

Parkinson Hastalığında Apomorfin Kullanımı

Uzm. Dr. Haşmet A. Hanağası

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Uzm. Dr. Gülüstü Kaptanoğlu

Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Resarch Center Northwestern University, Chicago

Prof. Dr. Murat Emre

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

İletişim:

Uzm. Dr. Haşmet A. Hanağası

34390 Çapa-İstanbul

Tel: 0 212 5338575

Fax: 0212 5334393x

e-mail: hhanagasi@superonline.com

Parkinson Hastalığında Apomorfin Kullanımı

ÖZET Bir D1-D2 reseptör agonisti olan apomorfin, Parkinson hastalığı (PH) semptomlarını tedavi etmek için kullanılan ilk dopaminerjik ilaçtır. Son yıllarda subkütan apomorfin infüzyonlarının geç

evre PH'da motor komplikasyonları kontrol etmedeki yararı gösterilmiştir. Bu yazıda apomorfinin PH tedavisindeki yeri ve dopaminerjik cevaplılığı değerlendirmek amacıyla tanı aracı olarak kullanılması gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı, motor dalgalanmalar, apomorfin

THE USE OF APOMORPHINE IN PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT Apomorphine, a D1 and D2 receptor agonist was the first dopaminergic drug ever used to treat symptoms of Parkinson's disease (PD). In the last decade subcutaneous infusions of

apomorphine have been shown to improve motor complications of late stage PD. In this article treatment with the apomorphine in PD and its role as a diagnostic tool for assessing dopaminergic responsiveness are reviewed.

Key Words: Parkinson's disease, motor fluctuations, apomorphine

GİRİŞ

İdyopatik Parkinson hastalığı (PH) nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzde PH'da oral dopamin agonistleri ve COMT (Katekol-o-metiltransferaz) inhibitörlerini içeren farmakolojik, derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi yeni yaklaşımlar olsa da levodopa hala güncelliğini korumakta ve en etkili ilaç olarak kullanılmaktadır.³⁴ Ancak levodopanın kronik kullanımına bağlı olarak görülen motor dalgalanmalar (doz-sonu kötüleşmesi, "açık" (on) -"kapalı" (off) dönemler) ve diskineziler hastalığın seyri esnasında karşılaşılan en büyük sorunlardır. PH'da levodopa tedavisi başlanmasından sonraki beş yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında motor komplikasyonlar görülür ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlamaya yol açar.²⁷ PH'da pulsatil etkili oral levodopa preparatları yerine, devamlı dopaminerjik stimülasyonun kullanılmasının motor komplikasyonlardan kaçınmak ve düzelmesini sağlamak için geçerli bir yöntem olduğu düşünülmektedir.^{2,27}

Yaklaşık 50 yıl kadar önce PH semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiş olan apomorfin ilk sentez edilen ve bilinen en güçlü dopamin agonistidir. Bu yazıda apomorfinin Parkinson sendromunda dopaminerjik cevaplılığın değerlendirilmesinde tanı aracı olarak kullanılması ve uzun süreli levodopa kullanımına bağlı komplikasyonların tedavisindeki yeri gözden geçirilecektir.

TARİHÇE

Apomorfin 1869 yılında sentez edilmiş ve bu tarihten itibaren tıpta emetik, ekspektoran, sedatif, afrodisyak, antipsikotik, antikonvülan ve narkotik-alkol bağımlılığı tedavisi gibi pek çok farklı alanda kullanılmıştır.^{23,25,26} PH'da apomorfin'in yararlı etkileri olabileceği, Weil tarafından 1884'de Sydenham koresindeki kullanımından sonra önerilmiş, ancak PH'da ilk kullanımı için aradan uzun yıllar geçmesi gerekmiştir. 1951 yılında Schwab ve ark. tarafından apomorfinin Parkinson hastalarına subkütan enjeksiyonlarından sonra tremor ve rijiditede belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir.³⁷ Apomorfin kullanımı esnasında sık görülen bulantı, kusma, postural hipotansiyon ve sedas-

yon gibi yan etkiler, ilacın 80'li yıllara kadar küçük çalışmalar dışında yaygın olarak kullanımını engellemiştir. Bir periferik dopamin antagonistisi olan domperidonun oral olarak verilmesinin apomorfinin sebep olduğu yan etkileri belirgin olarak azalttığı görülünce PH'da kullanımını yeniden gündeme gelmiştir.⁶ Hardie ve ark. 1984'de apomorfinin levodopa'nın yol açtığı "açık" (on)-"kapalı" (off) motor dalgalanmalarda yararlı olduğunu bildirdikten sonra¹⁶ subkütan kullanımı kolaylaştırmak ve yan etkilerini azaltmak için pratik ilaç verme sistemleri geliştirilmiştir.

FARMAKOLOJİ

Apomorfin esas olarak morfin derivesi olmasına rağmen farmakolojik özellikleri oldukça farklıdır. Morfinden farklı olarak terapötik kullanımı solunum depresyonuna ve ilaç toleransına yol açmaz. Apomorfin yapısal olarak dopamine benzer ve presinaptik-postsinaptik D1, D2 tipi dopamin reseptörlerini uyararak potent dopamin agonisti işlevi görür.^{4,26} Oral dopamin agonistlerine oranla D2 reseptörlerine afinitesi 10 kat daha fazladır. Levodopa ve apomorfinin yarattığı motor cevap klinik olarak ayırt edilemez.²²

Apomorfinin gastrointestinal sistemden emilimi az olduğundan, oral dozlarda motor cevaba etkili olabilmesi için yüksek dozlara gereksinim duyulur, ancak bu dozlarda nefrotoksik metaboliti oluşur. Bu yüzden subkütan yolla uygulanması tercih edilir. Oral dopamin agonistlerinden apomorfinin farkı, etkisinin hızlı başlaması ve kısa süreli olmasıdır. Farmokinetik özelliklerine bağlı olarak apomorfinin subkütan enjeksiyonundan sonra klinik etkisi genellikle 5-10 dakika içinde başlar ve 40-90 dakika sürer.¹² Yüksek liposolübilitesi nedeniyle kan-beyin bariyerini hızlıca geçer ve plazmadan 8 kat daha fazla oranda beyin-omurilik sıvısında bulunur. Yarı ömrünün kısa olmasının nedeni hızlı hepatik yıkımına bağlıdır ve subkütan yolla biyoyararlılığı %100'e yakındır. Ancak doz eşliği bireyler arasında farklı olabilir. Yüksek dozlar motor cevaplılığı mak-

simum seviyede etkiler, ancak diskinezi de dahil olmak üzere yan etkilerin ciddiyeti ve sıklığı artar. Bazı deneysel çalışmalara göre, tekrarlanan apomorfin kullanımı toleransa yol açabilir.¹⁶ Yine de rutin tedavide genellikle belirgin doz arttırılması gerekmez. Apomorfinin günlük dozu birkaç mg'dan 100 mg'a kadar değişebilir. Nadir vakalarda günlük apomorfin kullanımı 250 mg'a kadar çıkabilir. Apomorfin oda ısısında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda apomorfinin nöroprotektif etkisinin olabileceği gösterilmiştir.^{13,15}

Subkütan yolun sınırlamaları apomorfinin diğer yollar ile verilmesi yönünde araştırmaları hızlandırmıştır. Sublingual, rektal ve nazal apomorfin verilmesi etkin fakat lokal mukozal reaksiyonlar nedeniyle sınırlı kullanım getirmiştir.^{8,9,19,40} Son zamanlarda daha az mukozal irritasyon yapan yeni bir sublingual apomorfin preparatı geliştirilmiştir,³⁰ ancak henüz yaygın kullanıma hazır değildir. Ayrıca apomorfine bağlı belirgin dermatolojik yan etkileri olan hastalar için santral venöz kataterle devamlı intravenöz infüzyon tedavisi araştırma konusudur.^{24,39}

APOMORFİNİN TANI ARACI OLARAK KULLANIMI

PH'nın diğer Parkinson sendromlarından (multisistem atrofiler, progresif supranükleer felç, ilaca veya toksik nedenlere bağlı parkinsonizm v.b) ayırt edilmesi tedavi stratejilerinin belirlenmesi bakımından büyük önem taşır. PH'nın klinik tanısı levodopa tedavisine iyi cevapla desteklenir. Eğer levodopaya iyi cevap yoksa PH tanısından (istisnalar olsa da) uzaklaşılır.

Apomorfin testi dopaminerjik cevabı anlayabilmek için hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Bu testin PH için tanı değeri oldukça yüksek ve spesifiktir.^{14,20,22} Uzun süreli takiplerde yapılan oral levodopa değerlendirmesiyle de iyi bir korelasyon gösterir.²⁰ Apomorfin testi ile dopaminerjik medikasyonun kesilmesine veya

doz değişikliklerine karar verilebilir. Yine uzun dönem apomorfine tedavisinden önce, hastanın hangi dozlara ihtiyacı olduğunun belirlenmesi için bu test yapılabilir. Özetle apomorfine testi ile hastanın dopaminerjik tedaviye pozitif cevabının olup olmadığı, bireysel apomorfine dozunun belirlenmesi ve dopaminerjik yan etkilerin önceden tanınması konularında fikir sahibi olunur.

Apomorfine testi yapmadan önce, hastalarda periferik dopaminerjik yan etkileri (bulantı, kusma, postural hipotansiyon) en az seviyeye indirebilmek için 3-5 gün süreyle 30-60 mg/gün (3x10-20mg) dozunda periferik D2 antagonisti olan domperidone (Motilium™) tedavisi başlanır. Hastaya apomorfine test dozu verilmeden 'kapalı' dönemi provoke etmek için en az 8 saat önce (bu kabaca bir gece önce olarak belirlenebilir) anti-parkinson tedavi kesilmelidir. Hastanın ilaçsız hali değerlendirildikten sonra subkütan apomorfine abdominal bölgeden 1.5 mg dozunda verilir. Eğer cevap yoksa veya kötü ise 30'ar dakikalık aralıklarla sırasıyla 3, 5 ve 7 mg'lık dozlar motor iyileşme veya ciddi yan etki ortaya çıkıncaya kadar artırılır; 7 mg'lık dozda belirgin değişiklik görülmezse teste son verilir ve hasta cevapsız olarak kabul edilir. Eğer 7 mg'da hafif cevap varsa çok dikkatli olarak maksimum apomorfine test dozu olan 10mg'a kadar çıkılabilir.^{4,14,23}

Testin pozitif olup olmadığını anlamak motor cevabın objektif olarak ölçülmesi ile mümkündür. Bunun için hastanın test öncesi ve sonrası motor cevabı aşağıdaki değerlendirme kriterlerine göre karşılaştırılır. Apomorfine testini pozitif olarak değerlendirebilmek için aşağıdaki maddelerden en az 2'sinin gerçekleşmesi beklenir.

- Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği¹⁰ motor bölümü skorlarında %15-20'den fazla azalma.
- El vurma veya çivi çakma zamanında %15'den fazla azalma (El vurma testi: her iki el için tercihen 20 cm yukarıdan 30 saniye içinde masaya vurma sayısı).

Çivi çakma zamanı: tahtaya bir çivi çakmak için alınan süre).

- 12 metre mesafeyi yürümede alınan zamanda %25'den fazla azalma.

Yukarıdaki maddelerden 2 veya 3 alanda beklenilenden daha az düzelme şüpheli olarak kabul edilir. Yanlış negatif cevaplar, yan etkilerin dopaminerjik cevap ile karışması veya erken PH'da minimal maluliyeti bulunan hastaların test parametrelerinin iyi değerlendirilememesi nedeniyle olabilir. Bu gibi şüpheli durumlarda 3 ay boyunca 200 mg/gün levodopa+periferik dekarboksilaz inhibitörü günde 3 kez verilmeli ve hastanın dopaminerjik cevapsızlığı doğrulanmalıdır.^{4,14,23}

APOMORFİNİN KLİNİK KULLANIMI

Levodopanın sebep olduğu motor komplikasyonların tedavisinde subkütan apomorfine uygulanımı pratik ilaç verme sistemlerinin geliştirilmesi ve yan etkilerin en aza indirilmesiyle günümüzde efektif olarak kullanılmaktadır. Apomorfine motor dalgalanma gösteren PH'da iki temel yaklaşım ile kullanılır. Bunlar "kapalı" dönemlerde subkütan yolla yapılan aralıklı (intermitant) multipl enjeksiyonlar ve minipompalar/taşınabilir şırıngalarla devamlı infüzyonlardır.^{2,3,5,11,17,19} Her iki tedavi yönteminde de tıpkı apomorfine testinde yapıldığı gibi periferik dopaminerjik yan etkilerden kaçınmak için domperidon tedavisine birkaç gün önceden başlanmalıdır.^{4,6,17}

Aralıklı Enjeksiyonlar (Kurtarma Tedavisi)

Oral anti-parkinson tedaviye dirençli motor dalgalanmalar, iyi kalitede "açık" (on) dönemlerine karşılık belirgin maluliyete yol açan "kapalı" (off) dönemleri olan hastalarda aralıklı-(intermitant) subkütan apomorfine enjeksiyonları kullanılabilir. Bu enjeksiyonlardan en çok ani veya tahmin edilemez "kapalı" dönemleri olan hastalar yarar görürler. "Açık" ve "kapalı" dönemlerini iyi tanıyabilme yeteneğinde olan hastalar veya bakıcıları, "kapalı" dönemler esnasında veya ideal olarak hemen öncesini tahmin eder etmez subkütan apomorfine en-

jeksiyonlarını uygulamalıdır. Hastalar oral levodopa tedavisine veya dopaminerjik teste cevapsızsa, tolere edilemeyen dopaminerjik yan etkileri varsa ve "açık" dönemleri kötü kalitedeyse bu tedaviden yarar görmezler.^{4,11,17} Tedavinin başarısı için gerekli hasta eğitimini sağlamak da esastır.

Apomorfin testi esnasında belirlenen eşik doz genellikle "kurtarma enjeksiyonlarında" gereken terapötik dozun iki katıdır. Aralıklı apomorfin enjeksiyonlardaki doz 1-5 mg arasında değişir ve bir kerede uygulanan maksimum doz 12 mg'ı geçmemelidir. Enjeksiyonlar insülin tipi şırıngalarla verilebilir ve bir enjektör 24 saate kadar kullanılabilir. Daha önceden doldurulmuş daha kolay ve kullanışlı multipl dozlu kalem enjektörler yurt dışında mevcut olmasına karşın oldukça pahalıdır. Apomorfin enjeksiyonları için aşağı karın duvarı tercih edilir, ancak ekstremitelerin üst-dış kısımları da kullanılabilir.

Devamlı infüzyon

Devamlı subkütan apomorfin infüzyonları gün içinde kompleks motor dalgalanmaları nedeniyle sık aralıklı enjeksiyonlara gereksinim duyan hastalar için kullanılır. "Kapalı" dönemleri esnasında, maluliyetleri nedeniyle kendi kendilerine enjeksiyon yapamayacak hastalar da devamlı apomorfin infüzyonu için uygundur. Bunlardan başka apomorfinin devamlı infüzyonları uzun süre yüksek doz levodopa kullanımını sonucu belirgin yan etkiler görülen hastalarda ilaç azaltılmasını düzenlemek amacıyla, nöroleptik malign sendromda alternatif tedavi yöntemi olarak ve major cerrahi girişimler sonrası oral antiparkinsonian ilaçların verilemediği durumlarda kullanılabilir.^{2,3,11,17,31,32}

Apomorfinin devamlı subkütan infüzyonları taşınabilir şırınga vericilerle yapılır ve 1 mg/saat hızında başlanarak hastanın cevabına göre artırılır. Genel olarak infüzyonlar gün boyunca verilerek gecenin ilerleyen saatlerinde durdurulur. Ancak belirgin gece semptomları olan bazı hastalar için tüm gün boyunca verilmesi düşünülebilir. Tüm gün boyunca yapılan

devamlı apomorfin infüzyonu subkütan nodül oluşumunu artırır ve nadiren gereklidir.^{17,23,31,32}

ETKİNLİK

Aralıklı veya devamlı subkütan apomorfinin etkinliği, ilacın günlük "kapalı" dönemleri %50-80 oranında azalttığını ve bunun birkaç yıl sürdüğünü gösteren bir dizi çalışmada kanıtlanmıştır.^{3,5,7,11,17,31,32,35,38} Hastaların birçoğu oral levodopa veya diğer anti-parkinson ilaçlarını devamlı apomorfin infüzyonundan birkaç ay sonra kademeli olarak keserler ya da azaltırlar.^{5,11,17,31,32} Ayrıca apomorfin monoterapi olarak kullanıldığında levodopanin sebep olduğu diskinezilerin şiddetini ve süresini azaltabilir.^{5,21} Apomorfinin anti-diskinetik etkisi motor muayenede bozulma olmadan görülmektedir. Uzun süreli çalışmalarda ortalama apomorfin dozu zaman içinde hafifçe yükselmiştir. Gün boyu yapılan sürekli apomorfin monoterapi esnasında hastalar geceleri veya sabahları infüzyon kesildiği dönemlerde levodopa veya oral dopamin agonisti ilaçlara ihtiyaç duyabilirler. Bu tip apomorfin monoterapisiyle motor dalgalanmalarda ve diskinezilerin azalmasında sağlanan yarar, PH cerrahisi sonuçlarıyla karşılaştırılabilir düzeydedir.²⁹ Levodopa tedavisine dirençli olabilen postural instabilite, yürüme ve konuşma bozuklukları gibi semptomlar PH'nın ileri evrelerinde fazlaşır. Bu semptomlar apomorfin de dahil olmak üzere tüm dopaminerjik ilaçlardan ve fonksiyonel cerrahiden kısıtlı yarar görürler veya hiç yararlanmazlar.^{23,29}

Bundan başka apomorfinin PH'da "kapalı" dönem distonisi ve ağrıları, geçirme, anismus ve fonksiyonel mesane çıkışı tıkanıklığına karşı yararlı olduğu bildirilmiştir.²³ Ayrıca erkek hastalarda libidoyu arttırabilir ve erektil disfonksiyona karşı kullanılabilir.

YAN ETKİLER

Dopaminerjik yan etkiler

Bütün dopamin agonisti ilaçlarda olduğu gibi apomorfin de santral sinir sistemi dışındaki dopamin reseptörlerini stimüle ederek yan et-

kilere neden olabilir. Dopaminerjik yan etkiler, sübkutan apomorfin uygulanımı esnasında dopamin reseptör stimülasyonu hızlı başladığı ve etkin olduğu için diğer dopamin agonistlerine ve levodopaya göre daha belirgindir. Bulantı, kusma ve hipotansiyon en sık görülen yan etkilerdir ancak çoğu hastada bunlar domperidon ilave edilmesi ile 3-6 hafta içinde azalır.^{5,11,17,31,32} Birkaç ay boyunca devamlı apomorfin infüzyonu yapılan hastalarda yan etkilere karşı tolerans gelişeceğinden domperidon tedavisi zaman içinde kesilebilir. Kol ve bacaklarda ödem gibi kardiyovasküler yan etkiler daha nadir görülür. Taşikardi ve bradikardi gibi belirgin aritmisi olan hastalarda elektrokardiyografi yapılarak sonuca göre apomorfin tedavisine başlama kararı verilmelidir.^{5,11,17,31,32}

Apomorfinin yan etkileri ayrıca santral sinir sistemindeki dopamin reseptörlerinin stimülasyonu sonucunda da ortaya çıkabilir. Apomorfin tedavisi uygulanan hastaların uzun dönem takiplerinde halüsinasyon gibi nöropsikiyatrik yan etkiler %44'ün üzerinde bildirilmiştir.^{5,11,17,31,32} Ancak eşdeğer dozdaki dopamin agonistleri ile de benzer oranda nöropsikiyatrik yan etkiler görülür. Ayrıca oral dopamin agonisti tedavisi apomorfine değiştirildiğinde bu gibi yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir.³⁶ Apomorfin tedavisi sırasında sık olmamakla beraber paranoya, hipomani ve hiperseksüalite gibi psikiyatrik bozuklukların gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Belirgin psikoz nadirdir ve genellikle kısa dönem klozapin (Leponex®) tedavisiyle bu yan etkiler kontrol altına alınır.³³ Devamlı apomorfin infüzyonu esnasında doza bağımlı olarak gelişen sedasyon problem yaratabilir. Esneme ve zaman zaman olan penil ereksiyonlar apomorfinin akut olarak gelişen santral sinir sistemi yan etkileri arasındadır.²⁸ Apomorfin tedavisine başlanıldığında hastaların yarısından fazlasında diskineziler ortaya çıkabilir. Ancak uzun dönem devamlı apomorfin kullanan hastalarda, birlikte alınan oral dopaminerjik tedavinin azaltılmasıyla diskineziler de genellikle azalır.^{5,21}

Dermatolojik yan etkiler

Apomorfin tedavisine başlandıktan sonra sıklıkla kaşıntılı sübkutan nodüller gelişir. Sübkutan nodüller uzun dönem infüzyon tedavisi yapılan hastaların hemen hemen tümünde, aralıklı apomorfin enjeksiyonu alanların çoğunda ortaya çıkar.^{5,11,17,31,32} Histolojik olarak sübkutan nodüller fokal pannikülit ile karakterizedir.¹ Sübkutan nodül formasyonuna, apomorfine karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonunun veya preparatın içinde bulunan metabisulfitin yol açtığı düşünülmektedir. Apomorfinin %0,9'luk sodyum klorür ile eşit oranda dilüsyonu, enjeksiyon yerlerinin rotasyonu, enjeksiyon yerlerine masaj, aseptik şırıngaların kullanılması, silikon bandajların ve lokal ultrasonografi uygulaması nodül formasyonu oluşumunu en aza indirir. Nadiren sübkutan nodüller ülser olarak kanar veya infekte olabilirler. Uzun süre apomorfin kullanımı esnasında nodüllerin artması ilaç emilimini zorlaştırabilir, dolayısıyla etkinliğin kaybı ve sık enjeksiyon gereksinimine neden olabilir.

Hematolojik yan etkiler

Apomorfin tedavisine başlandıktan sonra kan tablosunda hafif eozonofili görülebilir ancak sıklıkla birkaç gün içinde geriler. Coombs direk antikor testi bazen pozitifleşebilir ve apomorfin tedavisine %5 oranında hemolitik anemi eşlik edebilir.^{5,17,31} Hemoglobin değeri, retikülosit sayısı, Coombs testi tedaviye başlamadan önce ve tedavi esnasında periyodik olarak kontrol edilmelidir.

TARTIŞMA

Parkinson sendromlarındaki dopaminerjik cevaplılığın anlaşılmasında hızlı ve güvenilir bir yöntem olan apomorfin testi büyük yarar sağlar. Klinik olarak Parkinsonizm tablosunda olan ancak levodopa cevaplılığı olup olmadığı konusunda şüphede kalınan tüm hastalar için apomorfin testi uygulanmalıdır. Böylelikle hastalığın tanısı ve tedavi planı hakkında fikir sahibi olunabilir.^{14,20}

Diğer yandan komplike motor dalgalanmaları olan ileri dönem PH'da subkütan apomorfın verilmesi maluliyeti fazla olan hastalarda belirgin yarar sağlar. Sübkutan apomorfın tedavisi ile günlük "kapalı" dönemlerdeki azalma oral dopamin agonistleri ve COMT inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda görülenden daha belirgindir.³³ Motor dalgalanma gösteren PH'da ülkemizde bulunan bromokriptin, pergolid ve lisurid; ülkemizde bulunmayan ropinirol, pramipeksol ve kabergolin gibi dopamin agonistleri ile yapılan çalışmalarda günlük "kapalı" dönemlerdeki azalma en fazla %50 oranındadır. Bu oran COMT inhibitörlerinde %10 ile %30 arasında değişmektedir. Ayrıca bugüne kadar yapılan çalışmalarda subkütan apomorfın uygulaması, yakınmaları en fazla olan hastalarda kullanılmıştır ki bunlar kompleks, dirençli motor dalgalanmaları olan hastalardır. Aralıklı apomorfın enjeksiyonları özellikle ani başlangıçlı "açık"- "kapalı" motor dalgalanmalar için yararlıdır. Devamlı apomorfın infüzyonları kompleks motor dalgalanmalar için yarar sağlar ve eğer oral dopaminergik ilaç tedavisi zamanla azaltılabilirse, ilaçlara bağlı diskineziler de belirgin olarak geriler.

Parenteral uygulama gereksinimi, subkütan nodül gelişimi, nöropsikiyatrik yan etkiler ve tedavinin kompleks özelliği nedeniyle hareket bozukluklarında özelleşmiş merkezlerde verilmesi apomorfın kullanımını kısıtlayan ana nedenlerdir. En iyi sonuçlar göreceli genç, kognitif olarak sağlam, daha önce dopaminergik ilaçlarla nöropsikiyatrik yan etki görülmeyen, aktif ve iyi motive edilmiş hastalarda alınır. Bu hasta grubu apomorfın tedavisi ile sıklıkla günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bağımsızlık kazanır.

Sonuç olarak apomorfın ciddi motor dalgalanmaları olan ileri evre PH'da mutlaka akla gelmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Apomorfın tedavisi operatif komplikasyonlar göz önüne alınarak PH'na yönelik cerrahi girişim öncesi ileri evredeki hastalar için de düşünülmelidir. Apomorfın ve cerrahi yaklaşımların kombine kullanılması da yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Acland KM, Churchyard A, Fletcher CL et al. Panniculitis in association with apomorphine infusion. *Br J Dermatol* 1998;138:480-482.
2. Chase TN, Engbert TM, Mouradian MM. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:S15-S18.
3. Chaudhuri K, Critchley P, Abbott RJ et al. Subcutaneous apomorphine for on-off oscillations in Parkinson's disease (letter). *Lancet* 1988;8622:1260.
4. Colosimo C, Merello M, Albanese A. Clinical usefulness of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:243-259.
5. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:573-576.
6. Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL et al. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979;8123:945-946.
7. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Tolosa ES et al. Treatment of Parkinson's disease with apomorphines: possible role of growth hormone. *N Engl J Med*. 1976;294:567-572.
8. Dewey RB, Maragonore DM, Ahlskog JE et al. A double-blind, placebo-controlled study of intranasal apomorphine spray as a rescue agent for off states in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:782-787.
9. Durif F, Jeanneau E, Serre-Debeauvais F et al. Relation between plasma concentration and clinical efficacy after sublingual single dose apomorphine in Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:493-494.
10. Fahn S, Elton RL, 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, Vol. 2*. Florham Park, NJ: Mac Millan Healthcare Information, 1987:153-163.
11. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA et al. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:96-101.
12. Ganchar ST, Woodward WR, Boucher B et al. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann Neurol* 1989;26:232-238.
13. Gassen M, Glinka Y, Pinchasi B et al. Apomorphine is a highly potent free radical scavenger in rat brain mitochondrial fraction. *Eur J Pharmacol* 1996;308:219-225.
14. Gasser T, Schwarz J, Arnold G et al. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49:1131-1134.
15. Grunblatt E, Mandel S, Berkuzki T et al. Apomorphine

- protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Mov Disord* 1999;14:612-618.
16. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984;107:487-506.
 17. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993;8:165-170.
 18. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:358-360.
 19. Hughes AJ, Webster R, Bovingdon M et al. Sublingual apomorphine in the treatment of Parkinson's disease complicated by motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:556-561.
 20. Hughes AJ. Apomorphine test in the assessment of parkinsonian patients: a meta-analysis. *Adv Neurol* 1999;80:363-368.
 21. Kanovsky P, Kubova D, Hortova H et al. Suppression of L-dopa induced dyskinesias by subcutaneous infusions of apomorphine (abstract). *Parkinsonism Relat Disord* 1999; 5 Suppl:576.
 22. Kempster PA, Frankel JP, Stern GM et al. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1004-1007.
 23. Lees AJ. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a look at apomorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:121-128.
 24. Manson AJ, Hanagasi H, Turner K et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: Clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001;124:331-340.
 25. Matthiessen A, Wright CRA. Researches into the chemical constitution of the opium bases. Part I: on the action of hydrochloric acid on morphia. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1869;17:455-460.
 26. Neumeyer JL, Samarthji, Baldessarini RJ. Historical highlights of the chemistry, pharmacology and early clinical uses of apomorphine. In: Gesse GL, Corsini GU, eds. *Apomorphine and other dopaminomimetics. Pharmacology*. New York: Raven Press, 1981.
 27. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP et al. The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984;310:483-488
 28. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:536-539.
 29. Obeso JA, Guridi J, De Long M. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:2-8.
 30. Ondo W, Hunter C, Almaguer M et al. Efficacy and tolerability of a novel sublingual apomorphine preparation in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:1-4.
 31. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:709-716.
 32. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol* 1993;60:656-659.
 33. Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: An underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:789-794.
 34. Poewe W. Recent advances in the drug treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1999;12:411-415.
 35. Pollak P, Cahmpay AS, Hommel M et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:544.
 36. Ray-Chaudhuri K, Abbott RJ, Millac PA. Subcutaneous apomorphine for parkinsonien patients with psychiatric side effects on oral treatment (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:372-373.
 37. Schwab RS, Amador LV, Letvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;76:251-253.
 38. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA et al. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;8582:403-406.
 39. Stocchi F, Farina C, Nordera G et al.. Implantable venous access system for apomorphine infusion in complicated Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:358.
 40. Van Laar T, Jansen EN, Neef C et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of rectal apomorphine in patients with Parkinson's disease: a study of five different suppositories. *Mov Disord* 1995;10:433-439.

