



PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİSİ

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi

Parkinson hastalığında semptomların tedavisini kabaca üçe ayırmak mümkündür:

1. Medikal tedavi
2. Cerrahi tedavi
3. Fizyoterapi

MEDİKAL TEDAVİ

Her hastada er veya geç olarak uygulanan en yaygın seçenektir. Parkinson hastalığında substantia nigra nöronlarının dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için bu süreci tamamen önleyici bir tedavi henüz bulunmamıştır. Bu nedenle kullanılan ilaçlar daha çok semptomatik etki sağlar. Hastalığın erken evrelerinde tedavi oldukça başarılıdır. Ancak hastalık ilerledikçe semptomların ağırlaşmasının yanısıra, özellikle uzun süre kullanılan levodopaya (LD) bağlı olarak gelişen motor flüktüasyonlar ve diskineziler gibi pek çok sorun doğar.

Tedavi protokolü her hastada farklıdır. İlaç seçiminde dikkat edilecek özellikler şöyle sıralanabilir:

1. Hastanın bulunduğu yaş
2. Hastalık evresi
3. Önde gelen semptom (tremor, bradikinezi vb)
4. Hastayı en fazla rahatsız eden semptom
5. Mesleğini sürdürmesi ya da emeklilik durumu

Semptomları benzer dahi olsa erken ve ileri yaştaki hastaların tedavileri aynı olmaz. Bazı ilaçlar (antikolinergikler; amantadin gibi) yaşlı hastalarda unutkanlık, hezeyan veya halüsinasyonlara yol açarak mental fonksiyonları

olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Öte yandan levodopanin semptomatik etkisi en güçlü bir ilaç olmasına karşın kullanan her hastada yıllar içinde flüktüasyonlar ve diskinezilere yol açması nedeniyle bu ilacı mümkün olduğunca geciktirmek, özellikle erken yaştaki hastalara özürüllük dönemi gelişinceye kadar başlamamak mantıklı görünmektedir. Aşağıda Parkinson hastalığında semptomların tedavisinde başlıca kullanılan ilaçların çeşitli özellikleri yer almaktadır:

Levodopa (Madopar®, Sinemet®) bradikinezi başta olmak üzere tüm Parkinson semptomlarına etkilidir. Kan-beyin seddini geçemeyen dopaminin prekürsörüdür. Başlangıç dozu günde 100-150 mg olup optimal doz genellikle 300-700 mg'dır. Ender olarak 1000-1200 mg dozlarında verilebilir. Levodopanin kendisi nötral bir aminoasit olduğu için yemeklerden 1/2 veya 1 saat önce *aç karnına* alınmalıdır. Nitekim eğer midede proteinli gıdalar varsa ilaç, mide-barsak pasajı ve kan-beyin seddini geçerken proteinlerden oluşan aminoasitlerle bir yarışmaya girer ve beyne geçen ilaç miktarı çok az olur ve dolayısıyla klinik etkinliği zayıflar. İlacı yemeklerin üzerine alan hastalarda doz miktarını değiştirmeden aç karnına alması sağlanınca etkinliğinin neredeyse iki misli arttığı görülür. Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa dışındaki diğer ilaçlar tok karnına alınır.

Levodopanin yan etkileri arasında bulantı, kusma, postüral hipotansiyon, görsel halüsinasyonlar sayılabilir.

Yukarıda değinildiği gibi LD uzun süre kullanıldığında pek çok sorun doğar. İlacın etki süresi zaman içinde çok kısalmakta olup hastalar her bir dozun yaptığı iyiliğin başlangıç ve bitişini hissetmeye başlarlar (doz sonu fenomeni = "wearing off"). Kimi hastada ise her levodopa dozu etkili olmaz ve gün içinde beklenmedik zamanlarda ortaya çıkan birkaç saatlik iyi ("on") ve kötü ("off") dönemler birbirini izler ("on-off" flüktüasyonları). Bunların dışında levodopaya bağlı olarak gelişen geç komplikasyonlardan biri de kore, atetoz, distoni gibi istemsiz hareketlerin belirmesidir. Genellikle koreoatetoz "on" döneminde, distonik kasılmalar ise "off" dönemlerinde ortaya çıkar. Bu nedenle Parkinson hastalığı tanısı alan hastalara levodopanin ilk seçenek olarak verilmemesi, olabildiğince geciktirilmesi eğilimi vardır.

Dopamin agonistleri (Permax®, Dopergin®, Parlodel®, Trivastal®) LD kadar güçlü olmamakla birlikte tüm Parkinson semptomlarına etkilidirler. Bu ilaçlar doğrudan postsinaptik reseptörleri uyarırlar. Trivastal® özellikle yaşlı hastalarda tremor üzerine oldukça etkilidir. Agonistler düşük dozlarda etkili değildir. Ancak yüksek dozlara ulaşıncaya yararlı etki gösterirler. Yan etki olasılığına karşı düşük dozda başlanarak (gece 1/2 tb) doz yavaş bir şekilde art-

tırılır. Etkili günlük dozlar Permax® için 0.75 mg - 3 mg, Dopergin® için 1.2 - 1.8 mg, Parlodel® için 15 - 30 mg, Trivastal® için 100 - 250 mg'dır. Tedavi başlangıcında sıkça karşılaşılan bulantı, kusma veya postüral hipotansiyona bağlı başdönmesi yakınmaları için bu yan etkilere tolerans gelişene dek (15 - 30 gün) domperidon (Motilium®) eklenebilir. Agonistler levodopaya eklenecekse başlangıçta agonist dozu henüz düşükken levodopa kesilmemelidir, yoksa hasta kötüleşir. Bu nedenle ancak agonist istenilen doza ulaşıncaya levodopa dozu yavaş bir şekilde azaltılır veya kesilir.

Antikolinergikler (Akineton®, Aparkan® = Artane®) kolinerjik sistemin GABA aracılığıyla dopaminerjik sisteme yaptığı inhibitör etkiyi kaldırma amacıyla verilirler. En fazla istirahat tremoru ve rijiditeye etkilidirler. Ancak bu ilaçlar ileri yaşlardaki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda yavaşlamaya yol açmaları nedeniyle 60 yaşın üzerindekiilere önerilmez. 3 x 1/2 dozunda başlanarak titre edilerek 3 x 2'ye yükseltilebilir. Periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon ve akomodasyon güçlüğüdür.

Amantadin etkinliği nispeten zayıf olduğu için erken evredeki hastalara ve her türlü semptomaya yönelik olarak verilir. Dopaminin sentez ve salınımını arttırdığı sanılır. Antikolinergiklere benzer yan etkileri nedeniyle ileri yaşlarda verilmemelidir. Günde 200 - 300 mg dozunda kullanılır. Ayaklarda ödem, livedo retikularis şeklinde seyrek görülen yan etkileri vardır.

Selegilin (Seldepar®, Moverdin®) Parkinson hastalığında nöroprotektif etkisi olduğu ileri sürülen ilk ilaçtır. Ancak bu konudaki araştırmalar sürmektedir. İlacın semptomatik etkisi nispeten zayıftır. Tek başına veya levodopaya eklenerek verilir. Levodopanin yıkımını önleyerek onun yararlı etkisi kadar yan etkilerini de arttırabileceği için kombine tedavide LD dozu azaltılmalıdır. Günlük dozu 5 veya 10 mg'dır (sabah ya da sabah-öğlen).

CERRAHİ YÖNTEMLER

Ancak seçilmiş hastalarda, seyrek olarak başvuru olan tedavi seçenekleridir. 1) *Ablasyon ameliyatları*: talamotomi kontralateral tremor için, pallidotomi levodopaya bağlı motor komplikasyonlar veya bradikinezi için uygulanır. 2) *Stimülasyon ameliyatlarında* adı geçen lokalizasyonlara yine aynı endikasyonlar dahilinde göğüs derisi altına yerleştirilmiş bir stimülatörle uyarılan elektrod yerleştirilir. 3) *İmplantasyon ameliyatları*: fetal mezensefalik dopaminerjik hücrelerin striatuma nakli fazla başarılı görünmemektedir ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

FİZYOTERAPİ

İleri evrede olan, günlük aktivitelerinde yardıma gereksinim gösteren ve özellikle bradikinezinin ön planda olduğu hastalar için gereklidir.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Parkinson hastalığında semptomların şiddetine ve hastanın bulunduğu yaşa göre değişen tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir:

Erken evredeki Parkinson hastalarında tedavi

Genç / Orta yaş

Antikolinergikler
Dopamin agonistleri
Amantadin
Selegilin
Cerrahi

İleri yaş

Dopamin agonistleri
Levodopa (düşük doz)
Selegilin

İleri evredeki Parkinson hastalarında tedavi

Genç / Orta yaş

Levodopa
Dopamin agonistleri
LD komplikasyonlarının tedavisi
Cerrahi

İleri yaş

Levodopa
Dopamin agonistleri
LD komplikasyonlarının tedavisi

Aşağıda Parkinson hastalığının kendisinin veya başta levodopa olmak üzere ilaçların yol açtığı çeşitli komplikasyonlarının giderilmesine yönelik bazı pratik yaklaşımlar şematik olarak verilmiştir.

Doz sonu (wearing off) fenomeni ve “on-off” flüktüasyonları

Levodopa aç karnına alınmalıdır
Dopamin agonisti eklenir, daha sonra levodopa dozu azaltılır
Levodopa doz sıklığı artırılır
Levodopa yutulduktan sonra hareket edilmelidir
Uzun etkili levodopa (madopar HBS®) eklenebilir
Sıvı levodopa + C vitamini
Selegilin eklenir
Sisaprid (Peristal®, Sisarid®) (mide motilitesini artırır)
Antikolinergik kesilir (mide boşalmasını geciktirir)
Cerrahi girişim

• *Sıvı levodopa:* Her sabah bir litre (beş bardak) su içine günlük tüm Madopar® kapsülleri açılarak içi dökülür veya Sinemet® tabletleri atılır, ayrıca yarım veya bir adet efervesan C vitamini tableti atılarak ılaçlı su çalkalanır ve buzdolabında tutulur. 2-4 saatte bir değişik miktarlarda aç karnına içilir. 2 mm'den büyük katı maddeler mideden barsağa güç geçtiği için levodopa bu tarzda verilince bir çok hastada erken ve uzun etki gösterir. C vitamininin ilacın geçişini hızlandırmasının yanısıra antioksidan etki gösterdiği sanılmaktadır. Sisaprid veya domperidon levodopadan yarım veya bir saat önce alınırsa benzer etki gösterebilmektedir.

Diskineziler (koreoatetoz)

Levodopa dozu azaltılır
Uzun etkili levodopanın dozu azaltılır veya kesilir
Antikolinergik kesilir
Dopamin agonisti eklenir
Sülpirid (Sülpir®) eklenir (50 - 100 mg/gün) (daha yüksek dozlarda bradikineziyi arttırabilir)
Buspiron (Buspon®) eklenir (10 - 30 mg/gün)
Klozapin, olanzapin eklenir (düşük doz yeterlidir)
Cerrahi girişim

Distoni

Erken sabah distonisinde:

Gece yatarken uzun etkili levodopa
Gece yatarken agonist (tercihan pergolid gibi yarı ömrü uzun olan)
Baklofen (Lioresal®) (gerekirse)

Levodopaya bağlı ise:

Levodopa dozu azaltılır

Dopamin agonisti eklenir

Baklofen eklenir (15 - 120 mg/gün)

Parkinson hastalığına bağlı ise:

Levodopa verilir

Dopamin agonisti verilir

Baklofen eklenir

Bulantı / kusma

Domperidon (periferik D2 reseptör antagonisti) (30 - 60 mg/gün) (Metaklopramid, proklorperazin merkezi dopamin reseptör antagonisti olduğu için verilmez, yoksa parkinsonizmi arttırmırlar)

Postüral hipotansiyon

Çift yastıkta yatılır

Yavaş doğrulma

Domperidon eklenir

İndometasin (Endol® tablet veya sup. 2 x1) eklenir

Elastik çorap

Fludrokortizon (Astonin® 0.3 - 0.6 mg/gün) eklenir

Üriner enkontinans / pollaküri

Oksibütinin (periferik antikolinergik)

Propantelin (periferik antikolinergik)

Uyku bozuklukları

Selegilin gece alınıyorsa:

Sabah ve/veya öğlen verilir

Levodopaya bağlı ise:

İlacın son dozu akşam erken saate alınır

Depresyona bağlı ise:

Antidepressanlar

Parkinson semptomlarına bağlı ise:

Levodopa son dozu gece geç saatte alınır

Gece uzun etkili levodopa

Gece uzun etkili dopamin agonisti

Gece antikolinergik (gençse, tremor için)

Pollaküriye bağlı ise:

Gece periferik antikolinergikler

Noktürnal myoklonusa bağlı ise:

Klonazepan (Rivotril®)

Valproik asit (Depakin®)

Pirasetam (Nootropil®)

KAYNAKLAR

1. Weiner WJ, Lang AE. Parkinson's disease. Weiner WJ, Lang AE eds. In: Movement Disorders: A Comprehensive Survey. Futura Pub. Mount Kisco, New York 1989: 23-115.
2. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42 (Suppl 1): 6-16.
3. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
4. Melamed E. Initiation of levodopa therapy in parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 402-5.
5. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1459-64.
6. Uitti RJ, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs* 1996; 5: 369-88.
7. Facca A, Sanchez-Ramos J. High-dose pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 1996; 11: 327-9.
8. Olanow CW. A rationale for using dopamine agonists as primary symptomatic therapy in Parkinson's disease. In: Olanow CW, Obeso JA, eds. Dopamine agonists in early Parkinson's disease. Kent, UK: Wells Medical, 1997: 37-52.
9. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 3): S1-S57.