişme durumuna göre, DSF ve DK (+) ve (-) olmak üzere alt gruplara ayrılan hastalarda aşağıdaki parametreler kıyaslandı: hastalığın ilk semptomunun başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk semptom ile DSF veya DK gelişimi arasındaki süre, ilk semptomdan LD başlanmasına kadar geçen süre, LD başlama dozu, LD kullanma süresi, LD başlanmasından DSF veya DK gelişimi arasında geçen süre, ilk semptomdan bir dopamin agonisti (DA) verilmesine kadar geçen süre, hastaların son muayenelerinde elde edilen Hoehn&Yahr (H&Y) evreleri ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) toplam puanları.

**Sonuçlar:** Çalışmadaki 555 hastanın 257'sinde (%46) DSF, 167'sinde (%30) DK saptandı. DSF(+) hastalarda beraberinde DK'nin de bulunması DSF(-) olanlara göre daha fazlaydı ( $p<0.001$ ). İlk semptom başlama yaşı ortalamaları DSF(+) ve DK(+) gruplarında (-) gruplara göre anlamlı olarak erken bulundu (sırasıyla 64 ve 67 yıl; 65 ve 67 yıl,  $p<0.001$ ). Hastalık süresi ortalamaları DSF(+) ve DK(+) gruplarda diğerlerine göre anlamlı olarak uzun bulundu (sırasıyla 9 ve 4 yıl; 10 ve 5 yıl,  $p<0.0001$ ). İlk semptom ile DSF ve DK gelişmesi arasında geçen süreler ile ilk semptomdan sonra LD'ya başlanması arasında geçen süreler, tüm gruplarda farksızdı. LD başlangıç dozu DSF(+) ve DK(+) gruplarda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 300 ve 232 mg/gün; 292 ve 251 mg/gün,  $p=0.001$ ). DSF(+) ve DK(+) gruplarda bir DA'ne başlanmasının (-) gruplara kıyasla daha geç olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Her iki grupta da motor komplikasyon gelişimi ile H&Y evreleri arasındaki farklılık anlamlıydı (DSF grubu  $p<0.001$ , DK grubu  $p=0.002$ ). Son muayenelerindeki toplam BPHDÖ puanları, DSF(+) ve DK(+) olgularda diğerlerine göre daha yüksek bulundu (sırasıyla 36 ve 27 ( $p<0.001$ ); 34 ve 30 ( $p=0.02$ )).

**İzlenimler:** Hastane-temelli serimizde, PH'da motor komplikasyonların gelişmesinde; hastalığın ilk semptomunun erken yaşta başlaması, hastalık süresinin uzun ve evresinin ileri olması, LD kullanma süresinin uzun ve başlangıç dozunun yüksek olması, ve tedaviye dopamin agonistlerinin geç eklenmesi belirleyici unsurlar olarak dikkatimizi çekti. İlk PH semptomundan sonra LD'ya başlanması arasında geçen süreler, motor komplikasyon olan ve olmayan hastalarda farksızdı.

evredeki hastalarda LD'nın kronik kullanımında hemen her hastada tedaviye dirençli motor komplikasyonların geliştiği ve bu sorunların hastaları daha da özürülü konuma getirdiği bilinir. Motor sorunlardan doz-sonu-fenomeninde (DSF) LD dozlarının etki süresi kısalmış olup, hastalar gün içinde semptomların düzeldiği "açık" dönemlerle, tüm PH belirtilerinin ortaya çıktığı "kapalı" dönemlerin birbirini izlediği dalgalanmaları yaşarlar.<sup>(1-4)</sup> Hastaların tercih ettikleri açık dönemlerde ise sıklıkla kore ve atetoz tarzında istemsiz hareketlerden oluşan diskineziler (DK) belirir. Bunların yanı sıra, daha ileri evredeki hastalarda her LD dozunun yarar sağlamadığı öngörülmeleyen dalgalanmalar gelişir.<sup>(5-12)</sup>

PH'da motor komplikasyonların gelişmesinin altında yatan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamış olup, bazı risk faktörlerinin rolü olabileceğine dair gözlemler mevcuttur. Motor sorunların hastalık semptomlarının genç yaşlarda başladığı hastalarda daha erken geliştiği ve daha şiddetli seyrettiğine dair çok sayıda gözlem vardır.<sup>(13-18)</sup> Levodopanin yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılması, ve ayrıca hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmektedir.<sup>(1,19-22)</sup>

Bu yazıda, 10 yılı aşan bir süre içinde polikliniğimize başvurmuş olan, Parkinson hastalığı tanısı almış ve levodopa kullanan 555 hastada, motor komplikasyonların gelişme oranları ve bunların gelişmesi üzerinde etkili olabilecek değişkenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu hastane-temelli retrospektif incelemeye, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Birimine Ocak 1990 ile Temmuz 2001 yılları arasında başvurmuş olan ve bilgisayarda kayıtlı veri bankasında yer alan 647 Parkinson hastası arasından seçilen levodopa kullanan 555 hasta dahil edildi. İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı İngiltere Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası kriterlerine<sup>(23)</sup> göre konuldu. Akut başlangıç, parkinsoniyen yan etkili ilaç kullanımı, toksine maruz kalma öyküsü, levodopa yanıtının

## GİRİŞ

Parkinson hastalığının (PH) semptomatik tedavisinde kullanılan levodopa (LD), günümüzde altın standart özelliğini halen korumaktadır. Bununla birlikte, ileri

olmaması, ensefalit öyküsü, erken dönemde denge bozukluğu ve düşmelerin olması PH dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Hasta seçim kriterleri arasında, hastaların LD'yu en az 6 ay süre ile kullanmış olmaları öngörüldü. Hastaların 425'i LD'ya ek olarak bir dopamin agonisti (DA) kullanmakta olup, daha az sayıdaki olgu selejilin ve/veya entakapon kullanmaktaydı. Hastalar agonist olarak söz konusu yıllarda yurdumuzda mevcut olan piribedil, pergolid, lisurid veya bromokriptini optimal dozlarda alıyorlardı.

Mevcut veri bankasında, tüm hastaların detaylı hastalık öyküleri ve nörolojik muayene bilgilerinin yanı sıra, hastaların kontrol muayenelerinde fonksiyonel özür lülüğün değerlendirilmesinde kullanılan Hoehn&Yahr (H&Y) evrelendirme ölçeği,<sup>(24)</sup> Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)(25) puanları ve motor komplikasyonların geliştiği olgularda bunların ortaya çıktığı tarihler yer almaktadır. Hasta ve yakınlarından alınan güvenilir bilgilere veya poliklinikte kendi gözlemlerimize dayanarak, LD'nin her dozunun yarar sağladığı, ancak semptomatik etkisinin 4 saatten daha kısa sürdüğü durumlar doz-sonu-fenomeni olarak kabul edilmiş olup, böyle hastalar açık ve kapalı dönemler sergilemekteydi. Kimi hastada ise semptomların oldukça düzeldiği açık dönemlerde kore-atetoz şeklinde istemsiz hareketlerden oluşan "tepe-dozu diskinezileri" bulunmaktaydı.

Levodopa kullanan toplam 555 hasta motor komplikasyonların ortaya çıkmasında etkili olabilecek etkenlerin araştırılması amacıyla, DSF veya DK olup olmadığına göre ikişer alt gruplara bölünerek DSF ve DK(+) ile DSF ve DK(-) olarak isimlendirildi. Söz konusu alt gruplar aşağıdaki parametreler bakımından istatistik olarak kıyaslandı: hastalığın ilk semptomunun başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk semptom ile DSF veya DK gelişimi arasındaki süre, ilk semptomdan LD başlanmasına kadar geçen süre, LD başlama dozu, LD kullanma süresi, LD verilmesinden DSF veya DK gelişimi arasında geçen süre, ilk semptomdan bir dopamin agonisti verilmesine kadar geçen süre, hastaların son muayenelerinde elde edilen H&Y evreleri ve BPHDÖ toplam puanı. DSF olan

hastalarda açık dönemlerindeki BPHDÖ puanları değerlendirmeye alındı.

## İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

Hastaların dosya bilgilerinden elde edilen tüm bilgiler bir veri tabanında toplandıktan sonra Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları değerlendirildi. İdiyopatik Parkinson hastalığında LD kullanan hastalarda görülen motor komplikasyonlar ve bunların ortaya çıkmasında etkili olabilecek değişkenler ki-kare, Mann-Whitney U, Kendall's W ve lojistik regresyon testleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p değerinin 0.05 veya altında olması şeklinde kabul edildi.

## SONUÇLAR

Yaklaşık 10 yılı aşan bir süre içinde Hareket Bozuklukları polikliniğimize başvuran toplam 647 hasta (363 erkek, 284 kadın) değerlendirilmeye alındı. Hastaların başvurma yaşları ort. 64.4±10.7 yıl, hastalık başlangıç yaşları ort. 58.9±11.3 yıl (23-89 yaşları arasında) olarak bulundu. Hastaların ort. hastalık sürelerinin ise 6.5±5.0 yıl olduğu saptandı.

**Tablo 1.** Doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında örtüşme oranları.

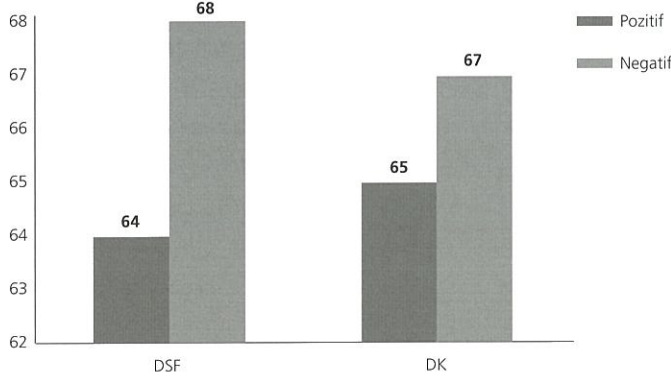
	DK (+)	DK (-)	Toplam
DSF (+)	135 (%52.5)*	122	257
DSF (-)	32 (%10.7)*	266	298
Toplam	167	388	555

\*p<0.001.

Parkinson hastalığı serimizde, LD tedavisinin uygulandığı 555 olgunun (tüm hastaların %85.8'i) 312'si erkek (%56.2), 243'ü kadın (%43.8) hastaydı. Levodopa kullanan hastaların yaş ortalaması 66.2±10.5 yıl (29-89 yaşları arasında) olarak saptandı. DSF(+) grupta 257 (%46.3), DSF(-) grupta ise 298 (%53.7) hasta bulunmaktaydı. DK(+) grupta 167 (%30.1), DK(-) grupta ise 388 (%69.9) hasta saptandı.

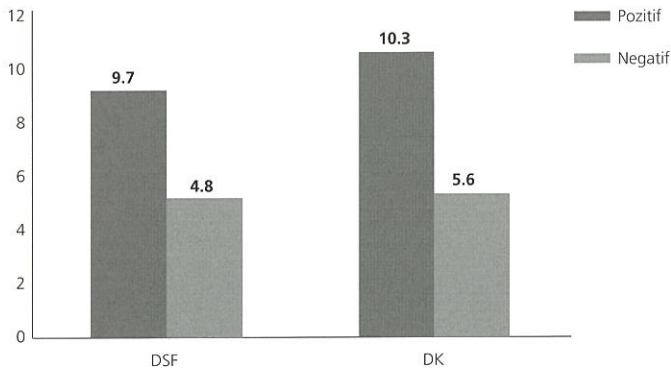
DSF gelişen hastaların %52.5'inde (n=135) aynı

zamanda DK de geliştiği, DSF tanımlanmayan 298 hastanın ise sadece %10.7'sinde (n=32) DK bulunduğu izlendi (p<0.001) (Tablo 1).



**Şekil 1.** Doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında hastalık başlangıç yaşlarının (yıl) karşılaştırılması.

Şekil 1'de DSF ve DK gelişme durumuna göre ikiye ayrılan hasta grupları, hastalık başlangıç yaşları açısından karşılaştırılmış olup, DSF(+) grupta hastalık başlama yaş ort. 64.4±9.8, DSF(-) grupta ise 67.6±10.8 yıl olarak bulundu (p<0.001). DK(+) grupta hastalık başlama yaş ort. 65.2±9.9 yıl, DK(-) grupta ise 66.6±10.7 yıl olarak saptandı (p<0.001).

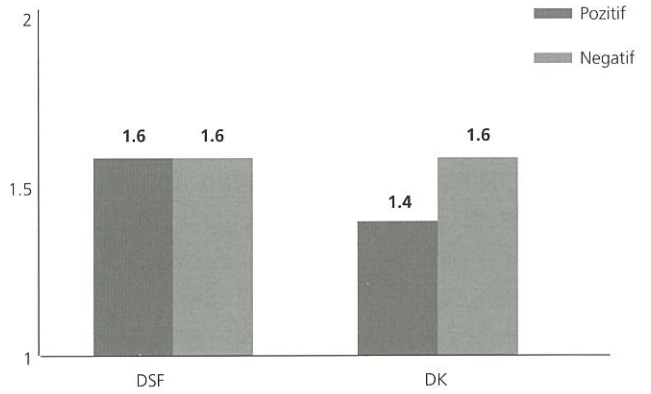


**Şekil 2.** Doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında hastalık sürelerinin (yıl) karşılaştırılması.

Şekil 2'de görüldüğü üzere, ort. hastalık süreleri DSF(+) grupta 9.7±4.9, DSF(-) grupta ise 4.8±3.1 yıl olarak bulundu (p<0.0001). Bu süreler DK(+) hastalarda 10.3±4.9, DK(-) olanlarda ise 5.6±3.9 yıl olarak gözlemlendi (p<0.0001).

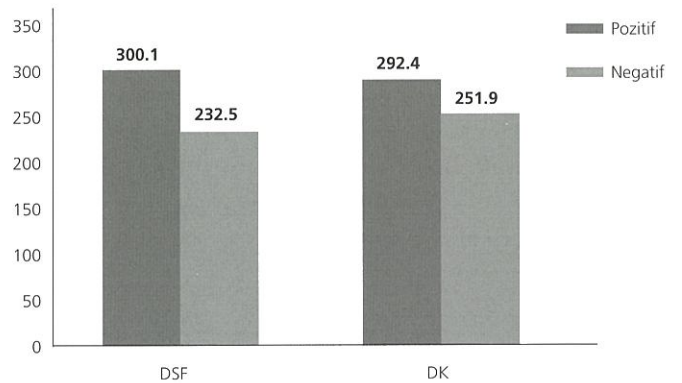
İlk PH semptomu ile DSF gelişmesi arasında geçen süre ort. 6.6±4.1 yıl (1-21 yıl) olarak saptandı. Bu süre, DK gelişen hastalarda ort. 7.1±4.1 yıl olarak saptandı. Motor komplikasyon gelişimi açısından, DK'lerin daha geç dönemde geliştiği izlenmekle birlikte, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.81).

Şekil 3, ilk semptomdan LD tedavisinin başlanmasına kadar geçen sürenin, DSF(+) grupta ort. 1.6±2.2, DSF(-) hastalarda ise 1.6±1.8 yıl olduğunu göstermektedir (p=859). Bu süre DK (+) ve (-) gruplarda sırasıyla ort. 1.4±1.8 ve 1.6±2.1 yıldır (p=319).



**Şekil 3.** İlk PH semptomu ile ilk levodopa dozunun verilmesi arasında geçen sürenin (yıl) doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında karşılaştırılması.

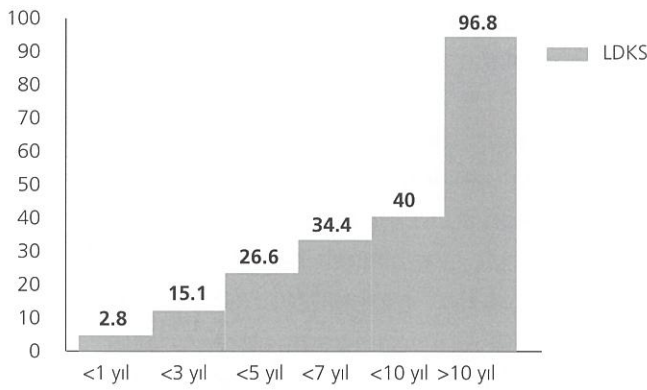
Levodopa başlandıktan ort. 5.0±3.8 yıl sonra (0.5-21 yıl arası) DSF'nin, ort. 5.7±4.0 yıl sonra ise (0.5-23 yıl arası) DK'nin ortaya çıktığı belirlendi (p=0.78).



**Şekil 4.** Doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında levodopa başlangıç dozlarının (mg/gün) karşılaştırılması.

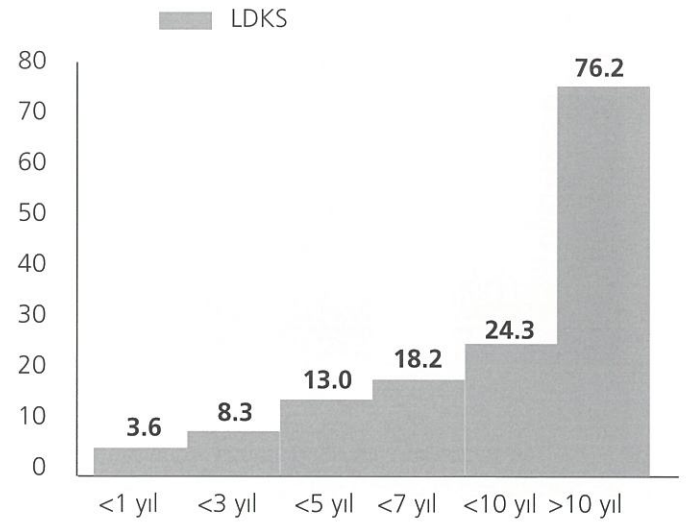
Şekil 4'te görüldüğü gibi, LD başlangıç dozu DSF(+) olanlarda ort. 300.1±140.8 mg/gün, DSF(-) grupta 232.5±109.2 mg/gün; ve DK(+) ve DK(-) gruplarda ise sırasıyla ort. 292.4±142.1 ve 251.9±121.5 mg/gün olarak saptandı (p=0.001).

Hastaların LD kullanma süreleri uzadıkça DSF ve DK görülme sıklığı anlamlı olarak arttığı görüldü (p<0.001). İlacı 10 yıldan uzun zamandan beri kullananların %96,8'inde DSF, %76.2'sinde ise DK gelişmişti (Şekil 5, 6 ve 7).



**Şekil 5.** Doz sonu fenomeni gözlenen hastaların levodopa kullanma süreleri (yıl) (LDKS).

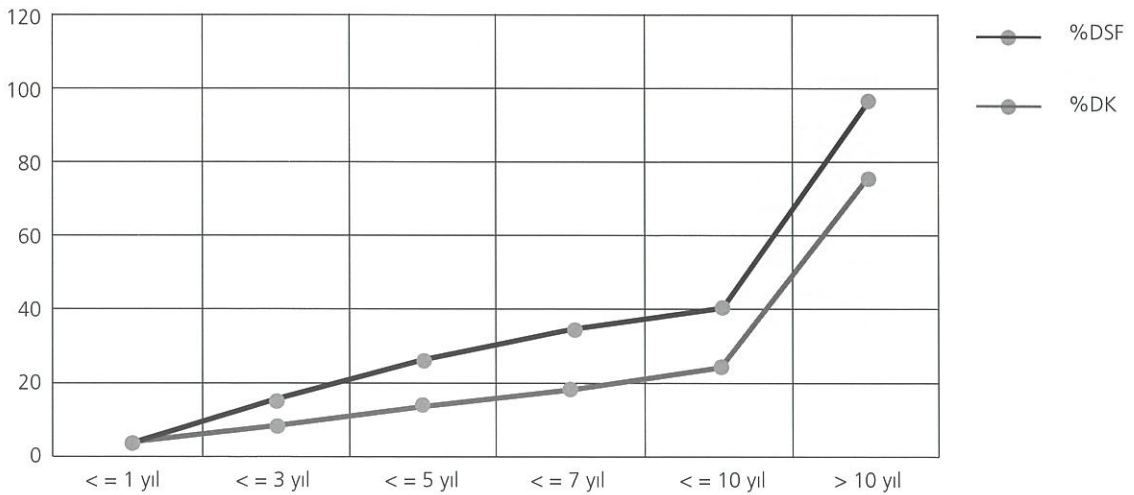
Şekil 8'de ilk semptom ile bir dopamin agonistine başlanması arasında geçen süre karşılaştırılmış olup, DSF(+) grupta ort. 5.2±4.7, DSF(-) grupta ise 2.8±2.6 yıl olduğu saptandı. Diskinezi gözlenen hastalarda ort. 5.7±4.9 yıl sonra, buna karşın, DK gözlenmeyen



**Şekil 6.** Diskinezi görülen hastalarda levodopa kullanma süreleri (yıl) (LDKS).

hastalarda başlangıç semptomundan ort. 4.9±2.9 yıl sonra ilk DA dozu verildiği gözlemlendi (Şekil 8). Her iki grupta da ilk semptomun başlaması ile DA tedavisine başlanması arasında geçen süre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (p<0.001), motor komplikasyonların görüldüğü gruplarda DA tedavisine daha geç başlandığı izlendi.

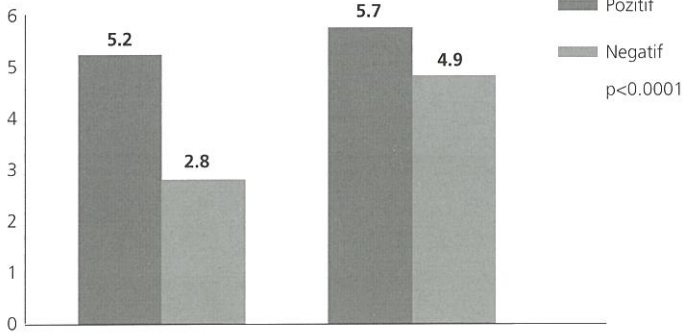
Hastaların son kontrollerinde yapılan muayenelerinde belirlenen Hoehn-Yahr evrelerine göre dağılımları incelendiğinde, evre 1'de 73 (%13.2), evre 2'de 391 (%70.5), evre 3'de 73 (%13.2), ve evre 4'te ise 18 hastanın (%3.2) bulunduğu saptandı. DSF bulunan



**Şekil 7.** Hastaların levodopa kullanma süreleri ile doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezinin (DK) ortaya çıkması arasındaki zamansal ilişki.

## TARTIŞMA

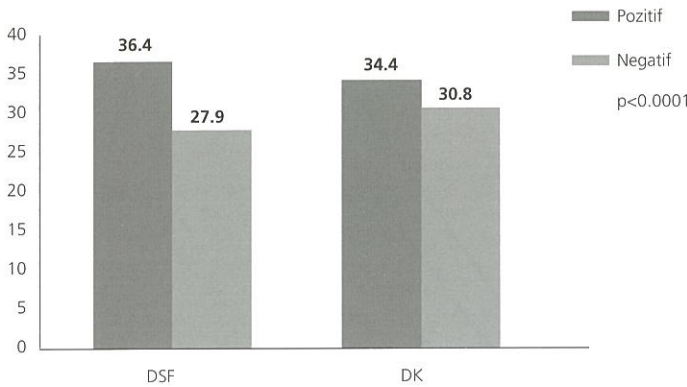
Retrospektif çalışmamızda, motor komplikasyonları olan ve olmayan hastalarda olası risk faktörleri kıyaslanmıştır. İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış 647 hastadan oluşan serimizde, 555 hastada levodopa tedavisinin uygulanmış olduğu, bunların %46'sında motor dalgalanmalar, %30'unda ise diskinezilerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Diskinezili hasta sayısının az olmasının nedeni, daha önce literatürde bahsedildiği üzere,<sup>(26)</sup> özellikle hafif derecedeki DK'lerin daha geç fark edilmesinden kaynaklanabilir. Levodopa tedavisi başladıktan 5 yıl sonra hastaların yaklaşık %50'sinde, 15 yıl sonra ise hastaların %70'inde motor dalgalanmalar belirmektedir.<sup>(26)</sup> Bu güne kadar konuya ilişkin olarak çok sayıda gözlem bulunmakta olup, birbirine oldukça yakın sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak, 5-10 yıl süreyle LD kullanan hastaların yaklaşık % 50-90'ında tedaviye başladıktan sonra söz konusu komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir.<sup>(1,21,22,27-30)</sup> Özellikle hastalık semptomları genç yaşta başlayanlarda bu sürelerin sonunda motor sorunların gelişme oranı % 100'e ulaşmaktadır.<sup>(13-15)</sup> Ahlskog ve Muentzer LD kullanan hastaların yaklaşık % 40'ında tedavinin 5. yılında DSF ve DK'lerin geliştiğini saptamışlardır.<sup>(31)</sup> Standart ve uzun etkili Sinemet'in kıyaslandığı prospektif bir çalışmada, 5 yıllık izlemde hastaların sadece % 22'sinde aynı komplikasyonların ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>(32,33)</sup> Otopsi-kanıtı 41 PH hastasının 9 yıllık izleminde ise % 62'sinde DK, % 36'sında DSF saptanmıştır.<sup>(34)</sup> Prospektif DATATOP çalışmasında, LD tedavisinin 20. ayında 352 de novo PH hastasının yarısında DSF, üçte birinde ise DK geliştiği kaydedilmiştir.<sup>(35)</sup> Böylece, Nutt ve ark. Parkinson hastaları daha dikkatlice gözlemlendiğinde, çoğunda motor komplikasyonların LD tedavisinin ilk yılında bile gelişebileceğini ifade etmişlerdir.<sup>(36)</sup> Bizim hasta serimizde LD kullanma süresi arttıkça istatistiksel olarak daha fazla motor komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Böylece levodopa başladıktan ortalama 5 yıl sonra DSF, 5.7 yıl sonra ise DK ortaya çıkmıştır. Hastaların çok az bir bölümünde, motor sorunların bir yıldan kısa sürede dahi gelişmiş olduğu dikkatimizi çekmiştir. Öte yandan, DSF bulunan



**Şekil 8.** İlk PH semptomu ile ilk dopamin agonisti dozunun verilmesi arasında geçen sürenin (yıl) doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında karşılaştırılması.

hastaların %76.3'ü (n=196), DK geliştiren hastaların %61.1'i (n=102) evre 1 ve 2'de yer alırken; DSF(+) grubun %23.7'si (n=61) ve DK(+) olanların %19.8'i (n=33) evre 3 ve 4'de yer almaktaydı. İstatistiksel olarak, her iki grupta da motor komplikasyon gelişimi ile H&Y evreleri arasındaki farklılık anlamlı bulundu (DSF(+) grupta  $p<0.001$ , DK(+) grupta  $p=0.002$ ).

Hastaların son muayenelerindeki BPHDÖ toplam puanları, DSF(+) hastalarda ort.  $36.4\pm 19.0$ , DSF(-) hastalarda  $27.9\pm 14.3$  olarak ( $p<0.001$ ); DK(+) ve DK(-) gruplarda sırasıyla ort.  $34.4\pm 18.5$  ve  $30.8\pm 16.5$  olarak saptandı ( $p=0.02$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Doz sonu fenomeni (DSF) ve diskinezi (DK) gözlenen ve gözlenmeyen hasta gruplarında Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) toplam puanlarının karşılaştırılması.

hastalarımızın yaklaşık yarısında aynı zamanda DK'nin de mevcut olduğu saptanmıştır.

Hasta serimiz PH semptomunun başlangıç yaşları açısından incelendiğinde, DSF veya DK gelişen hasta gruplarında, PH'nın komplikasyon gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha erken yaşta başladığı gözlenmiştir. Komplikasyonların ortaya çıkmasında, hastalık başlangıç yaşının erken olmasının bir risk faktörü olduğu evvelce bildirilmiş olup,<sup>(13-18)</sup> bizim verilerimizle uyumludur.

PH'nın ilk semptomunun başlaması ile LD tedavisine başlanması arasında geçen süreler, motor komplikasyon olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Buna karşılık, çalışmamızda motor komplikasyonların her iki türünün de ortaya çıktığı hastalarda, LD başlangıç dozunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. LD başlangıç dozunun risk oluşturmasına ilişkin benzer gözlemlerin yanı sıra,<sup>(37)</sup> ilacın günlük dozlarının yüksek olmasının da DK gelişmesinde risk oluşturduğu, ELLDOPA çalışmasının da dahil olduğu diğer yayınlarda bildirilmiştir.<sup>(19,20,22)</sup>

Hastalık süresi uzadıkça, motor sorunların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ortaya çıktığı izlenmiştir. Öte yandan, Hoehn-Yahr evreleme ölçeği ve BPHDÖ değerlerine dayanarak, hastalığın şiddeti ile motor komplikasyonların varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Verilerimiz literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.<sup>(4,5,38)</sup>

Tipik olarak, levodopa başlanmayan ve tek başına DA verilen hastalarda DSF ve/veya DK gibi komplikasyonlar görülmemekte veya çok düşük oranlarda belirmektedir.<sup>(28,39,40)</sup> Dopamin agonistleri ile motor sorunların ender olarak ortaya çıkmasının, agonistlerin uzun etkilerine bağlı olarak dopaminin nigral hücrelerden fizyolojik tonik salınımını taklit etmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>(41)</sup> Yine son yıllarda yapılan prospektif çalışmalar, DA'lerinin tek başına ya da LD ile birlikte

verilmelerinin motor komplikasyon gelişmesini belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir.<sup>(42-44)</sup> Ayrıca, motor dalgalanma gelişen hastalarda tedaviye DA eklenmesi, komplikasyonların hafiflemesini sağlayabilmektedir.<sup>(45,46)</sup> Bizim serimizdeki hastalarda, ilk PH semptomundan bir DA'ne başlama zamanı arasında geçen sürenin komplikasyonlu olgularda anlamlı olarak uzun olduğu görülmüştür. Diğer bir deyişle, DA'lerine erken başlanması motor sorunların gelişmesini geciktirebilmektedir. Esasında LD'nın semptomatik etkisinin DA'lerinden kuvvetli olduğu ve her Parkinson hastasının semptomları ağırlaştıkça ergeç levodopa tedavisine gereksinim göstereceği açıktır. Buna karşın, özellikle erken yaşlardaki hastalarda henüz semptomlar hafif düzeydeyken DA'leri ile tedaviye başlamak ve LD'yı geciktirmek, semptomatik etki sağlayacağı gibi motor komplikasyonların gelişmesini geciktirebilmesi bakımından da mantıklı görünmektedir.<sup>(5)</sup>

PH'da motor komplikasyonların gelişmesinde, plazma yarı ömrü kısa olan levodopanin veya diğer dopaminerjik ajanların kronik kullanımı kadar, nörodejeneratif sürecin ilerlemesinin de rolü olduğu özellikle deneysel çalışmalarda kanıtlanmıştır.<sup>(4)</sup> Bizim komplikasyon gelişmiş olgularımızda da hastalık semptomları diğer gruba göre anlamlı olarak daha ağır bulunmuştur. Levodopanin toksik olabileceği tezi özellikle son zamanlarda oldukça eleştirilmektedir.<sup>(4)</sup> Yakın geçmişte yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, radyofarmakolojik olarak levodopanin nörodejeneratif süreci hızlandırdığı gösterilmişse de, bu durum klinik olarak kanıtlanamamıştır.<sup>(42-44)</sup> Bunun tersine, levodopanin PH hastalarında yaşam beklentisini uzattığı gösterilmiştir.<sup>(5)</sup>

Sonuç olarak, 10 yılı aşkın bir süre içinde poliklinik takibinde olan 555 hastanın verilerine dayanarak, hastalığın nispeten erken yaşta başlaması, hastalık süresinin uzun ve evresinin ileri olması, LD kullanma süresinin uzun ve başlangıç dozunun yüksek olması ve dopamin agonistlerine geç başlanması gibi unsurların PH'da motor komplikasyonların gelişme riskini arttırdığını göstermiştir. Doz sonu fenomeni bulunan hastalarda diskinezinin de yüksek oranda

gelişmiş olduğu görülmüştür. İlk PH semptomundan sonra LD'ya başlanması arasında geçen süre ise komplikasyonların ortaya çıkmasında etkisiz bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*. 1976;1:292-296.
2. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;(Suppl 4):S13-S20.
3. Koller WC, Hubble JP. Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40(Suppl 3):40-47.
4. Obeso JA, Olanow W, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's Disease. *Trends Neurosci*. 2000;23:S2-S7.
5. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56(Suppl 5):S1-S88.
6. Jankovic J. Complications and limitations of drug therapy for movement disorders. *Neurology*. 2000;55(Suppl 6):S2-S6.
7. Rascol O. L-Dopa-induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: a clinical pharmacologic approach. *Mov Disord*. 1999;14(Suppl 1):19-32.
8. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43:1459-1464.
9. Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004;19:22-28.
10. Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi N. The phenomenology of L-Dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999;14(Suppl 1):13-18.
11. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*. 2000;47(Suppl 1):S2-S11.
12. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology*. 2002;58(Suppl 1):S19-S32.
13. Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. *Neurology*. 1992;41:168-173.
14. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1987;2:73-91.
15. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain*. 2000;123:2297-2305.
16. Jankovic J. Parkinson's disease therapy: tailoring choices for early and late disease, young and old patients. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:252-261.
17. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young-versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord*. 2003;18:1250-1256.
18. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited: Clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*. 1998;13:885-894.
19. Fahn S. Parkinson's disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. *Arch Neurol*. 1999;56:529-535.
20. Fahn S. Results of the ELLDOPA (earlier vs. later levodopa) study. *Mov Disord*. 2002;17(Suppl 5):S13.
21. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet*. 1977;1:345-349.
22. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 1986;36:1528-1530.
23. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42:1142-1146.
24. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
25. Fahn S, Elton RS, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. NJ: Macmillan, Florham Park; 1987: 153-163.
26. Miyawaki E, Lyons K, Pahwa R, et al. Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20:523-530.
27. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1044-1053.
28. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:903-910.
29. Fahn S. Adverse effects of levodopa. In: Olanow CW, Lieberman AN, eds. *The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease*. Lancs, UK: Parthenon Publishing Group, 1992:89-112.
30. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1034-1038.
31. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16:448-458.
32. Block G, Liss C, Reines S, et al. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. *Eur Neurol*. 1997;37:23-27.
33. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology*. 1999;53:1012-1019.
34. Rajput AH, Fenton MA, Birdi S, et al. Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Disord*. 2002;17:289-296.



- 
35. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol*. 1996;39:37-45.
  36. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997;42:349-355.
  37. Chikina E, Gusev E, The initial dose of levodopa influences on occurrence motor complications of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(Suppl 2):132.
  38. Pepe A, Dambrosia JM, Chase TN. Risk factors for motor response complications in L-dopa-treated parkinsonian patients. *Adv Neurol* 1993;60:698-702.
  39. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, and PKDS009 Study Group. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18:733-746.
  40. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-1661.
  41. Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease. *Neurology*. 1994;44:Suppl 6:S15-S18.
  42. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000;342:1484-1491.
  43. Marek K, Seibyl J, Shoulson I, et al. Dopamine transporter brain imaging to assess the effect of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002;287:1653-1661.
  44. Whone A, Watts R, Stoessl J, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
  45. Poewe WH. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1994;44(6):S6-S9.
  46. Grimes JD, King DB, Kofman OS, et al. Bromocriptine in the management of "end-of-dose" deterioration in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1984;11:452-456.