



ANTİPARKİNSON İLAÇLARINA VERİLEN BİREYSEL YANITTA FARMAKOGENETİĞİN ROLÜ

THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN INDIVIDUAL RESPONSE TO ANTIPARKINSONIAN DRUGS

Ahmet Hüsamettin BARAN^{1*} 

¹Sinop Üniversitesi, Durağan Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, 57200, Sinop,
Türkiye

ÖZ

Amaç: Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif bozukluk olan Parkinson hastalığı, tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Çevresel ve genetik faktörler bu hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunur. Dopaminin öncüsü olan L-DOPA, farmakoterapinin altın standardı olmaya devam etmektedir. Mevcut terapötik seçenekler klinik olarak faydalı olsa da parkinson hastalığı ilerleyici bir bozukluk olduğu için tedavisinde kullanılan tüm ilaçlarda zamanla etkinlik azalması ve yan etkilerde artış söz konusu olmaktadır.

Sonuç ve Tartışma: Son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular antiparkinson ilaçlara yanıtın ve yan etkilerin bireyler arası önemli değişkenlikler gösterdiğini işaret etmektedir. Farmakogenetik, ilaç yanıtı ile ilişkili genetik belirteçleri tanımlamayı amaçlayan, hızla gelişen ve çok umut verici bir araştırma alanıdır. Farmakogenetik alanında gerçekleştirilen araştırmalar, bireylerarası genetik farklılıkların parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtı önemli ölçüde belirlediğini göstermiştir. Bu alanda elde edilen / edilecek veriler antiparkinson tedavide değerli terapötik stratejiler sunma potansiyelinin yanında başarılı ilaç keşfi ihtimalini de artıracaktır. Bu derlemede antiparkinson tedaviye yanıtındaki değişkenliği daha iyi açıklamak ve parkinson hastalığının farmakoterapisini optimize etmek için genetik polimorfizmlerin rolünü tanımlamaya yönelik çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, dopamin, farmakogenetik, polimorfizm

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease, the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's, is a progressive neurodegenerative disease characterized by tremor, rigidity, bradikinesia and postural instability. Environmental and genetic factors contribute to the pathophysiology of this disease. The pioneer of dopamine, L-DOPA, remains the gold standard of pharmacotherapy. Although current therapeutic

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ahmet Hüsamettin Baran
e-posta / e-mail: abaran@sinop.edu.tr, Tel. / Phone: + 905534514950

options are clinically beneficial, since parkinson's disease is a progressive disorder, all drugs used in treatment decline over time and increase in side effects.

Result and Discussion: *Recent studies have shown that responses to antiparkinsonian drugs and their side effects exhibit significant interpersonal variability. Pharmacogenetics is a rapidly evolving and very promising field of research aiming to identify genetic markers associated with drug response. Studies in pharmacogenetics have shown that interpersonal genetic differences largely determine the response to drugs used to treat parkinson's disease. Data obtained in this area will not only have the potential to present valuable therapeutic strategies for antiparkinson treatment, but also increase the probability of successful drug discovery. In this article, compiled studies to identify the role of genetic polymorphisms in better describing the variability in response to antiparkinson therapy and optimizing the pharmacotherapy of parkinson's disease.*

Keywords: *Parkinson's disease, dopamine, pharmacogenetics, polymorphism*

GİRİŞ

İngiliz doktor James Parkinson tarafından ilk kez 1817 yılında titrek felç anlamına gelen “shaking palsy” olarak tanımlanan [1] Parkinson hastalığı (PH), klinik tanıda tremor, rijidite, hipokinezi / bradikinezi ve postural instabilite gibi motor semptomlarla birlikte davranışsal, bilişsel bozukluklar ve otonomik semptomlar gibi motor olmayan semptomlarla karakterize, 65 yaş ve üzeri nüfusun %2-3'ünü etkileyen, alzheimer hastalığından sonra dünyada en yaygın ikinci ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır [2]. Hareket bozukluğu olarak tanımlanan bu hastalığın etiyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat PH'de meydana gelen hareket bozukluğunun büyük ölçüde orta beyinde bulunan ve çözünmeyen α -sinüklein agregatlarını içeren sitoplazmik inklüzyonlar olan Lewy cisimcikleri ile ilişkili substantia nigra pars compacta bölgesinde dopaminerjik nöronal hücre ölümü ve bunun sonucunda striatumda dopamin (DA) tükenmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca genomik, epigenetik ve çevresel faktörlerle ilişkili patojenik mekanizmalar, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile birlikte ubiquitin-proteazom sistemindeki anormallikler konformasyonel değişikliklere ve anahtar proteinlerin birikmesine yol açar [3]. DA seviyelerinde azalma, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve protein homeostazında meydana gelen bozukluklar hastalık belirtilerini zaman içerisinde kötüleştirir [4]. PH'de semptomların ana nedeninin DA eksikliği olduğu göz önüne alındığında, striatumdaki DA'nın etkisini değiştirmek için tasarlanan dopaminerjik ilaçlar, şu anda PH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bu amaçla DA'ya metabolize olan, DA reseptörünü aktive eden veya endojen DA'nın parçalanmasını önleyen ilaçlar kullanılmaktadır [5]. Şu an için motor semptomları kontrol altına alma ve semptomatik rahatlama sağlayan ilaçlar dışında hastalığın kesin tedavisi için bir ilaç yoktur [6]. Parkinson hastalığının güncel tedavisi için piyasada; 1960'larda tedaviye giren ve PH tedavisinde altın standart olarak kabul edilen levodopa (L-DOPA) ile DA agonistleri (ergot türevleri (bromokriptin, pergolid ve kabergolin), ergot olmayan DA agonistleri (pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfin ve rotigotin)), katekol-O-metiltransferaz (KOMT) inhibitörleri (entakapon ve tolkapon), monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri (selegilin ve rasagilin), amantadin, antikolinergikler gibi çok sayıda ilaç mevcuttur [7]. Hastalar genellikle bu semptomatik farmakolojik tedaviden fayda görse de, hem etkinlik hem de yan etkiler açısından ilaç yanıtında büyük değişkenlik gösterirler [8-10].

Farmakogenetik çalışmalar, genetik faktörlerin bu ilaç yanıtı değişkenliğinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Farmakogenetik, ilaç yanıtının heterojenliğine katılan genetik faktörleri tanımlamayı amaçlayan, hızla gelişen ve tedavide çok umut verici bir araştırma alanıdır [11]. Farmakogenetik alanında gerçekleştirilen araştırmalar, bireylerarası genetik farklılıkların PH'nin tedavisinde kullanılan ilaçlara yanıtı önemli ölçüde belirlediğini göstermiştir [10]. Farmakogenetiğin hedefi, ilaçlı tedaviye yanıt verenleri ve yanıt vermeyenleri, ilaç yan etkileri açısından risk altındaki bireyleri tespit ederek ve dozu bireye göre ayarlayarak kişiselleştirilmiş tedavinin gerçekleştirilmesini sağlamaktır [12]. PH'nin farmakoterapisinde seçeneklerin sınırlı olması ve mevcut tedavilerin özellikle kronik kullanımına bağlı sınırlayıcı yan etkileri bilim insanlarını alternatif ilaçlar aramaya itmiştir. Bu kapsamda PH'nin farmakoterapisini optimize etmede genetik polimorfizmlerin rolünü tanımlamaya yönelik çalışmaların artması bu alanda yeni ilaç keşiflerine kapı aralayacak ve tedavi maliyetlerini önemli derecede düşürebilecektir.

Hastalığın Patogenezi

Dopaminerjik Yolak

PH patogenezinde en fazla bozulan nörotransmitter yolağı dopaminerjik yolaktır. PH beyinde DA nöronlarının ilerleyici kaybının, bazal gangliyonlarda dopaminerjik deafferentasyona yol açtığı, çok sistemli bir nörodejeneratif bozukluktur [13]. Polimorfik genler, DA sentezi, taşınması, bozulması ve sinyalleme kapasitesinde bireyler arası değişkenliğe yol açan çeşitli enzimleri, taşıyıcıları ve reseptörleri kodlar. DA, dopaminerjik nöronlarda dopa dekarboksilaz (DDK) enzimi tarafından tirozinden L-DOPA'ya dönüştürülür. Daha sonra veziküler monoamin taşıyıcı 2 (SLC18A2) yoluyla sinaptik veziküllere taşınır. DA, sinaptik vezikül 2C (SV2C) proteinleriyle birlikte ekzositoz ile sinaptik aralığa salınır. Daha sonra sinyal postsinaptik nöronlara veya glial hücrelere DA reseptörleri (DRD1-5) aracılığıyla iletilir. DA'nın presinaptik nörona geri alımı, DA taşıyıcısı (SLC6A3) aracılığıyla gerçekleşir, burada gelecekte salınmak üzere veziküller halinde yeniden paketlenir veya MAO-B ve KOMT enzimleri tarafından metabolize edilir [14]. Substantia nigra'da dopaminerjik nöronların kaybına neden olan ve PH'nin motor semptomlarından sorumlu moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammış olsa da bu süreçte rol alan genlere ait mutasyonların PH patogenezinde dopaminerjik yolağı etkilemede önemli yer tuttuğu artık bilinen bir gerçektir.

Nöropatolojik Mekanizmalar

PH'nin nöropatolojik mekanizması oldukça karmaşıktır. Bilim insanları tarafından en çok kabul gören hipotez, PH'nin patolojik olarak ayırt edici özelliği substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik nöron kaybı ve lewy cisimcikleri veya lewy nöritleri olarak isimlendirilen α -sinüklein kümelenmelerinden oluşan filamentli, sitoplazmik inklüzyonların birikmesidir. α -sinüklein fosforilasyonu ve fibrilasyonu, lewy cisimcikleri oluşumuna yol açtığı, bunun da nöron ölümünü indüklediği düşünülmektedir [4, 15, 16]. Ayrıca dopaminerjik nöron ölümü oksidatif stres ve

mitokondriyal disfonksiyon ile de ilişkilendirilmektedir. PH'de nöronal oksidatif dengenin bozulması, aynı zamanda hücrel homeostazın ana düzenleyicilerinden ve normal şartlarda hücre içi reaktif oksijen türlerinin ana kaynağı olan mitokondri hasarının nörodejenerasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir [17, 18]. DA dışında, serotonin (5-HT) özellikle tremor, biliş, depresyon ve psikoz dahil olmak üzere çeşitli motor ve motor olmayan semptomlarda ve ayrıca L-DOPA'nın neden olduğu diskinezide önemli bir rol oynar [19].

Son yıllarda yapılan araştırmalar çeşitli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı anormalliklerin de substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların ölümünde rol aldığını göstermiştir. Örneğin PH tedavisinde potansiyel terapötik hedefler bulmak için yapılan bir çalışmada bir fosfoinositid fosfataz proteini olan Sinaptojanin (SYNJ1) mutasyonu erken başlangıçlı atipik Parkinsonizmi üç ailede nedensel gen olarak tanımlanmıştır [20]. Son araştırmalar, PH'nin nöropatolojisine ait bilgilerimizi artırsa da, PH'nin patogenezindeki birçok faktör ve nöronal hücre ölümünün nedenleri hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Mevcut Tedaviler

Nöropatolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamadığından, günümüzde PH için etkili bir nöroprotektif tedavi de mevcut değildir. En etkili semptomatik tedavi dopaminerjik ilaçlar (L-DOPA, DA agonistleri ve DA metabolizmasını inhibe eden diğer dopaminerjik ilaçlar) ile gerçekleştirilebilmektedir [21]. DA sindirim mukozasını veya kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçemediğinden, oral yoldan verilebilen bir ilaç olarak DA öncüsü L-DOPA geliştirilmiştir. L-DOPA'nın önemli bir kısmı bağırsaklarda aromatik l-aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından DA'ya dönüştürüldüğünden ancak %30 kadarı kan dolaşımına geçebilmektedir. Bu nedenle L-DOPA genellikle karbidopa (L-DOPA/karbidopa doz oranı 10/1 veya 4/1 şeklinde) ve benserazid (L-DOPA/karbidopa doz oranı 4/1 şeklinde) gibi DDK inhibitörleriyle kombine halde kullanılmaktadır. DDK inhibitörlerinin kullanımı L-DOPA'nın oral biyoyararlanımını yaklaşık üç katına çıkarır. Aynı zamanda kombine tedavi gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkileri de önemli ölçüde azaltır [22]. 1960'larda kullanıma giren L-DOPA, günümüzde hala PH'de motor semptomların farmakolojik tedavisi için DA replasman farmakoterapisinin altın standardı olmaya devam etmektedir. Bununla beraber L-DOPA yalnızca motor semptomlarda hafifleme sağlar. PH'nin kronik bir hastalık olması dolayısıyla gerçekleştirilen uzun süreli tedavi, L-DOPA tedavisinin etkinliğini sınırlayan, doz ayarlaması gerektiren ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen diskinezi, *wearing off* (doz sonu kötüleşme) ve *on-off* fenomenleri gibi ciddi motor komplikasyonların gelişimine neden olabilir [23-25].

DA agonistleri ve DA metabolizmasını inhibe eden diğer dopaminerjik ilaçlar L-DOPA'ya kıyasla hastalar tarafından daha az tolere edilir ve daha az etkilidirler. DA agonistleri, DA'yı taklit eder ve striatumdaki bozulmamış postsinaptik DA reseptörlerini doğrudan uyarırlar. Ergot türevleri (bromokriptin, pergolid ve kabergolin) ve ergot olmayan (pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfin

ve rotigotin) ilaçlar olmak üzere iki grup DA agonisti geliştirilmiştir. PH'nin semptomlarını kontrol etmede L-DOPA kadar etkili olmasalar da, L-DOPA tedavisine ihtiyacı erteleme veya bu semptomları kontrol etmek için gerekli L-DOPA dozunu azaltmada ve L-DOPA ile ilişkili yan etkilerin başlamasını geciktirmede yardımcı olabilirler. Bu amaçla tedavide monoterapi olarak veya L-DOPA tedavisine ek olarak kullanılırlar. DA agonistlerinin yan etkileri halüsinasyonlar, gündüz aşırı uyku hali, hiperseksüalite, kompulsif kumar oynama, kompulsif alışveriş ve kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozukluklarıdır [26, 27]. PH semptomlarını tedavi etmede L-DOPA'dan sonra en güçlü ilaç grubudur. L-DOPA'ya nispeten daha az motor komplikasyonlara neden olmaları ve diskinezi ve motor dalgalanmalar gibi motor komplikasyonların gelişimini geciktirmeleri dolayısıyla tercih edilirler [28].

KOMT inhibitörleri (entakapon ve tolkapon) , periferde (entakapon, tolkapon) ve beyinde (tolkapon) L-DOPA'nın 3-O-metil-dopa'ya metabolizmasını katalize eden KOMT enzimini inhibe eder. KOMT enziminin inhibisyonu daha fazla L-DOPA dozunun beyne ulaşmasını sağlar. Dolayısıyla KOMT inhibitörleri L-DOPA ile beraber kullanılmalıdır. Tolkapon ve entakaponun, L-DOPA'nın biyoyararlanımını arttırdığı ve yarı ömrünü uzattığı, ancak maksimum doza veya maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) ulaşma süresini artırmadığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar FDA tarafından L-DOPA tedavisine bağlı *wearing off* fenomeni gibi motor dalgalanmaları olan hastalar için onaylanmıştır. En önemli yan etkisi hepatotoksisite olan tolkaponun kullanımı bu sebeple gerçekleşen ölümlerden dolayı FDA tarafından kısıtlanmıştır. Entakapon daha yaygın kullanılır, hepatotoksisite riski daha azdır. Fakat yarı ömrü daha kısadır ve daha az etkilidir [3, 29].

MAO-B inhibitörleri (selegilin ve rasagilin) beyindeki DA'nın MAO-B tarafından yıkımını engelleyerek sinaptik aralıktaki DA seviyelerini ve böylece DA'nın etkisini arttırırlar. MAO-B inhibitörlerinin antiparkinson etkisi L-DOPA ve DA agonistlerine göre daha düşüktür ve parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda hastalığın erken evrelerinde monoterapi olarak ya da motor dalgalanmaları azaltmak ve etki süresini uzatmak amacıyla L-DOPA'ya ek olarak kullanılırlar. Rasajilin, ilk onaylanan MAO-B inhibitörü selejiline nispeten daha güçlüdür, fakat selejiline göre yan etkileri daha fazladır. Yan etkileri arasında dopaminerjik (bulantı, hipotansiyon, diskinezide artış gibi) yan etkiler ve amfetamin metabolitine bağlı (insomni, ajitasyon gibi) çeşitli yan etkileri vardır [26, 29, 30].

Başlangıçta bir antiviral ilaç olarak kullanılan amantadinin anti-parkinson etkileri 1969 yılında tanımlanmıştır. Amantadin antikolinergik özellikleri, presinaptik DA salınımını artırması ve sinaptik aralıktan DA geri alımını engellemesinden dolayı PH'ının tedavisinde monoterapi olarak veya L-DOPA ile kombine tedavide kullanılır. Hastalığın ileri evrelerinde L-DOPA kaynaklı diskinezileri azaltan anti-diskinetik etkilere sahiptir [29]. Aynı zamanda bazı çalışmalar amantadinin bazal gangliyonlarda eksitotoksisiteye aracılık eden N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke etme yeteneği ile potansiyel bir nöroprotektif ajan olabileceğini göstermiştir. PH'de hafif semptomatik düzelme sağlar.

Yaygın yan etkileri arasında dizlerin etrafında oluşan livedo retikularis, görsel halüsinasyonlar, konfüzyon ve ayak bileğinde ödem sayılabilir [31].

Antikolinerjikler, asetilkolin aktivitesi ve striatal DA arasındaki dengesizliği düzelterek etkilerini gösterirler. Antikolinerjik ajanlarla PH'ye bağlı tremor tedavisinde dikkate değer farmakoterapötik faydalar elde edilebilir. En yaygın kullanılan antikolinerjik ajanlar triheksifenidil, benztropin ve prosiklidindir. Günümüzde bu ilaçlar, ciddi merkezi ve periferik yan etkileri nedeniyle genellikle dopaminerjik ajanlara dirençli tremorda tercih edilirler ve özellikle yaşlı hastalarda kullanımları sınırlıdır [26]. Santral (unutkanlık, psikoz ve mental işlevlerde yavaşlama) ve periferik (ağız kuruması, üriner retansiyon, taşikardi, konstipasyon ve akomodasyon güçlüğü) yan etkileri mevcuttur. Güncel tedavide kullanılan ilaçlara ait sınıflandırma tablo 1'de yer almaktadır [26, 29, 32-35].

Farmakogenetik

PH'nin tedavisinde kullanılan mevcut ajanların hastalığın ilerlemesine engel olmaması nedeniyle anti-parkinson ilaçların faydalı etkileri zamanla azalır ve ciddi motor komplikasyonlar ve diğer yan etkiler tedavinin önünde önemli engeller teşkil eder [36]. Diğer taraftan ilaca yanıt ve yan etkiler bireylerarası büyük değişiklikler gösterir. Bununla beraber bazı hastalar beklenen terapötik faydayı göremezler [37]. Bu da "herkese uyan tek beden" yaklaşımının PH'nin tedavisinde doğru olmadığını gösterir. Bu kapsamda hastaların genetik profilinin ilaç yanıtı üzerindeki etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır ve bu nedenle farmakogenetik bireye özgü tedavi protokollerinin oluşturulmasında oldukça önemlidir. Farmakogenetik, ilaç yanıtıyla ilişkili genetik belirteçleri tanımlamayı amaçlayan, hızla gelişen ve çok umut verici bir araştırma alanıdır. Teorik olarak, klinik uygulamada farmakogenetik, etkililik ve toksisite ile ilgili olarak bir bireyin ilaç yanıtını tahmin etmemizi sağlayacak bilgiler verebilir [11].

PH'nin tedavisinde farmakogenetik çalışmalar çoğunlukla ilaç metabolize eden enzimleri (KOMT ve MAO-B) kodlayan genlerdeki, DA reseptörlerindeki (DRD1-5) ve taşıyıcı proteinlerdeki genetik polimorfizmlere yoğunlaşmıştır. Bu genetik polimorfizmlerin ilaca bireysel yanıtı değiştirmelerinin yanında hastalıkla ilişkili olabileceğini gösteren kanıtlar da vardır [38, 39].

Farmakodinamik Polimorfizmler

DA Reseptörleri

Dopaminerjik reseptörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, ilaca bireysel yanıtta ve çeşitli yan etkilerde önemli rol oynamaktadır. Örneğin; PH'de tek başına veya L-DOPA ile beraber kullanılan ve ergot türevi olmayan DA agonisti pramipeksolün etkinliği üzerindeki DRD2 TaqIA ve DRD3 Ser9Gly gen polimorfizmlerinin etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, terapötik cevapta ve advers ilaç reaksiyonlarında bireyler arası önemli farklılıklar olduğu tespit

edilmiştir. Bu durum DA reseptörünü kodlayan DRD3 Ser9Gly polimorfizminin ilaç yanıtında bireylerarası değişkenliği belirlemede önemli bir faktör olmasıyla açıklanmıştır [27].

Tablo 1. PH tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflandırılması.

Sınıf	İlaç	Dozaj	Yan etki
DA prekürsörü	L-DOPA	levodopa/karbidopa/entakapon, levodopa/karbidopa, levodopa/benserazid kombinasyonları halinde çok çeşitli dozlarda uygulanır.	Diskinezi, <i>wearing off</i> (doz sonu kötüleşme), <i>on-off</i> (iyi ve kötü)
Periferel aromatik l-aminoasit dekarboksilaz enzim (AAAD) inhibitörleri	Karbidopa		
	Benserazid		
Antikolinerjikler	Triheksifenidil	Günde üç kez ağızdan 2 mg ile başlatılır ve günde üç kez maksimum 5 mg'a kadar yükseltilir.	-Santral yan etkiler; unutkanlık, psikoz ve mental işlevlerde yavaşlama -Periferik yan etkiler; ağız kuruması, üriner retansiyon, taşikardi, konstipasyon ve akomodasyon güçlüğü
	Benzotropin	Günde iki defa 0,5 mg ile başlatılır, günde maksimum 3 ila 4 mg'a kadar her üç ila dört günde bir 0,5 ila 1,0 mg artırılır.	
	Prosiklidin	-	
N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti + artmış DA salınımı + azaltılmış geri alım	Amantadin	Amantadin genellikle 100 mg/gün ile başlatılır ve gerektiğinde 300 mg/gün'e yükseltilir. En yüksek günlük doz 400 mg'dır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekecektir.	Dizlerin etrafında oluşan livedo retikularis, görsel halüsinasyonlar, konfüzyon, ayak bileğinde ödem, antikolinerjik yan etkiler
DA agonistleri	Ergot türevi DA agonistleri; bromokriptin, pergolid ve kabergolin	-Parlodel tedaviye ilk hafta boyunca tercihen akşamları alınacak 1.25 mg gibi düşük bir dozla başlanır. Günlük doz artışı her bir haftada, günlük 1.25 mg eklenecek şekilde kademeli olarak yapılmalıdır. Günlük doz 2 ya da 3 keredede verilmelidir. -Kabergolin günde tek doz 1 mg başlanır. Gerekirse haftalık ya da iki haftalık aralarla 0,5-1 mg artırılabilir.	Halüsinasyonlar, gündüz aşırı uyku hali, hiperseksüalite, kompulsif kumar oynama, kompulsif alışveriş ve kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozuklukları
	Ergot olmayan DA agonistleri; pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorf in ve rotigotin	-Pramipeksol 0.125 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg formlarında mevcuttur ve günde üç kez uygulanmak üzere 1.5-4.5 mg/gün hedef aralığına kademeli olarak titre edilir. -Ropinirol günde üç kez 0.25, 0.5, 1, 2 ve 5 mg'da dozlanır. Başlangıç titrasyonunu takiben haftalık 3 mg/gün'e kadar artış yapılabilir. Doz yükseltme titrasyonu da ilk ayda günde en fazla 8 mg'a ulaşana kadar haftalık olarak yapılır. Tipik günlük doz 8 ila 24 mg'dır. 24 mg/gün'ün üzerindeki dozların güvenilirliği ve etkinliği tespit edilmemiştir ve bu doz aşılmalıdır. -Rotigotin 1, 2, 3, 4, 6 ve 8 mg dozlarında 24 saatte 1 flaster uygulanır.	
MAO-B inhibitörleri	Selejilin	Günde 5 ila 10 mg dozda oral olarak verilir.	-Dopaminerjik (bulantı, hipotansiyon, diskinezide artış gibi) yan etkiler -Amfetamin metabolitine bağlı (insomni, ajitasyon gibi) yan etkiler
	Rasajilin	Rasajilin Günde 1 mg dozda oral olarak verilir.	
	Safinamid	-	
KOMT inhibitörleri	Entakapon	200 mg'lık tabletlerde mevcuttur. Her bir levodopa dozu ile birlikte bir tablet verilir, toplam günlük doz 2000 mg'ı geçmez.	Somnolans, dürtü kontrol bozuklukları, diyare, ortostatik hipotansiyon
	Tolkapon	Günde üç kez 100 mg'da başlatılır ve gerekirse günde üç kez 200 mg'a çıkarılır.	Hepatotoksisite

PH'nin tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek patolojik kumar oynama, aşırı yeme, aşırı cinsellik ve aşırı alışveriş gibi dürtüsel davranışlar ile KOMT ve DRD2 polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [40]. L-DOPA ile tedavi edilen hastalarda diskinezi insidansına ilişkin beş yıllık prospektif, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada L-DOPA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %45'inde, ropinirol tedavisi alan hastaların ise %20'sinde beş yıl içinde diskinezi ortaya çıktığı görülmüştür [41]. DA reseptör genleri ile L-DOPA tedavisi kaynaklı diskinezi ilişkilidir [42]. Diskinezilerin ortaya çıkmasındaki rolünün yanı sıra DA reseptörlerinin polimorfizmleri, PH hastalarında halüsinasyonlara da neden olabilir. Örneğin; Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DRD2 ve DRD3 polimorfizmleri ile görsel halüsinasyonlar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [43].

Taşıyıcı Proteinler

Taşıyıcı proteinler, çok çeşitli bileşiklerin absorpsiyonunda, dağılımında ve eliminasyonunda önemli bir role sahiptir. Organik katyon taşıyıcılar (OCT), hem DA gibi endojen bileşiklerin hem de bazı anti-parkinson ilaçların taşınmasında rol oynar. OCT ailesinin en önemli üç üyesi sırasıyla SLC22A1, SLC22A2 ve SLC22A3 genleri tarafından kodlanan OCT1, OCT2 ve OCT3'tür. Pramipeksol ve amantadin, OCT1 ve OCT2 için substratlardır. L-DOPA, alt tipi henüz tanımlanmamış olmasına rağmen, OCT için bir substrattır. Dopaminerjik ilaçların KBB üzerinden santral sinir sistemine taşınmasında görevli taşıyıcıları da ilaç yanıtını potansiyel olarak değiştirebilir. Bir çalışma, organik katyon taşıyıcı 1 geninin (OCT1) polimorfizmi ile anti-parkinson ilaçların dozları arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir [44].

L-DOPA, PH motor semptomlarının birinci basamak tedavisidir ancak doz yanıtı oldukça değişkendir. PH'nin altın standart tedavisi olarak DA öncüsü L-DOPA, bir amino asit taşıyıcısı olan SLC7A5 tarafından KBB'den taşınır ve dopaminerjik nöronlarda DA'ya dönüştürülür. DDK ve KOMT tarafından periferik dokularda da metabolize edilebilir. İlacın taşınması, dağıtılması ve ortamdan uzaklaştırılması, taşıyıcı SLC22A1 tarafından kolaylaştırılır. Bu genlerin tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) ile dopaminerjik tedaviye yanıt arasındaki ilişkilerini araştıran birkaç farmakogenomik çalışma yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada, SLC22A1 ve SV2C'nin TNP'lerinin L-DOPA dozunu etkilediği gösterilmiştir [45].

PH uzun süreli tedavisinde, özellikle ileri bilişsel bozuklukların mevcut olduğu parkinson hastalarında daha sık olmak üzere, tedavi sürecinde hastaların %40'ından fazlasında görülen motor olmayan komplikasyonlardan biri görsel halüsinasyonlardır [46]. Dopamin taşıyıcı (DAT) genindeki polimorfizmler, PH olan görsel halüsinasyonlar ve L-DOPA dozu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. DAT genindeki polimorfizmler, sinaptik aralıkta DA'nın geri alımını etkileyebilir. En az bir yıl süreyle 200 mg L-DOPA ile tedavi edilen 196 PH olan hastada gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların yaklaşık %26'sında görsel halüsinasyonlar tespit edilmiştir. Görsel halüsinasyonları olan

hastalarda PH'nin motor semptomlarının başlama yaşı daha düşük ve hastalığın şiddetinin daha fazla olduğu görülmüştür [47].

DAT geninin 40-bp VNTR (rs28363170) ve rs393795 (A/C) polimorfizmlerinin L-DOPA kaynaklı diskinezi (LID) geliştirme riski ile ilişkili olup olmadığını 181 İtalyan PH hastasının iyi karakterize edilmiş bir kohortunda araştırmayı amaçlayan bir çalışmada, iki DAT gen polimorfizminin taşıyıcıları arasında diskinezi prevalansında bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, DAT geninin 10R/10R (rs28363170) ve A taşıyıcısının (rs393795) iki genotipinin kombinasyonu, bunları taşımayan PH deneklere göre L-DOPA ile uzun süreli tedavi sırasında LID oluşma riskini azalttığı tespit edilmiştir [48].

KOMT ve MAO-B

L-DOPA ile tedavide MAO-B ve KOMT enzimlerinde genetik polimorfizmin etkisini değerlendirmek ve MAO-B ve KOMT haplotipleri ile PH'da kullanılan mevcut ilaçlarla ortaya çıkan motor komplikasyonlar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak üzere Białecka ve ark. tarafından bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, Polonya kökenli toplam 95 hasta (40 kadın ve 55 erkek) çalışmaya dâhil edilmiş ve hastalar, tedavinin ilk 5 yılında günde 500 mg'dan düşük ve tedavinin ilk 5 yılında günde 500 mg'dan yüksek L-DOPA dozları ile tedavi edilen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda, KOMT^{LL} genotipi ve MAO-B genotip A'sı olan hastaların daha etkili ve daha güvenli L-DOPA tedavisinden fayda görebileceği tespit edilmiştir [49]. Benzer bir çalışmada da MAO-B (rs1799836) ve KOMT (rs4680) genlerindeki TNP'leri ile L-DOPA'ya verilen terapötik yanıt ve yan etkilerin gelişimi arasında bireysel farklılıkların olduğu gösterilmiştir [50].

Parkinson hastalığında dopaminerjik tedavinin motor ve motor olmayan yan etkilerinin ortaya çıkmasında anahtar dopaminerjik yol genlerinin seçilmiş TNP'lerinin etkisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla 231 parkinson hastasıyla gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçlarına göre, KOMT rs165815 C alelinin görsel halüsinasyonlar geliştirme olasılığı daha düşükken, en az bir DRD3 rs6280 C aleli ve CC homozigot taşıyıcılarının bu olumsuz olay için daha yüksek olasılıkları olduğu görülmüştür. En az bir DDC rs921451 C aleli ve CT heterozigot taşıyıcılarını, ortostatik hipotansiyon için daha yüksek riske sahip oldukları tespit edilmiştir. DDC rs3837091 ve SLC22A1 için heterozigotlar rs628031 AA taşıyıcıları ayrıca ortostatik hipotansiyon için daha yüksek oranlara sahip olduğu ve SLC22A1 rs628031 AA genotipinin taşıyıcıları, periferik ödem ve dürtü kontrol bozuklukları için daha yüksek oranlara sahipti. Son olarak, SLC22A1 rs628031 için heterozigotlar ve en az bir SLC22A1 rs628031 A alelinin taşıyıcıları, diskinezi için daha düşük olasılıklara sahipti [14].

Buraya kadar verilen literatürlerden örnekler içeren, Anti-PH ilaçlara verilen yanıtları belirleyen gen polimorfizmlerinden bazıları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Anti-PH ilaçlarına verilen bireysel yanıtların altında yatan bazı polimorfizmler ve genomik varyantlar.

Gen	Polimorfizm/Genotip	Etki
DRD2	TaqIA	Geç başlangıçlı halüsinasyonlar
DRD3	Ser9Gly	<i>wearing off</i> 'un tetiklenmesi
	rs6280 C aleli	Görsel halüsinasyonlar için artmış risk
SLC22A1	A/C	L-DOPA'ya kötü yanıt
	rs628031 AA	Periferik ödem ve dürtü kontrol bozuklukları için artmış risk, diskinezi olasılığı daha düşük
DAT	VNTR (40 bp)	Görsel halüsinasyonlara ve psikoza yatkınlık yaratır
	10R/10R	LID oluşma riskinde azalma
KOMT	LL	L-DOPA'ya iyi yanıt, şiddetli diskinezi
DDC	rs921451 C	Ortostatik hipotansiyon yan etkisi açısından artmış risk

SONUÇ ve TARTIŞMA

Farmakogenetiğin hedefi, ilaçlı tedaviye yanıt verenleri ve yanıt vermeyenleri önceden tespit ederek, tedavi dozunu ayarlayarak ve advers ilaç reaksiyonları açısından yüksek risk altındaki bireyleri belirleyerek tedaviyi bireye göre kişiselleştirmektir. Her ne kadar bu hedefe henüz ulaşılamamış olsa da moleküler genetikteki son gelişmeler, farmakogenetiğin klinik uygulamaya aktarılmasının yolunu açmıştır. PH onlarca yıldır süren çalışmalara rağmen, dünyada prevalansı hızla artan, ciddi fiziksel ve mali yükler oluşturmaya devam eden bir hastalıktır. PH'nın güncel tedavisinde kullanılan ajanların hastalığın ilerlemesini yavaşlatmadığı veya durduramadığı sadece semptomatik rahatlama sağladığı artık bilinen bir gerçektir. Bu da etkili tedavilere acil ihtiyacın olduğunu açıkça göstermektedir. PH'nın farmakoterapisini optimize etmede genetik polimorfizmlerin rolünü tanımlamaya yönelik çalışmalar, hastalık hakkında deneyimlerimizin artması ve genetik bilimindeki gelişmelerin katkısıyla oldukça hızlanmıştır. Yapılan çalışmalar PH'da dopaminerjik tedaviye yanıtın, birçok klinik ve genetik faktöre bağlı olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, her hastanın genetik heterojenliği bilgisi, minimum yan etkilerle optimum etkiyi elde etmek için en uygun bireysel tedavi planının tasarlanmasına ve kullanılan dozların bireysel olarak ayarlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Bu amaçla büyük hasta gruplarında kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda elde edilen/edilecek veriler antiparkinson tedavide değerli terapötik stratejiler sunma potansiyelinin yanında başarılı ilaç keşfi ihtimalini de artıracaktır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: A.H.B.; Tasarım: A.H.B.; Denetim: A.H.B.; Kaynaklar: -; Malzemeler: -; Veri toplama ve/veya işleme: -; Analiz ve/veya yorumlama: A.H.B.; Literatür taraması: A.H.B.; Makalenin yazılması: A.H.B.; Kritik inceleme: A.H.B.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223-236; discussion 222. [\[CrossRef\]](#)
2. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.E., Lang, A.E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17013. [\[CrossRef\]](#)
3. Cacabelos, R. (2017). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 551-578. [\[CrossRef\]](#)
4. Raza, C., Anjum, R., Shakeel, N.U.A. (2019). Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sciences*, 226, 77-90. [\[CrossRef\]](#)
5. Balestrino, R., Schapira, A.H.V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Zesiewicz, T.A. (2019). Parkinson disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 25(4), 896-918. [\[CrossRef\]](#)
7. Paul, A., Yadav, K.S. (2020). Parkinson's disease: Current drug therapy and unraveling the prospects of nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 58, 101790. [\[CrossRef\]](#)
8. Kurzawski, M., Białeczka, M., Drożdżik, M. (2015). Pharmacogenetic considerations in the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 5(1), 27-35. [\[CrossRef\]](#)
9. Damasceno Dos Santos, E.U., Duarte, E.B.C., Miranda, L.M.R., Asano, A.G.C., Asano, N.M.J., Maia, M.M.D., de Souza, P.R.E.. (2019). Pharmacogenetic profile and the occurrence of visual hallucinations in patients with sporadic Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(7), 1006-1013. [\[CrossRef\]](#)
10. Redenšek, S., Jenko Bizjan, B., Trošt, M., Dolžan, V. (2020). Clinical and clinical-pharmacogenetic models for prediction of the most common psychiatric complications due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(8), 496-504. [\[CrossRef\]](#)
11. Shah, R.R., Shah, D.R. (2012). Personalized medicine: Is it a pharmacogenetic mirage? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(4), 698-721. [\[CrossRef\]](#)
12. Spear, B.B., Heath-Chiozzi, M., Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 7(5), 201-4. [\[CrossRef\]](#)

13. Alexander, G.E. (2004). Biology of Parkinson's disease: Pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(3), 259-280. [\[CrossRef\]](#)
14. Redenšek, S., Flisar, D., Kojović, M., Gregorič Kramberger, M., Georgiev, D., Pirtošek, Z., Trošt, M., Dolžan, V. (2019). Dopaminergic pathway genes influence adverse events related to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 10(8). [\[CrossRef\]](#)
15. Dauer, W., Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. [\[CrossRef\]](#)
16. Simon, D.K., Tanner, C.M., Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1-12. [\[CrossRef\]](#)
17. Trist, B.G., Hare, D.J., Double, K.L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*, 18(6), e13031. [\[CrossRef\]](#)
18. Puspita, L., Chung, S.Y., Shim, J.W. (2017). Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Molecular Brain*, 10(1), 53-53. [\[CrossRef\]](#)
19. Huot, P., V. Sgambato-Faure, S.H. Fox, A.C. McCreary. (2017). Serotonergic approaches in Parkinson's disease: Translational perspectives, an update. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(5), 973-986. [\[CrossRef\]](#)
20. Drouet, V., Lesage, S. (2014). Synaptojanin 1 mutation in Parkinson's disease brings further insight into the neuropathological mechanisms. *BioMed Research International*, 289728-289728. [\[CrossRef\]](#)
21. Dietrichs, E., Odin, P. (2017). Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(5), 378-385. [\[CrossRef\]](#)
22. Kalinderi, K., Fidani, L., Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S. (2011). Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Practice*, 65(12), 1289-94. [\[CrossRef\]](#)
23. Tirozzi, A., Modugno, N., Palomba, N.P., Ferese, R., Lombardi, A., Olivola, E., Gialluisi, A., Esposito, T. (2021). Analysis of genetic and non-genetic predictors of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12. [\[CrossRef\]](#)
24. Tappakhov, A., Popova, T., Govorova, T., Shnaider, N., Sapronova, M. (2020). Pharmacogenetics of drug-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 12, 87-92. [\[CrossRef\]](#)
25. Cerri, S., Mus, L., Blandini, F. (2019). Parkinson's disease in women and men: What's the difference? *American Academy of Family Physicians*, 9(3), 501-515. [\[CrossRef\]](#)
26. Olanow, C.W., Stern, M.B., Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1-136. [\[CrossRef\]](#)
27. Liu, Y.Z., Tang, B.S., Yan, X.X., Liu, J., Ouyang, D.S., Nie, L.N., Fan, L., Li, Z., Ji, W., Hu, D.L., Wang, D., Zhou, H.H. (2009). Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(7), 679-83. [\[CrossRef\]](#)

28. Rao, S.S., Hofmann, L.A., Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: Diagnosis and treatment. *American Academy of Family Physicians*, 74(12), 2046-54. [[CrossRef](#)]
29. Rezak, M. (2007). Current pharmacotherapeutic treatment options in Parkinson's disease. *Disease-a-Month*, 53(4), 214-222. [[CrossRef](#)]
30. Oertel, W., Schulz, J.B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *Journal of Neurochemistry*, 139(Suppl 1), 325-337. [[CrossRef](#)]
31. Müller, T., Kuhn, W., Möhr, J.D. (2019). Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson's disease patients with dyskinesia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), 1181-1187. [[CrossRef](#)]
32. Korczyn, A.D. (2004). Drug treatment of Parkinson's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(3), 315-322. [[CrossRef](#)]
33. Young, J., Mendoza, M., (2018). Parkinson's disease: A treatment guide. *The Journal of Family Practice*, 67(5), 276-279, 284-286. [[CrossRef](#)]
34. Borovac, J.A. (2016). Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 37-47. [[CrossRef](#)]
35. Musey, C.a.S., Vikram (2017). Medical therapies for motor symptoms in Parkinson's disease. *Marshall Journal of Medicine*, 3(4), 50. [[CrossRef](#)]
36. DeMaagd, G., A, Philip. (2015). Parkinson's disease and its management: Part 1: Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(8), 504-32. [[CrossRef](#)]
37. Masellis, M., Collinson, S., Freeman, N., Tampakeras, M., Levy, J., Tchelet, A., Eyal, E., Berkovich, E., Eliaz, R.E., Abler, V., Grossman, I., Fitzer-Attas, C., Tiwari, A., Hayden, M.R., Kennedy, J.L., Lang, A.E., Knight, J. (2016). Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: A pharmacogenetic study. *Brain*, 139(Pt 7), 2050-62. [[CrossRef](#)]
38. Le Couteur, D.G., Leighton, P.W., McCann, S.J., Pond, S. (1997). Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 12(5), 760-3. [[CrossRef](#)]
39. Higuchi, S., Muramatsu, T., Arai, H., Hayashida, M., Sasaki, H., Trojanowski, J.Q. (1995). Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section*, 10(2-3), 107-13. [[CrossRef](#)]
40. Ziegler, D.A., Ashourian, P., Wonderlick, J.S., Sarokhan, A.K., Prelec, D., Scherzer, C.R., Corkin, S. (2014). Motor impulsivity in Parkinson disease: Associations with COMT and DRD2 polymorphisms. *Scandinavian Journal of Psychology*, 55(3), 278-86. [[CrossRef](#)]
41. Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., De Deyn, P.P., Clarke, C.E., Lang, A.E. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *The New England Journal of Medicine*, 342(20), 1484-91. [[CrossRef](#)]

42. Comi, C., Ferrari, M., Marino, F., Magistrelli, L., Cantello, R., Riboldazzi, G., Bianchi, M.L.E., Bono, G., Cosentino, M. (2017). Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 242. [\[CrossRef\]](#)
43. Liu, Y.-Z., Tang, B.-S., Yan, X.-X., Liu, J., Ouyang, D.-S., Nie, L.-N., Fan, L., Li, Z., Ji, W., Hu, D.-L., Wang, D., Zhou, H.-H. (2009). Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(7), 679-683. [\[CrossRef\]](#)
44. Becker, M.L., Visser, L.E., van Schaik, R.H.N., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Stricker, B.H.C. (2011). OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics*, 12(1), 79-82. [\[CrossRef\]](#)
45. Altmann, V., Schumacher-Schuh, A.F., Rieck, M., Callegari-Jacques, S.M., Rieder, C.R., Hutz, M.H. (2016). Influence of genetic, biological and pharmacological factors on levodopa dose in Parkinson's disease. *Pharmacogenomics*, 17(5), 481-488. [\[CrossRef\]](#)
46. Ferrari, M., Comi, C., Marino, F., Magistrelli, L., De Marchi, F., Cantello, R., Riboldazzi, G., Bono, G., Cosentino, M. (2016). Polymorphisms of dopamine receptor genes and risk of visual hallucinations in Parkinson's patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(11), 1335-1341. [\[CrossRef\]](#)
47. Schumacher-Schuh, A.F., Francisconi, C., Altmann, V., Monte, T.L., Callegari-Jacques, S.M., Rieder, C.R., Hutz, M.H. (2013). Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 1251-1258. [\[CrossRef\]](#)
48. Purcaro, C., Vanacore, N., Moret, F., Di Battista, M.E., Rubino, A., Pierandrei, S., Lucarelli, M., Meco, G., Fattapposta, F., Pascale, E. (2019). DAT gene polymorphisms (rs28363170, rs393795) and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 690, 83-88. [\[CrossRef\]](#)
49. Białocka, M., Drożdżik, M., Kłodowska-Duda, G., Honczarenko, K., Gawrońska-Szklarz, B., Opala, G., Stankiewicz, J. (2004). The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(4), 260-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Sampaio, T.F., Dos Santos, E.U.D., de Lima, G.D.C., Dos Anjos, R.S.G., da Silva, R.C., Asano, A.G.C., Asano, N.M.J., Crovella, S., de Souza, P.R.E. (2018). MAO-B and COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(7), 920-926. [\[CrossRef\]](#)