

Parkinson hastalığı tedavisinde yeni molekül: Safinamid (monoamin oksidaz-B plus inhibitörü)

New molecule in Parkinson's disease treatment:
Safinamide (monoamine oxidase-B plus inhibitor)

Murat Gültekin^{ID}, Beyzanur Altıkulaç Ilikhan^{ID}

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Safinamid, klasik monoamin oksidaz (MAO)-B inhibitörlerinden farklı etkileri olan yeni nesil bir tedavi ajanıdır (multimodal ilaç). Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa veya dopamin agonistleri ile birlikte kullanılır. 100 mg safinamid 150 mg levodopa eşdeğer dozuna karşılık gelirken, 1 mg rasajilin ise 100 mg levodopaya karşılık gelmektedir. Parkinson hastalığındaki doz sonu kötüleşmesi gibi motor problemlerin yanı sıra, non-motor semptomlar ve günlük yaşam aktivitelerinde olumlu etkisi vardır. Uzun yıllardan beri ABD ve birçok Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır. Türkiye'de 2024 yılı itibarıyla hastaların hizmetine sunulmuştur. Bu derlemede safinamidin özellikleri ve klinik çalışma sonuçları güncel literatür eşliğinde sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı, safinamid, tedavi.

ABSTRACT

Safinamide is a new generation treatment agent (multimodal drug) with different effects than classical monoamine oxidase (MAO)-B inhibitors. It is used together with levodopa or dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. While 100 mg of safinamide corresponds to 150 mg of levodopa equivalent dose, 1 mg of rasagiline corresponds to 100 mg of levodopa. In addition to motor problems such as end-of-dose deterioration in Parkinson's disease, it has positive effects on nonmotor symptoms and daily living activities. It has been used in the USA and many European countries for many years. It has been available to patients in Türkiye since 2024. In this review, the properties of safinamide and clinical study results are presented in light of current literature.

Keywords: Parkinson's disease, safinamide, treatment.

Parkinson hastalığı (PH), istirahat tremoru, rijidite ve bradikinezi gibi motor semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Klinik tanı için bradikinezi elzem olan bulgudur.

Ancak motor bulgulardan uzun yıllar önce kabızlık, hiposmi, depresyon, ağrı ve REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) gibi non-motor semptomlar (NMS'ler) ile

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Murat Gültekin. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 38030 Melikgazi, Kayseri, Türkiye.
E-posta (E-mail): gultekin@erciyes.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 03 Ekim 2025 Kabul tarihi: / Accepted: 04 Kasım 2025 Online yayın tarihi / Published online: 08 Aralık 2025

Atf:

Gültekin M, Altıkulaç Ilikhan B. Parkinson hastalığı tedavisinde yeni molekül: Safinamid (monoamin oksidaz-B plus inhibitörü). Parkinson Hast Harek Boz Derg 2025;28(2-3):13-19. doi: 10.5606/phhb.dergisi.2025.49.

prezente olmaktadır.^[1] Substantia nigra pars compactadaki dopaminerjik nöronların kaybı ve sitoplazmik inklüzyonlar içerisinde yer alan alfa sinüklein (α -sin) birikimlerinden oluşan Lewy cisimcikleri PH'nin patofizyolojisinde temel rol oynamaktadır.^[2]

Levodopa (LD), PH tedavisi için en etkili altın standart semptomatik tedavi olarak kabul edilmektedir.^[3] Bununla birlikte, uzun süreli LD tedavisinin yönetimi farmakodinamik sorunlar nedeniyle oldukça güçtür. Özellikle tedavinin 4. ve 6. yıllarında hastaların yaklaşık %50-75'inde motor ve non-motor dalgalanmalar ortaya çıkmaktadır. Bu dalgalanmalar (doz sonu kötüleşmesi), yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve diskinezi gibi motor komplikasyonlara neden olmaktadır.^[4]

Türkiye'de 10 yıldan uzun süredir yeni bir Parkinson ilacı piyasaya çıkmadı (Tablo 1). Ancak 2024 yılı itibariyle safinamid (Xadago®) yeni bir Parkinson ilacı olarak Türkiye'de hastaların hizmetine sunuldu. Bu derlemede MAO-B plus inhibitörü (multimodal ilaç) olarak sunulan safinamidin PH tedavisindeki yeri; klinik çalışmalar ve güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir.

Motor komplikasyonların yönetiminde, dopamin agonistleri (DA), katekol-O-metil-transferaz (COMT) inhibitörleri ve monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri gibi ajanlar da genellikle levodopaya adjuvan olarak kullanılmaktadır. MAO-B inhibitörleri kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemindeki MAO-B aktivitesini baskılayarak dopaminin yıkımını azaltır. MAO-B inhibitörlerinin, PH'nin hem erken evrelerinde hem de ileri dönemlerinde adjuvan tedavi olarak etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu bildirilmiştir.^[5] Günümüzde klinik pratikte kullanımı onaylanmış MAO-B inhibitörleri arasında; geri dönüşümsüz (irreversibl) inhibitörler olan selegilin ve rasagilin ile birlikte, geri dönüşümlü (reversibl) inhibitör olan safinamid yer almaktadır (Tablo 2).^[6]

Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların kaybı, motor semptomların temel nedenidir ve tedavi stratejileri, dopamin düzeylerini artırmaya yöneliktir. Dopaminin sinaptik boşluktan temizlenmesinde temel rol, glial hücrelerde bulunan mitokondriyal MAO-B enzimine aittir. MAO-B'nin inhibisyonu, sinaptik dopamin düzeyini ve süresini artırarak motor semptomların iyileşmesini sağlar.

Tablo 1. Parkinson tedavisinde kullanılan oral ilaçlar (Sadece Türkiye'deki ilaçlar listelenmiştir) Haziran 2025

Sıra	Molekül	Preparat Adları
1	Levodopa içeren preparatlar	Madopar, Domirpa
2	Levodopa-Entekapon	Antipar, Dopalevo
3	Dopamin Agonistleri	Pramipeksol, Pribedil, Ropinirol
4	MAO-B inhibitörleri	Rasajilin, Selegilin
5	MAO-B Plus inhibitörü	Safinamid
6	NMDA antagonistleri	PK-Merz, Neomidantan
7	Antikolinejikler	Biperiden, Bornaprin

MAO-B: Monoamin oksidaz B; NMDA: N-Metil-D-Aspartat.

Tablo 2. MAO-B inhibitörlerinin sınıflaması

Klasik MAO-B inhibitörleri (Geri dönüşümsüz)	MAO-B inhibitörleri plus (Geri dönüşümlü)
1. Selegilin	1. Safinamid
2. Rasajilin	2. Zonisamid

MAO-B: Monoamin oksidaz B.

ETKİ MEKANİZMASI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Selegilin ve rasagilin geri dönüşümsüz MAO-B inhibitörleri olarak (klasik MAO-B inh.) yer almaktadır. Buna karşın, safinamid MAO-B'yi seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Bundan dolayı farklı MAO-B inhibitörleri için farklı sınıflamalar yapılmıştır. Safinamid; Multimodal ilaç veya MAO-B inhibitörleri Plus olarak sınıflandırılmaktadır. Safinamidin dopaminerjik etkisi geri dönüşümlü MAO-B inhibitörleri üzerinden ve dopaminerjik olmayan aktivitesi ise glutamat modülatörü üzerinden olmaktadır. Safinamid aynı zamanda sodyum ve kalsiyum kanallarını modüle ederek glutamat salınımını azaltan çift etkili bir ajandır.^[7] Voltaj bağımlı sodyum kanallarının kullanım-bağımlı modülasyonu sayesinde bazal glutamat seviyeleri korunur, yalnızca aşırı (patolojik) glutamat salınımı baskılanır. Bu durum, sadece hastalıklı koşullarda etkili olması nedeni ile klinik açıdan önemlidir.^[8] Zonisamid ise özelliklerinden dolayı klinik pratikte epilepsi alanında yer almıştır.

Safinamid, oral yoldan alındığında gastrointestinal sistem tarafından hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2-4 saat içerisinde ulaşır. Biyoyararlanımı oldukça (%95) yüksektir. Ortalama terminal yarı ömrü 22 saattir. Eliminasyonu başlıca böbrek yoluyla gerçekleşir ve tüm metabolitleri (safinamid asit, debenzile safinamid, dealkile safinamid) farmakolojik olarak inaktiftir. Renal fonksiyon bozukluğu, ilacın farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilememektedir. Karaciğer yetmezliği durumunda ise plazma safinamid düzeyleri %30 ila %80 oranında artış gösterebilir. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmezken, orta derecede yetmezlikte günlük doz 50 mg ile sınırlandırılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği ise kontrendikasyon oluşturmaktadır. Safinamid, beyinde MAO-B enzimine karşı yüksek seçicilik göstermektedir. Sitokrom P450 (CYP) enzim sistemiyle anlamlı bir etkileşimi

yoktur. Parkinson hastalarında yaygın olarak kullanılan levodopa veya dopamin agonistleriyle birlikte uygulandığında safinamidin klirensinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, diğer MAO inhibitörleri ile kullanımı hipertansif kriz riskini artırabileceğinden kontrendikedir. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır. Parkinson hastalarında önerilen günlük doz, günde tek doz olarak 50 veya 100 mg'dır.^[9]

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Safinamid 2015 yılında birçok Avrupa-Asya ülkesinde ve 2017 yılından beri ABD'de Parkinson tedavisi için ruhsat almıştır. Levodopa ile tedavi edilen orta ila ileri evre Parkinson hastalarında motor komplikasyonları iyileştirme potansiyeli açısından kapsamlı klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Tablo 3). 016 çalışmasında, en az üç yıldır PH olan, stabil levodopa rejimi kullanan ve en az 1.5 saatlik günlük OFF süresi bulunan 669 hasta randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir tasarımla incelenmiştir. Dört haftalık bir doz optimizasyon dönemini takiben, hastalar ek olarak 50 mg, 100 mg safinamid veya plasebo almak üzere üç kola ayrılmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, diskinezi olmadan geçen ortalama günlük ON süresindeki değişimdi. Her iki safinamid dozu da plaseboya kıyasla ON süresini

Tablo 3. Parkinson hastalığında safinamidin klinik etkileri

1	Levodopa ile tedavi edilen Parkinson hastalarında motor davranışı düzeltilir.
2	Levodopa eşdeğer dozu 150 mg.
3	Günlük OFF sürelerinin şiddetini ve süresini kısaltır.
4	Günlük ON sürelerinin uzatır.
5	Bazı non-motor semptomlarda (ağrı, uyku, anksiyete vs.) olumlu etkileri bildirilmiştir.
6	Günlük yaşam aktivite ölçeklerinde (PDQ39) pozitif etkileri vardır.

ortalama 1.3 saat artırmıştır. Ayrıca, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) Bölüm IV skorlarında, özellikle 100 mg dozunda, terapötik komplikasyonlar açısından anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Safinamid grubunda tedaviye devam oranı yüksekti; hastaların %89'u çalışmayı tamamlarken, %90'dan fazlası ilk altı ayı sorunsuz geçirmiştir.

Bu çalışmayı takiben 78 hafta süren çift kör, plasebo kontrollü uzatma çalışması olan 018 çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası Diskinezi Derecelendirme Ölçeği ile diskinezi azalma olup, genel popülasyonda anlamlı bir etki saptanmamıştır. Ancak post-hoc analizler, daha ciddi motor komplikasyonları olan alt grupta safinamidin L-dopa'ya bağlı diskineziyi azaltabileceğini göstermiştir. Bu uzatma çalışmasına 549 hasta dahil edilmiş, 484'ü çalışmayı tamamlamıştır. Birleştirilmiş analizlerde safinamid, plaseboya kıyasla günlük OFF süresini anlamlı şekilde azaltmış, ON süresini artırmış ve UPDRS toplam skorlarını iyileştirmiştir.^[10]

Yakın geçmişte yapılan çok merkezli çalışmada, safinamidin Levodopa Eşdeğer Dozu (LED) karşılığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın birincil amacı, safinamid 100 mg dozunun LED karşılığını belirlemek olup, ikincil amaçlar arasında safinamid 50 mg ve rasagilin 1 mg'ın LED karşılığını saptamaktır. Sonuç olarak bu çalışmada, safinamid 100 mg'ın 150 mg LED'ye, safinamid 50 mg ve rasagilin 1 mg'ın ise eşdeğer şekilde 100 mg LED'ye karşılık geldiği hesaplanmıştır.^[11]

Yapılan bir meta-analiz kapsamında incelenen 31 randomize kontrollü çalışmada toplam 7142 Parkinson hastası yer almıştır. Bu analizde, safinamid 100 mg'ın motor fonksiyonları değerlendiren UPDRS-III skorunu iyileştirmede; rasagilin 1 mg'ın ise günlük yaşam aktivitelerini ölçen UPDRS-II skorunu azaltmada en etkili ajanlar olduğu belirlenmiştir. Güvenlik verileri açısından değerlendirildiğinde, rasagilin plasebo ve safinamide kıyasla daha yüksek oranda advers

olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgular, safinamid gibi yeni nesil "MAO-B inhibitör plus" ajanların, klasik MAO-B inhibitörleri olan selegilin ve rasagiline kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline sahip olabileceğini desteklemektedir. Özellikle safinamid, hem etkinlik hem de tolere edilebilirlik açısından olumlu bir sonuç vermiştir.^[8]

2018-2021 yılları arasında yürütülen retrospektif bir analizde, daha önce rasagilin tedavisi almakta olan 47 Parkinson hastasında safinamid 50 mg tedavisine geçişin altı aylık etkileri değerlendirildi. Çalışmada sabah ve gece akinezi, doz sonu kötüleşmesi ve öngörülemeyen OFF dönemleri gibi motor dalgalanmalar dahil olmak üzere çeşitli klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. UPDRS-III skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sağlanırken, diskinezilerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Alt grup analizinde, rasagilinden safinamide geçiş yapan hastalarda: sabah akinezi %59.2'den %29.8'e, gece akinezi %18.4'ten %6.5'e, doz sonu kötüleşme %69.4'ten %40.4'e ve öngörülemeyen OFF durumu %8.2'den %4.3'e gerilediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, rasagilinden safinamide geçişin hem motor hem de non-motor semptomlar açısından fayda sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Safinamidin benzersiz çift etkili mekanizması, MAO-B inhibisyonuna ek olarak glutamat salınımını düzenleme özelliği, özellikle dalgalanan (fluktuasyon gösteren) Parkinson hastalarında daha fazla terapötik kazanç sağlayabilir. Çalışma, safinamidin 100 mg'a kadar titrasyonunun bu etkileri daha da artırabileceğini ve uzun vadeli tedavide güvenli, tolere edilebilir bir seçenek sunduğunu göstermektedir.^[12]

Klinik çalışmalar, safinamidin özellikle rasagilinden geçiş yapılan hastalarda, levodopan doz sonu kötüleşmesi (wearing-off) fenomenini azalttığını ve dalgalanan Parkinson hastalarında motor ve non-motor belirtilerde iyileşme sağladığını göstermiştir. Safinamid, günlük

levodopa dozunun azaltılmasına yardımcı olabilirken, KAPALI (OFF) ve AÇIK (ON) sürelerinin iyileştirilmesinde, klasik MAO-B inhibitörlerine kıyasla daha etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca yorgunluk, ağrı, uyku bozuklukları ve duygu durum (anksiyete) değişiklikleri gibi non-motor semptomların kontrolünde de olumlu etkiler bildirilmiştir (Tablo 4).

Tan ve ark.^[13] Mart 2025’de yayınladıkları güncel makalede safinamid indirekt olarak rasajilin ile karşılaştırıldı. Safinamid grubunda UPDRS III skorlarında, günlük OFF sürelerinde, ON süresindeki artışta ve PDQ-39 ölçeğinde daha fazla olumlu sonuçlar saptandı.

Parkinson hastalığında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen başlıca non-motor semptom olan ağrının incelendiği sistematik güncel bir derlemede 100 mg safinamidin ağrı kontrolünde daha etkili olduğu gösterildi.^[14] Dalgalanmayla ilişkili ağrı ve ödemden kaynaklanan ağrıdaki azalma, diğer ağrı tiplerine kıyasla safinamid ile tedavi edildiğinde daha tutarlı saptandı.

Rasagilinden safinamide geçişin güvenli olduğu bildirilmiş olsa da serotonin sendromu ve hipertansif kriz riskini azaltmak amacıyla MAO-B inhibitörleri arasında geçiş yapılırken en az 15 günlük bir arınma süresi (wash-out) uygulanması önerilmektedir.^[15] Ayrıca, genellikle reçete edilen dozların üzerinde uygulandığında safinamidin diskinezi semptomlarında da iyileşme sağlayabileceği öne sürülmektedir. Klinik gözlemler, safinamidin genel olarak iyi tolere edildiğini ve plaseboyla karşılaştırıldığında yan etki insidansının düşük olduğunu ortaya koymaktadır.^[16]

SAFINAMİD TEDAVİSİ İÇİN UYGUN HASTA PROFİLİ

Safinamid, LD monoterapisi kullanan ya da dopamin agonisti ile kombine tedavi alan ve doz sonu kötüleşmesi (wearing-off) yaşayan Parkinson hastaları için ideal bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu hasta grubunda, mevcut levodopa doz ve

Tablo 4. Safinamid klinik çalışma verileri

Çalışma adı	Hasta sayısı	Tasarım	Dozlar	Ana bulgular	Referans
016 çalışması	669	RDB, plasebo kontrollü	50/100 mg	ON süresi ↑, OFF süresi ↓, UPDRS-IV skoru ↓	Jost ve ark. ^[11]
018 çalışması	549	Uzatma çalışması	100 mg	Ciddi diskinezi grubunda fayda; genel popülasyonda sınırlı etki	Jost ve ark. ^[11]
LED çalışması	300+	Gözlemsel	50/100 mg/ rasagilin 1 mg	Safinamid 100 mg ≈ 125 mg LED; UPDRS-III ve IV skorlarında iyileşme	Morales-Casado ve ark. ^[12]
Meta-analiz	7142	31 RCT’nin analizi	50/100 mg	Safinamid: UPDRS-III skorunda en yüksek iyileşme; daha iyi tolere edilir	Yan ve ark. ^[8]
Retrospektif geçiş çalışması	47	Gözlemsel, 6 ay	50 mg	Sabah/gece akinezisi, OFF dönemleri anlamlı şekilde azaldı	Sanchez Alonso ve ark. ^[15]
SYNAPSES	1610	Avrupa çok merkezli	50/100 mg	Hafif/orta advers olaylar; %2 klinik öneme sahip	Kulisevsky ve ark. ^[21]
XINDI ve STUDY 1	305 ve 301	Rasajilin ve safinamid indirekt karşılaştırması	100 mg	OFF süresi rasajiline göre 0.7 saat daha fazla azaldı	Tan ve ark. ^[13]

RDB: REM uykusu davranış bozukluğu; RCT: Randomize çift kör çalışma; LED: Levodopa Eşdeğer Dozu (LED); UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği.

sıklığı değiştirilmeden motor dalgalanmalarda anlamlı iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir.^[17]

GÜVENLİK VE TOLERE EDİLEBİLİRLİK

Safinamid, farklı randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel araştırmalarda plaseboya benzer tedaviye bağlı advers etki insidansları ile iyi tolere edilmiştir; bu advers etkilerin çoğu hafif ile orta şiddette seyretmiştir.^[18] En sık bildirilen yan etkiler diskinezi, hazımsızlık, uyuşukluk, hipertansiyon olarak bildirilmiştir.^[19] 2021 yılında yapılan bir Avrupa kökenli gerçek yaşam çalışmasında ise, safinamid alan Parkinson hastalarında gözlenen advers olayların çoğu hafif (%62.0) veya orta (%28.0) şiddette bulunmuştur; sadece %2'sinin safinamid ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bu advers olayların büyük çoğunluğunun herhangi bir tedavi gerektirmediği belirtilmiştir.^[20] Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, safinamid için düşük doz kullanımı diğer MAO-B inhibitörlerinden farklı olarak mümkündür, ilaç kesimi gerekmez.^[21] Safinamid, diğer tüm antiparkinson ilaçlarla birlikte kullanılabilir. En iyi ilaç kombinasyonu levodopa ve/veya DA ile birlikte kullanımıdır.^[22]

ÖNERİLEN TEDAVİ DOZU

Tedavi başlangıcında en uygun safinamid dozu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ortak uzman görüşü tedaviye 50 mg/gün dozuyla başlamayı ve istenilen etki için dozu 100 mg/gün'e çıkarmayı önermektedir.^[21] Buna karşın bazı araştırmacılar, doğrudan 100 mg dozuyla başlamayı tercih ettiklerini bildirmiştir. Klinik etki 100 mg'lık dozlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.^[23] Safinamid günde tek doz kullanılır. Parkinson hastalığının erken ve orta-ileri evrelerinde uygun klinik endikasyonda kullanılabilir.

Sonuç olarak, safinamid, PH'de levodopa tedavisine bağlı motor dalgalanmaların yönetiminde etkili ve iyi tolere edilen yeni bir tedavi seçeneğidir. MAO-B plus inhibisyonuna

ek olarak glutamat modülasyonu ile benzersiz bir çift etki mekanizmasına sahiptir. Klinik çalışmalar, safinamidin hem ON süresini uzattığını hem de OFF dönemlerini ve motor komplikasyonları azalttığını göstermektedir. Rasajilin 1 mg 100 mg levodopa eşdeğerken, safinamid 100 mg ise 150 mg levodopa dozuna karşılık gelmektedir. Ayrıca rasajilin gibi diğer MAO-B inhibitörlerinden safinamide geçiş yapılan hastalarda daha iyi motor ve non-motor iyileşmeler bildirilmiştir. Bu yönleriyle safinamid ülkemizde yeni piyasaya çıkan MAO-B plus inhibitörü olarak Parkinson hastalarının tedavisinde yerini almaktadır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Fikir/kavram, tasarım, kontrol denetim, analiz ve yorumlama, makale yazılması: M.G.; Literatür taraması, makale yazılması, veri toplama: B.A.İ.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol 2020;27:27-42. doi: 10.1111/ene.14108.
2. Zafar S, Lui F, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. 2025 Sep 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
3. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current status and new developments. J Parkinsons Dis 2013;3:255-69. doi: 10.3233/JPD-130186.
4. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's disease: Current status and future developments. Curr Neuropharmacol. 2018;16:1239-52. doi: 10.2174/1570159X15666170510143821.
5. Hauser RA, Li R, Pérez A, Ren X, Weintraub D, Elm J, et al. Longer duration of MAO-B inhibitor exposure is associated with less clinical decline in Parkinson's disease: An analysis of NET-PD LS1. J Parkinsons Dis 2017;7:117-27. doi: 10.3233/JPD-160965.

6. Tan YY, Jenner P, Chen SD. Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: Past, present, and future. *J Parkinsons Dis* 2022;12:477-93. doi: 10.3233/JPD-212976.
7. Di Paolo ML, Salerno S, Nordio G, Piazzola F, Sarno S, Sarno G, et al. 2-(Phenylamino)-7,8-dihydroquinazolin-5(6H)-one, a promising scaffold for MAO-B inhibitors with potential GSK3 β targeting. *Eur J Med Chem* 2025;291:117580. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.117580.
8. Yan R, Cai H, Cui Y, Su D, Cai G, Lin F, et al. Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* 2023;30:1118-34. doi: 10.1111/ene.15651.
9. Müller T, Foley P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:251-61. doi: 10.1007/s40262-016-0449-5.
10. Müller T. Safinamide: An add-on treatment for managing Parkinson's disease. *Clin Pharmacol* 2018;10:31-41. doi: 10.2147/CPAA.S137740.
11. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Odin P, et al. Levodopa dose equivalency in Parkinson's disease: Updated systematic review and proposals. *Mov Disord* 2023;38:1236-52. doi: 10.1002/mds.29410.
12. Morales-Casado MI, García-Meléndez DD, Diezma-Martín A, López-Ariztegui N. Effectiveness and safety of safinamide in the Toledo Movement Disorders Unit. *Rev Neurol* 2023;77:S1-7. doi: 10.33588/rn.77S03.2023212.
13. Tan Y, Wei Q, Xu P, Tao E, Wang L, Cattaneo C, et al. Comparing the efficacy and safety of safinamide with rasagiline in China Parkinson's disease patients with a matching adjusted indirect comparison. *Sci Rep* 2025;15:10502. doi: 10.1038/s41598-025-94960-9.
14. Abilashimova D, Aubakirova M, Abdildin Y, Viderman D. Safinamide for pain management in patients with Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2025;181:11-20. doi: 10.1016/j.neurol.2023.10.013.
15. Sanchez Alonso P, De La Casa-Fages B, Alonso-Cánovas A, Martínez-Castrillo JC. Switching from Rasagiline to safinamide as an add-on therapy regimen in patients with Levodopa: A literature review. *Brain Sci* 2023;13:276. doi: 10.3390/brainsci13020276.
16. Valdeoriola F, Grandas F, Arbelo JM, Blázquez Estrada M, Calopa Garriga M, Campos-Arillo VM, et al. Spanish expert consensus on the use of safinamide in Parkinson's disease. *Neurologia (Engl Ed)* 2021;36:666-72. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.04.004.
17. Abbruzzese G, Barone P, Lopiano L, Stocchi F. The current evidence for the use of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:2507-17. doi: 10.2147/DDDT.S302673.
18. Pagonabarraga J, Arbelo JM, Grandas F, Luquin MR, Martínez Martín P, Rodríguez-Oroz MC, et al. A Spanish consensus on the use of safinamide for Parkinson's disease in clinical practice. *Brain Sci* 2020;10:176. doi: 10.3390/brainsci10030176.
19. Tsuboi Y, Hattori N, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M; ME2125-4 Study Group. Long-term safety and efficacy of safinamide as add-on therapy in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease with wearing-off: Results of an open-label study. *J Neurol Sci* 2020;416:117012. doi: 10.1016/j.jns.2020.117012.
20. Abbruzzese G, Kulisevsky J, Bergmans B, Gomez-Esteban JC, Kägi G, Raw J, et al. A European observational study to evaluate the safety and the effectiveness of safinamide in routine clinical practice: The SYNAPSES Trial. *J Parkinsons Dis* 2021;11:187-98. doi: 10.3233/JPD-202224.
21. Kulisevsky J, Ferraz HB, Suppa A, Reichmann H. Effects of safinamide on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. *Eur Neurol* 2024;87:291-305. doi: 10.1159/000541362.
22. Cattaneo C, Sardina M, Bonizzoni E. Safinamide as add-on therapy to Levodopa in mid- to late-stage Parkinson's disease fluctuating patients: Post hoc Analyses of Studies 016 and SETTLE. *J Parkinsons Dis* 2016;6:165-73. doi: 10.3233/JPD-150700.
23. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a Levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:216-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4467.