

PARKİNSON HASTALIĞI'NIN TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

M. Cenk Akbostancı*

Oldukça sık raslanan bir hastalık olmasına rağmen, Parkinson hastalığının (PH) tedavisi hakkında, bir çok konuda kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Örneğin selejilinin nöroprotektif olup olmadığı, levodopanun dopaminerjik nöronlar için toksik olup olmadığı, levodopanun motor fluktuasyonlara ve diskinezilere yol açıp açmadığı, dopamin agonistlerinin birbirlerinden klinik olarak farklı olup olmadıkları, dopamin agonistlerinin nöroprotektif olup olmadıkları, yeni dopamin agonistlerinin PH tedavisindeki yeri, katekol-o-metil tranferaz inhibitörlerinin PH tedavisindeki yeri, cerrahi tedavinin etkinliği ve endikasyonları hakkında tartışma sürmektedir. Bu kafa karıştırıcı belirsizliğe rağmen gen tedavisi, apopitoza müdabele, trofik faktörlerin ve dopamin taşıyıcılarına etki eden ilaçların kullanımıyla ilişkili prelinik çalışmalardan alınan olumlu sonuçlar yakın geleceğe umutla bakmamızı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Tedavi.

New developments in Parkinson's Disease Management

Beginning with the introduction of levodopa in late sixties there has been substantial advancement in the treatment of Parkinson's disease (PD) bringing about revolutionary modifications both in the quality of life and life expectancy of patients with PD. On the contrary, the number of controversial issues on the topic are now more than ever. We are still unable to say certainly whether selegiline or dopamine agonists are neuroprotective, whether levodopa is toxic, whether motor fluctuations and dyskinesias are caused by levodopa, whether dopamine agonists are clinically different from each other. Furthermore, the role of new dopamine agonists, catechol-o-methyltransferase inhibitors and surgical treatment are still unsettled. The success in preclinical studies about the efficacy of gene therapy, inhibition of some enzymes promoting apoptosis, treatment with certain neurotrophic factors, and inhibition or activation of dopaminergic transporters in the treatment of PD helps us to stand the existing confusion.

Key words: Parkinson's disease, treatment

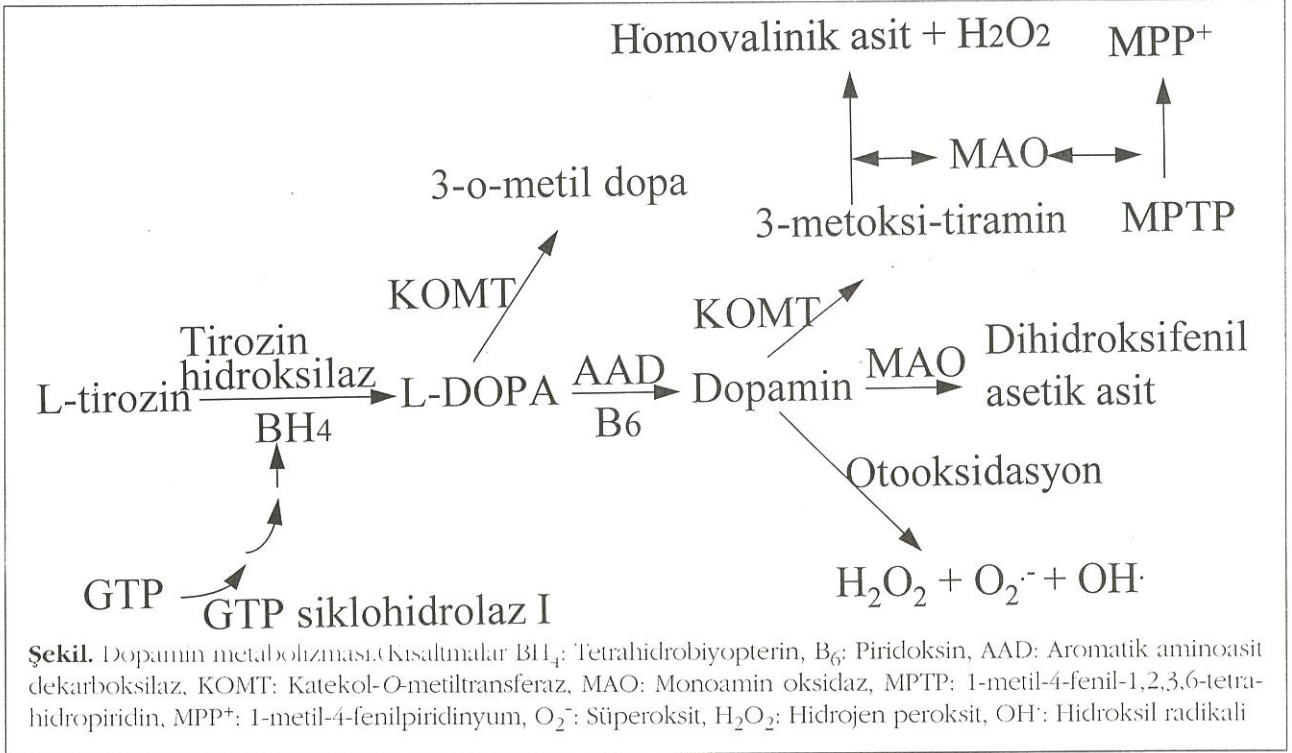
Parkinson Hastalığı'nın Tedavisinde Güncel Konular

1- Selejilin (selegiline) nöroprotektif midir?:

Selejilin, monoamin oksidaz-B'yi (MAO-B) inhibe ederek dopaminin yıkımına engel olur. Dopamin, MAO-B tarafından yıkılırken hidrojen peroksit oluşması ve dopaminerjik nöronlara toksik bir madde olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin'nin (MPTP) aktif haline (1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺)) dönüşebilmesi için MAO-B'ye gerek duyma-

sı, selejilinin nöroprotektif olabileceği hipotezini doğrulamıştır (Şekil). Gerçekten de doku kültürü ve hayvan modellerinde, selejilinin dopaminerjik ve başka motor nöronları, çeşitli kötü etkilerden (eksitotoksisite, MPTP toksisitesi, iskemi/hipoksi, glutatyon eksikliği gibi) koruduğu gösterilmiştir (48). Söz konusu ilacın insanlarda Parkinson hastalığının (PH) ilerleme hızına etkisinin araştırıldığı en kapsamlı çalışma DATATOP (deprenyl alpha tocopherol antioxidant treatment of Parkinson's disease) çalışmasıdır (52). Bu çalışmadan kesin olarak çıkan iki sonuç, alfa tokoferolün PH tedavisinde plasebodan farksız olduğu ve selejilinin levodopa tedavisi gereksinimini bir yıl

*: Yür. Doç. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD.



geciktirdiğidir. Çalışmada, bir yıllık ilaç ya da plasebo kullanımından sonraki bir aylık ilaçsız dönemin (wash-out periodu) sonunda yapılan değerlendirmede, selejilin kullananların hastalığının plasebo ya da alfa tokoferol alanlardan daha yavaş ilerlediği bulunmuştur. Bu bulgu, ilacın hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmasına bağlanabilir. Ancak pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, selejiline bağlı MAO-B inhibisyonunun ilaç kesildikten 40 gün sonra bile saptanmaya devam etmesi (17), DATATOP çalışmasında, ilaç kesilmesinden bir ay sonra selejilin grubunda saptanan iyiliğin, selejilin nöröprotektif değil semptomatik etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Buna dayanarak, benzer metodla iki aylık ilaç kesme döneminden sonra hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada da selejilin alan grubun 14 ayın sonunda, plasebo grubundan daha yavaş ilerlediği bulunmuştur (47). Ancak DATATOP çalışmasına katılan hastalar, dört yıl sonra tekrar değerlendirildiğinde, selejilin grubunun özürüllüğü diğer gruplardan farksız bulunmuştur (53,54). Bu sonuç da, uzun süreli izlem sonucu değerlendirilebilen selejilin grubu hastaların, çalışmanın metodunun bir özelliği nedeniyle, daha ağır hastalardan oluştuğu, bu nedenle ilacın nöröprotektif etkisinin olmadığını göstermeyeceği yönünde eleştirilmiştir (49). Sonuç olarak, selejilin nöröprotektif etkisinin varlığı henüz kesinlikle kanıtlanabilmiş değildir.

2- Levodopa dopaminerjik nöronlar için toksik midir?: Artmış dopamin döngüsünün oksidatif

stresi artırıyor olması (Şekil), PH'nın levodopa ile tedavisinin, dopaminerjik hürelere zararlı olabileceği hipotezini doğurmuştur (13). Bu hipotezi test etmek üzere yapılan bir çok doku kültürü çalışmasında, levodopa ya da dopaminin dopaminerjik ya da başka tür hürelere üzerine toksik etkileri gösterilmiştir (14). Ancak bu çalışmalar yüksek dozda levodopa ya da dopamin kullandıkları için eleştirilmişlerdir (2). Levodopa tedavisi alan PH'lı bireylerin serumundaki düzeylerde (5-50 mM) levodopa konsantrasyonlarıyla ve doku kültürüne glial hürelere de eklenmesiyle yapılan çalışmalarda, ilacın, toksik olmak bir yana, dopaminerjik nöronlar üzerinde trofik etkisi gösterilmiştir (38). Deney hayvanı çalışmalarında ise, sağlıklı hayvanlarda levodopanin, dopaminerjik nöronlara olumsuz bir etkisi gösterilemezken (38) (hatta bir çalışmada farelerin ömrünü %50 uzatmıştır (11)), parkinsonizmlı hayvanlarda, dopaminerjik hücre sayısını azalttığı ortaya konmuştur (7). Ancak daha yeni ve daha iyi metodolojili hayvan çalışmasında, parkinsonizmlı sıçanlarda kronik levodopa tedavisinin nigrostriatal nöronları iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır (44). PH'lı insanlarda ise levodopanin ömrü uzattığı ve yaşam kalitesini artırdığı tartışmalıdır. Bu durum, ilacın semptomları düzeltici etkisine bağlıdır ve nörötoksik olmadığını bir kanıt olarak değerlendirilemez. Yahr ve arkadaşları (74) benzer şiddette parkinsonizmi olan levodopa kullanmış ve kullanmamış hastaların subtansiya nigra pars kompakta (SNk) patolojilerinin benzer olduğunu bildirmiş, ancak bu çalışma, patolojik değerlendirmenin kantitatif olma-

ması nedeniyle eleştirilmiştir (2). Diğer yandan, hatalı PH tanısı almaları nedeniyle uzun yıllar levodopa kullanan hastalarda klinik ve patolojik olarak dopaminergic nöron hasarı olmadığı gösterilmiştir (60). Sonuç olarak, levodopa tedavisinin PH'nın prognozuna olumsuz etkisi olduğunu göstermiş bir çalışma yoktur.

3- Motor fluktuasyonların ve diskinezilerin nedeni levodopa mıdır?: Beş yıllık levodopa tedavisi sonunda hastaların %75'inde motor fluktuasyonlar (doz sonu akinezi (wearing-off) ve on-off fenomeni gibi) ve diskineziler (peak-dose diskinezi, difazik diskinezi gibi) sorun olmaktadır (13). Söz konusu yan etkiler, PH dışı nedenlerle levodopa kullananlarda ve levodopa kullanmayan PH'lı kişilerde ortaya çıkmamaktadır (2). Motor fluktuasyonlar ve levodopa diskinezilerinin nedeni henüz ortaya konmamıştır. Önerilen bir açıklama, uzun süreli ve dalgalanan levodopa plazma konsantrasyonlarının, striatal dopamin reseptörlerinde, motor yan etkilere yol açan değişikliklere neden olmasıdır (40). Diğer bir görüşe göre, motor yan etkiler, her hastada aynı parkinsonizm şiddetinde ortaya çıkar (striatal dopaminergic denervasyon %90 azalınca(21)). Hastalık, bazılarında hızlı ilerlediğinden, onlar levodopa tedavisine erken, ancak bütün hastalarla benzer parkinsonizm düzeyinde, gerek duyarlar (9). Bu durum da erken levodopa başlanlarında motor yan etkiler erken çıkıyormuş izlenimini verebilir. Örneğin MPTP'ye bağlı ağır nigral nöron kaybı olanlarda, motor fluktuasyon ve diskineziler birkaç haftada ortaya çıkmaktadır (30). Sonuç olarak genç başlangıçlı hastalarda levodopa tedavisini mümkün olduğunca geciktirmek, geç başlangıçlılarda ise levodopadan daha rahat yararlanmak uygun bir yol olabilir.

4- Dopamin agonistleri birbirlerinden klinik olarak farklı mıdır?: Türkiye'de bulunan dopamin agonistleri bromokriptin (bromocriptine), lisurid (lisuride), pergolid (pergolide) ve piribedil'dir. Piribedil dışındakiler ergo derivativesidir (72). Sıralanan ilaçların çeşitli dopamin reseptörlerine ve diğer reseptörlere olan affiniteleri ve farmakokinetik özellikleri farklıdır (72). Ancak PH'nın tedavisindeki etkinliklerinin farklı olup olmadığı konusundaki tartışma halen sürmektedir. Dopamin agonistleri PH tedavisinde sıklıkla iki durumda kullanılırlar: 1- Levodopa diskinezileri nedeniyle levodopa dozunun düşürülmesi sonucu ortaya çıkan dozsonu akinezilerinin giderilmesi ve 2- Hastalığın erken döneminde başlangıç tedavisi olarak. Bu iki sık kullanım durumu açısından sıralanan ilaçların dördünün birden etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Bu nedenle söz konusu durumlar için birinin diğerine üstünlüğü kesin olarak söylenemez.

Çok merkezli ve kontrollü bir çalışmada, levodopa tedavisine eklenen pergolid, bazı günlük etkinlikleri ve bazı motor parametreleri, bromokriptinden daha iyi düzeltirken, iki ilaç arasında diskineziler ve yan etkiler açısından fark bulunamamıştır (57). Bir diğer çalışmada, levodopaya eklenen pergolid, bromokriptinle karşılaştırıldığında, daha fazla hastada parkinsonizmde düzelmeye sağlamıştır (42). Aynı çalışmada iki ilaç arasında, monoterapideki etkinlikleri açısından fark bulunamamıştır. Ancak, seksenli yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, levodopaya bağlı fluktuasyonların tedavisinde başarısız kalan bromokriptinin yerine konan pergolid, bu durumu daha etkin tedavi etmiştir (33, 20, 12). Pergolid ve lisuridin karşılaştırıldığı üç kontrolsüz çalışmada, iki ilaç arasında önemli etkinlik farkı bulunmamıştır (72). Bromokriptin, pergolid ve lisuridin birlikte değerlendirildiği tek çalışmada, ilaçların levodopa tedavisine eklenmeleri farklı sonuçlara yol açmamıştır (32). Piribedil, sadece Fransa ve ülkemiz dahil birkaç başka ülkede pazarlanan, hakkında diğerleri kadar çalışılmamış, ancak antiparkinsoniyen etkisi kesinlikle olan bir dopamin agonistidir (63). Bulantı ve başdönmesine diğerlerinden daha sık yol açtığı (72), tremoru diğerlerinden daha iyi düzelttiği bildirilmiş olsa da (39), herhangi bir yönden diğer dopamin agonistlerinden farkı yok gibi gözükmektedir. Sonuç olarak olarak, PH tedavisinde, dopamin agonistlerinin birinin diğerine üstünlüğü henüz net olarak ortaya konabilmiş değildir.

5- Dopamin agonistleri nöroprotektif midir?: Dopamin agonistleri, gerek levodopa gereksinimini azaltarak, gerek presinaptik (D2) dopamin reseptörlerini uyarıp dopamin salınımını azaltarak, dopamin döngüsünü azaltırlar. Bu durum dopamin yıkımı sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksitin azalmasına yol açabilir (Şekil). Bromokriptinin serbest radikal giderici olduğu in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (75). İlaç aynı zamanda SNK'yı 6-hidroksi dopaminin olumsuz etkilerinden korumuştur (45). Pergolidle beslenen farelerin SNK'sında yaşlanma belirtileri azalmış ve durum süperoksit dizmutaz düzeyinin artmasına bağlanmıştır (67). Bromokriptin ve pramipeksol (pramipexole), sıçanların inferior oliv nöronlarını, 3-asetilpiridin toksisitesinden eşit derecede korumuşlardır (65). Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

6- Yeni dopamin agonistlerinin PH tedavisindeki yeri nedir?: Dopamin agonistlerinin antiparkinsoniyen ve motor fluktuasyonları azaltıcı etkisinin D2 reseptör stimülasyonuna bağlanması (70), selektif D2 stimülasyonu yapan ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Ayrıca, bunların çoğunun ergo alkaloidi olmaması, ergo alkaloidlerinin nadir ama korkutucu

yan etkilerinden (pulmoner ya da retroperitoneal fibrozis gibi) sakinme olanağı sağlamıştır.

Kabergolin (cabergoline): Özelliği uzun plazma yarılanma ömrü (65-110 saat (15)) olan bir ergo derivesidir. Bu özelliği sayesinde gerekli doz günde bir kerede hatta gün aşırı verilebilir. Klinik etkinliği bromokriptinden farksızdır (35). Karşılaştırmalı bir çalışma olmasa da, farklı çalışmaların değerlendirilmesiyle, kabergolin tedavisini bırakan hasta oranının, bromokriptin ya da pergolid tedavisini bırakan hasta oranından daha az olduğu öne sürülmüştür (3).

Ropinirol (ropinirole): Ergo alkaloidi olmayan bir D2 agonistidir (70). D2 benzeri reseptörleri dopamin gibi uyardığından (D3>D2>D4), diğer dopamin agonistlerinden daha potent olabileceği düşünülmüştür (70). Bu düşünceyle uyumlu olarak, ilacın klinik etkinliğinin başka bir dopamin agonistiyle karşılaştırıldığı bulunabilen tek çalışmada, erken dönem PH tedavisinde selejilin kullanan hastalarda, bromokriptin ile benzer poteste antiparkinsoniyen etki gösterirken, selejilin kullanmayan hastalarda ropinirol daha etkin bulunmuştur (1). Bir başka çalışmada (64) yan etkileri bromokriptinden daha sık bulunurken, bir diğerinde MPTP'ye bağlı parkinsonizmi primatlarda bromokriptin ile benzer oranda diskineziye yol açmıştır (56).

Pramipeksol (pramipexole): D2 benzeri reseptörleri selektif olarak uyaraabilen, ergo alkaloidi olmayan bir dopamin agonistidir (72). İlacın D3 reseptörlerine olan yüksek affinitesi, diğer dopamin agonistlerinden daha potent bir antiparkinsoniyen aktiviteye sahip olabileceğini düşündürmüştür (58). Gerçekten de, PH'lı bireylerin günlük etkinliklerini ve motor muayene bulgularını bromokriptinden daha fazla düzeltmiştir (24).

Terguride, talipexole, quinagolide, naxagolid, siladopa, lergotriple ve mesulergine çeşitli nedenlerde gündemden düşen dopamin agonistleridir.

Sonuç olarak yeni dopamin agonistleri, PH tedavisinde en azından klasik agonistler kadar etkin gibi görünmektedir. Bu ilaçların PH tedavisindeki yerleri yeni klinik çalışmalarla belirginleşecektir.

7- Katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörlerinin PH tedavisindeki yeri nedir?: PH'nın levodopa ile tedavisinde, bir süre sonra klinik yanıt plazma levodopa konsantrasyonuna bağımlı hale gelir. Bu durumun en önemli oratayaçıkımı, bir levodopa dozundan bir süre sonra (sıklıkla 2-3 saat) klinik kötüleşme olmasıdır (doz sonu akinezi, wearing off). Levodopayı metabolize eden enzimleri inhibe etmek doz sonu akinezilerinin tedavisi için uygun bir

yoldur (57). Bu enzimler aromatik aminoasit dekarboksilaz (AAD) ve KOMT'dır (Şekil). Bilindiği gibi, levodopa standart olarak bir periferik AAD inhibitörüyle birlikte kullanılmaktadır (benserazid ya da karbidopa). KOMT inhibitörleri ise söz edilen amaçla yeni kullanılmaya başlanmıştır. PH tedavisinde kullanımları açısından değerlendirilen KOMT inhibitörleri tolkapon (tolcapone), entakapon (entacapone) ve nitekapondur (nitecapone) (37). Tolkapon kan beyin bariyerini geçtiğinden merkezi sinir sisteminde de etkindir, diğer ikisinin etkinliği periferiktir. Tolkapon, hakkında en çok çalışılmış KOMT inhibitörüdür. Motor fluktuasyonlu hastaların katıldığı bir çalışmada, günde 3 x 200 mg dozda off süresini %26.2 azaltmış, on süresini 20.6 arttırmış ve levodopa gereksinimini % 18 düşürmüştür (5). Başka bir çalışmada ise, tolkaponun henüz motor fluktuasyonların ortaya çıkmadığı hastalarda levodopaya eklendiğinde parkinsonizmi düzelttiği gösterilmiştir (69). En sık yan etkiler, hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkan diskineziler ve yaklaşık %20'sinde ortaya çıkan diyaredir (61). Entakaponla yapılan klinik çalışma çok daha az olsa da, bu ilacın da levodopanin klinik etkinlik süresini arttırdığı gösterilmiştir (55). Nitekaponla yapılan klinik çalışma bulunmamıştır. Sonuç olarak KOMT inhibitörleri levodopa tedavisi sırasında sıklıkla oluşan doz sonu akinezisinin tedavisinde etkindir.

8- PH tedavisinde cerrahinin yeri nedir?: Stereotaksik pallidotomi ve subtalamik çekirdek stimülasyonu PH tedavisinde standart yöntemler durumuna gelmişlerse de, söz konusu yöntemlerin sonuçlarını değerlendiren fazla sayıda hastanın uzun süre izlendiği çalışmalar yoktur (29). Örneğin pallidotomili hastaların en uzun süre izlendiği çalışma, 5 hastanın 4 yıllık izlemini içermektedir (16). Subtalamik stimülasyonla ilişkili çalışmalarda ise sıklıkla hasta sayısı 20'yi, izlem süresi 6 ayı aşmamaktadır.

- *Tek taraflı pallidotominin PH tedavisindeki yeri nedir?:* Fazzini ve arkadaşları unilaterale pallidotomi sonrası dört yıl izledikleri beş hastanın, dört yılın sonunda tüm kontrlaterale ve bazı ipsilaterale (yazıda hangileri olduğu bildirilmemiş) UPDRS ve CAPIT parametrelerinin preoperatif dönemden daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (16). Kumar ve arkadaşları (29) 39 hastalık daha yeni bir çalışmada unilaterale pallidotomi sonrası, tüm off durumu kontrlaterale UPDRS motor muayene skorlarını düzeltme saptamış ve postural instabilite ve yürüme bozuklukları skorlarındaki düzelmenin 6 ay, tremor skorlarındaki düzelmenin bir yıl sürdüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada iki yıllık izlem süresi sonunda kontrlaterale bradikinezi, rijidite ve diskinezi skorlarındaki düzelmenin sürdüğü saptanmıştır. Araştırmacılar ipsilaterale bradikinezi

Tablo. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemlerin, hastalığın bulgularını gidermedeki etkinliği (16, 18, 22, 25, 29, 59, 62)

	Bradikinezi-Akinezi	Rijidite	İstirahat Tremoru	Levodopa Diskinezileri
Talamotomi	-	++	++++	++
Pallidotomi	++	++	++	++++
Subtalamik Stimülasyon	+++	+++	++++	+++

-:etkisiz, +:hafif etkili, %10-20 düzelme, ++:orta derecede etkili, %30-60 düzelme, +++:iyi derecede etkili, %70-80 düzelme, ++++:çok etkili, sıklıkla tam düzelme

ve diskinezi skorlarında bir yılın sonunda saptadıkları düzelmenin ikinci yılda yapılan değerlendirmede ortadan kalktığını bulmuşlardır. Tüm parametreler içinde en fazla düzelme kontrateral diskinezi skorlarında olmuştur (6 ayın sonunda yaklaşık %80). Sonuç olarak, pallidotomi, karşı vücut yarısında parkinsonizm ve levodopa diskinezisi bulgularını azaltmada uzun süre etkilidir.

- *Pallidotomi çift taraflı uygulanabilir mi?*: Bilateral pallidotomi sonrasında hipofoni, disfaji ve kognitif tutulum kabul edilemeyecek kadar siktir (yaklaşık olarak hastaların dörtte birinde saptanır) (62). Diğer vücut yarısı için operasyon gereksinimi olan hastalar için (örneğin şiddetli diskineziler nedeniyle), pallidal stimülasyon daha güvenli bir seçenek olabilir (18).

- *Subtalamik stimülasyonun PH tedavisindeki yeri nedir?*: Subtalamik stimülasyon da pallidotomi gibi parkinsonizm bulguları ve diskinezilerin azaltılmasında etkindir (59). Yöntemin bir avantajı güvenle bilateral uygulanabilmesidir. Kumar ve arkadaşları (29) kendilerinin 5, Pollak ve ekibinin 8 hastasını, pallidotomi uygulanan hastalarla karşılaştırmışlar ve subtalamik stimülasyonu parkinsonizmin azaltılmasında daha etkin bulurlarken, pallidotomiyi diskinezilerin tedavisinde daha başarılı bulmuşlardır. Araştırmacıların ilgisini çeken bir bulgu da subtalamik stimülasyonun antitremor etkisinin çok dramatik oluşudur. Sonuç olarak, yöntemin etkinliğini araştıran uzun vadeli çalışmalar henüz sonlanmamış olsa da, subtalamik stimülasyon yakın gelecekte PH tedavisinde en sık başvurulan yöntem olacak gibidir.

- *Stereotaksik destrüksiyon ve stimülasyon yöntemlerinin iyi ve kötü tarafları nelerdir?*: Destruktif operasyonlar ucuzdur, kısa sürede (30-40 dakika) uygulanabilir ve konuyla ilgili deneyim oldukça fazladır. Tüm operasyon lokal anestezi ile yapılır. Ancak stimülasyonun aksine lezyonla ilişkili yan etkiler geri dönüşüzdür. Ayrıca destrüksiyon, iki nedenle PH tedavisinde oldukça iyi bir hedef olan subtalamik çekir-

değe uygulanmamaktadır: 1- komplikasyon olarak hemiballismusa sık raslanabilir, 2- termolitik lezyon, küçük bir hedef olan subtalamik çekirdeğin sıklıkla sınırlarını aşabilir (22). Stimülasyon yöntemi ise pahalıdır, bir operasyon yaklaşık 20.000 dolara mal olmaktadır (Birleşik Devletler'de) (29). Hedef subtalamik çekirdekse, sıklıkla mikroelektrot kayıtlama yöntemine gerek duyulmakta ve bu operasyon süresini 5-6 saate uzatabilmektedir. Puls jeneratörünün cilt-altına yerleştirilmesi ve elektrotla ilişkisinin sağlanması için sıklıkla genel anestezi gerekmektedir. Puls jeneratörü ve/veya kabloları bozulabilmekte, infekte olabilmekte ve 1-3 yılda bir pilinin değişmesi gerekmektedir. Operasyondan sonra stimülasyon parametrelerinin her hasta için optimalinin saptanması gerekir ki bu uzun süren ve hastayı sık görmeyi gerektiren bir iştir. Özellikle şehir dışında oturan hastalar için sorun olmaktadır. Puls jeneratörüyle ilişkili bizim rastladığımız bir sorun ise, cihazın kendiliğinden kapanıyor olmasıdır. Bunun nedeninin hastanın yakınında cep telefonlarının kullanılması olabileceğini düşündük. Tüm bunlara rağmen, yan etkilerinin geri dönüşlü olması, stimülasyon parametrelerini ayarlayabilme avantajı ve subtalamik çekirdeğe uygulanabilirliği yöntemin önemli olumlu yönleridir.

- *PH'nın stereotaksik yöntemle tedavisinde cerrahi endikasyonlar nedir?*: Her hedef için endikasyon farklıdır (Tablo). Temel sorunun tek taraflı tremor olduğu hastada talamotomi uygun seçenektir (25). Diskineziler uygun farmakolojik tedaviye rağmen sorun olmaya başladığında, gecikmeden pallidotomi uygulanmalı, sorun bilateralse bir tarafa pallidotomi, diğer tarafa pallidal stimülasyon tercih edilmelidir (29). Uygun medikal tedaviye rağmen PH semptom ve bulgularının giderilmesinde önemli sorun varsa, uygun cerrah subtalamik stimülasyondur (29).

- *PH tedavisinde transplantasyonun yeri nedir?*: Histolojik olarak ve PET'le dopaminerjik nöron graflarının PH'lı insanların beyninde uzun süre yaşayabildikleri ve sinaptik bağlantılar kurabildikleri gösteril-

miştir (34). Ancak, transplantasyon uygulanan hastaların değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarından, hasta seçimindeki farklılıklar, transplant değişkenlerindeki farklılıklar (donör sayısı, donör yaşı, transplantasyonun uygulandığı bölge gibi), ilaç tedavisi ve hasta değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle kesin bir sonuç çıkartmak olası değildir (46). Yöntemin uygulandığı hasta sayısının azlığı da sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir (Olanow ve ark (46) 1997'de, o tarihe dek fetal nigrallı transplantasyon uygulanan 140 hasta saptamışlardır). Sonuç olarak sözkonusu tedavi yöntemi henüz deneysel aşamadır.

Parkinson Hastalığı'nın Tedavisinde Gelecekteki Olasılıklar

1- PH'da gen tedavisi: PH tedavisinde yaralı olan maddeler genetik olarak iki şekilde MSS'ne ulaştırılabilir (26): 1- Genetik müdahalelerle bu maddeleri salıverebilir duruma getirilmiş hücrelerin transplantasyonu (ex vivo gen transferi), 2- Gerekli genetik materyalin viral vektörlerle ilişkili hücrelere aktarılması (in vivo gen transferi). Bir hücrenin dopamin sentezleme yeteneğini artırmak için, o hücreye iki genin aktarılması gerekmektedir (26): 1-Dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidrosilaz (TH) geni ve 2- TH'in çalışması için gerekli olan tetrahidrobiopterinin sentezinden sorumlu GTP siklohidrolaz I geni. Sözü geçen genlerin in vivo ve ex vivo gen transferiyle aktarıldığı çalışmalarda kemirgenlerde, parkinsonizmin tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir (26, 6). PH'nın genetik tedavisinde dopamin sentezini arttıran yöntemlerden başka, trofik faktörlerin salınımını arttıran yöntemler de başarılı olabilir. Örneğin sıçan substansiya nigra nöronlarına adenovirüslerce aktarılan glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), bu nöronları 6-hidroksidopaminin oluşturacağı progresif dejenerasyondan korumuştur (10).

Yöntemin insanlar üzerinde çalışılmasına engel olan önemli sorunlar vardır. Gen tedavisi sırasında karşılaşılan sorunlar, vektör olarak kullanılan virüsün enfeksiyona, neoplazilere ve mutasyonlara yol açması, transplante edilen dokunun kitle oluşturması, gen ürününe karşı immün yanıt gelişmesi, genin ekspresyonunun uzun süreli olmaması, gen ürünlerinin (mRNA ya da protein) bazı hücrelerde stabil olmaması (örneğin TH ömrünün, doğal olarak katekolamin sentezleyen bir hücrede 20 saat, genetik müdahale ile TH salıveren bir başka tür hücrede 3 saat olması (73)) ve gen ürününün istenenden fazla salıverilmesi (örneğin bu durum PH'da kontrol edilemez diskinezilere yol açabilir) (26). Germ hücrelerine yapılacak müdahalelerle gelecek tüm nesillerin hastalıktan

korunması mümkün ise de, bu konuyla ilişkili önemli etik sorunlar vardır.

2- PH tedavisinde programlanmış hücre ölümüne müdahale: Programlanmış hücre ölümü, genetik olarak düzenlenmiş hücre ölümüdür (8). Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün özel bir morfolojik çeşididir (27). Genetik transkripsyon ve translasyona engel olan bazı ilaçlarla, programlanmış hücre ölümüne engel olarak, nöronların ölümüne engel olunabilmiştir (36, 51). Bu durumda, PH patojenezinde programlanmış hücre ölümünün rol oynadığı saptanabilirse, hastalığın yukarıda söz edilen şekilde tedavisi mümkün olabilir. Tatton ve Kish (68) kronik olarak MPTP uyguladıkları yetişkin farelerin dopaminergic nöronlarında apoptoz gözlemişlerdir. Hassouna ve arkadaşları (23) ise MPTP uyguladıkları farelerin nigral nöronlarında bax mRNA'sı ve immünoreaktivitesi saptamışlardır. Bax, antiapoptotik bir gen olan Bcl-2 ile heterodimer oluşturup, onu etkisiz duruma getirip apoptoza yölebilir (50). PH'lı kişilerde yapılan çalışmalara gelince, Anglade ve arkadaşları (4) 3 hastada ve Mochizuki ve arkadaşları (43) ise 7 hastanın dördünde SNpk'da apoptotik morfolojiye uyumlu histopatolojik değişiklikler bildirmişlerdir. Ancak Kosel ve arkadaşları, inceledikleri 22 PH'lı kişinin hiçbirinde apoptozla ilişkili histopatolojik bulgu saptamamışlardır (28).

3- PH tedavisinde nörotrofik faktörler: Nöronların gelişmek, yönelmek, büyümek ve yaşamlarını devam ettirmek için gerek duydukları maddelere nörotrofik faktörler denir (31). Nörotrofik faktörler kan-beyin bariyerini geçmeyen aminoasit dizileridir. PH tedavisine etkileri en çok çalışılmış nörotrofik faktör transforming growth factor-beta (TGF- β) ailesinden GDNF'dir. GDNF'nin MPTP parkinsonizmi maymunlara intrastriatal (19) ve intraventriküler (76) verilmesinden bir hafta sonra başlayıp 2-3 hafta süren iyileşme bildirilmiştir. İyileşme parkinsonizmin tremor dışındaki tüm parametrelerinde saptanmıştır ("postür denge" dahil). GDNF primatlara levodopayla birlikte verildiğinde, benzer klinik etki için gerekli levodopa dozunu 6-7 kat azaltmış, ayrıca aynı dozda ki levodopaya bağlı "diskinezi ve distonileri" %35 azaltmıştır (41). Primatlardaki çalışmalarda GDNF'nin tek yanetkisi, ilaç kesildiğinde ortadan kalkan kilo kaybı olmuştur (31). GDNF dışında TGF- β ailesinden TGF- β 1, 2, ve 3'ün, nörotrofinler ailesinden brain-derived neurotrophic factor, nörotrophin-3, nörotrophin-4/5, fibroblast growth factors ailesinden fibroblast growth factor1 ve 2'nin, ciliary neurotrophic factor'ün, epidermal growth factor ve TGF- α 'nın dopaminergic nöronları hasarlanmadan koruyabilecekleri, hasarlanmış dopaminergic nöron gruplarını iyileştire-

bilecekleri hücre kültürü ve deney hayvanı modellerinde gösterilmiştir (66).

4- PH Tedavisinde Dopaminerjik Taşıyıcılar:

Dopamin taşıyıcısı (DAT), dopamin ve benzer maddeleri (örneğin MPP+ ve 6-hidroksidopamin) nöronun sitoplazmasına taşıyarak toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olurken, veziküller monoamin taşıyıcısı (VMAT2) dopamin ve benzerlerini veziküllerde yoğunlaştırarak, nöronu toksik etkilerden korur (71). Bu bilgiyle uyumlu olarak, DAT/VMAT2 aktivite oranı yüksek olan farelerin çeşitli dopaminerjik toksinlere duyarlılığı artarken, söz konusu oranın düşük olduğu farelerde ise dopaminerjik toksisiteye direnç saptanmaktadır (71). Bu durumda DAT aktivitesini arttıran ya da VMAT2 aktivitesini azaltan ilaçlar PH tedavisinde etkili olabilir (71).

Kaynaklar

- 053 Study Group, Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998;13:46-51
- Agid Y. Levodopa. Is toxicity a myth? *Neurology* 1998;50:858-863.
- Ahlskog JE, Muentner MD, Maraganore DM ve ark. Fluctuating Parkinson's disease: treatment with the long-acting dopamine agonist cabergoline. *Arch Neurol* 1994;51:1236-1241.
- Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F ve ark. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 1997;12:25-31
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1998;50(85):46-53.
- Bencsics C, Wachtel SR, Milstein S ve ark. Double transduction with GTP cyclohydrolase I and tyrosine hydroxylase is necessary for spontaneous synthesis of L-dopa by primary fibroblasts. *J Neurosci* 1996;16:4449-4456.
- Blunt SB, Jenner P, Marsden CD. Suppressive effect of L-dopa on dopamine cells remaining in the ventral tegmental area of rats previously exposed to the neurotoxin 6-hydroxydopamine. *Mov Disord* 1993;8:129-133.
- Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(S1):17-23.
- Caraceni T, Scigliano G, Mussicco M. The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology* 1991;41:380-384.
- Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN ve ark. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* 1997;275:838-841.
- Cotzias GC, Miller ST, Tang LC, Papavasiliou PS. Levodopa, fertility, and longevity. *Science* 1977;196:549-551.
- Factor SA, Sanchez-Romos JR, Weiner WJ. Parkinson's disease: an open label trial of pergolide in patients failing bromocriptine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:529-533.
- Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology* 1996;47(S3):184-195.
- Fahn S. Levodopa-induced neurotoxicity: does it represent a problem for the treatment of Parkinson's disease? *CNS Drugs* 1997;8:376-393.
- Fariello RG. Pharmacodynamic and pharmacokinetic features of cabergoline. Rationale for use in Parkinson's disease. *Drugs* 1998;55 (1):10-16.
- Fazzini E, Dogali M, Sterio D, Eidelberg D, Beric A. Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: a long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 1997;48:1273-1277.
- Fowler JS, Volkow ND, Logan J ve ark. Slow recovery of human brain MAO after L-deprenyl (selegiline) withdrawal. *Synapse* 1994;18:86-93.
- Galvez-Jimenez N, Lang AE, Lozano A ve ark. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: new methods of tailoring functional surgery to patient needs and response. *Neurology* 1996;46:A402.
- Gash DM, Zhang Z, Ovadia A ve ark. Functional recovery in GDNF-treated parkinsonian monkeys. *Nature* 1996;380:252-255.
- Goetz CG, Tanner CM, Glantz RH ve ark. Chronic agonist therapy of Parkinson's disease: a 5-year study of bromocriptine and pergolide. *Neurology* 1985;35:749-51.
- Graybiel AN, Hirsch EC, Agid Y. The nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:17-9.
- Guridi J, Obeso JA. The role of subthalamic nucleus in the origin of hemiballism and parkinsonism: new surgical perspectives. *Adv Neurol* 1997;74:235-247. (53)
- Hassouna I, Wickert H, Zimmermann M, Gillardon F. Increase in bax expression in substantia nigra following MPTP treatment of mice. *Neurosci Lett* 1996;204:85-88.
- International Pramipexole-Bromocriptine Study Group, Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1060-1065.
- Jankovic J, Hamilton WJ, Grossman RG. Thalamic surgery for movement disorders. *Adv Neurol* 1997;74:221-233.
- Kang UJ. Potential of gene therapy for Parkinson's disease: neurobiologic issues and new developments in gene transfer methodologies. *Mov Disord* 1998;13(S1):59-72.
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
- Kosel S, Egensperger R, von Eitzen U ve ark. On the question of apoptosis in the parkinsonian substantia nigra. *Acta Neuropathol* 1997;93:105-108.

- 29- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(S1):73-82.
- 30- Langston JW, Ballard PA. Parkinsonism induced by MPTP: implications for treatment and pathophysiology of Parkinson's disease. *Can J Neurosci* 1984;11:160-165.
- 31- Lapchak PA. A preclinical development strategy designed to optimize the use of glial cell line-derived neurotrophic factor in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(S1):49-54.
- 32- Lewitt PA, Ward CD, Larsen TA ve ark. Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology* 1983;33:1009-1014.
- 33- Lieberman AN, Neophytides A, Leibowitz M ve ark. Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1983;37:95-108.
- 34- Lindvall O. Update on fetal transplantation: the Swedish experience. *Mov Disord* 1998;13(S1):83-87.
- 35- Marsden CD. Clinical experience with cabergoline in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa. *Drugs* 1998;55 (1):17-22.
- 36- Martin DP, Schmidt RE, DiStefano P ve ark. Inhibitors of protein synthesis and RNA synthesis prevent neuronal death caused by nerve growth factor deprivation. *J Cell Biol* 1988;106:829-844.
- 37- Martinez-Martin P, O'Brien CF. Extending levodopa action: COMT inhibition. *Neurology* 1998;50(S6):27-32.
- 38- Mena MA, Davila V, Sulzer D. Neurotrophic effects of L-dopa in postnatal midbrain dopamine/cortical astrocyte cocultures. *J Neurochem* 1997;69:1398-1408.
- 39- Mentenopoulos G, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Logothetis Piribedil therapy in Parkinson's disease. Use of the drug in the retard form. *J Clin Neuropharmacol* 1989;Feb;12:23-28.
- 40- Metten LV, Locatelli ER, Bravi D ve ark. Apomorphine responses in Parkinson's disease and the pathogenesis of motor complications. *Neurology* 1997;48:369-372.
- 41- Miyoshi Y, Zhang Z, Ovadia A ve ark. GDNF-levodopa interactions and reduction of side effects in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1997;42:208-214.
- 42- Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(S3):13-21.
- 43- Mochizuki H, Goto K, Mori H, Mizuno Y. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1996;137:120-123.
- 44- Murer MG, Dziewczapolski G, Mennalled LB ve ark. Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. *Ann Neurol* 1998;43:561-575.
- 45- Ogawa N, Tanaka K, Asanuma M ve ark. Bromocriptine protects mice against 6-hydroxydopamine and scavenges hydroxyl free radicals in vitro. *Brain Res* 1994;657:207-213.
- 46- Olanow CW, Freeman TB, Kordower HJ. Neural transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997;74:249-269.
- 47- Olanow CW, Hauser RA, Gauger L ve ark. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of signs and symptoms in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:771-777.
- 48- Olanow CW, Mytilineou C, Tatton W. Current status of selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(S1):55-58.
- 49- Olanow CW. Selegiline: current perspectives on neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47:210-216.
- 50- Oltvai ZN, Millman CL, Korsmayer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74:609-619.
- 51- Oppenheim RW, Pevette D, Tytell M, Homma S. Naturally occurring and induced neuronal death in the chick embryo in vivo requires protein and RNA synthesis: evidence for the role of cell death genes. *Dev Biol* 1990;138:104-113.
- 52- Parkinson's Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
- 53- Parkinson's Study Group. The impact of extended deprenyl and tocopherol treatment in Parkinson's disease patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:29-36.
- 54- Parkinson's Study Group. The impact of extended deprenyl and tocopherol treatment in Parkinson's disease patients not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:37-35.
- 55- Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.
- 56- Pearce RK, Banerji T, Jenner P, Marsden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998;13(2):234-241.
- 57- Pezolli G, Martignoni E, Pacchetti C ve ark. A crossover controlled study comparing pergolide with bromocriptine as an adjunct to levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(S3):22-27.
- 58- Piercey MF Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:141-151.
- 59- Pollak P, Benabid A, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997;74:213-233.
- 60- Rajput AH, Fenton ME, Dhand A. Is levodopa toxic to nondegenerating substantia nigra cells? Clinical evidence. *Neurology* 1996;46:A371.

- 61- Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1998;50(S5):54-59.
- 62- Roberts JW, Heilbrun MP. Staged bilateral ventroposterior pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:A358.
- 63- Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J Neurol* 1992;239 (S1):28-34.
- 64- Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E ve ark. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):169-175.
- 65- Sethy VH, Wu H, Oostveen JA, Hall ED Neuroprotective effects of the dopamine agonists pramipexole and bromocriptine in 3-acetylpyridine-treated rats. *Brain Res* 1997;754:181-186.
- 66- Shultz CW. Neurotrophic factors. In:Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York:McGraw-Hill, 1997:117-123.
- 67- Stern MB. Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson's disease:an overview. *Neurology*;49(S1):2-9.
- 68- Tatton NA, Kish SJ. In situ detection of apoptotic nuclei in the substantia nigra compacta of MPTP-treated mice using terminal deoxynucleotidyl transferase labelling and acridine orange. *Neuroscience* 1997;77:1037-1048.
- 69- Tolcapone Stable Study Group. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology* 1998;50(S5):39-45.
- 70- Tulloch FI. Pharmacologic profile of ropinirole:a nonergoline dopamine agonist. *Neurology*;49(S1):58-62.
- 71- Uhl GR. Hypothesis: the role of dopaminergic transporters in selective vulnerability of cells in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;43:555-560.
- 72- Uitti RJ, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1996;5:370-387.
- 73- Wu DK, Cepko CL. The stability of endogenous tyrosine hydroxylase protein in PC-12 cells differs from that expressed in muscle fibroblasts by gene transfer. *J Neurochem* 1994;62:863-872.
- 74- Yahr MD, Wolf A, Antunes JL ve ark. Autopsy findings in parkinsonism following treatment with levodopa. *Neurology* 1972;22(S):56-71.
- 75- Yoshikawa T, Minamiyama T, Naito Y, Kondo M. Antioxidant properties of bromocriptine, a dopamine agonist. *J Neurochem* 1994;62:1034-1038
- 76- Zhang Z, Miyoshi Y, Lapchak PA ve ark. Dose response to intraventricular GDNF administration in parkinsonian monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1396-1401.