

DERLEME

Ters ilaç reaksiyonu olarak ilaçlarla indüklenen parkinsonizm

Pınar Erkekoğlu¹, Terken Baydar¹, Gönül Şahin¹

ÖZET: Dünya genelinde ekstrapiramidal semptomların ikinci nedeni ilaçlarla indüklenen parkinsonizmdir ve toplumun yaşlanması ve polifarmasinin artması nedeniyle prevalansı idiyopatik parkinson hastalığına yaklaşmaktadır. İlaçlarla indüklenen parkinsonizm ilk olarak psikiyatrik hastalarda nöroleptik kullanımının bir komplikasyonu şeklinde ortaya çıkmıştır, ancak sonraları antiepileptikler, antimanikler, antiemetikler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi birçok bileşik için de bildirilmiştir. İlaçlarla indüklenen parkinsonizm çoğunlukla geri dönüşlü olsa da, ilacın bırakılmasından sonra kalıcı ve progresif parkinsonizm gelişimine neden olabilir. İlaçlarla indüklenen parkinsonizmi tedavi etmenin en iyi yolu, bu duruma neden olan ilaçların kesinlikle gerekli olmadıkça kullanımlarına engel olmaktır. Bu derleme parkinsonizmi indükleyen ilaçlara (nöroleptikler, kalsiyum kanal blokörleri, valproat, lityum ve metoklopramid) ve olası toksikolojik sonuçlarına odaklanacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: İlaçla indüklenen parkinsonizm, Parkinson hastalığı, Nöroleptikler, Antiepileptikler, Kalsiyum kanal blokörleri

KURUM

¹Hacettepe Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi
Toksikoloji AD, Ankara,
Türkiye

İLETİŞİM

Gönül Şahin
E-posta:
gsahin@hacettepe.edu.tr

Gönderilme:
07.07.2011

Revizyon:
10.08.2011

Kabul:
16.08.2011

GİRİŞ

Bugün toplumun yaklaşık % 0,1'inde görülen Parkinson hastalığı ilk defa 1817'de James Parkinson tarafından bildirilmiş ve "titremeli felç" olarak tanımlanmıştır. Genellikle orta yaşla beraber görülen dopaminerjik nöronların harabiyetinden kaynaklanan bir progresif nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı üst beyin sapı bölgesinde yer alan "substantia nigra" hücrelerinin azalmasından ileri gelir. Bu hücreler "dopamin" salgılar, depolar ve dopamin nörotransmitter olarak ön beyindeki "striatum" denilen bölgede sinir hücreleriyle kurulan bağlantıda kullanılır. Substantia nigra hücreleri hasara uğrarsa dopamin yapımını depolayamazlar ve sonuç olarak striatumda dopamin eksilir. Bu hücre hasarı % 80 gibi ciddi boyutta olduğunda Parkinson hastalığı belirtileri ortaya çıkmaya başlar (1).

Hastalıkta görülen temel bozukluk tremor, kaslarda rijidite ve hareketlerin yavaşlamasıdır. Titreme ilk olarak tek elde görülür, zamanla aynı taraftaki bacağı ve karşı ele geçebilir. Sıklıkla hastalıktan vücudun bir yarısı baskın olarak etkilenir. Mimik ve jestler silinir, donuk, anlamsız çehre (maske yüzü) vardır. Hasta harekete başlamakta güçlük çeker, cildi yağlanır ve hastaların

%40'ında bunama görülür. Birincil ya da idiyopatik, ikincil ya da semptomatik parkinsonizm, Parkinson+sendromlar ve kalıtsal-dejeneratif hastalıklarla birliktelik gösteren grup olmak üzere dört sınıfta ele alınmaktadır. Eğer Parkinson hastalığı spontan geliyorsa "idiyopatik Parkinson hastalığı", sebebin belli olduğu durumlarda ise "ikincil (semptomatik) parkinsonizm" veya "Parkinsonien sendromlar" olarak adlandırılmaktadır (2).

Parkinsonizmin çok sayıda nedeni vardır: genetik, geçirilmiş beyin enfeksiyonları (örneğin, viral ansefalit), ateroskleroz, travma, zehirlenmeler, tümörler, çeşitli toksik maddelere temas (örneğin, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin [MPTP], eroin) ve bazı ilaçların kullanımı (3).

Bu derleme kapsamında "ikincil (semptomatik) parkinsonizm"e neden olan ilaçlardan bahsedilecektir.

Parkinson hastalığını indükleyen ilaçlar

İlk olarak 1976'da Barry Kidston isimli 23 yaşındaki bir kimya öğrencisinin bir opiyat analjezik olan 1-metil-4-fenil-4-propionoksisipiridin (desmetilpirocin, MPPP) sentezlemeye çalışırken safsızlık olarak MPTP'yi de sentezlemesi ve bunu

TABLO 1. İlaçlarla indüklenen parkinsonizm ve parkinson hastalığı arasında görülen farklar

İlaçlarla İndüklenen Parkinsonizm	Parkinson Hastalığı
'Dopamin taşıyıcıları taraması (DaT skanı)' normaldir	'Dopamin taşıyıcıları taraması' normal değildir
Başlangıç subakut olarak ortaya çıkar	Hastalık yavaş başlar ve progresiftir
Dopaminerjik tedaviye yanıt vermez	Dopaminerjik tedaviye çok iyi yanıt verir
Neden olan ilaç bırakıldığında semptomlar genelde geri-dönüşlüdür	Semptomlar kronik ve progresiftir
Orofasyal diskinezi ve akatizi sıklıkla görülür	Orofasyal veya kol-bacak diskinezi yoktur ve akatizi, hastalık tedavi edilmezse, görülür
Semptomlar tipik olarak simetrikdir	Semptomlar tipik olarak asimetrikdir
Tremor genel olarak posturaldir	Tremorlar genelde dinlenme halinde görülür

kendine enjekte ettikten sonra Parkinson benzeri semptomlar göstermesiyle çeşitli kimyasal maddelerin de bu tip semptomlara neden olabileceği anlaşılmıştır. Bu öğrenci başarılı bir şekilde levodopa ile tedavi edilmiş, ancak 18 ay sonra yüksek doz kokain aldıktan sonra ölmüştür. Otopsisinde substantia nigrada dopaminerjik nöronlarda harabiyet olduğu bulunmuştur (4). MPTP toksik değildir; ancak lipofilik olduğu için kan-beyin engelini geçer ve gliyal hücrelerde monoamin oksidaz B (MAO-B) ile toksik bir kation olan 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP') a metabolize olur. MPP' substantia nigrada elektron transport zincirindeki "kompleks I" ile etkileşir, dopamin taşıyıcısı tarafından hücre içine alındıktan sonra selektif olarak dopaminerjik hücre ölümüne neden olur; ayrıca serbest radikal oluşturması da hücre ölümlerinin artışına yol açar. Dopaminerjik nöronların azalması, kompleks hareketlerin kortikal kontrolünün bozulmasına neden olarak, özellikle insanlar başta olmak üzere tüm primatlarda parkinsonizm belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar. Kemiriciler MPTP'nin toksisitesine daha az hassastır; özellikle sıçanlarda belirgin toksite görülmez; farelerde ise substantia nigrada nöronal hücre ölümü görülür, ancak parkinsonizm benzeri semptomlara rastlanmaz. Bunun nedeninin kemiricilerde MAO-B düzeylerinin düşük olmasıdır (4).

Toplum genelinin % 7'sinde Parkinson benzeri semptomların ortaya çıktığı Wenning ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Bu semptomların gelişiminde cinsiyet farkının önemli olmadığı, ancak artan yaşla semptomların görülme sıklığının da arttığı bildirilmiştir; ancak ilaçlarla indüklenen parkinsonizmin görülme sıklığı bildirilmemiştir (5). Diğer taraftan, Brezilya'da yapılan ve 64 yaş üstü bireylerin dahil edildiği bir çalışmada toplum genelinin % 7,2'sinde parkinson veya parkinson benzeri semptomlar görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda idiyopatik parkinsonizmin %3,3 oranında görüldüğü ve bunu % 2,7 ile ilaçlarla indüklenen parkinsonizmin takip ettiği bildirilmiştir (6). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise, ilaçlarla indüklenen parkinsonizmin Parkinson hastalığı gelişiminde ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (7). İspanya'da üç farklı bölgede yaşlılar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, görülen parkinsonizm vakalarının % 22'sinin ilaçlarla indüklendiği belirtilmiştir (8).

Özellikle yaşlı popülasyonda başta nöroleptikler olmak üzere ilaçlarla indüklenen parkinsonizme daha sıklıkla rastlanır (9, 10). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında nöroleptik kullanan yaşlı hastalarda kullanmayanlara oranla parkinsonizm görülme sıklığının 5 kat arttığı görülmüştür ve bu durum idiyopatik Parkinsonizm ile sıklıkla karıştırılmaktadır (10). Diğer taraftan

nöroleptiklerle indüklenen parkinsonizmin HIV hastalarının neredeyse % 100'ünde görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11). Hastalığın seyri açısından ilaçlarla indüklenen parkinsonizm ve Parkinson hastalığı arasında görülen farklar Tablo 1'de verilmiştir. Parkinsonizmi indükleyen ilaçlar ve etki mekanizmaları şöyle sıralanabilir:

1. Antipsikotik İlaçlar:

Şizofreninin tedavisinde ilk olarak 1950'lerde klorpromazin kullanımıyla büyük bir aşama kaydedilmiştir. Daha sonraki 30 yıl içinde şizofreni tedavisinde en az 20 ilaç daha kullanılmaya başlanmış ve bu ilaçlar "nöroleptikler" veya "majör tranquilizanlar" olarak adlandırılmıştır. Nöroleptikler, tipik antipsikotikler (ilk jenerasyon antipsikotikler) ve atipik antipsikotikler (yeni jenerasyon antipsikotikler) olarak iki sınıfa ayrılırlar: Tipik antipsikotikler fenotiazinler (klorpromazin, prometazin, triflupromazin, levomepromazin gibi alifatikler; mesoridazin, tioridazin gibi piperidinler; flufenazin, perfenazin, proklorperazin, trifluoperazin gibi piperazinler) ve haloperidoldür. Atipik antipsikotikler ise klonidin, olanzapin, ketiapin, sülpriid, amisülprid, klotiapin, lurasidon, asenapin, risperidon, remoksiprid, ziprasidon ve aripiprazoldür (12).

Bu ilaçların sedasyon, konfüzyon, deliryum, hiperglisemi, hiperlipidemi, agranülositoz, ortostatik hipotansiyon ve EKG değişiklikleri gibi toksik belirtilerinin yanı sıra hiperprolaktinemi, pulmoner emboli, inme ve ani ölüm oluşturma riskleri vardır (12). Diğer taraftan nöroleptiklerin ilk olarak Delay ve Deniker tarafından 1968'de tanımlanan "Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)" a neden oldukları bilinmektedir (13). Bu sendrom kas sertliği, ateş, bilinç kaybı ve otonomik bozukluklarla karakterizedir (14). Ayrıca ekstrapiramidal yan etkiler ve parkinson benzeri semptomlara neden oldukları bildirilmiştir.

1.1. Antipsikotiklerin Neden Olduğu Parkinsonizmin Nörofarmakolojisi

Bilindiği gibi şizofreni mezokortikal ve mezolimbik yollarında dopamin D₂ reseptörlerindeki artış sonucu beyinde dopaminerjik aktivitenin artması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bugün kullanılan pek çok antipsikotığın en belirgin etkileri ise dopaminerjik iletiyi önlemeleridir. Bu ilaçlar mezokortikolimbik sistemde transmisyonu inhibe ederek psikoza önlemektedirler; ancak bu arada nigrostriatal sistemde de transmisyonu engelledikleri için ekstrapiramidal yan etkilere neden olurlar. Eski ve yeni jenerasyon anti-psişikotiklerin etki mekanizmaları birbirinden farklıdır; bu nedenle ekstrapiramidal semptomlar ve Parkinson yaratma özellikleri birbirinden farklılık gösterir. Tipik antipsikotiklerin dopamin D₂ reseptörlerini bloke etme özellikleri oldukça yüksek olduğu ve bu reseptörlere dopami-

TABLO 2. Antipsikotik ilaçlarla indüklenen motor yan etkiler ve tedavisi

Motor yan etki	Semptomlar	Tedavi
Tardif diskinezi	Anormal istemsiz hareket	Antikolinergikler, Tetrabenazin
Parkinsonizm	Yavaş hareket; kollar, bacaklar ve boyunda rijidite	Neden olan ilacı bırakma, klonidin kullanımına geçiş
Akatizi	Özellikle bacaklarda hareketsiz duramama	β -blokörler, benzodiazepinler
Tardif distoni	Boyundaki gibi aksiyel kaslarda spazmlar	Tetrabenazin, Antikolinergikler, Botulinum toksini

ninden daha yüksek bir afinite ile bağlandıkları için Parkinson benzeri semptomlara neden olurlar. Atipik antipsikotikler ise D_2 reseptörlerine dopamine göre daha düşük bir afinite ile bağlanırlar ve bu da normal dopamin transmisyonunun devam etmesini sağlar. Ancak nöroleptik kullanımıyla ortaya çıkan Parkinson benzeri semptomların kısa zamanda ortaya çıktığı bilinmektedir; zira bu ilaçlara maruziyetle D_2 reseptör blokajı dakikalar içinde başlamaktadır (15). Diğer taraftan hem D_2 , hem de serotonin (5-HT_{2A}) reseptörlerine bağlanan ilaçların Parkinson benzeri semptomlar oluşturma risklerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir ve atipik antipsikotiklerden bazıları hem D_2 , hem de 5-HT_{2A} reseptörleri bloke etmektedirler (16). Benzer şekilde hem D_2 , hem de kolinerjik reseptörlerin blokajının parkinsonizm riskini azalttığı bildirilmiştir. Örneğin, haloperidol ve flufenazin gibi minimal antikolinergik etkisi olan ilaçların parkinsonizme neden olma olasılıkları, belirgin antikolinergik etkileri olan klorpromazin ve tiyoridazonunkinden oldukça yüksektir. Ayrıca antikolinergik ilaçların nöroleptiklerle beraber kullanımı, nöroleptiklerin neden olabileceği parkinson benzeri etkileri azalttığı bildirilmiştir (17).

1.2. Antipsikotiklerin Neden Olduğu Motor Bozukluklar

Tardif diskinezi nöroleptik ilaçların neden olduğu temel yan etkilerden biridir ve uzun süre nöroleptik kullanan yaşlı hastaların üçte birinde görülmektedir. Tardif diksenizi dudak, yüz, eller, kollar ve bacakta istenmeyen hareketlerle ve kalçada sallanma ve de diyaframda kasılmalarla kendini göstermektedir. Bu durum genelde kadınlarda daha sık görülür ve kişide rahatsızlık hissi yaratır ve yemek yeme ve konuşmada güçlüğüne neden olur. Antipsikotiklerin neden olduğu motor yan etkiler ve tedavisi Tablo 2'de verilmiştir.

Nöroleptiklerle indüklenen parkinsonizm "psödo-parkinsonizm" olarak da adlandırılır ve kaslarda sertlik, yürürken ayağını sürüme, düşme, maske yüz, kilo kaybı ve oturduğu yerden kalkmada güçlük ile başlar. Eski jenerasyon nöroleptik kullanan hastaların üçte birinde psödo-parkinsonizm gelişir. Haloperidol ve proliksin en yüksek oranda psödo-parkinsonizme neden olan nöroleptiklerdir (18). Diğer taraftan yeni jenerasyon atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir ve psödo-parkinsonizm oluşturma sıralamaları olanzapin > ketiapin > klozapin olarak verilmiştir (16). Yüksek dozlarda ise (> 8 mg/gün) risperidonun psödo-parkinsonizm oluşturma oranı olanzapinden de yüksektir. Bu durumda klozapin iyi bir seçenektir; ancak klozapin kullanan hastaların % 2'sinde agranülositoz görüldüğü için, ilacı kullananların hematolojik takipleri çok iyi yapılmalıdır (19). Yeni bir atipik antipsikotik olan aripirazolun ise motor fonksiyon bozukluğu yapma riskinin oldukça yüksek olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada bu ilacı kullanan 8 hastadan 6'sında motor fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (20).

Nöroleptik kullanımıyla birlikte ortaya çıkan distoni boyun, sırt ve aksiyel iskelet kaslarında görülmektedir. Distoni özellikle ilk jenerasyon nöroleptik kullanımıyla genç hastalarda görülür; yaşlı hastalarda daha az sıklıkla ortaya çıkar. Akatizi ekstremitelerde ajitasyon veya anksiyete durumlarında olduğu gibi hareketsiz duramamadır. Eski jenerasyon potent nöroleptikleri kullanan hastaların %40'ında görülmektedir (18).

1.3. Antipsikotiklerle Ortaya Çıkan Parkinsonizmin Tedavisi

Ortaya çıkan akut distonide ve nöroleptiklerle indüklenen parkinsonizmin tedavisinde antikolinergik ilaçları kullanmak semptomları azaltır. Özellikle prosiklidin önerilebilir; antikolinergiklerin suistimal edilme potansiyeli ve yan etkileri (ağız kuruluğu, konstipasyon, deliryum) dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan akatizi en uygun olarak β -blokörle tedavi edilebilir (21, 22). Ayrıca bu durumda benzodiazepinlerin de yararlı olabileceği belirtilmektedir; ancak benzodiazepinlere karşı tolerans ve bağımlılık gelişebileceği unutulmamalıdır. Benzodiazepinlerin astım ve vasküler periferik hastalıklarda kullanılması da sakıncalıdır (23). Tardif diskineziler gelişirse kullanılan ilaç bırakılmalı ve yerine ketiapin veya klozapin başlanmalıdır (24, 25). Ancak ilaç kesilip klozapine başlanırken hasta mutlaka bir hekim tarafından değerlendirilmelidir. Tetrabenazin tardif diskinezide spesifik olarak kullanılan tek ilaçtır; ancak depresif semptomlara neden olabilmektedir (26). Diğer taraftan tardif diskinezinin önlenmesi için vitamin E, sodyum valproat, esansiyel yağ asitleri ve benzodiazepinlerle de tedavi önerilmiştir. Ancak bu uygulamaların yararları kısıtlıdır ve hiçbirinin tam tedavi sağlayamadığı bildirilmiştir (27). Tardif distoninin tam olarak tedavisi mümkün değildir. Bunun için ilk önerilen tetrabenazin ve antikolinergik kullanımıdır. Ayrıca yine hekim kontrolü altında kullanılan ilacın kesilmesi ve klonidine başlamak önerilebilir (28-30). Diğer taraftan, botulinum toksini ile tardif distonilerin tedavi edilebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (31). Ayrıca akatizi, parkinsonizm ve akut distonilerin önleyebilmek için tipik nöroleptikler yerine, düşük doz atipik nöroleptikleri tercih etmek öncelikle önerilmektedir. Eğer ekstrapiramidal semptomlar ortaya çıkarsa ilk yapılması gereken kullanılan ilacın dozunun azaltılması veya ilacı tamamen bırakmaktır (14).

2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokörleri (kalsiyum antagonistleri) 1950'li yıllardan beri birçok hastalıkla (miyokart infarktüs, serebrovasküler bozukluklar, kanser, kanamalar, depresyon ve intihar) ilişkilendirilmektedir (32). Diğer taraftan, kalsiyumun dopaminerjik hücre ölümüne neden olduğu ve bunun da parkinsonizme neden olabileceği bildirilmiştir (33). Substantia nigra'daki nöronların diğer nöronlardan farklı olduğu ve otonom elektrik aktivite sağlayabildikleri, bu nedenle yüksek kalsiyum iyon girişine maruz kaldıkları ve bu bölgenin kalsiyum homeostazındaki bozukluklara hassas olduğu bilinmektedir

TABLO 3. Flunarizin-sinnarizinle indüklenen parkinsonizmin ayırıcı tanısında kullanılan parametreler

Durum	Sonuç
Flunarizin ve sinnarizin ile tedavi	Flunarizin-sinnarizinle indüklenen parkinsonizm
Flunarizin ve sinnarizin ile tedavi sonrası parkinsonizm benzeri belirtiler	Bradikinezi, rijidite, postural instabilite, postural tremorlar, bilateral simetrik hareket bozuklukları
Flunarizin ve sinnarizin ile tedavi sonrası idiyopatik parkinson hastalığı benzeri belirtilerin gösterülmesi	Rijidite-akinetik sendrom, istirahat halinde tremorlar, asimetrik hareket bozuklukları
İleri yaş	Flunarizin-sinnarizinle indüklenen parkinsonizm
Cinsiyet	Flunarizin-sinnarizinle indüklenen parkinsonizm; kadınlarda daha sık görülür; özellikle ileri yaştaki kadınlarda görülme sıklığı daha da yüksektir.
Flunarizin ve sinnarizin tedavisini bırakma	Flunarizin-sinnarizinle indüklenen parkinsonizm her zaman geri-dönüşlü değildir; uzun süre parkinsonizm semptomları devam edebilir veya kalıcı olabilir

(34). Bu nedenle kalsiyum kanal blokörlerinin hücreye aşırı kalsiyum girişini ve bunu takiben apoptoz gelişimini önlediklerini bildiren çalışmalar mevcuttur. Nöronal hücre kültürlerinde nimodipinin b-amyloid apoptotik nöronal hasarı önlediği gösterilmiştir (35). Hayvan modellerinde ise MPTP ile indüklenen parkinsonizmin kalsiyum kanal blokörleri tarafından önlediği bildirilmiştir (36, 37). Diğer taraftan uzun süre kalsiyum kanal blokörü kullanımı ile parkinsonizm geliştiğine dair olgu bildirimleri de bulunmaktadır. Özellikle bu olgu bildirimlerinde sinnarizin ve flunarizin kullanımı ile parkinsonizm ve hareket bozuklukları arasındaki ilişki gösterilmektedir (38). Bu ilaçlar vestibular bozukluklar ve vertigonun tedavisinde kullanılmaktadırlar. Sinnarizine göre flunarizinin 2,5-15 kez daha güçlü etkisinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca serebrovasküler bozukluklarda, migren tedavisinde profilaktik olarak ve epilepsi tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanımları mevcuttur. Ancak özellikle yaşlı hastalarda kronik kullanımları sersemlik, sedasyon, güçsüzlük ve depresyona neden olmaktadır (39-44).

Bu ilaçların ne şekilde parkinsonizme neden olduğu bilinmemektedir; ancak striatal post-sinaptik dopaminerjik reseptör blokajına neden oldukları bilinmektedir (45). Diğer taraftan, alternatif bir hipotez olarak da bu ilaçların presinaptik monoaminerjik ve serotonerjik nöronlarda protein bağlı Ca^{++} -kalmodulin tarafından regüle edilen dopamin-b-hidroksilaz miktarını azalttıkları önerilmektedir ve bunun da dopamin depolarının boşalmasına neden olduğu bilinmektedir (41). Mena ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada flunarizin, sinnarizin ve diltiazem dopaminerjik nöroblastoma hücrelerinin canlılığını azalttıkları ve sıçanlarda dopaminerjik nörotransmisyonu azalttıkları bildirilmiştir (46).

Literatürde bu ilaçlarla indüklenen parkinsonizme "Flunarizin-Sinnarizinle İndüklenen Parkinsonizm (FCIP)" adı verilmektedir. FCIP'in ayırıcı tanısında kullanılan klinik parametreler Tablo 3'de verilmiştir. Sinnarizin ile indüklenen parkinsonizmde en belirgin klinik belirti rijidite ve tremorlardır. İlacın yüksek doz kullanımı ile parkinsonizmin ortaya çıkması arasında önemli bir ilişki vardır. Diğer taraftan kadınların ilacın kullanımı ile daha sıklıkla parkinsonizm benzeri belirtiler gösterdikleri rapor edilmiştir (41). Flunarizinle indüklenen parkinsonizm ilk olarak De Melo-Souza 1984'de tarafından bildirilmiş, bu ilacın kullanımıyla özellikle yaşlı kadın hastalarda sıklıkla depresyon ve parkinsonizmin ortaya çıktığı belirtilmiştir (47). De Melo-Souza ve Ragazzo daha sonraki çalışmalarında ortalama yaşı 66 olan, 25 kadın ve 3 erkek hastada en

az 20 gün günde 10 mg flunarizin kullanımı ile hastaların %80'inde depresyon, %40'ında uykusuzluk, %35'inde anksiyete, %53'ünde güçsüzlük ve %50'sinde azalmış motor koordinasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Nörolojik incelemeler sonucunda bu hastaların 27'sinde parkinsonizm belirtilerinin görüldüğü belirtilmiştir ve bu hastaların %96'sında bradikinezi, %75'inde rijidite, %60'ında tremor, %53'ünde azalmış derin tendon refleksi ve %46'sında azalmış fasyal hipomimi gözlenmiştir (44). 1986'da Chouza ve ark. flunarizin kullanan 12 hastada parkinsonizm görüldüğünü; bu hastaların 4'ünde tardif diskinezi, 11'inde depresyon ve birinde ise akatizi görüldüğünü bildirmiştir (39). 1985'de Marti-Masso ve ark. sinnarizin kullanan bir hastada parkinsonizm geliştiğini rapor etmiştir (48). Micheli ve ark. tarafından flunarizin veya sinnarizin kullanan 15 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların 11'inde parkinsonizm geliştiği, 4'ünde ise akatizi, distoni ve fasyal tremorların görüldüğü bildirilmiştir (40). Bezerra 1993'de FCIP görülen 47 hastayı incelemiş ve sonuç olarak FCIP'in diğer ilaçlarla indüklenen parkinsonizmlerden farklı olarak daha ileri yaşlarda ortaya çıktığını; ilacın alımı ve parkinsonizm belirtilerinin ortaya çıkışı arasında belirli bir sürenin bulunduğunu; durumun daha geç iyileştiğini; istirahat halinde veya postural tremorlarla kendini gösterdiğini; bu duruma büyük oranda depresyonun da eşlik ettiğini ve antikolinerjikler veya levodopa ile tedavi edilemediğini bildirmiştir. Sendromun özellikle kadınlarda ortaya çıktığını ve akatizinin yaygın olarak görüldüğü de belirtilmiştir (49). Negrotti ve Calzetti, FCIP görülen 13 kadın hastayı 7 yıl boyunca takip etmiş ve bu hastalarda ilacın bırakılmasından uzun bir süre sonra bile semptomların düzelmeyeceğini ve tam bir iyileşme sağlanmadığını bildirmiştir (42).

3. Sodyum Valproat

Valproat dallanmış zincirli yağ asidi yapısında olan bir anti-konvülsandır (50). Etkisini GABA aracılıklı postsinaptik inhibisyonu selektif olarak potansiyalize ederek veya beyinde doğrudan GABA miktarını artırarak gösterir (51). Kronik valproat kullanımının ise GABA-erjik inhibitör aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (52). Hayvan çalışmaları ilacın monodoyunmuş metaboliti olan D_2 -valproik asitin beyinin belirli bölgelerinde biriktiğini göstermiştir. Bu bölgeler substantia nigra, superior ve inferior kollikulus, hipokampus ve medulla'dır (53). İlaç akut ensefalopati, sersemlik ve konfüzyona neden olabilir ve bu değişiklikler EEG'de anomaliler olarak görülebilir. Ayrıca koreiform hareketler ve iştah kaybı ilacın alımını takip eden 30 dakika içinde ortaya çıkabilir. İlacın santral sinir sistemi üzerine en belirgin yan etkisi doz-bağımlı tremor oluş-

turmasıdır ve bu durum ilacı kullanan hastaların %10'unda ortaya çıkar. Tremorlar istirahat halinde, postural veya hareket halinde görülebilir (54-58). Valproatin bu tip etkileri birçok vaka raporunda da bildirilmiştir. İlaç kullanan dört çocuğun ikisinde ilk 3 ayda ve diğer ikisinde de 2 yıl kronik kullanım sonucu serebellum atrofi (psödoatrofi), tremor, ataksi ve minör EEG anomalileri görülmüştür (59). Özellikle ileri yaşta ki hastalarda sodyum valproat kullanımı ile Parkinson hastalığına benzer belirtiler görülmektedir (60, 61). 36 hasta üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada, 12 aydan uzun süreli sodyum valproat kullanımının geri-dönümlü parkinsonizm ve kognitif zayıflamaya neden olduğu bildirilmiştir (62). Diğer taraftan bir vaka raporunda 61 yaşında bir kadın ve 70 yaşındaki bir erkek hastada sodyum valproat kullanımıyla ortaya çıkan parkinsonizmin levodopa ile tedavi edildiği bildirilmiştir (63). Macphee ve ark. tarafından sunulan bir vaka bildiriminde ise, 68 yaşında bir kadın hastada uzun süreli valproat kullanımı sonucu azalmış yüz ifadesi, hipofoni, sağ tarafta ağırlıklı olmak üzere istirahat halinde veya postural tremora rastlanmış ve hastada valproatla indüklenen parkinsonizm olduğu ve hastanın ko-beneldopa (levodopa+benserazid) ile tedavi edilip, tedavi rejiminin değiştirildiği belirtilmiştir (64).

4. Lityum

Bilindiği gibi lityum bipolar bozukluklarda kullanılmaktadır. Ayrıca sikloid psikoz ve majör depresif bozukluklarda da endikedir. Diğer psikoaktif ilaçların aksine, hastada öfori yaratmaz. Lityumun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lityum nöronlarda monovalan ve divalan katyonların transportunu etkilemektedir; yapısı sodyuma benzediği için nöronlarda sodyumun yerine geçerek tek taraflı bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Diğer taraftan lityumun glutamatla etkileştiği, ayrıca gen ekspresyonlarını etkilediği bildirilmiştir (65). Lityumun beynin inositol düzeylerinde bir azalmaya neden olduğu, ancak tedavi edici etkisinin tek başına inositol tükenmesine bağlanamayacağı belirtilmektedir. Klinik öncesi (66-68) ve klinik (69) çalışmalarda, lityumun başlangıçta myo-inositol düzeylerinde bir azalmaya yol açtığı ve bu azalmanın daha sonra sinyal iletişimiyle ilişkili hücre işlevlerinde ve gen ekspresyonunun çeşitli basamaklarında ikincil bir dizi değişiklikler zinciri başlattığı bildirilmiştir. Bu değişiklikler sonuçta lityumun tedavi edici klinik etkisini ortaya çıkarmaktadır (70, 71).

Lityum tedavisi ile başta tremorlar olmak üzere Parkinson benzeri semptomların görülmesi arasında bir ilişki bulunmaktadır. Lityum tedavisi gören hastaların %32'sinde tremorların görüldüğü ve bu durumun kadınlara oranla erkeklerde daha sıklıkla ortaya çıktığı, ayrıca yaşlı hastalarda sıklığın arttığı belirtilmiştir (72-74). Ailesel yatkınlığı olan hastalarda tremor ve Parkinson benzeri semptomların görülme sıklığı daha fazladır (75). Gün içinde tremorların şiddeti artar ve özellikle iyi motor kontrol gerektiren olaylarda durumun daha kötüleştiği gözlenir (76). Tremorların sıklığı zamanla artabilir; bu durumda doz ayarlaması gerekir; ayrıca yavaş salınan lityum tabletleri kullanılabilir (77). Hastada tremorları önlemek için kafein alımının kısıtlanması gerekmektedir; bunun nedeni kafeinin hem kendisinin tremorlara neden olması, hem de lityum ile birlikte kullanımı sonucu lityumun renal atılımının azalmasıdır (78). Ayrıca lityumla birlikte metilfenidat, salbutamol, epinefrin, psödoefedrin, teofilin, tiroid hormon preparatları, hipoglisemik ajanların kullanımı da tremorların sıklığını ve şid-

detini artırabileceği için bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (76, 79, 80).

5. Metoklopramid

Metoklopramid üst gastrointestinal kanalın motilitesini artırarak ve mide boşalmasını hızlandırarak etki gösteren bir ilaçtır. Genelde bulantı ve kusmaya karşı kullanılır. İlaç kemoreseptör triger zon (CTZ)'da D₂ reseptörleri üzerine antagonistik etki gösterir. Yüksek dozda ise 5-HT₃ antagonistik etkisi de vardır (81).

İlacın ekstrapiramidal semptomlara neden olduğu çeşitli vaka raporları ile bildirilmiştir. Sirota ve ark. diyalize giren ve son evre böbrek hastalığı olan iki diyabetli hastada metoklopramid kullanımı ile parkinsonizm belirtileri, rijidite ve bradikinezi gözlendiğini bildirmişlerdir (82). Indo ve Ando'nun metoklopramid kullanan 10 kişiyi inceledikleri bir vaka raporunda, özellikle yaşlı kadınlarda parkinsonizm belirtilerinin arttığını ve semptomların bilateral görüldüğü belirtilmiştir. Metoklopramid ile oluşan semptomlar arasında dinlenme tremorları görülme olasılığı olduğu için ilaçla indüklenen parkinsonizmin parkinson hastalığı ile karışabileceği de bildirilmiştir. Metoklopramid kullanımının bırakılmasını takiben semptomların birkaç ay içinde düzeldiği görülmüştür (83).

Grimes ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 59-73 yaşları arasında olan 8 erkek ve 4 kadın hastada günlük 10-40 mg dozda metoklopramid kullanılmasıyla (ortalama kullanma zamanı=8,7 ay) tremor, rijidite ve bradikinezi ile karakterize parkinsonizm semptomlarının görüldüğü, bu hastaların 10'unun yanlılıkla Parkinson tanısı konularak levodopa ile tedavi edildiklerini bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla 3 hafta içinde hastaların 9'unun tamamen iyileştiği, hastalardan birinin düzelmesinin 4 ay sürdüğü, kalan iki hastanın ise parkinson hastalığının ilk evresinde olduğu ve muhtemelen metoklopramid ile semptomların daha belirgin hale geldiği belirtilmiştir. Diğer taraftan aynı çalışmada günde 20-40 mg arası metoklopramid kullanan, 65-76 yaşları arasında olan 4 erkek ve 3 kadın hastada tardif diskinezi görüldüğü, ilacın bırakılmasıyla 3 hafta içinde 4 hastada tamamen düzelme görüldüğü, kalan 3 hastada ise 15 ay sonra bile diskinezik yüz ve dil durumunun devam ettiği bildirilmiştir (84).

Miller ve Jankovic metoklopramid kullanan ortalama yaşı 63 olan 16 hastada yaptıkları bir çalışmada, ilacı kullanan hastaların 10'ununda tardif diskinezi görüldüğünü, 5 hastaya ilaçla indüklenen parkinsonizm tanısı konduğunu, 1 hasta tardif distoni ve 1 hastada da akatizi görüldüğünü bildirmişlerdir. İlaç kullanımı ile 1 gün-4 yıl içinde belirtilerin ortaya çıktığı ve ilacın kullanımının bırakılması ile 1 gün-2 yıl içinde semptomların ortadan kalktığı belirtilmiştir (85).

6. Diğer İlaçlar

Amfetamin, metilfenidat, levodopanun etkisini taklit eden ilaçlar (bromokriptin, pergolid) ve kokainin de Parkinson benzeri semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca fluoksetinin de Parkinson benzeri semptomları indükleyebileceği belirtilmiş ancak bu konuda vakaya rastlanmamıştır (3).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaçlarla indüklenen parkinsonizmin prevalansı giderek artmaktadır ve nüfusun yaşlanması ile polifarmasinin bu durumun görülmesinde etkili olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle

Drug induced parkinsonism as an adverse drug reaction

ABSTRACT: The second cause of extrapyramidal symptoms worldwide is drug-induced parkinsonism and its prevalence is raising and approaching that of idiopathic Parkinson's disease due to the ageing of the population and to the increase in polypharmacy. Drug-induced parkinsonism was first reported as a complication of neuroleptics in psychiatric patients, but later it has also been described with a great diversity of compounds such as antiepileptics, anti-manics, antiemetics, and calcium channel blockers. Although mostly reversible, drug-induced parkinsonism may persist after drug withdrawal. At least 10% of patients with drug-induced parkinsonism develop persistent and progressive parkinsonism. The best treatment of drug-induced parkinsonism is prevention, including the avoidance of prescription of causative drugs whenever it is not strictly necessary. This review will focus on drugs that induce parkinsonism (neuroleptics, calcium channel blockers, valproate, lithium and metochlopramide) and the possible toxicological outcomes.

KEYWORDS: Drug induced parkinsonism, Parkinson disease, Neuroleptics, Antiepileptics, Calcium channel blockers

hastada ortaya çıkabilecek ekstrapiramidal bozukluklarda önce hastanın kullandığı ilaçlar belirlenmeli ve bu tip semptomlara neden olup olmadıkları sorgulanmalıdır. Parkinson hastalığı ile ilaçlarla indüklenen parkinsonizm arasındaki farklar iyi değerlendirilmelidir. Eğer hastada ilaçla indüklenen parkinsonizm varlığından şüpheleniliyorsa, ilaç kesilmeli ve semptomlar takip edilmelidir. Bazı durumlarda semptomların tamamen kaybolması için aylar geçmesi gerekebilmektedir. Eğer ilaç hemen kesilemiyorsa kademeli olarak doz azaltılmalı ve sonuçta ilaç bırakılmalı ve başka bir ilaçla tedavi sağlanmalıdır. Bazı durumlarda ise (% 10 sıklıkla) semptomlar ortadan kalkmamakta ve kalıcı olmaktadır. Bu gibi durumlar dikkate alınarak özellikle yaşlı hastalara parkinsonizme neden olabilecek ilaçları reçetelememek en doğru yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bjarkam CR, Sørensen JC, Sunde NA, Geneser FA, Ostergaard K. New strategies for the treatment of Parkinson's disease hold considerable promise for the future management of neurodegenerative disorders. *Biogerontology* 2001;2(3):193-207.
2. Gárdián G, Vécsei L. Medical treatment of Parkinson's disease: today and the future. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(10):633-642.
3. Fox SH, Brotchie JM. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. *Prog Brain Res* 2010;184:133-157.
4. Langston WJ. The Impact of MPTP on Parkinson's Disease Research: Past, Present, and Future. In: *Parkinson's Disease. Diagnosis and Clinical Management*. Editors: Stewart A. Factor and William J. Weiner, Demos Medical Publishing, New York. 2002, pp. 299-329.
5. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Müller J, Högl B, Saletu M, Rungger G, Gasperi A, Willeit J, Poewe W. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4(12):815-820.
6. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 2006;21(6):800-808.
7. Kuzuhara S. [Drug-induced parkinsonism]. *Nippon Rinsho* 1997;55(1):112-117.
8. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003;18(3):267-274.
9. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, Walker A. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med* 1995;99(1):48-54.
10. Mintzer J, Targum SD. Psychosis in elderly patients: classification and pharmacotherapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16(4):199-206.
11. Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14(1):128-131.
12. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):345-357.
13. Delay J, Deniker D. Drug induced extrapyramidal syndromes. In: *Handbook of Neurology. Diseases of the Basal Ganglia, Vol 6*, Editor: George W. Bruyn. The Netherlands, North Holland Publishing Company, Amsterdam. 1968, pp. 248-266.
14. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:15-26.
15. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002;47(1):27-38.
16. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
17. Gardoni F, Frasca A, Zianni E, Riva MA, Di Luca M, Fumagalli F. Repeated treatment with haloperidol, but not olanzapine, alters synaptic NMDA receptor composition in rat striatum. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(7):531-534.
18. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47(1):27-38.
19. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Nov-Dec;29(6):331-337.

20. Fernandez HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapine use for psychosis in parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2004;19(7):831-833.
21. Miller CH, Fleischacker WW. Managing antipsychotic-induced acute and chronic akathisia. *Drug Saf* 2000;22(1):73-81.
22. Prior TI, Baker GB. Anticholinergic toxicity (chapter 16). In: *Adverse syndromes and Psychiatric Drugs*. Editors: Serdar Dursun, Bill Deakin, Peter M. Haddad. Oxford University Press, Oxford. 2004, pp. 293-297.
23. Ashton H. 2004. Benzodiazepine dependence (Chapter 13). In: *Adverse syndromes and Psychiatric Drugs*. Editors: Serdar Dursun, Bill Deakin, Peter M. Haddad. Oxford University Press, Oxford. 2004, pp.239-259.
24. Soares-Weiser K, Fernandez HH. 2007. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol* 27(2): 159-169.
25. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991;158:503-510.
26. Fasano A, Bentivoglio AR. Tetrabenazine. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2883-2896.
27. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. 2007. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 22(2): 193-197.
28. Soares-Weiser K, Fernandez HH. 2007. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol* 27(2): 159-169.
29. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ilson J. 1982. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 32(12): 1335-1346.
30. Adityanjee, Sajatovic M, Munshi KR. 2005. Neuropsychiatric sequelae of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 28(4): 197-204.
31. Tarsy D, Kaufman D, Sethi KD, Rivner MH, Molho E, Factor S. 1997. An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin Neuropharmacol* 20(1): 90-93.
32. Stanton AV. Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. *BMJ* 1998;316(7143):1471-1473.
33. Hirsch EC, Faucheux B, Damier P, Mouatt-Prigent A, Agid Y. Neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50:79-88.
34. Surmeier DJ. Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6(10): 933-938.
35. Weiss JH, Pike CJ, Cotman CW. Ca²⁺ channel blockers attenuate beta-amyloid peptide toxicity to cortical neurons in culture. *J Neurochem* 1994;62(1):372-375.
36. Kupsch A, Sautter J, Schwarz J, Riederer P, Gerlach M, Oertel WH. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in non-human primates is antagonized by pretreatment with nimodipine at the nigral, but not at the striatal level. *Brain Res* 1996;741(1-2):185-196.
37. Kupsch A, Gerlach M, Pupeter SC, Sautter J, Dirr A, Arnold G, Opitz W, Przuntek H, Riederer P, Oertel WH. Pretreatment with nimodipine prevents MPTP-induced neurotoxicity at the nigral, but not at the striatal level in mice. *Neuroreport* 1995;6(4):621-625.
38. Micheli F, Pardal MF, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, Giannula R. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987;37(5):881-884.
39. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986;1(8493):1303-1304.
40. Micheli F, Pardal MF, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, Giannula R. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987;37(5):881-884.
41. Giménez-Roldán S, Mateo D. Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(2):156-164.
42. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1997;12(1):107-110.
43. Schmidt R, Oestreich W. Flunarizine in the treatment of vestibular vertigo: experimental and clinical data. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 8:S27-30.
44. De Mello-Souza SE, Ragazzo PC. Neurologic side effects of flunarizine. *Neurology* 1989;39 (Suppl 1): 390.
45. Belforte JE, Magariños-Azcone C, Armando I, Buño W, Pazo JH. Pharmacological involvement of the calcium channel blocker flunarizine in dopamine transmission at the striatum. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8(1):33-40.
46. Mena MA, Garcia de Yébenes MJ, Tabernerero C, Casarejos MJ, Pardo B, Garcia de Yébenes J. Effects of calcium antagonists on the dopamine system. *Clin Neuropharmacol* 1995;18(5):410-426.
47. de Melo-Souza SE. Flunarizina, parkinsonismo e depressão. XI Congresso Brasileiro de neurologia (Resumos). Goiânia, Brasil, 1984.
48. Martí Massó JF, Carrera N, de la Puente E. Parkinsonism possibly caused by cinnarizine. *Med Clin (Barc)* 1985;85(15):614-616.
49. Bezerra JMF. Síndrome Parkinsoniana Induzida por Flunarizina e/ou Cinnarizina. Thesis. Federal University of São Paulo, São Paulo; 1993.
50. Thomas A, Sheffels B, Sheffels PR. Valproic acid. Chemistry and biotransformation. In: *Antiepileptic drugs, IV*. Editors: Rene H. Levy, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum. Emillio Perucca. Raven Press, New York. 1995, pp 589-604.
51. Fariello RG, Varasi M, Smith MC Valproic acid. Mechanism of action. In: *Antiepileptic drugs, IV*. Editors: Rene H. Levy, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum. Emillio Perucca. Raven Press, New York. 1995, pp 581-588.
52. Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett* 1990;116(1-2):233-238.
53. Löscher W, Nau H. Distribution of valproic acid and its metabolites in various brain areas of dogs and rats after acute and prolonged treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226(3):845-854.
54. Aguglia U, Gambardella A, Zappia M, Valentino P, Quattrone A. Negative myoclonus during valproate-related stupor. Neurophysiological evidence of a cortical non-epileptic origin. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94(2):103-108.
55. Dreifuss FE. Prevention as it pertains to epilepsy. *Arch Neurol*. 1995 Apr;52(4):363-366.

- 56.** Zaret BS, Cohen RA. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. *Epilepsia* 1986;27(3):234-240.
- 57.** Lancman ME, Asconapé JJ, Penry JK. Choreiform movements associated with the use of valproate. *Arch Neurol* 1994;51(7):702-704.
- 58.** Armon C, Brown E, Carwile S, Miller P, Shin C. Sensorineural hearing loss: a reversible effect of valproic acid. *Neurology* 1990;40(12):1896-1898.
- 59.** McLachlan RS. Pseudoatrophy of the brain with valproic acid monotherapy. *Can J Neurol Sci* 1987;14(3):294-296.
- 60.** Jamora D, Lim SH, Pan A, Tan L, Tan EK. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007;22(1):130-133.
- 61.** Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, Lang A. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(2):147-151.
- 62.** Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, Paul RG. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996;47(3):626-635.
- 63.** Onofrij M, Thomas A, Paci C. Reversible parkinsonism induced by prolonged treatment with valproate. *J Neurol* 1998;245(12):794-796.
- 64.** Macphee GJ, Stewart DA. Diagnosis of Parkinsonism in older patients receiving sodium valproate. *Mov Disord* 2007;22(8):1211.
- 65.** Marmol F. Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases. Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(8):1761-1771.
- 66.** Godfrey PP, McClue SJ, White AM, Wood AJ, Grahame-Smith DG. Subacute and chronic in vivo lithium treatment inhibits agonist- and sodium fluoride-stimulated inositol phosphate production in rat cortex. *J Neurochem* 1989;52(2):498-506.
- 67.** Kofman O, Belmaker RH. Ziskind-Somerfeld Research Award 1993. Biochemical, behavioral, and clinical studies of the role of inositol in lithium treatment and depression. *Biol Psychiatry* 1993;34(12):839-852.
- 68.** Tricklebank MD, Singh L, Jackson A, Oles RJ. Evidence that a proconvulsant action of lithium is mediated by inhibition of myo-inositol phosphatase in mouse brain. *Brain Res* 1991;558(1):145-148.
- 69.** Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):1902-1908.
- 70.** Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999;46(7):929-940.
- 71.** Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996;153(2):151-162.
- 72.** Morgan JC, Kapil DS. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4:866-876.
- 73.** Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: Sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27:104-107.
- 74.** Vestergaard P, Poulstrup I, Shou M. Prospective studies on a lithium cohort 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr. Scand* 1988; 78: 434-441.
- 75.** Carroll JA, Jefferson JW, Greist JH. Treating tremor induced by lithium. *Hosp Community Psychiatry* 1987;38:1280-1288.
- 76.** Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J. Clin. Psychiatry* 1995;56: 283-287.
- 77.** Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl. 9):76-81.
- 78.** Jefferson JW. Lithium tremor and caffeine intake: Two cases of drinking less and shaking more. *J Clin Psychiatry* 1988; 9: 72-73.
- 79.** Morgan JC, Kapil DS. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4: 866-886.
- 80.** Abou-Saleh MT, Coppen A. The efficacy of low-dose of lithium: Clinical, psychological and biological correlates. *J Psychiatr Res* 1989; 23:157-162.
- 81.** DiPalma JR. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician* 1990;41(3):919-924.
- 82.** Sirota RA, Kimmel PL, Trichtinger MD, Diamond BF, Stein HD, Yudis M. Metoclopramide-induced parkinsonism in hemodialysis patients. Report of two cases. *Arch Intern Med* 1986;146(10):2070-2071.
- 83.** Indo T, Ando K. Metoclopramide-induced Parkinsonism. Clinical characteristics of ten cases. *Arch Neurol* 1982;39(8):494-496.
- 84.** Grimes JD, Hassan MN, Krelina M. Long-term follow-up of tardive dyskinesia due to metoclopramide. *Lancet* 1982;2(8297):563.
- 85.** Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149(11):2486-2492.