

# PARKINSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ: SORUNLAR VE ÇÖZÜM YOLLARI

Bülent Elibol\*

*Bu derlemede Parkinson hastalığının tedavisinde sık karşılaşılan sorunlar ve tedavi yöntemleri ele alınmakta, bu konudaki yeni gelişmelerden bahsedilmektedir. Tedaviye ne zaman ve ne şekilde başlanacağı; kronik levodopa kullanımına bağlı komplikasyonların anlaşılması, bunlardan korunma ve çözüm yolları tartışılarak tedavide yeni stratejiler ele alınmaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** Parkinson hastalığı- tedavi, levodopa komplikasyonları

## **THE THERAPY OF PARKINSON'S DISEASE: UNDERSTANDING AND MANAGING THE PROBLEMS**

*The common problems of the therapy of Parkinson's disease and the recent developments on their management are reviewed. The controversial issues of when to start the treatment and how to treat are discussed. Following the consideration of understanding, the management and the prevention of the chronic levodopa complications; the new treatment strategies are mentioned.*

**Key words:** Parkinson's disease- therapy, levodopa complications.

Parkinson Hastalığı (PH)'nın tedavisi, hastalığın patogenezinde giderek artan bilgilere, bunlara göre geliştirilen yeni yöntemlere ve zengin klinik tecrübeye rağmen, hala birçok yönü ile yetersiz ve tartışmalıdır. Bu yazıda pratikte hekimi zorlayan problemler ele alınarak mevcut çözüm yolları ve bunların teorik temelleri gözden geçirilecek; yakın gelecekte önemli olabilecek yeni tedavi imkanlarından bahsedilecektir.

PH'nın tedavisi planlanırken öncelikle hastalığın teşhisinden emin olmak gerekir. Beyin bankalarından yayınlanan veriler, tecrübeli kliniklerde bile PH tanısı alan vakaların yaklaşık %10-15'inin gerçekte parkinsonizmin başka formları olduklarını göstermektedir (22, 53). Başlangıçtaki klinik bulgular ve mevcut yardımcı tanı yöntemleri doğru tanı için yeterli olmayabilir, ancak genelde parkinsonizm nedeni olan diğer tabloların spesifik özellikleri zamanla ortaya çıkar ve doğru tanı ihtimali artar. Bu nedenle PH tanısı ile takibe alınan hastaların tedavisindeki problemler ele alınırken yanlış tanı ihtimali daima akılda tutulmalı ve aşağıda tartışılan prensiplerin temel olarak idiopatik PH için geçerli olduğu unutulmamalıdır.

PH'nın tedavisinde en az tartışmalı husus, her hastanın farklı semptom kompleksi ve tedaviye farklı cevap gös-

terdiği gerçeğinden hareketle, tedavinin her hastaya göre özel olarak planlanması ve yürütülmesi gereğidir. Hastanın yaşı, mesleği ve sosyo-ekonomik durumu da bu planı etkileyecektir.

### **Tedaviye ne zaman başlanmalı?**

PH progresif bir hastalık olduğuna ve halen bu progresyonu durduracak bir yöntem bulunamadığına göre, amaç mevcut semptomatik tedavilerle hastanın mümkün olduğunca uzun süre fonksiyonel bağımsızlığını sağlamaktır. Bütün semptomatik ilaçların yan etkileri vardır ve özellikle en etkili semptomatik ilaç olan levodopanin 5 yıldan sonra hastaların %50'sinden fazlasında halledilmesi zor ciddi motor fluktuasyonlara ve diskinezilere yol açtığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle, eğer semptomlar hafifse ve hasta için sosyal-mesleki yönden problem yaratmıyorsa, genel eğilim semptomatik tedavinin mümkün olduğunca geciktirilmesi ve başlama zamanının hasta ile beraber kararlaştırılmasıdır. Bahsedilen kaygılar özellikle genç hastalar için önemli olup, ileri yaştaki hastalarda semptomatik tedavinin bir an önce başlanması akılcı görülmektedir.

Etkili bir semptomatik tedavi için bekleme kararı verildiğinde, çoğu klinisyen bu süre içinde "nöro-protektif" olduğu ileri sürülen ilaçları kullanmayı tercih etmektedir. Bu konuda üzerinde en çok tartışılan ilaç olan irrevetil monoamin oksidaz "(MAO)-B" inhibitörü selejilin, PH

\* Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji ABD.

patojenezinde önemli olduğu düşünülen oksidatif strese karşı önerilmiş ve ilk klinik çalışmalarda etkili bulunmuştu (47, 48, 63). Ancak DATATOP çalışmasının ilerleyen bulguları selejilinin (5 mg, b.i.d) ve benzer rasyonelle antioksidan olarak denenilen E vitamininin (2000ü/gün) nöro-protektif etkilerinin olmadığını ortaya koydu (49). Buna karşın, aynı çalışmada selejilinin levodopa kullanımını 6-12 ay kadar geciktirdiğinin (çok muhtemelen semptomatik etkisine bağlı) bulunması, çoğu klinikte erken-dönem PH tedavisinde ilk ilaç olarak tercih edilmesine sebep oldu. Son zamanlarda sonuçlanan, 5 yıla kadar uzayan dönemi kapsayan kontrollü çalışmalar, selejilinin levodopa ile kombine edildiğinde levodopa dozunu uzun dönemde de başlangıç seviyelerine yakın değerlerde tuttuğunu ve motor fluktuasyonların daha az oranda ve az şiddette oluştuğunu göstermektedir (Pruzuntek ve ark, SELEDO çalışması, 1995, yayınlanmamış bulgular). Diğer taraftan, selejilinin hücre kültürlerinde MAO-B inhibisyonu ile ilişkiz olarak düşük dozlarda apoptosise karşı etkili olduğundan, dolayısı ile "nöroprotektif" etkisi yerine dejenere olan hücreler üzerinde "kurtarıcı" rolünden de bahsedilmektedir (62).

Diğer antioksidanlardan E ve C vitamininin önceden ileri sürülen koruyucu etkisi (13) sonraki kontrollü çalışmalarda gösterilmemesine ve hatta hücre kültürlerindeki deneylere göre prooksidan etkilerinden bahsedilmesine rağmen, bazı otörlerce yüksek dozlarda (E vitamini 3200 ü/gün ve C vitamini 3000mg/gün, 4'e bölünmüş olarak) verilmeleri önerilmektedir (26).

Buna göre erken-dönem PH da ilk tercih selejilin ile monoterapi olabilir (26, 35). Bu yaklaşım özellikle fonksiyon kaybı az olan hastalar için geçerli olup, 6-12 ay kadar zaman kazandırabilir. Selejilinin amfetamin benzeri metabolitleri nedeniyle uykusuzluk yapabileceği için sabah ve öğle saatlerinde verilmesi ve irreversibl MAO-B inhibitörü olduğu için kesilmesi planlandığında etkisinin haftalarca devam edeceğinin bilinmesi gerekir. Bu problemler nedeniyle, daha spesifik ve reversibl MAO-B inhibitörü lazabemid'in kullanılması önerilmektedir ve bu konuda çalışmalar ilerletilmektedir.

### **Semptomatik tedaviye başlamaya karar verildiğinde tercih ne olmalı?**

Çok tartışmalı olan bu konuda kararı, hastanın semptomatolojisi, yaşı ve genellikle hekimin alışkanlıkları belirlemektedir. Burada esas, halen en etkili ilaç olan levodopanın beklenen ileri-dönem komplikasyonlarını mümkün olduğunca geciktirmek veya en aza indirebilmektir.

### **Dopamin agonistleri ile başlamak:**

Agonistler ile tedaviye başlamak öncelikle levodopa kullanımını ve dolayısıyla motor fluktuasyonları geciktirmek amacıyla tercih edilebilir. (21, 58). Erken dö-

nemde agonist kullanımının aynı zamanda kronik levodopa komplikasyonlarının gelişmesi ihtimalini de azalttığı ileri sürülmüştür (55, 56). Ortostatik hipotansiyon, kognitif ve GI yan etkilerinden dolayı düşük dozlarda başlanan ve yavaşça etkili dozlara çıkılan agonistler, levodopaya göre daha zayıf antiparkinson etki gösterdikleri için genellikle tek ilaç olarak uzun süre kullanılamazlar. Çeşitli çalışmalar, agonistlerin monoterapötik ajan olarak vakaların ancak %30-50'sinde bir yıla kadar kullanılabilirdiğini ortaya koymuştur (15, 18, 19).

Başka bir yaklaşım da düşük dozda levodopa (25/100 mg t.i.d.) ile beraber agonistlerin başlanması olup, özellikle kısa sürede etki beklendiği durumlarda tercih edilebilir. Bu kombinasyon aslında (özellikle bromokriptinle yapıldığında) geç levodopa komplikasyonlarını önlemekte başarılı olduğu gerekçesiyle önerilmiş olup (9, 54), bu konuda yıllardır devam eden tartışmalar henüz yeterince açıklığa kavuşmamıştır (65). Tercihini yine hastaya özel faktörler belirlemelidir. Erken-başlangıçlı ve juvenil PH vakalarında agonistlerin temel olarak seçilmesi, levodopanın mümkün olduğunca yardımcı ilaç olarak kullanılması uygun gözükmektedir.

Hepsi D2 agonisti olan bu ajanlardan bromokriptin aynı zamanda D1 için zayıf antagonist, lisurid ve özellikle pergolid ise zayıf D1 agonisti olup, çalışmalar benzer etkinlikte olduklarını, ancak bromokriptinin muhtemelen daha çok psikoz ve konfüzyon yaptığını ve hepsinin de daha uzun yan-ömürlü oldukları için levodopaya göre daha düşük oranda diskinezi yaptıklarını göstermiştir (16, 33).

### **Antikolinerjikler kullanılmalı mı?**

Genel olarak parkinsonizmi %20 kadar düzeltebilen antikolinerjikler, özellikle tremora etkili olduğu için, tremorun tek veya ciddi problem olduğu vakalarda monoterapi olarak veya dopaminerjik ilaçlarla kombine kullanılmaktadır. Ancak dopaminerjikler de tremora eşit ölçüde etkili oluyorsa ve tabloya bradikinezi, rijidite de eşlik ediyorsa antikolinerjiklerde uzun süre ısrarlı olmamak gerekir.

Antikolinerjikler ciddi santral yan etkileri nedeniyle kognitif fonksiyon kaybı olan vakalarda ve genel bir kural olarak 70 yaş üzerinde kullanılmamalıdır. Eğer tremor dopaminerjikle cevap vermezse, öncelikle daha zayıf antikolinerjik özellikleri olan difenhidramin, orfenadrin ve siklobenzpirin tercih edilebilir. Antikolinerjiklerin birbirlerine belirli bir üstünlüğü olmamakla beraber, dirençli vakalarda ilaç değişimi bazen etkili olabilir, bu nedenle ülkemizde bulunan biperidene alternatif olarak yurtdışından triheksifenidil ve etopropazin temin edilerek denenebilir.

### **Amantadinin tedavideki yeri:**

İndirekt dopaminerjik etkisi ile parkinsonizmin özellikle erken dönemlerinde orta derecede etkili olan bu ajanın zayıf anti-glutamaterjik etkisiyle de yararlı olduğu düşünülmektedir (26). Parkinsonizmin fizyopatolojisinde artmış glutamaterjik transmisyonun önem kazanması, subtalamik nükleer ve internal-pallidal/retiküler-nigral artmış aktiviteyle ilişkisinin anlaşılması sonucu olmuş, motor fluktuasyon gösteren kısıtlı sayıda hastada denenilen memantin gibi daha potent bir anti-glutamaterjik ajan "off" periyodlarını azaltmada etkili bulunmuştur (52). Bu nedenle, amantadin ülkemizde olmamakla beraber, temin eden hastalar için erken dönemde levodopa kullanımını geciktirmek için ve hatta ileri dönemde motor fluktuasyonları olan vakalarda levodopa ve dopamin agonistlerine destek olarak önerilebilir.

### **Nihayet levodopa başlamak gerektiğinde nasıl bir yol izlenmeli?**

Levodopa halen mevcut en potent antiparkinson ajan olup beyinde dopamine çevrildikten sonra D1 ve D2 reseptörlerini beraberce etkiler. Yeni eksperimental bulgular levodopanin kendisinin de katekolaminerjik terminallerden salıverildiğini ve endojen nörotransmitter veya nöromodülatör etkisinin olduğunu göstermekte, bu nedenle kronik levodopa kullanımında karşılaşılan sorunlardan kısmen sorumlu olabileceğini düşündürmektedir(46).

Daha önce belirtildiği gibi uzun süreli levodopa kullanımında ortaya çıkan komplikasyonların tedavinin süresi (21, 58) ve kullanılan dozla (51) ilgisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle levodopa tedavisinde baş prensip etkili en düşük dozun kullanılmasıdır. Bu amaca standart karbidopa-levodopa veya benzerazid-levodopa preparatları ile kolayca ulaşılabilir. Diğer bir yol da, uzun etkili levodopa preparatları (Madopar HBS ve halen ülkemizde bulunmayan Sinemet CR) ile tedaviye başlamak olabilir. Bu preparatların standart preparatlara göre daha uzun yarı-ömürlü olmaları ve daha düşük plazma tepe düzeyi oluşturmaları plazmada ilaç seviyelerinin fazla değişiklik göstermeden belli bir sınır içinde kalmasını sağlar (28, 32). Öteden beri levodopa komplikasyonlarının beyinde intermitant tepe seviyelerine bağlı olduğu düşünüldüğü için uzun etkili preparatlarla bu komplikasyonların daha az oranda ortaya çıkmasını beklenir (4, 5, 27, 28). Henüz yeterli sayıdaki hastada tecrübe olmamakla beraber, levodopa tedavisine bu preparatlarla başlamak rasyonel gözükmemektedir. Ancak etkilerinin standart preparatlara göre geç başladığı ve yaklaşık %30 daha az olduğu, farmakokinetiğinin her zaman beklendiği gibi olmayabileceği ve tekrarlayan dozlarla ge-

ciken etkilerin birikerek uzun süren diskinezilere yol açabileceği hatırlanmalıdır. Bu nedenle, temel ilaç olarak seçildiklerinde hızlı veya daha fazla etki gerektiren zamanlarda düşük doz standart preparatlarla takviye edilmeleri gerekir. Bahsedilen problemler nedeniyle temel seçenek standart preparatlar olacaksa, uzun etkili preparatlar sadece gece süresince hareketliliği sağlamak amacıyla ille uyku öncesi tek dozda verilebilir.

### **Kronik levodopa tedavisinin komplikasyonları ve çözüm yolları:**

Başlangıçta levodopanin farmakodinamik etkisinin farmakokinetik özelliklerine göre beklenenden uzun sürmesi nedeniyle günde birkaç kereden verilen dozlarda genellikle devamlı ve yeterli bir etki elde edilir. Ancak zamanla giderek artan oranda hastanın özellikle genç hastalarda daha erken olmak üzere motor fluktuasyonlar yaşamaya başladığı; ayrıca, genellikle fluktuasyonlarla eş zamanlı olarak veya bazen daha önce diskinezilerin ortaya çıktığı görülür (5, 39, 42, 43). Aynı zamanda pek çok hasta duygulanımda, düşüncede, kognisyonda ve kan basıncında da "on" ve "off" durumlarına göre değişimler gösterebilir (35, 41). Aşağıda belirtildiği gibi farklı mekanizmalara bağlı olan ve bu nedenle ayrı ayrı ele alınması gereken bu problemlere doğru yaklaşım için hastaların kısa sürelerle hospitalize edilmesi ve gün boyunca her doz levodopaya nasıl cevap verdiklerinin yakın tespiti uygun olacaktır.

#### **Motor fluktuasyonlar:**

##### **a. "Wearing-off" fenomeni:**

En erken ortaya çıkan flutuasyon tipi "doz-sonu kö-tüleşmesi" olup, bu durumda levodopanin etkisi plazmadaki seviyesine paralel hale gelir, düştüğü anda kaybolmaya başlar. İntravenöz, intestinal veya subkütan yollarla devamlı verilen levodopa veya dopamin agonistleri ile bu tip fluktuasyonun ortadan kalktığı gösterilmiştir (43, 45, 59). Bu durumun hastalığın progresyonu ile striatal terminallerde dopamin depolarının azalması sonucu ortaya çıktığı düşünülmekle beraber, muhtemelen periferik/santral farmakokinetik ve farmakodinamik faktörlerin ortak rolü olduğu düşünülmektedir (44). Erken dönemde dopamin agonistleri kullanıldığında bu problemin büyük ölçüde oluşumunun engellendiğini gösterilmiştir (55, 56). Buna göre levodopanin kendisi veya beyinde yaptığı tepe-vadi seviyelerinin öneminden bahsedilebilir. Dolayısı ile levodopanin mümkün olduğunca geç ve uzun etkili preparatları ile başlanması sorunu kısmen önleyebilir.

Tedavide -eğer hasta almıyorsa- selejilin eklemek, levodopa dozlarını daha yakın vermek veya uzun yarı-ömürlü oldukları için direkt agonistleri devreye sokmak

denenebilir. Uzun-etkili levodopa preparatları da diğer bir seçenek olup, gereken doz ayarlaması yapılarak standart preparatların yerine veya ek olarak verilebilir.

#### **b. "On-off" fenomeni veya ani "off" lar:**

Orijinal tanımı ile 'on-off' fenomeni hastanın aniden ve rastgele bir zamanda parkinsoniyen belirtilerinin artması olup (8, 12, 43), doz-sonu kötüleşmeleri ile karıştırılmaması için ani "off" olarak tanımlanması daha uygundur. Bu durumda hasta aniden kötüleştiği gibi yine aniden yeni bir levodopa dozu almaksızın iyileşebilir. Nedeni bilinmeyen bu durumun reseptör sensitivitesinin aniden yüksek afiniteli halden düşük afiniteli hale geçmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (12). Farmakolojik çalışmalar "off" halinin plazmada levodopa seviyelerinin düştüğü dönemlere denk geldiğini göstermektedir (12, 60). Genellikle hastaların çoğu bu ani kötüleşmelerle beraber kaotik olarak diskineziler de gösterirler ki, bu durum "on-off" fenomeni tanımına daha çok uymaktadır. Tedavisi çok güç olan bu durumda agonistlerin, amantadinin ve selegilin denemesi yararlı bulunmamıştır. Levodopanin gün boyunca dört veya beş etkili dozda alınması ve hasta "off"a girdiğinde subkütan apomorfin kullanımı kısmen yararlı olabilir. Bu yaklaşımdan yaralanmayan hastalar için devamlı apomorfin uygulaması veya alternatif olarak gastrotomi veya duodenal yolla levodopanin devamlı verilmesi denenebilir (61).

#### **c. "Yo-yo-ing":**

Bu özel fluktuasyon tipinde hasta her doz levodopaya hızla "peak-doz" diskinezi ile cevap verip, ardından 'wearing-off' durumuna girerek yo-yo gibi bir yukanda bir yerde olmaktadır (11). Tedavisi güç olup, direkt agonistleri temel ilaç olarak tercih etmek ve levodopayı ancak destek olarak, düşük dozlarla devreye sokmakla kısmen başarı sağlanabilir.

#### **d. Geciken "on":**

Özellikle motor fluktuasyon gösteren bazı hastalar sabah dozlarının geç etkilediğinden şikayet ederler. Genellikle ilk dozun sonrakilere göre daha yüksek plazma seviyesi oluşturduğu bilinmektedir (11). Bu durumda farmakokinetik faktörlerden çok reseptörlerin düşük afinite durumunda olmaları gibi bazı farmakodinamik faktörlerin rolü muhtemel görülmektedir. Sabah dozunun daha yüksek veya tercihen sıvı içinde çözündürülerek verilmesi bu sorunu çözebilir.

#### **e. Her doza karşı epizodik cevapsızlık:**

Bu durum muhtemelen tamamen gastrik boşalmadaki gecikmeye bağlıdır (10). Daha sık gözlenen öğleden sonraki cevap azlığı durumu da aynı nedene bağlanmaktadır. Çare olarak, levodopa preparatlarını aç kar-

nına ve sıvıda çözerek almak, domperidon gibi gastrik motiliteyi artıran ajanlar kullanmak ve hasta mobilize ise yürüyüş yapması önerilebilir.

#### **f. Öğünlerle ilişkili cevap değişiklikleri :**

Öğünlerle ilişkili en az üç tip cevap değişikliğinden bahsedilebilir. İlki, yemek sonrası alındığında levodopanin geç ve zayıf etkili oluşudur ki, dolu midenin boşalmasındaki gecikme nedeniyle levodopanin ince barsaklardan geç ve yavaş emilmesi ile ilgilidir. Diğer, tam aksine bazı hastaların ilacı yemek öncesi aldıklarında cevabın beklenenden fazla olması ve "peak-doz" diskinezilerinin ortaya çıkması hali olup, her iki durumda da doz miktarının ve zamanının ayarlanması problemi çözer. Üçüncü problem yüksek proteinli öğünlerle ilgili olarak cevabın azalması durumudur ki, levodopanin barsak mukozasından emiliminde ve kan-beyin bariyerini geçişinde diğer nötral amino asitlerle yarışmasına bağlıdır. Genellikle sabah ve öğle öğünlerinde proteinden fakir diyet seçilmesi ve protein açığının akşam yemeklerinde kapatılması yeterli bir çözüm yolu olmaktadır (61).

#### **Diskineziler:**

Diskineziler genellikle motor fluktuasyonlara eşlik etmekle beraber, bazen-özellikle kronik tedavinin erken dönemlerinde- tek başlarına da görülebilirler. En şiddetli motor fluktuasyonlarda bile motor cevaplılık eşiği belirli bir değişme göstermezken, diskinezi eşiği zaman içinde dramatik olarak düşer ve neticede "terapötik pencere" (motor cevap eşiği ile diskinezi eşiği arasındaki ilaç dozu farklılığı) giderek daralır (37, 38, 42). Diskinezilerin patogenezi tam bilinmemekle beraber parkinsonizme spesifik olmaları ve semptomların daha ağır olduğu vücut kısımlarında daha şiddetli olmaları, direkt agonistlerle daha seyrek görülmesi nedeniyle, striatal dopaminerjik denervasyon zemininde zamanla oluşan postsnaptik reseptör değişiklikleri, D1-D2 reseptör etkileşmelerindeki değişimler, dopaminin striatal hedeflere pulsatil ulaşımı gibi faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir (5, 37, 38, 42).

Diskineziler koreik, ballistik, stereotipik veya genellikle ağırlı olan distonik formlarda olur. Yaygın olarak levodopa dozu ile ilgili ortaya çıkış zamanlarına göre sınıflandırılır: ilacın en faydalı olduğu zaman ortaya çıkanlar-"peak-doz diskinezileri"; ilaç faydalı olmaya başladığında ve/veya faydası kaybolurken görülenler-"difazik diskineziler"; "off" zamanlarında veya erken sabah saatlerinde ortaya çıkanlar-"off-periyod diskinezileri".

#### **a. "Peak-doz" diskinezileri:**

Bu hareketler levodopa tedavisinin erken döneminde de görülebilmekle beraber insidansı kronik tedavi ile art-

maktadır (8). Ancak, asıl risk faktörünün hastalığın şiddeti olduğu düşünülmektedir (20). Genellikle erken dönemde diskinetik hareketler daha çok koreik olurken tedavinin ilerleyen dönemlerinde distonik hareketler daha fazla görülür. "Peak-doz" diskinezileri levodopanının yüksek kan seviyeleri ile ilgili olduğundan her dozun azaltılması problemi çözebilir, ancak bu durumda etki süresi kısalaacağı için dozların daha sık aralarla verilmesi gerekir. Diğer bir çözüm yolu levodopanının dozu azaltılırken agonistlerin dozunu artırmak olabilir. Bazı hastalarda "peak-doz" diskinezileri subterapötik dozlarda ortaya çıkabilir, bu durumda dozu azaltmak parkinsonizm bulgularını artıracığı için sık ve düşük doz levodopanının agonistlerle kombinasyonu tek seçenek olarak kalır.

### **b. Difazik diskineziler:**

İlk kez Muentner ve arkadaşlarının tanımlanan difazik diskineziler "dystonia-improvement (iyileşme)-dystonia" karşılığı olarak "D-I-D" fenomeni şeklinde isimlendirilmiştir (40). Çoğu vakada sadece distonik kasılmalar görülmekle beraber, bazı vakalarda koreik hareketler veya bazılarında her ikisinin karışımı görülebilir. Henüz makul bir açıklaması olmayan ve tedavisi zor olan bu durum jüvenil ve erken-başlangıçlı PH' nda daha sık ortaya çıkmaktadır. Daha yüksek levodopa dozları ile tedavisi önerilebilir (34), ancak bu yaklaşımın kısa sürede devamlı "peak-doz" diskinezilerine yol açtığı bilinmektedir. Uzun etkili direkt agonistlerin temel ajan olarak seçilmesi ve levodopanının ancak destek ilaç olarak düşük dozlarda kullanılması en geçerli yaklaşım olarak gözükmektedir.

### **c. "Off" distonisi ve "off" ağırlı krampları:**

Distonik spazmlar her zaman levodopa "over" dozunun bir belirtisi değildir. Sıklıkla levodopanının plazma seviyeleri düştüğünde de ortaya çıkarlar ve genellikle ağırlı uzun süren kramplar şeklinde olurlar. Erken sabah saatlerinde daha sık olmakla beraber (36), düşük plazma seviyeleri ile paralel olarak günün her saatinde görülebilirler (24). Distoninin PH' nın bir belirtisi olarak tedavi görmeyen vakalarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak "off" distonisi doğrudan levodopa komplikasyonu olup, eğer hastalara bir süre ilaç tatili verilirse bunların kayboldukları görülür. "Off" durumunun önlenmesi "off" distonisi probleminin halledilmesinde en iyi yoldur. Bu levodopayı sıvıda çözerek vermekle veya subkütan apomorfin enjeksiyonları ile sağlanabilir.

### **d. Kronik levodopa kullanımına bağlı diğer problemler:**

-Konfüzyon, ajitasyon, hallüsinasyonlar, hallüsinozis, hezeyanlar, depresyon ve mani dopaminerjik ajanların kortikal ve limbik yapıları etkilemesi ile özellikle yaşlı

hastalarda, "Lewy-body" hastalığı olanlarda ve Alzheimer hastalığının eşlik ettiği hastalarda ortaya çıkar. Fakat tüm PH'larında dopaminerjik ajanların yüksek dozlarda kullanılması yaşla bağlantısız olarak psikoza neden olabilir. Bu durumda mental sağlığı korumak uğruna etkili dozdan vazgeçilebilir. Klozapin gibi atipik nöroleptikler parkinsonizmi kötüleştirmeden, -hatta bazen diskinezilere de yararlı olarak- bu semptomları kontrol altına almada yardımcı olmaktadır (2, 14, 17, 50). Ancak, agronüositoz riski rahat kullanımı engelleyebilir, bu takdirde pimozid, molindon, tioridazin gibi ekstrapiramidal yan etkileri nispeten az olan tipik nöroleptikler tercih edilebilir. 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ondansetronun günde 4-12 mg dozlarda halüsinozise karşı etkili olduğu bildirilmiştir (66); yüksek maliyeti sorun olmazsa levodopanının dozunu azaltmadan tedaviye devam imkanı verebilir.

-Uyku-uyanıklık siklusunun bozulması: Genellikle konfüzyonla beraber gün boyu uykululuk ve gece uykumama hali olabilir. Bu durum doz fazlalığına bağlı olarak her doz sonrası görülebilen ve dozu azaltmakla kontrol edilebilen uykululuk halinden farklı olup, uyku-uyanıklık ritminin bozulması ile ilgilidir. Hastayı gündüz uyanık tutmaya çalışmak-bazen metilfenidat veya amfetamin gibi hastalarca iyi tolere edilen psikostimülanlar yardımı ile- ve gece benzodiazepinler gibi sedatifleri kullanmak ritmin normale dönmesini sağlayabilir.

-Levodopaya bağlı postural hipotansiyon periferik dekarboksilaz inhibitörlerine rağmen problem olarak devam edebilir veya trisiklik antidepresanlar gibi kullanılan diğer ilaçlarla agreve olabilir. Bu durumda varis çorapları, NaCl ve fludrokortizon denenebilir.

-Terleme PH'nda otonomik disfonksiyonun bir belirtisi olarak görülmekle beraber, epizodik çok şiddetli terleme atakları levodopa komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Nedeni tam anlaşılamayan bu durumun tedavisinde beta-blokörler önerilmekte ancak yeterli olmamaktadır.

-Akatizi PH'nda sorulduğu zaman bulunan daha çok duysal bir semptom olmasına rağmen (31) levodopanının bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Beta-blokörler ve benzodiazepinler kullanılabilir.

-Solunum sıkıntısı bazen "off" periyodunda, bazen de "peak-doz" distonisi olarak görülebilir (23); buna göre ele alınması gerekir.

-Düşmeler postüral instabiliteye bağlı olarak daha çok ileri dönem PH'nın sorunu olmakla beraber, bazı vakalarda fazla gelen levodopa dozuna bağlı takikinezinin sonucu da olabilirler. Benzer şekilde, tipik olarak "off" dönemlerinin problemi olan donma (freezing) bazen "on" dönemine bağlı olarak da ortaya çıkabilir ve düşmelere sebep olabilir. Doz azaltma ile kontrol edilebilecek bu düşme tiplerinin tanınması gerekir.

## PH tedavisinde yeni stratejiler:

Temel olarak levodopa, ergo derivatifi dopaminerjik agonistler ve selejilinle yönlendirilen günümüz PH tedavisi oldukça yeterli semptomatik iyileşme sağlamakla beraber, yukarıda belirtildiği gibi ideal olmaktan uzaktır. Bu nedenle geliştirilen ve çeşitli merkezlerde giderek yaygın kullanım alanı bulan bazı yöntemlerden aşağıda bahsedilmektedir.

Katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri: Levodopa, dekarboksilaz inhibitörleri ile beraber alındığında periferde başlıca COMT üzerinden metabolize olur ve böylece oluşan inaktif metaboliti 3-O-metildopa (OMD) çeşitli periferik dokularda birikir. Levodopa ile beyine alınmada yarışan OMD'nin zamanla oluşturduğu büyük metabolik havuz COMT inhibitörleri ile engellendiğinde levodopanın biyo-yararlanımı artabilir. Bu amaçla geliştirilen periferik ve santral etkili tolkapon 200-400mg/gün dozda levodopa plazma seviyelerinin süresini -tepe noktasını artırmaksızın-uzatmaktadır (6, 57) ve bu yolla "wearing-off" fenomenine yararlı geldiği gösterilmiştir (29).

Apomorfin: D2-benzeri ve daha zayıf olarak D1-benzeri dopamin reseptörü agonisti olan apomorfin refrakter 'off' periyodlarının sıklığını ve şiddetini azaltmada oldukça başarılı olarak kullanılmaktadır (61, 64). Parenteral uygulanmak zorunda olduğu için ya sıklıkla tercih edildiği gibi subkütan olarak, gerektiği zamanlarda 'penjet'le ya da taşınabilir pompa yardımı ile devamlı enjeksiyon şeklinde verilmektedir. Etkisi 10 dakikada başlayıp yaklaşık 1 saat kadar devam eder ve genellikle levodopanın sebep olduğu diskinezileri benzer şekilde ortaya çıkarır. Ancak difazik diskinezilere yararlı olduğu gözlenmiştir. En sık yan etkisi olan bulantı domperidonla kontrol edilebilir, intermitant uygulamada fazla görülmeyen nöropsikiyatrik yan etkiler, devamlı uygulama durumlarında problem olabilir. Apomorfin için en iyi adaylar 'on-off' siklusları kolayca tahmin edilebilen ve 'on' periyodlarında iyi cevap alınabilen genç hastalar olup, özellikle difazik diskinezi olanlarda tercih edilebilir (61).

Yüksek-frekanslı talamik stimülasyon: Kronik yüksek-frekansda talamik (VIM-ventral intermediyalateral çekirdek) stimülasyon yan etkisinin azlığı ve istenildiği şekilde ayarlanabilir oluşu nedeniyle ilaca refrakter tremor vakalarında -özellikle bilateral uygulama durumlarında- talamotomiye alternatif olarak tercih edilmektedir (1). Daha öndeki ventral talamik nükleusun anterior kısmında uygulanan stimülasyonla da levodopaya bağlı diskinezilerin kontrol edilebildiği bildirilmiştir (3).

Pallidotomi: 1960'larda kullanılan ve hastaların yaklaşık %50 sinde tremor ve rijiditeye iyi geldiği bilinen an-

cak yan etkileri nedeniyle terkedilen pallidotomi parkinsonizmin fizyopatolojisindeki yeni anlayışların etkisiyle tekrar gündeme gelmiştir. Dopaminerjik denervasyon striatumdan kaynaklanan "direkt yol"un hi-poaktivitesine, "indirekt yol"un ise hiperaktivitesine sebep olarak internal-pallidal/retiküler-nigral "output" nükleusunun fazla aktivasyonuna, dolayısı ile talamo-kortikal bağlantının inhibisyonuna yol açmaktadır. Bu durumda teorik olarak postero-ventral pallidumun stereotaktik destrüksiyonu parkinsonizmin tüm bulgularına iyi gelebilir; bu görüş henüz kısıtlı sayıda olmakla beraber klinik tecrübelerle doğrulanmıştır (7, 25, 30). Son çalışmalar ventral pallidotominin özellikle levodopaya bağlı diskinezileri tama yakın kontrol altına aldığı göstermektedir. Bu sonuçlar, pallidotominin yakında yaygın olarak gündeme geleceğine ve teknik, ekonomik, etik nedenlerle üzerinde çok tartışılan fetal doku transplantasyonu gibi cerrahi yöntemlere göre çok daha rahat kullanılabilceğine işaret etmektedir.

## KAYNAKLAR:

1. Benabid A.L., Pollak P., Gervason C., ve ark. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 1991;337:406.
2. Bennett J. P., Landow E. R., Schuh L. A. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: II. Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improves parkinsonism symptoms. *Neurology*, 1993;43:1551-1555.
3. Caparros-Lefebvre D., Blond S., Vermesh P., ve ark. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:268-273.
4. Chase T. N., Baronti F., Fabbrini G., et al. Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson's disease. *Neurology*, 1989;39(suppl 2): 7-10.
5. Chase T. N., Mouradian M. M., Engber T. M. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology*, 1993;43(suppl 6):S23-S27.
6. Da Prada M., Borgulya A., Napolitano A., ve ark. Improved therapy of Parkinson's disease with tolcapone, a central and peripheral COMT inhibitor with an S-adenosyl-L-methionine-sparing effect. *Clin Neuropharmacol*, 1994;17(suppl 3):26-37.
7. Dogali M., Fazzini E., Kolodny E. ve ark. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology*, 1995;45:753-761.
8. Duvoisin R. C. Hyperkinetic reactions with L-DOPA. In: Yahr M.D. (ed) *Current Concepts in the Treatment of Parkinsonism*. New York: Raven Press, 1974:203-210.
9. Factor S. A., Weiner W.J. Early combination therapy with bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1993;8:257-262.
10. Fahn S. Episodic failure of absorption of levodopa: a factor in the control of clinical fluctuations in the treatment of parkinsonism. *Neurology*, 1977;27:390.
11. Fahn S. Fluctuations of disability in Parkinson's disease: pathophysiological aspects. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds). *Movement disorders*. London, Butterworth Scientific, 1982:123-145.
12. Fahn S. "On-off" phenomenon with levodopa therapy in parkinsonism: Clinical and pharmacological correlations and effect of pyridoxine. *Neurology*, 1974; 24:431-441.

13. Fahn S. The endogenous toxin hypothesis of the etiology of Parkinson's disease and a pilot trial of high dosage antioxidants in an attempt to slow the progression of the illness. *Ann NY Acad Sci*, 1989;570:186-196.
14. Friedman J.H., Lannon M.C. Clozapine in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, 1990;40:1151-1152.
15. Giovanni P., Scigliano G., Piccolo I., et al. Lisuride in Parkinson's disease: 4-year follow-up. *Clin Pharmacol*, 1988; 11:201-211.
16. Goetz C. G. Dopaminergic agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 1990;40(suppl 3):50-57.
17. Greene P., Cote L., Fahn S. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with clozapine. *Adv Neurol* 1993;60:73-706.
18. Grimes J. D., Delgado M. R. Bromocriptine: Problem with low-dose de novo therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1985; 8:73-77.
19. Hely M. A., Morris J. G. L., Rail D., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: a report on the first 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989;52:324-328.
20. Horstink M. W. I. M., Zijlmans J. C. M., Pasman J. W., et al. Severity of Parkinson's disease is a risk factor for peak-dose dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990;53:224-226.
21. Horstink M. W. I. M., Zijlmans J. C. M., Pasman J. W., et al. Which risk factors predict the levodopa response in fluctuating Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1990;27:537-543.
22. Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease—a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992;55:181-184.
23. Ilson J., Braun N., Fahn S. Respiratory fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1983;33(suppl 2):113.
24. Ilson J., Fahn S., Cote L. Painful dystonic spasms in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1984;40:395-98.
25. Iacono R. P., Lonser R. R. Reversal of Parkinson's disease by pallidotomy. *Lancet*, 1994;343:418.
26. Jankovic J., Shoulson I., Weiner W. Early-stage Parkinson's disease: To treat or not to treat. *Neurology*, 1994;44 (suppl 1):4-7.
27. Juncos J. L., Engber T. M., Raisman R., et al. Continuous and intermittent levodopa differentially affect basal ganglia function. *Ann Neurol*, 1989;25:473-478.
28. Juncos J. L., Fabbrini G., Mouradian M. M., et al. Controlled-release levodopa treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50:194-198.
29. Klockgether T., Löscher A., Wüllner U. New medical and surgical treatments in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 1994;7:346-352.
30. Laitinen L.V., Bergenheim A.T., Hariz M.I. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Strotae Funct Neurosurg* 1992; 58:14-21.
31. Lang A.E., Johnson K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:477-481.
32. LeWitt P. A. Levodopa therapeutics: new treatment strategies. *Neurology*, 1994;43(suppl 6):31-37.
33. LeWitt P. A. Therapy with dopaminergic drugs in Parkinson's disease. In: Koller W.C.(ed) *Handbook of Parkinson's disease*. New York, Marcel Dekker, 1992:469-507.
34. Lhermitte F., Agid Y., Signoret J.L. Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. *Arch Neurol* 1978; 35:261-262.
35. Marsden C. D. Parkinson's disease. *Lancet* 1990;335:948-952.
36. Melamed E. Early-morning dytonia: A late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1979;36:308-310.
37. Mouradian M. M., Chase T. N. Central mechanisms and levodopa response fluctuations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1988;11:378-384.
38. Mouradian M. M., Heuser I.J.E., Baronti F. et al. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1989;25:523-526.
39. Mouradian M. M., Juncos J. L., Fabbrini G., Chase T. N. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1989;25:633-634.
40. Muentner M. D., Sharpless N. S., Tyce G. M., Darley F. Y. Patterns of dystonia ("I-D-I" and "D-I-D") in response to L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc*, 1977; 52:163-174.
41. Nissenbaum H., Quinn N. P., Brown R. G. et al. Mood swings associated with the "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med*, 1987;17:899-904.
42. Nutt J. G. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology*, 1990;40:340-345.
43. Nutt J. G. On-off phenomenon: Relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol*, 1987; 22:235-240.
44. Obeso J.A., Grandas F., Vaamonde J., et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 1989;39(suppl 2):11-19.
45. Obeso J.A., Vaamonde J., Grandas F., et al. Overcoming pharmacokinetic problems in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1989;4(suppl 1):S70-S85.
46. Opacka-Juffry J., Brooks D. J. L-dihydroxyphenylalanine and its decarboxylase: new ideas on their neuroregulatory roles. *Mov Disord*, 1995;10(3):241-249.
47. Parkinson Study Group. DATATOP. A multicenter controlled trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1989; 46:1052-1060.
48. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1989; 321:1364-1371.
49. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1993; 328:179-183.
50. Pfeiffer R. F., Kang J., Graber B., Hofman R., Wilson J. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:239-242.
51. Poewe W. P., Lees A. J., Stern G. M. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: A 6-year follow-up study. *Neurology*, 1986;36:1528-1530.
52. Rabey J. M., Nisipeanu P., Korczyn A. D. Efficacy of memantine, an NMDA receptor antagonist, in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Transm Park Dis Dement Sect*, 1992;4:277-282.
53. Rajput A. H., Rozdilsky B., Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 1991;18:275-278.
54. Rinne U. K. Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology*, 1985;35:1196-1198.
55. Rinne U. K. Early dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1989; 4(suppl 1):S86-S94.
56. Rinne U. K. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*, 1989; 39:336-339.
57. Roberts J. W., Cora-Locatelli G., Bravi D., et al. Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone prolongs levodopa/carbidopa action in parkinsonian patients. *Neurology*, 1994;44:2685-2688.
58. Ross R. A. C., Vredewood C. B., Vandervelde E. A. Response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1990;40:1344-1346.

59. Sage J. L., Trooskin S., Sonsalla PK., et al. Experience with continuous enteral levodopa infusions in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 1989;39(suppl 2):60-63.
60. Shoulson I., Glaubiger G. A., Chase T. N. "On-off" response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration. *Neurology*, 1975; 25:1144-1148.
61. Tanner C. M., Melamed E., Lees A. J. Managing motor fluctuations, dyskinesias, and other adverse effects in Parkinson's disease. *Neurology*, 1994;44(suppl 1):12-16.
62. Tatton W. G. Selegiline can mediate neuronal rescue rather than neuronal protection. *Mov. Disord*, 1993; (suppl 1):20-30.
63. Tedrud J. W., Langston J. W. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science*, 1989;245:519-522.
64. Tolosa E., Valldoriola F., Marti M.J. New and emerging strategies for improving levodopa treatment. *Neurology*, 1994; 44(suppl 6):35-44.
65. Weiner W.J., Factor S. A., Sanchez-Ramos J. R., et al. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1993;43:21-27.
66. Zoldan J., Friedberg G., Goldberg-Stern H., Melamed E. Ondansetron for hallucinosis in advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1993;341:562-563.