

# Parkinson'lu Hastalarda Bromocriptine Tedavisi

Erhan OĞUL\*  
İbrahim BORA\*\*  
Mehmet ZARİFOĞLU\*\*\*

## ÖZET

*Bu çalışmada, daha önce anti-parkinsoniyen tedavi altında olan ve ilaç etkinliği azalan 10 vaka (1. grup) ile, daha önce hiç tedavi görmemiş 5 Parkinson'lu vaka'ya (2. grup) Bromocriptine tedavisi uygulanarak, klinik belirtiler tedavi öncesi ve sonrasında Webster skalasına göre değerlendirildi. 1. grup hastalarda klinik belirtilerde % 26, 2. grup hastalarda % 23 düzelme kaydedildi. Yan etki olarak başdönmesi, halsizlik, sıkıntı ve psikotik reaksiyonlar görüldü.*

## SUMMARY

### The Effect of Bromocriptine in Parkinson's Disease

*In this study, 10 patients who had had anti Parkinsonian drug before and for whom, the effectiveness of the drug is reduced (first group) and 5 patients of Parkinson's disease who had never taken any treatment at all (second group), were given Bromocriptine and the clinical symptoms before and after the treatment were interpreted according to the Webster scalar. The recovery rate depending on clinical symptoms were recorded to be 26 % in the first, and 23 % in the second group patients.*

*Dizziness, weakness, anxiety and psychotic reactions were observed as side effects.*

Parkinson'lu hastalarda Levodopa uygulaması ile hastaların % 80'inde elde edilen semptomları iyileştirici cevap, çoğunlukla sürekli olmamakta, 3.-5. yıllarda, ilaç rağmen Parkinsonizm belirtilerinde ilerleme, "on-off" fenomeni, involonter ha-

\* Prof. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanı.

\*\*\* Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

reketler, mental değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu durumun anatomo-patolojik anlamı, Substantia Nigra'da Dopamin imal eden nöronların ileri derecede dejenerasyonudur.

Bu durumda bir alternatif olarak santral Dopamin reseptörlerini stimüle edecek Dopamin agonistleri klinik uygulamaya sokulmuştur. Bu grup'da bir ergolin polipeptid olan Bromocriptine Mesylat'ın striatal dopaminerjik aktivite üzerine agonist etkileri olduğu saptanmış ve anti-parkinsoniyen drog olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>1-4</sup>.

Bu konuda literatürde çok sayıda yayın vardır. Ancak bunlar arasında zaman zaman çelişkiler dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada, daha önce Levodopa kullanan ve tedaviye direnç gösteren bir grup Parkinson'lu hasta ile, daha önce hiç tedavi görmemiş ikinci bir grup hastada, Bromocriptine kombine ve tek ilaç olarak verilerek klinik etkinliği araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Hastalar: U.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran 2 grup hastadan oluşmaktadır.

1. Grup: 12'si kadın, 9'u erkek olmak üzere, diğer ilaçlarla tedavi gören toplam 21 idiopatik Parkinson hastalığı gösteren vakalardan oluşmaktaydı. 11 hasta düzenli olarak kontrole gelmemek, ilacı düzenli almamak ve yan etkiler sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 5'i kadın, 5'i erkek 10 hastanın yaş ortalamaları 64.5 idi. Hastalık süreleri ise 1.5-17 yıl (Ort. 6.8 yıl) idi.

2. Grup: Daha önce hiç tedavi görmemiş, 8 idiopatik Parkinson vak'ası bu grubu teşkil ediyordu. 2 hasta başdönmesi, sıkıntı ve halsizlik, 1 hasta psikotik belirtiler göstermesi sebebiyle tedaviye son verilerek çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 2'si kadın, 3'ü erkek beş vaka değerlendirilmeye alındı. Yaş ortalaması 64 (62-71), hastalık süresi 1 ile 16 yıl (ort. 5.6 yıl) idi.

1. gruptaki hastaların almakta oldukları Levodopa % 10 azaltılarak 1.25 mg/gün Bromocriptine tedaviye eklendi. Tedricen Bromocriptine dozu artırılırken (20 mg/ gün) Levodopa dozu azaltıldı. Hastalar 6-11 ay (ort. 7.5 ay) tedavi altında tutuldu ve 2 haftada bir kontrol muayenesi yapıldı.

2. gruptaki hastalara 1.25 mg/gün Bromocriptine ile tedaviye başlandı ve 2 haftada bir doz artırılarak 15 mg/gün kadar çıkıldı.

Klinik değerlendirme için küçük klinik değişmeleri gösterme özelliği olan Webster skalası kullanıldı. Webster scor'u 20'nin üzerinde olan vak'alar çalışmaya alındı.

Hastalar Bromocriptine tedavisinin başlangıcında ve tedavi sonunda Webster skalasına göre değerlendirildi. Kontrol muayenelerinde "on-off" fenomeni, irade dışı hareketler, donup kalma fenomeni, sabah distonileri veya akinezilerin olup olmadığı ve sıklığı takip ve kayıt edildi.

### Laboratuvar Araştırmaları:

Tedaviye başlamadan önce, araştırma süresi sonunda hematolojik testler, biyokimyasal tetkikler (kan şekeri, üre, SGOT, SGPT, alkali fosfataz, kolesterol, T. lipid, K. fenol, bilirubin v.b.), EKG, EEG tetkikleri yapıldı.

## BULGULAR

1. ve 2. grup hastaların Webster skalasına göre, tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik değerlendirmeleri Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Tablolarda da görüldüğü gibi 1. grup vak'alarında tedaviden yararlanma oranı % 26, 2. grupta ise % 23 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da ilacın etkisinin rigidite, bradikinezi ve yürüyüş üzerinde daha fazla olduğu, tremora daha az etkili olduğu gözlemlendi. Hastalar günlük ihtiyaçlarını daha rahat karşılayabilir duruma geldiler. "On-off" fenomeni, sabah distonileri ve akineziler belirgin derecede azalma gösterdi.

Yan etkiler: Bromocriptine tedavisi süresince; I. gruptan 6 hastada başdönmesi, halsizlik, hipotansiyon, pre-kardial ağrı, pre-tibial ödem görüldü ve 2 vakada tedavi bu sebeple kesildi.

2. gruptan 2 vakada yine başdönmesi, hipotansiyon, sıkıntı görüldü. 1 vak'ada psikiyatrik belirtiler sebebiyle tedaviye son verildi.

Tablo: I  
Madopar + Parlodel Tedavisi Gören Hastalar

No	Prot. No.	Hasta Adı	Yaşı	Cinsi	Hastalık Süresi	Webster Score		Düzelme %
						Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
1	131267-B	H.T.	55	K.	5 yıl	33	28	14
2	138735-B	R.Ç.	62	K.	1.5 yıl	26	23	11
3	46038-B	O.S.	70	E.	7 yıl	25	20	20
4	148585-B	M.A.	65	K.	4 yıl	35	24	31
5	25014-B	S.K.	70	K.	17 yıl	32	26	18
6	119118-B	H.Ç.	61	K.	8 yıl	21	12	42
7	40746-B	Z.G.	73	K.	1 yıl	20	15	25
8	1923-B	I.A.	65	E.	10 yıl	21	13	38
9	36336-B	T.S.	49	E.	5 yıl	20	12	40
10	110240-B	A.A.	72	E.	10 yıl	23	19	17
			Yaş ort. 64	Ort. 6.8 yıl		Ort. 25.6	Ort. 18.9	26 %

Tablo: II  
Parlodel İle Tedavi Edilen Hastalar

No	Prot. No.	Hasta Adı	Yaşı	Cinsi	Hastalık Süresi	Webster Score		Düzelme %
						Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
1	164842-B	İ.B.	61	E.	1 yıl	17	11	35
2	166798-B	M.B.	71	E.	2 yıl	19	8	5
3	160743-B	I.K.	62	E.	16 yıl	38	36	5
4	164985-B	N.Ç.	65	K.	5 yıl	19	12	36
5	14088-B	F.Ö.	65	K.	3 yıl	11	6	45
			Yaş ort. 64	Ort. 5.6 yıl		Ort. 20.8	Ort. 16	Ort. 23 %

## TARTIŞMA

Parkinson hastalığında en bariz nöropatolojik değişiklik striatal dopaminde % 80'den fazla eksikliğe yol açan substantia nigra dopamin nöronlarının progressif kaybıdır<sup>5</sup>. Hastalığın belirti ve semptomlarının ciddiyeti ile substantia nigradaki pigmentli nöronların kaybı, nigrostriatal dopa-de karboksilaz tedavisi ve endojen striatal presinaptik dopamin muhteviyatında azalma arasında iyi bir ilişki vardır<sup>1</sup>.

Tedavinin başlangıcında verilen Levodopanın sağlam nigrostriatal nöronlar tarafından dopamine çevrilmesi ile dopamin eksikliği kompanse edilir. Uzun süreli takip, nörofizyolojik çalışmalar, mortalite hızı ve postmortem beyin çalışmaları Levodopa tedavisinin Parkinson hastalığının tabii seyrini değiştirmediğini göstermiştir<sup>5</sup>. Hastalığın progresyonu ve Levodopanın kendisi artan maluliyet yanında involonter hareketlerden sorumlu tutulmaktadır. Bu noktada tedavi ya Levodopayı tolere edilebilen maksimum doza çıkarmak veya anormal reaksiyonların kaybolduğu noktaya indirmektedir. Her iki yolda tatmin edici değildir. Hastalık ilerledikçe presinaptik nigrostriatal sinir uçlarında lokalize dekarboksilaz aktivitesi azalır. Böylece DOPA striatumda yeterli stimülasyon sağlayacak miktarda dopamine dönüşmez<sup>6</sup>.

Levodopaya cevabı azalan veya kaybolan ilerlemiş Parkinson hastalarında Parkinsoniyen maluliyeti azaltmak için droglar tarafından stimüle edilecek striatal reseptörler vardır<sup>5,7</sup>. Buna ilaveten aynı vakalarda bütünlüğü bozulmuş ama denerve post-sinaptik striatal nöronlar süpersensitif hale gelebilir<sup>1,8</sup>. Levodopaya cevabın azaldığı ve alınmadığı, cevapta dalgalanmaların gözlemlendiği, doz artımına bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı bu noktada bu reseptörleri stimüle edecek dopaminerjik ajanlar devreye sokulmuştur. İdeal dopamin agonisti enzimatik süreç olmaksızın postsinaptik reseptörlere spesifik ve direkt olarak etki etmeli ve istenmeyen yan etkileri önlemeli, ayrıca dopamin kan seviyesinde dalgalanmaları önlemek için yeterli plazma yarılanma ömrüne sahip olmalıdır. Bu özelliklere en yakın drog bir ergo alkaloidi olan Bromocriptine gastrointestinal sistemden hızla emilir ve beyin çoğu alanlarına nüfuz eder. Maksimum kan seviyesi oral verilikten 2-3 saat sonra olur. İlaç % 95 serum albuminine bağlanır. Atılımın en önemli yolu bilierdir.

Beyinde dopamine ait reseptörler postsinaptik D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> presinaptik otoresep-törler ve hakkında yeni bilgi sahibi olduğumuz D<sub>3</sub> reseptörleridir<sup>9</sup>. Bromocriptin ile Levodopa arasındaki farmakolojik fark Bromocriptinin D<sub>1</sub> reseptörüne antagonist, D<sub>2</sub> reseptörüne agonist, Levodopanın ise her ikisine de agonist etkili oluşudur. Bromocriptinin D<sub>3</sub> reseptörüne zayıf affinitesi vardır<sup>9</sup>. Bromocriptine Levodopadan daha uzun sürede Dopamin reseptör stimülasyonu etkisine sahiptir, bu da "on-off" fenomeninin tedavisinde önemlidir. İki tip "on-off" fenomeni tarif edilmiştir. İlkinde "off" periyodu Levodopanın son dozundan birkaç saat sonra oluşur. "Wearing off" veya "doz sonu cevapsızlığı" olarak ifade edilen bu fenomene involonter hareketler eşlik etmez. Bu fenomen plazma Dopa muhteviyatında azalma ile ilgilidir ve Bromocriptinden faydalanır. İkinci tip "off" periyodu, artmış plazma Dopa muhteviyatı ile ilgilidir ve genellikle Bromocriptine etki etmez<sup>2</sup>. Bromocriptinin küçük dozlarında arttığı belirtilen involonter hareketler doz artımı ile azalmaktadır<sup>2</sup>. Başlangıç küçük dozlardaki kötüleştirici etki otoresep-törlerin stimülasyonuna bağlı

Dopamin azalışı ile izah edilmiştir. Bromocriptinin Parkinson semptomları üzerinde iyileştirici etkisi en fazla bradikinezi en az tremor üzerinde olmaktadır<sup>6</sup>. Bizim çalışmamızda da aynı sonuç alınmıştır. Yapılan çalışmalarda Bromocriptine ile en iyi sonuçlar Levodopa ile kombine edildiğinde elde edilmiştir. Bu iyileştirici etki artışından pek çok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bromocriptinin serbest kalış ve re-uptake'ini arttırdığı, farklı dopaminerjik nöron gruplarını tercihen stimüle ettiği ileri sürülmüştür<sup>10-13</sup>. Bromocriptine cevap alınamayan vakalarda bu durum nigrostriatal dejenerasyonun Bromocriptine cevap veremeyecek düzeyde ağır olmasına ve reseptörler üzerindeki agonist antagonistmixt etkiye sahip olması nedeniyle antagonistik etkinin predominant olduğu vakalarda etkili olamayacağına atfedilmiştir.

## SONUÇ

Bu çalışma klasik Levodopa tedavisi ile yeterli sonuç alınamayan Parkinsonien semptomlar üzerinde iyileştirici etkisini göstermiştir. Etki nispeten küçük dozlarda sağlanmıştır (ort. 15 mg). Bradikinezi ve "on-off" fenomeni üzerine diğer semptomlardan daha iyi sonuç elde edilmiştir. Bromocriptinin tedaviye eklenmesi ile Levodopa dozunda azaltma yapma imkânı ortaya çıkmış, böylece yüksek doza bağlı yan etkilerden kısmen korunulmuştur.

Bromocriptine'in sınırlı kullanıma rağmen özellikle kombine tedavide bir seçenek olduğu kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. LIEBERMAN, A., KUPERSMITH, M., ESTEY, E., GOLDSTEIN, M.: Treatment of Parkinson's Disease with Bromocriptine. *New Engl. J. Med.*, 295: 1400-1404, 1976.
2. LIEBERMAN, A., KUPERSMITH, M., NEOPHYTIDES, A., CASSON, I., DURSO, R., FOO, S.H., KHAYALI, M., TARTARO, T.: Bromocriptine Mesylate in Parkinson's Disease. *New York State J. Med.*, 79: 1689-1692, 1981.
3. HOEHN, M.M.: Bromocriptine and its use in Parkinsonism. *J. Amer. Geriat. Soc.*, 29: 251-258, 1981.
4. GRÖN, U.: Bromocriptine versus placebo in Levodopa treated patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scand.*, 56: 269-273, 1977.
5. RINNE, U.K.: Parkinson's Disease as a Model for Change in Dopamine Receptor Dynamics with Aging. *Gerontology*, 28 (Suppl 1): 35-52, 1982.
6. LIEBERMAN, A., KUPERSMITH, M., GOPINATHAN, G., ESTEY, E., GOODGOLD, A., GOLDSTEIN, M.: Bromocriptine in Parkinson Disease. *Farther Studies. Neurology*, 29: 363-369, 1979.
7. RINNE, U.K.: Brain Dopamin Receptors in Parkinson's Disease Involvement with Clinical Features and Therapeutic Responses. *Human Brain Tissue*, pp. 303-317, Edited by Peter Reiderer and Earl Usdin Macmillan Press Ltd., 1982.
8. SILVA, M., GAUTHIER, G.: Bromocriptine Combined with Levodopa in Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.*, 21: 217-226, 1982.

9. TEYCHENNE, F.P.: The low and slow concept affords therapeutic advantages. Congress report of First Symposium of E.N.E.A. Basel, 4-7 March 1984.
10. FUXE, K., AGNATI, L.F.: On the Mechanism of the Anti-parkinsian Action of L-Dopa and Bromocriptine. J. Neurol. Trausm. (Suppl. 16), 69-81, 1980.
11. GRIMES, J.D., KING, D.B., KOFMAN, O.S., MOLINA-NEGRO, P., WILSON, A.F., BOUCHARD, S.: Bromocriptine in the Management of end of Dose Deterioration in Parkinson's Disease. The Canadian J. of Neurol. Sci., 11: 452-456, 1984.
12. HOEHN, M.M., ELTON, R.L.: Low dosage bromocriptin added to Levodopa in Parkinson's Disease. Neurol., 35: 199-206, 1985.
13. STAAL-SCHREINMACHERS, A.L., WESSELINE, H., KAMPHUIS, D.J., BURG, W., LAKKE, J.P.W.F.: Low-dose bromocriptine in Parkinson's Disease. Double-beind placebo controlled study. Neurol, 36: 291-293, 1986.

Prof. Dr. Erhan OĞUL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
BURSA