

BAZAL GANGLİONLAR, DOPAMİNERJİK SİSTEM VE PARKİNSON SENDROMU FARMAKOLOJİK BİR YAKLAŞIM

Yrd.Doç.Ecz.Gönen Deniz (*)

Uzm.Ecz.İ.Tayfun Uzbay (*)

ÖZET

Parkinson, etiyolojisi hala kesinlik kazanmamış ve toplumda özellikle yaşlılar arasında sıklıkla görülen bir sendromdur. Günümüzde Parkinson sendromunun ilaçla tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir, ancak Parkinson'un ilaçla tedavisi semptomatiktir ve ilaçla tedavide bazı sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Bu makalede, bazal ganglionları ve dopaminerjik sistemi günümüz bilgileri ışığında tekrar gözden geçirdik ve Parkinson sendromunun bu iki sistem ile ilişkisini vurgulayarak, ilaç tedavisindeki seçenekleri, karşılaşılan sorunları ve yeni gelişmeleri özetlemeye çalıştık. Sonuç olarak, Parkinson sendromunda rasyonel bir ilaç tedavisine ancak etiyolojinin kesinlik kazanması ile ulaşılabileceği kanısına vardık.

BAZAL GANGLİONLAR:

Bazal ganglionlar beyin hemisferlerinin iç kısmında, beyin sakının tavanında ve gri cevher kitlesi içinde yer alan subkortikal motor çekirdeklerdir(1,9,36). Anatomik açıdan bazal ganglionlar dediğimiz yapılar içine "nucleus caudatus", "putamen", "globus pallidus", "amygdaloid kompleks" ve "claustrum" adlı oluşumlar girmektedir(1,9, 24,25,45,48,57). Globus pallidus ve putamen birlikte "nucleus lenticularis" veya

"nucleus lentiformis" adını alır(1,9,24,26, 45,46). Nucleus lentiformis ve nucleus caudatus ise birlikte "corpus striatum" adı verilir(24,26,45,46). Nucleus caudatus ve putamen filogenetik bakımdan yeni yapılar olduklarından birlikte "neostriatum" olarak da anılırlar(36,57) ve bu iki yapı birlikte insan beyninin en geniş subkortikal hücre grubunu oluştururlar(46). Nucleus caudatus ve putamen birlikte "striatum" adı da verilir(26). Amygdaloid kompleks ve claustrum santral sinir sisteminin motor fonksiyonları ile iliş-

* Gülhane As. Tıp Akd. ve As. Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji A.B.D.

kili değildir. Bu nedenle extrapiramidal sistem içinde değerlendirilmezler(19,25). Bu iki oluşumun bazal ganglionlar içine dahil edilip edilmemesi de tartışma konusudur. Luysi cisimciği (subthalamie nucleus), substantia nigra ve nucleus ruber (red nucleus) gibi beyindeki bazı motor çekirdekler, motor kontrolde bazal ganglionlar ile yakın bir ilişki içinde çalışırlar. Bu çekirdekler bazal ganglionların yanısıra, gerek birbirleri ile ve gerekse talamus, hipotalamus ve formatio retikularis ile bağlantılar kurarlar(1,25,26,48,57). Bazı kaynaklar substantia nigra ve subthalamie nucleusu da bazal ganglionlar içinde değerlendirir(26). Bu motor çekirdeklerden "substantia nigra", mezensefalonda yer alan oldukça büyük bir çekirdektir. Pars compacta (SNc) ve pars retiküloza denen iki parçadan oluşmuştur. Compacta parçası nöronları dopamin içerirler ve bu nöronların dopamin içeren aksonları nucleus caudatus ve putamende (striatumda) sonlanır(11,12,24,26). Substantia nigrada bazı büyük poligonol hücreler de bulunur ve bunlarda dopamin sentezi yapılır(46). Compacta nöronlarının lezyonları sonucu dopaminin buradan nucleus caudatus ve putamene iletilmemesi halinde ileride ayrıntılı olarak üzerinde duracağımız "Parkinson sendromu" ortaya çıkar.

Fonksiyonları: Bazal ganglionların gerek kendi aralarında ve gerekse merkezi sinir sisteminin diğer bölümleri ile bazal ganglionlar arasında bir çok sinir yolu bulunmaktadır(1,9,48,57). Bu sinir yolları bazal ganglionların fonksiyonlarını gerçekleştirmesinde önemli rollere sahiptir. Bazal ganglion sisteminin belli başlı fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Sinir sisteminde fonksiyonel bakımdan Serebellumu tamamlar. Serebellum hızlı, bazal ganglionlar yavaş hareketlerin kontrolünden sorumludur(15,48).

2. Amaca yönelik motor kontrolde medulla spinalis, beyin sakı, serebellum, talamus ve diğer subkortikal merkezlerle işbirliği yaparak, düşünce ve iradenin motor faaliyete çevrilmesi de dahil olmak üzere bütün

amaca yönelik motor faaliyetlerin oluşmasında rol oynar(15).

3. Esas motor merkezlerin faaliyetlerini değiştirir veya ayarlarlar(57).

4. Kas tonusunun düzenlenmesinde önemli rolleri vardır(9,25).

5. Motor korteks ve serebellum ile müşterek çalışarak, talamokortikal yol aracılığı ile kas hareketlerinin gerçekleştirilmesinde rol oynarlar(48).

6. Corpus striatumun kortikospinal ve retikülospinal yollar ile normalde bilinç dışı yaptığımız, kaba ve bir amaca yönelik hareketlerin denetlenmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir(25).

7. Globus pallidusun bir amaca yönelik hareketler için (yine kortikospinal ve retikülospinal yollar aracılığı ile) temel kas tonusunu sağlamakla görevli olduğu düşünülmektedir(25).

DOPAMİNERJİK SİSTEM:

Dopamin: (Kimyasal yapısı, Sentezi, Metabolizması ve Dağılımı) Epinefrin ve norepinefrinin metabolik prekürsörü olan dopamin (3-4-dihidroksi feniletilamin); amin yapılı, katekolamin grubu ve santral etkili bir nörotransmitter maddedir(20,27,29,47,56,60). Sentezi dopaminerjik sinirlerde ve tirozin ile başlayan bir dizi kimyasal reaksiyonla gerçekleşir: Tirozin akson gövdesinden dopaminerjik sinire girer ve uçlara doğru ilerlerken önce "tirozin hidroksilaz" enzimi etkisiyle DOPA'ya dönüşür. DOPA "aromatik amino asit dekarboksilaz" enzimi etkisiyle dopamine dönüşür. Daha ileri aşamalarda dopamin "beta oksidaz" enziminin yardımıyla norepinefrine, norepinefrin de "N-metiltransferaz" etkisiyle epinefrine dönüşür. Transmitter olarak sadece dopamin kullanılan sinirlerde (nöronlarda) son iki enzim bulunmaz, dolayısıyla sentez dopamin aşamasına kadar sürer ve sentezlenen dopamin spesifik dopamin veziküllerinde depolanır. Sinir uçlarında Ca^{++} girişine bağlı olarak bir aksiyon potansiyeli oluştuğunda veziküllerdeki dopa-

min sinaps aralığına boşaltılır ve dopamin buradan kendine ait özel reseptörlere (dopaminerjik otoreseptörler, postsinaptik dopaminerjik reseptörler, D₁ ve D₂ reseptörleri gibi) bağlanır(29,60).

Dopamin metabolizmasında MAO (monamin oksidaz) ve COMT (katekol-o-metil transferaz) enzimleri görev yapar. MAO dopaminerjik sinapsların presinaptik, COMT ise postsinaptik uçlarında yer alır(60). Dopamin MAO enzimi tarafından "dihidroksifenil asetik aside (DOPAC) yıkılır. Hücre dışında DOPAC COMT enzimi tarafından metillenecek dopaminin ana metaboliti olan HVA (homovanilik asit) oluşur(29).

İnsan beyinde dopamin özellikle nucleus caudatus ve buna komşu striatal bölgedeki sinir uçlarında lokalize olmuştur(43). Bu lifler substantia nigradaki hücre gruplarından çıkar ve bir mediatör olarak dopaminin sinir uçlarından serbestlenmesiyle dopaminerjik etki ortaya çıkar(43). Sempatik sinir dokusunda da dopamin varlığı söz konusudur(56).

Dopaminin Genel Etkileri: Dopaminin merkezi sinir sistemi nöronları üzerinde genellikle yavaş gelişen inhibitör bir etkisi vardır ve bu etkiyi cAMP aracılığı ile gerçekleştirdiği sanılmaktadır(10,47). Düşük dozlarda periferik direnç üzerine zayıf bir etkisi vardır. Bununla beraber yüksek dozlarda i.v. verilmesi damarlardaki alfa-reseptörleri aktive eder ve vazokonstriksiyona neden olur. Yüksek dozlarda dopamin epinefrinin etkilerini taklit ederek renal ve splanknik dilatasyon yapar ve bu etkisi alfa ve beta blokörler ile bloke edilemez(27).

Dopaminerjik Yolaklar: Merkezi sinir sisteminde dopaminerjik nöronların sayısı noradrenerjiklerden daha fazladır ve dopaminerjik nöronlar beyinde başlıca dört yolak oluştururlar(29). Bunlar:

1. Hipotalamospinal ve nigrospinal
2. Tuberoinfundibuler
3. Mezolimbik ve mezokortikal
4. Nigrostriatal

yolaklardır. Parkinson sendromu ile yakın ilişkisinden dolayı burada sadece nigrostriatal yolak üzerinde durulacaktır.

Nigrostriatal yolak (29,32,60); substantia nigranin zona compacta bölgesindeki nöronların aksonlarıyla oluşan bu yolak, diensefalonda medyan ön beyin demeti içine girer ve corpus striatumda sonlanır. Bu yolak intrinsik kolinerjik nöronlar üzerine (bazal ganglionlardaki) inhibitör etki yapar.

Nigrostriatal yolak dopaminerjik yolakların en büyüğüdür ve corpus striatumdaki uçları beyindeki total dopaminin yaklaşık % 75 ini içerir. Bu yolağın kesilmesi striatumda dopamine aşırı duyarlık oluşturur ve reseptör dansitesini artırır. Striatumdaki uçlarının dejenerasyonu ise Parkinson sendromuna neden olur.

Yapılan bir araştırmada(5), 1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridin (MPTP) adlı bir maddenin nigrostriatal yolaktaki nöronları selektif olarak yıkarak parkinsona benzer bir tablo oluşturduğu saptanmıştır.

Dopaminerjik yolaklardan mezolimbik yolağın lokomotor etkinliğinin başlatılmasında ve sürdürülmesinde, nigrostriatal yolağın ise bu etkinliğin eşgüdümünde ve postürün düzenlenmesinde rol oynadığı sanılmaktadır(29).

PARKİNSON SENDROMU

Parkinson sendromu, nigrostriatal nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak dopamin sentezinde oluşan progressif bir azalmanın sonucu olarak ortaya çıkar. Hastalığın klinik olarak belirmesi için dopamin üreten hücrelerin % 70 inden fazlasının kaybolması gerekir.

Parkinsonun total populasyonda görülme sıklığı 1/1000 dir ve yaşlandıkça yakalanma riski artar(60). Parkinson gerçekte üç temel semptomun birlikte oluşturduğu klinik bir tablodur. Bu üç temel semptom; iradesel hareket azlığı (bradikinezi), kas katılığı (rigidite) ve tremordur. Parkinson tremoru sükkun, durumunda oluşan ve iradesel hareket esnasında kaybolan bir tremordur(17). En çok el parmaklarında, dilde ve dudak çevresinde görülür(60). Düzenli ve hızlıdır. Heyeccan halinde artarken, uykuda azalır. Parkin-

son tremorunun hala optimal bir tedavisi bulunamamıştır(31).

Etiyolojisi: Parkinson sendromunun etiyojisi ile ilgili bilgiler, bu hastalıktan ölen kişilerin beyinleri üzerinde yapılan (postmortem) incelemeler sonucu ortaya çıkmıştır. Parkinsonlu hastalarda özellikle nucleus caudatus ve putamende dopamin içeriği normalin altındadır(43,56,60). Burada dopamin içeriğindeki düşmenin nedeni; substantia nigra ve globus pallidusun ayrı ayrı veya birlikte harabiyetidir. Bu harabiyete bağlı olarak substantia nigradan nucleus ve putamene dopamin ileten nigrostriatal yolak görevini yapamamaktadır. Parkinsonlu hastalarda substantia nigradaki dopamin içeren nöronlar da normalin altındadır(60). Kısaca parkinsonda dopaminergik sistemin en büyük yolağı olan nigrostriatal yolakta bir defekt söz konusudur.

Parkinson sendromu için bazı insanlarda görülürken bazılarında görülmez sorusu ise bugün için tam anlamıyla cevaplanamamaktadır. Yeni bir görüş göre, bir tür influenza bazal ganglionlarda dopamini ya da dopamin içeren nöronların üretilmesini azaltmaktadır(60). Ancak daha önce böyle bir influenza geçirdiği halde parkinsona yakalanmayan kişilerin varlığı da oldukça düşündürücüdür. Bu nedenle bu görüş bugün için bir hipotez olmaktan ileri gidememektedir.

Bu arada bazı araştırmacılar tarafından sigara içenler arasında parkinsona yakalanma sıklığının düşük olduğu yolunda bir takım vaka-kontrol araştırmaları yayımlanmıştır(3, 22,30,40,44). Ancak yakınlarda yapılan bir çalışmada(23), sigara içme ile parkinsona yakalanma arasında muhtemelen bir ilişki olmadığı, sigara içiminin parkinsonu önleyici, geciktirici veya tedavi edici bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak, bugün için parkinsonun etiyojisi kesinlik kazanmamıştır.

PARKINSON SENDROMUNUN TEDAVİSİ

Parkinson tedavisinde önceleri cerrahi yöntemler denenmiştir. Globus pallidus, an-

sa lentikularis veya talamusun ventrolateral çekirdeği haraplanarak parkinson sendromu tedavi edilmeye çalışılmışsa da kesin bir başarı elde edilememiştir(57). Cerrahi tedavinin kesin bir sonuca ulaşamamasını takiben parkinson sendromunda ilaçla tedavi denendi.

İLAÇLA TEDAVİ:

Dopamin: Parkinsonda ilaç olarak öncelikle dopamin denenmiştir. Ancak, dopamin dışarıdan verildiğinde kan-beyin engelini aşamadığından tedavide başarı sağlanamamıştır(26,56,60).

Levodopa: Dopaminin prekürsörü olan DOPA L izomeri olan levopoda ile parkinson sendromunun tedavisi denenmiş ve levopoda ile tedavi edilen hastaların 2/3 ünde özellikle akinezi ve rigiditenin önemli ölçüde düzelmiştir(19,56,60).

Levodopa kan-beyin engelini rahatlıkla geçer ve nigrostriatal nöronlarda dekarboksilasyona uğrayarak dopamine dönüşerek etki eder.

Levodopa parkinson sendromunun tedavisinde oldukça etkili bir ilaç olmasına rağmen, tedavide zamanla bir takım sorunlar çıkmaktadır:

Levodopa ile parkinson tedavisinde karşılaşılan en büyük sorunlardan biri, başlangıçta görülen olumlu etkinin zamanla azalması ve optimal doz ile elde edilen tedavi süresinin kısalmasıdır. 400 parkinsonlu hasta üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada(38), hastaların % 85 i başlangıçta levodopa tedavisine çok iyi cevap vermiştir. Tedavinin ikinci yılından itibaren bu oran % 67 ye kadar düşmüş, bazı vakalarda ise etki tamamen kaybolmuştur. Bu durumda levodopa dozunun artırılması ile etki artmamakta, aksine diskinezi-lere ve daha ileri aşamalarda ise on/off etkiye neden olmaktadır(39). On/off etki levodopa tedavisi gören bir hastada motor hareketlerde önceden saptanamayan aşırı değişikliklerin aniden ortaya çıkması şeklinde cereyan eder. Aktif bir kişi ilaç almış olmasına rağmen, birkaç dakika içinde hareket kabiliyetini tamamen kaybedebilir.

Uzun süreli levodopa tedavisinde görülen önemli sorunlardan biri de zamanla irade dışı anormal hareketlerin (özellikle diskinezilerin) ortaya çıkmasıdır(39). Bunlar daha çok distonik spazmlar, parmak oynatma, başın öne eğilmesi ve solunum güçlüğü gibi semptomlar şeklinde belirir ve tedaviye devam edildiğinde gittikçe şiddetlenir.

Levodopa tedavisi parkinsonlu hastalarda görülen distonik ayak spazmlarını da ağırlaştırmaktadır. Optimal dozda sürdürülen 6 yıllık tedavi sonunda vakaların yaklaşık % 35'i bu tür komplikasyonlardan şikayetçi olmaktadır(33). Bu tür distonik ayak spazmları yürüme zorluğuna yol açmakta ve hastalar düşme eğilimi göstermektedir(39).

Levodopa tedavisinde ortaya çıkan önemli bir diğer problem de bazı hastalarda şizofreniyi andıran psikotik bir sendromun ortaya çıkmasıdır. Bilindiği gibi dopamin içeren nöronlar sadece bazal ganglionlarda değildir. Bu nöronlar limbik sistem ve beyin korteksine de projeksiyonlar yaparlar. Eğer parkinsonlu hastada limbik sistem ve serebral kortekse projeksiyon yapan lifler sağlam ise, bazal ganglionlarda dopamin düzeyini yükseltmek amacıyla verilen levodopa, sağlam olan bu bölgelerde aşırı derecede dopamin üretilmesine veya dopamin birikmesine neden olacaktır. Şizofrenin nedeni ile ilgili hipotezlerden biri de aşırı dopamin üretilmesine dayanır ve bugün için oldukça kabul görmektedir(26,32,60).

Cinsel arzuda azalma, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetler, iştahsızlık, kardiyak aritmi, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, sedasyon veya ajitasyon, anksiyete, konvüzyon, halüsinasyonlar ve paranoid fikirler levodopa tedavisinde sıkça karşılaşılan diğer sorunları oluşturur(29,56,60). Bunlardan daha nadir olarak da levodopa tedavisi esnasında tremorda artış, kabızlık, sık idrara çıkma veya idrar tutukluğu, hiçkırık tutması, görme bozukluğu, midriazis ve yüz kızarması gibi yan etkiler ortaya çıkabilir(56,60).

Levodopa tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bazı hususları da şöyle sıralayabiliriz(56):

1. Levodopa sempatomimetik aminleri kullanması sakıncalı olanlarda, glokomahlıarda ve ciddi psikonörotik sorunları olanlarda kontrendikedir.

2. B₆ vitamini (pridoxin) levodopanin antiparkinson etkisini ortadan kaldırır.

3. Levodopa kullananlarda geçici olarak üre, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) ve proteine bağlı iyod seviyelerinde artışlar olabilmektedir.

4. Levodopa kullananlarda ter ve idrarın rengi koyulaşır.

Levodopa ile Kombinasyonlar: Tek başına levodopa ile tedavide ortaya çıkan sorunları bertaraf etmek veya en aza indirmek amacıyla, son zamanlarda levodopayı tek başına vermek yerine bazı ilaçlarla kombine etme yoluna gidilmiştir.

1. Levodopa + Dekarboksilaz İnhibitörleri: Levodopanin periferde yıkımı azaltmak ve böylece merkezi sinir sistemine daha yüksek oranda girmesini sağlamak için, kan-beyin engelini aşamayan ve periferik adrenerjik sinir uçları, karaciğer ve diğer bazı yerlerde bulunan "aromatik-1-aminoasit dekarboksilaz" enzimlerini inhibe eden karbidopa ve benzerazid gibi dekarboksilaz inhibitörleri ile levodopayı kombine etme yoluna gidilmiştir. Bu tür kombinasyonlar levodopanin etkisini potansiyelize ederler(28,51) ve biyoyararlanımını artırır(35,36). Ayrıca beyin dışında dopamin dopamine çevrilmesini inhibe etmek suretiyle levodopanin periferik yan tesirlerinin sıklık ve şiddetini de azaltırlar(28, 51). Özellikle karbidopanin levodopa metabolizması sonucu gelişen kardiyak aritmileri azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir(37). Dekarboksilaz inhibitörleri ile kombinasyonda levodopanin mutad dozunun 1/4 ü kullanılarak bir kaç gün içinde optimal etki sağlanabilmektedir(29). Levodopa + karbidopa 10/1, levodopa/benserazid 4/1 oranında kombine edilerek kullanılır.

Levodopa-Metildopa Kombinasyonu(29): Metildopa levodopanin dekarboksilasyonunu önleyen başka bir ajandır. Günde 2-4 kez 125-250 mg. metildopa levodopanin dekarboksilasyonunu önler. Bu tip bir kombinasyon

yonla levodopanin optimal etkisi 1/2 oranında daha düşük bir doz ile sağlanabilir. Böyle bir kombinasyon hipertansiyon şikayeti olan parkinsonlu hastalarda tercih edilir.

2. Levodopa + Promokriptin: Levodopa tedavisinde etkide dalgalanma görülen ve doz zamanlaması ile ilgili sorunlar ortaya çıkan hastalarda tedaviye bromokriptin ilavesinin yararlı olduğu(42), bromokriptinin küçük dozlarda levodopa ile birlikte verilmesinin etkin tedavi süresini anlamlı ölçüde uzattığı(16) ve böyle bir kombinasyonun parkinson tedavisinde etkili olduğu(59) yolunda bir takım yayınlar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada(59), Parkinson sendromunun levodopa ile tedavisinde düşük dozlarda (günde ortalama 11.5 mg) bromokriptin ilavesi ile tremorda % 48, rijiditede % 38 oranında bir azalma gözlenmiştir. Bromokriptin ilavesi levodopa tedavisinde ortaya çıkan on/off olayını da azaltmaktadır. Parkinson sendromunun böyle bir kombinasyon ile tedavisi nispeten yenidir.

Bromokriptin: Bromokriptin ergo alkaloidlerinin ergotoksin fraksiyonu içinde yer alan dopamin agonisti bir ajandır. Corpus striatumdaki postsinaptik dopamin reseptörlerini direkt olarak uyararak suretiyle dopamin eksikliğini kompanse eder. Bromokriptin özellikle D₂ tipi dopamin reseptörleri üzerine etkilidir. Parkinson sendromunda bromokriptinin klinik kullanımı ile ilgili ilk çalışma 1974 yılında Calne ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (7). Parkes ve arkadaşları(49), günde 2,5-300 mg. dozları arasında bromokriptinin tremor, rijidite, akinezi ve postural deformasyonlarda yaklaşık % 20-30 oranında bir düzelme yaptığını gösterdiler. Parkinson tedavisinde genel olarak bromokriptinin günde 40-60 mg dozunda ve oral yoldan kullanılır. Levodopa tedavisindeki gibi başlangıçta küçük dozların verilmesi ve dozun giderek artırılması gerekir(29). Yakınlarda yapılan bir çalışmada(59), uzun süreli düşük doz (2 yıl boyunca günde 14,5 mg) bromokriptin tedavisi uygulanan 39 hastadan 25 inde anlamlı ölçüde düzelme gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar bromokriptinin tek

başına veya levodopa ile kombinasyonunun Parkinson tedavisinde önemli bir yeri olduğunu da ileri sürmüşlerdir. Bromokriptin ile tedavide en iyi cevap daha önce de belirtildiği gibi levodopa ile kombinasyonlarından elde edilmektedir.

Bromokriptin ile tedavide de bir takım yan tesirler ortaya çıkabilmektedir. Bromokriptin tedavisinde diskineziler başta olmak üzere anormal involunter hareketler (özellikle yüksek dozlarda), mental konfüzyon (özellikle yüksek dozlarda), psikozlar, gastrointestinal şikayetler (bulantı ve kusma), postural hipotansiyon, halusinasyonlar, konstipasyon, letarji, anoreksi, nazal konjestiyon ve sedasyon gibi yan tesirler bildirilmiştir(13,18,21,34,49,52). Görüldüğü gibi bromokriptin tedavisinde gözlenen yan tesirler levodopada görülenlerle yakın bir benzerlik içindedirler. Godwin-Austen ve Smith (21), bulantı ve kusmanın bromokriptin tedavisinde levodopaya göre daha sık görüldüğünü göstermişlerdir.

Bromokriptinin periferik yan tesirlerini azaltmak için domperidon adlı, merkezi sinir sistemine girmeyen yeni bir dopamin reseptör blokörü ile kombinasyonu denemektedir(52). Quinn ve arkadaşları(52), domperidon ile kombinasyonun bromokriptinin neden olduğu bulantı ve kusmayı, yararlı santal etkilerini azaltmaksızın önlediğini göstermişlerdir.

Angina pectorisli, myokard infarktüsü geçirmiş ve psikozlu olgularda bromokriptin kullanımı kontrendikedir(29).

Amantadin: Amantadin influenza A virusunun çeşitli suşlarına karşı profilaktik olarak salgın zamanlarda kullanılmak üzere çıkarılmış antiviral bir ilaçtır(61). Parkinson sendromunda yararlı olduğu yolunda bazı yayınlar yapılmışsa da(2,6,14), bazı araştırmacılar tarafından tedaviye başlandıktan bir süre sonra etkisinde gerileme olduğu not edilmiştir(6,54). Schaub ve arkadaşları(54), amantadinin tremordan çok akinezi ve rijidite üzerine etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bauer ve McHenry de(2), amantadinin tremordan çok rijiditede yararlı olduğunu

ileri sürmüşlerdir. Amantadinin tremor üzerine olan etkisi % 25 den daha azdır(31).

Amantadin levodopadan zayıf, antikolinergik ilaçlardan ise daha güçlü bir antiparkinson etkiye sahiptir. Genellikle oral yoldan günde 2 kez 100 mg. kullanılır ve genellikle levodopa ile veya antikolinergik ilaçlarla kombine edilir. Günlük doz 300 mg.a kadar artırılabilir(29). Amantadin ile tedavide yan tesirlerin nispeten nadir görüldüğü ve genellikle ciddi olmadığı bildirilmiştir(2).

Santral Etkili Antikolinergikler: Santral antikolinergik etkileri, periferik antikolinergik etkilerinden güçlü olan trihexifenidril, biperiden, sikrimin ve fenotiazin türevleri gibi bazı antikolinergik ilaçlar da Parkinson sendromunun tedavisinde kullanılabilir. Antikolinergik ilaçlar rijidite üzerine tremordan daha az etkilidir. Koller yakınlarında yaptığı bir çalışmada(31), trihexifenidrilin tremoru % 50 civarında azalttığını göstermiştir. Bu grup ilaçların etkilerine karşı zamanla tolerans gelişir. Antikolinergikler ile ilgili diğer bir sorun da, yaşlı hastalar tarafından iyi tolere edilememeleridir(14).

Parkinsonda Kullanılan Diğer İlaçlar: Yukarıda saydığımız ilaçlar dışında Parkinson tedavisinde MAO inhibitörleri, antihistaminikler, amfetaminler, N-propilnorapofin gibi apomorfin türevleri ve piribedil(62) gibi dopamin agonisti ilaçlar da Parkinson tedavisinde denenmiştir(29).

Thompson isimli bir araştırmacı 1985 yılında New York'ta yayınladığı bir kitapta(60), 1982 yılında ABD'de levodopanım daha önce belirtilen yan tesirlerine ve levodopadan kaynaklanan sorunların çoğuna neden olmayan yeni bir formunun üretildiğini belirtmektedir. Ancak Thompson kitabında bu konu ile ilgili bir literatür göstermemiştir. Bu yeni form muhtemelen levodopanım lipozom tipinde yeni bir farmasötik şekli olabilir.

PARKİNSON SENDROMUNDA DEPRESYON VE PARKİNSON DEPRESYONUNA KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Parkinsonlu hastaların yaklaşık olarak % 50 sinde depresyon görülmektedir. Parkinsonda görülen depresyon, semptomların şiddeti veya mental bozukluk ile ilişkili değildir ve muhtemelen motor semptomlardan önce oluşmaktadır(41). Buradaki depresyonun fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen Parkinsonlu olmayan hastalardaki gibi anormal santral serotonin metabolizması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür(62). Postmortem incelemelerde depresyonlu hastaların beyinlerinde serotonin konsantrasyonunun düştüğü gözlenmiştir(4). Yakınlarda yapılan bir çalışmada(53), parkinsonlu hastaların putameninde ³H imipramin ve ³H Paroxetin (2 serotonin uptake blokleri) bağlanma yerlerinin yoğunluğunda bir azalma gözlenmiştir. Daha önce gerçekleştirilen bazı çalışmalarda da(50,55) intihar eden hastaların serebral kortekslerinde ³H imipramin bağlanma yerlerinin yoğunluğunda bir azalma olduğu ileri sürülmüştür. Serotonin seviyeleri ile bu bağlanma yerlerinin sayısı arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki, bu bağlanma yerlerinin serotonerjik sinir uçlarında lokalize olduğunu düşündürmektedir.

O halde imipramin gibi trisiklik ve paroxetin gibi nontrisiklik ilaçlar serotonin uptake'ini bloke etmek suretiyle serotonerjik transmisyonu yeniden düzenleyebilir ve parkinsonlu hastalardaki depresyonlarda da kullanılabilir.

Parkinsonlu hastalardaki depresyonların tedavisinde diğer antidepresan ilaçlar da (özellikle trisiklik antidepresanlar) kullanılır. Ancak trisiklik antidepresanlar tek başlarına yüksek dozlarda kullanıldıklarında Parkinson sendromuna benzer bir tablo oluşturabilirler. Bu tür ilaçlar ayrıca Parkinson belirtilerini de şiddetlendirebilirler. Küçük dozlarda levodopa veya antikolinergik ilaçlarla kullanıldığında bu ilaçların terapötik etkilerini güçlendirirler(29). Yakınlarda gerçekleştirilen bir çalışmada(35), dopaminerjik agonist etkili anksiyolitik bir ilaç olan buspironun mutad anksiyolitik dozlarının Parkinson belirtileri üzerine herhangi bir advers etki yapmaksızın emniyetle kullanılabileceği ve parkinsonlular

tarafından da iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bu özelliği nedeniyle buspiron anksiyolitik bir ajana gereksinimi olan Parkinson hastalarında benzodiazepinlere cazip bir alternatif teşkil etmektedir.

SONUÇ

Görüldüğü gibi, gerek bazal ganglionlar ve gerekse dopaminerjik sistem morfolojik ve fonksiyonel bakımlardan son derece karmaşık bir yapıya sahiptir. Bunlarla ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Bu sistemlerdeki bir aksaklık sonucu ortaya çıkan Parkinson sendromu, total popülasyonda 1/1000 oranında görülmesine rağmen, özellikle yaşlılar açısından günümüzde de önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Parkinson sendromunda levodopa-dekarboksilaz inhibitörleri kombinasyonu ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Son zamanlarda levodopa-bromokriptin kombinasyonu ve tek başına bromokriptin de Parkinson tedavisinde denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Trihexifenidril gibi santal etkili antikolinerjiklerin ve amantadin gibi antiviral ilaçların da Parkinson sendromunda yararlı etkisi görülmektedir. N-propilnorapofin ve piribedil gibi bazı ilaçlar da henüz deneme safhasındadır.

Etiyolojisi kesin olarak belirlenememiş olduğundan Parkinson sendromunun ilaçla tedavisi rasyonel değil semptomatik olmaktadır. Etiyolojinin kesinlik kazanması ilaçla tedavide veya hastalığın önlenmesinde kesin ve etkili bir başarı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akçay, M.: Sinir Sistemi Fizyolojisi, Ankara, Yargıçoğlu Matbaası 1979, s. 113-7.
2. Bauer, R.B., McHenry, J.T.: Comparison of Amantadine, Placebo, and Levodopa in Parkinson's Disease. *Neurology*, 24: 715-20, 1974.
3. Bauman, R.J., Jameson, H.D., McKean, H.E., Haack, G.D., Weisberg, M.L.: Cigarette Smoking and Parkinson's Disease: 1.A Compari-

- sion of Cases with Matched Neighbors. *Neurology*, 30: 839-43, 1980.
4. Birkmayer, W., Rieder, P.: Biochemical Post-mortem Findings in Depressed Patients. *J Neurol Transm.* 37: 95-109, 1975.
5. Burns, R.S., LeWitt, A.P., Ebert, H.M., Parkenber, H., Kopin, J.I.: The Clinical Syndrome of Striatal Dopamine Deficiency. Parkinsonism Induced by 1-Methyl-4 Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropiridine (MPTP). *N.Engl.J.Med.* 312: 1418-21, 1985.
6. Butzer, J.F., Silver, D.E., Saks, A.L.: Amantadine in Parkinson's Disease. *Neurology*, 25: 603-6, 1975.
7. Calne, D.B., Teychenne, P.F., Claveria, L.E., Eastman, R., Greenacre, J.K.: Bromocriptine in Parkinsonism. *Br.Med.J.*, 4:442-4, 1974.
8. Cedarbaum, J.M., Kutt, H., Dhar, K.A., Watkins, S., McDowell, F.H.: Effect of Supplemental Carbidopa on Bioavailability of L-dopa. *Clinical Neuropharmacology*, 9: 153-9, 1986.
9. Chusid, G.J.: Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology, 17th Edition, Los Altos-California, Lange Medical Publications 1979, s. 13-16.
10. Cooper, R.J., Bloom, E.F., Roth, H.R.: The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 3th Edition, New York, Oxford University Press 1978, s. 167-9.
11. Dahlström, A., Fuxe, K.: Evidence For The Existence of Monoamine-Containing Neurons in The Central Nervous System. 1. Demonstration of Monoamines in The Cell Bodies of Brain stem neurons. *Acta Physiol Scand.* 62 (suppl. 232): 1-55, 1965.
12. Dahlström, A., Fuxe, K.: Evidence For The Existence of Monoamine Containing Neuron in The Intraneuronal Amine Levels of Bulbosspinal Neuron Systems. *Acta Physiol Scand.* 64(Suppl.247): 1-85, 1965.
13. Debono, G.A., Donaldson, I., Marsden, C.D., Parkes, J.D.: Bromocriptine in Parkinsonism. *Lancet*, 2:987-8, 1975.
14. De Smet, Y., Ruberg, M., Serdaru, M., Dubois B., Lhermitte, F., Agit, Y.: Confusion, Dementia and Anticholinergics in Parkinson's Disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 45: 1161-4, 1982.
15. Despopulos, A., Sibernegl, S.: Fizyoloji Atlası, çeviren Hariri N. Kırklareli-Vize, Sermet Matbaası 1985, s. 268-9.

16. (Editorial) Levodopa: Long-term impact on Parkinson's Disease. *Br Med J*, 282:417-8, 1981.
17. Evarts, E.V.: Brain Mechanism in Movement. *Sci Am.*, 229(1): 96-103, 1973.
18. Fahn, S., Cote, L.J., Snider, S.R., Barrett, E. R., Isgreen, W.P.: Efficacy and Toxicity of Bromocriptine in The Treatment of Parkinsonizm. *Neurology*, 28:343, 1978.
19. Gatz, J.A.: Klinik Nöroanatomi ve Nörofizyoloji. Çevirenler, Zilci, T., Baysal, A.İ., Ankara Hacettepe Üniversitesi Basımevi 1973, s. 121-5.
20. Gilman, G.A., Goodman, S.L., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Edition, New York, MacMillan Publishing Co.Inc. 1980, s. 72 ve 154.
21. Godwin-Austen, R.B., Smith, N.J.: Comparison of The Effects of Bromocriptine and Levodopa in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40: 479-82, 1977.
22. Godwin-Austen, R.B., Lee, P.N., Marmot, M.G., Stern, G.M.: Smoking and Parkinson's Disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45: 577-81, 1982.
23. Golbe, L.L., Cody, R.A., Duvoisin, R.C.: Smoking and Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 43: 774-8, 1986.
24. Gray's Anatomy, Eds. Williams, L.P., Warwick R., 36th Edition, Edinburg-London-Melbourne and New York, Churchill Livingstone 1980, s. 1032-5.
25. Guyton, C.A.: Textbook of Medical Physiology, 5th Edition, Philadelphia-London-Toronto, WB Saunders Company 1976, s. 703-6.
26. Heimer, L.: The Human Brain and Spinal Cord-Functional Neuroanatomy and Dissection Guide, Springer Verlag-New York-Heidelberg-Berlin, Kingsport Press 1983, s. 200-9.
27. Hoffman, B.B.: Adrenergic Receptor-Activating Durgs in Basis and Clinical Pharmacology, Ed. Bertram, G.K., Los Altos-California, Lange Medical Publications 1984, s. 92.
28. Jaffe, M.: Clinical Studies of Carbidopa and L-dopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *Adv. Neurol.*, 2: 161-72, 1973.
29. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yöniünden Tıbbi Farmakoloji, 3. Baskı, Cilt 2, Ankara, Ulucan Matbaası 1985, s. 1470-80.
30. Kesler, L.I., Diamond, E.L.: Epidemiologic Studies of Parkinson's Disease. I. Smoking and Parkinson's Disease: A Survey and Explanatory Hypothesis, *Am J Epidemiol.*, 94: 16-24, 1971.
31. Koller, C.W.: Pharmacologic Treatment of Parkinsonian Tremor, *Arch Neurol*, 43: 126-7, 1986.
32. Köknel, Ö.: Klinik Psikofarmakoloji, İstanbul, Bozak Matbaası 1981, s. 73-74.
33. Lees, A.J., Stern, G.M.: Bromocriptine in Treatment of Levodopa-Induced End-of-Dose Dystonia, *Lancet*, 2:215-6, 1980.
34. Lees, A.J., Hadđad, S., Shaw, M.K., Kohout, J.L., Stern, M.G.: Bromocriptine in Parkinsonizm, *Arch Neurol*, 35: 503-5, 1978.
35. Ludwig, L.C., Weinberger, R.D., Bruno, G., Gillespie, M., Bakker, K., LeWitt, A.P., Chase, N.T.: Buspirone, Parkinson's Disease and The Locus Ceruleus, *Clin Neuropharmacology*, 9: 373-8, 1986.
36. Marjorie, E.A., Wayne, E.C.: Basal Ganglia and Cerebellum, in *Physiology and Biophysics -The Brain and Neuronal Function*, Volume I, 28th Edition, Eds. Patton, D.H., Ruch, T., Philadelphia - London - Toronto, WB Saunders Company 1979, s. 123-35.
37. Mars, H.: Modification of Levodopa Effect by Systemic Decarboxylase Inhibition, *Arch Neurol*, 28: 91, 1973.
38. Marsden-C.D., Parke, J.D.: Success and Problems of Long-Term Levodopa Therapy in Parkinson's Disease, *Lancet*, 1: 292-6, 1976.
40. Marttila, R.J., Rinne, U.K.: Smoking and Parkinson's Disease, *Acta Neurol Scand.*, 62: 322-5, 1980.
41. Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J., Leventhal, J.: Depression, Intellectual Impairment, and Parkinson's Disease, *Neurology*, 31: 645-50, 1981.
42. McGregor, A.M.: Bromocriptine, *Practitioner*, 225: 1471-5, 1981.
43. Meyers, H.F., Jawetz, E., Goldfien, A.: Review of Medical Pharmacology, 4th Edition, Los Altos-California, Lange Medical Publications 1974, s. 308-9.
44. Mefzger, M.D., Quadfasel, F.A., Karl, V.C.: A Retrospective Study of Smoking in Parkinson's Disease, *Am J Edipemiol.*, 88: 149-158, 1968.
45. Netter, H.F.: The Ciba Collection of Medical Illustrations, Volume I, Nervous System, New York, CIBA 1972, s. 41.
46. Nieuwenhuys, R., Woodgd, J., Hulzen, V.C.: The Human Central Nervous System-A Synopsis and Atlas, 2th Edition, Springer

- Verlag-New York-Heidelberg-Berlin, Alle.Zeit. Wach. 1981, s. 30 ve 169-73.
47. Nicoll, R.A.: Introduction to The Pharmacology of CNS Drugs, in Basis and Clinical Pharmacology, Ed. Bertram, G.K., Los Altos-California, Lange Medical Publications 1984, s. 244-5.
 48. Noyan, A.: Fizyoloji Ders Kitabı, Beytepe-Ankara, Meteksan Limited Şti. 1979, s. 175-7
 49. Parkes, J.D., Debono, A.G., Marsden, C.D.: Bromocriptine in Parkinsonizm: Long-Term Treatment, Dose-Response, and Comparison with Levodopa, J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 1101-8, 1976.
 50. Perry, E.K., Marshall, G., Blessed, G., Tomlinson, B.E., Perry, R.H.: Decreased Imipramine Binding in The Brains of Patients with Depressive Illness, Br J Psychiatry, 142: 188-92, 1983.
 51. Pinder, R.M., Brogden, R.N., Sawyer, P.W., Speight, T.M., Averg, G.S.: Levodopa and Decarboxylase Inhibitors: A Review of Their Clinical Pharmacology and Use in The Treatment of Parkinsonism, Drugs, 11: 329-77, 1976.
 52. Quinn, N., Illas, A., Lhermitte, F., Agid, Y.: Bromocriptine and Domperidone in The Treatment of Parkinson Disease, Neurology 31: 662-7, 1981.
 53. Raisman, R., Cash, R., Agid, Y.: Parkinson's Disease: Decreased Density of ³H-Imipramine and ³H-Paroxetine Binding Sites in Putamen, Neurology, 36:556-60, 1986.
 54. Schwab, R.S., England, A.C., Poskanzer, D.C., Young, R.R.: Amantadine in The Treatment of Parkinson's Disease, JAMA, 208: 1168-70, 1969.
 55. Stanley, M., Virgilio, J., Gershon, S.: Triated Imipramine Binding Sites are Decreased in The Frontal Cortex of Suicides, Science, 216: 1337-9, 1982.
 56. Sunam, G.: General Farmakoloji, İstanbul, Modern Reprodüksiyon Basımevi 1982, s. 96 ve 249.
 57. Terzioğlu, M.: Fizyoloji Ders Kitabı, Cilt I, İstanbul, Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi 1980, s. 274-9.
 58. Teychenne, P.F., Bergsrud, D., Racy, A., Elton, R.L., Vern, B.: Bromocriptine: Low-Dose Therapy in Parkinson's Disease, Neurology, 32: 577-83, 1982.
 59. Teychenne, P.F., Bergsrud, D., Elton, R.L., Racy, A.: Bromocriptine: Long-Term Low-Dose Therapy in Parkinson's Disease, Clinical Neuropharmacology, 9:138-45, 1986.
 60. Thompson, F.R.: The Brain An Introduction to Neuroscience, New York, WH Freeman and Company 1985, s. 117-27 ve 235-7.
 61. Togo, Y., Hornick, B.R., Dawkins, A.T.: Studies on Induced Influenza in Man-I. Double Blind Studies Designed to Assess Prophylactic Efficacy of Amantadine Hydrochloride Against A2/Rockville/1/65 Strain, JAMA: 203: 1089-94, 1968.
 62. Truelle, J.L., Chanelet, J., Bastard, J., Six, P., Emile, J.: Le Piribedil, Agoniste Dopanimerque, Nouv Presse Med., 6: 2987-90, 1977.
 63. van Praag, H.H., de Haan, S.: Central Serotonin Metabolism and Frequency of Depression, Psychiatry Res, 1:219-24, 1979.