

Pergolid Kullanan ve Kullanmayan Parkinson Hastalarında Kalp Kapak Hastalığı Sıklığı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi: Tek Kör, Kesitsel Bir Çalışma / *Evaluating the Frequency and Intensity of Valvular Heart Disease in Patients with Parkinson's Disease with or without Pergolid Therapy: A Single Blind, Cross-Sectional Study*

Berril Dönmez Çolakoğlu¹, Bahri Akdeniz², Raif Çakmur¹, Önder Kırımlı²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji¹, Kardiyoloji² Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bilimsel Zemin: Pergolid, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ergo derivesi bir dopamin agonistidir. Son birkaç yıl içinde pergolid kullanımı ile ilişkili valvulopati gelişimine ilişkin çalışmalar bildirilmiştir.

Amaçlar: Biz bu çalışmada pergolid kullanımı ile valvulopati arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Materyal Metod: Pergolid kullanan 35 ve kontrol grubu olarak levodopa kullanan 27 Parkinson hastası çalışmaya dahil edildi. Pergolid grubunun yaş ortalaması 60.57 ± 10.25 (37-82) yıl, hastalık süresi 6.73 ± 3.36 (1-14) yıldır. Günlük pergolid dozu 3.12 ± 0.66 (1.50-4.50) mg, pergolid kullanım süresi 34.29 ± 20.10 (7-96) aydır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 71.77 ± 7.29 (60-85) yıl, hastalık süresi 4.76 ± 3.04 (1-12) yıldır. Hastaların kardiyak muayeneleri ve ekokardiyografik değerlendirmeleri hastaların kullandıkları ilaçları bilmeyen bir kardiyolog

tarafından yapıldı. Kapak yetmezliğini değerlendirmek için valvuler skorlama sistemi kullanıldı. 0=yetersizlik yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır yetersizlik. Valvuler kalınlaşmanın olup olmadığına bakıldı. Mitral kapaklarda mitral jet alanı ölçüldü. Triküspit yetmezliği varsa sistolik pulmoner arter basıncı ölçüldü.

Sonuçlar: Valvuler yetersizlik pergolid kullanan hastaların 10'unda (%28), levodopa kullanan hastaların 7'sinde (%25.9) saptandı ($p=0.81$). Fakat ciddi valvuler yetersizlik (triküspit yetmezliği) yalnızca pergolid kullanan 2 hastada saptandı. Restriktif tipte valvuler kalınlaşma pergolid kullanan hastaların ikisinde, levodopa kullanan hastaların birinde saptandı ($p=0.71$). İki grup arasında pulmoner arter basıncı ve mitral jet alanı ölçümleri açısından fark yoktu.

İzlenimler: Çalışmamız pergolidin ciddi valvuler kalp hastalığı oluşturabileceğini, ancak bu yan etkinin daha önceki çalışmalarda

Anahtar Kelimeler: ekokardiyografi, pergolid, valvuler kalp hastalığı

Key words: echocardiography, pergolide, valvular heart disease

Yazışma Adresi: Berril Dönmez Çolakoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 35340 Inciraltı, İZMİR
Tel: 0232 412 40 65 Faks: 0232 277 77 21 berril.donmez@deu.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 20.04.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for revision: 22.04.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2005

belirtildiği kadar sık olmadığını ortaya koymuştur. Ancak klinisyenlerin böyle bir yan etkinin farkında olmalarını ve hastaları bu açıdan izlemelerini öneriyoruz.

ABSTRACT

Evaluating the Frequency and Intensity of Valvular Heart Disease in Patients with Parkinson's Disease with or without Pergolide Therapy

Scientific Background: Pergolide is an ergot-derived dopamine receptor agonist used to treat Parkinson's disease. Very recently, few studies have been published describing the occurrence of multivalvular insufficiency in patients treated with pergolide, suggesting a drug-induced valvulopathy.

Objectives: We aimed to assess any relationship between usage of pergolide in Parkinson's disease and valvular involvement.

Materials and Methods: Total of 62 patients with Parkinson's disease (35 treated with pergolide and 27 treated with levodopa) was evaluated by echocardiography. The mean age was 60.57 ± 10.25 (37-82) years, and the mean duration of Parkinson's disease was 6.73 ± 3.36 (1-14) years in the pergolide group. The mean daily dose of pergolide was 3.12 ± 0.66 (1.50-4.50) mg. Mean duration of pergolide treatment was 34.29 ± 20.10 (7-96) months. The mean age was 71.77 ± 7.29 (60-85) years, and the mean duration of Parkinson's disease was 4.76 ± 3.04 (1-12) years in the levodopa group. The echocardiography was performed by a experienced cardiologist who was blinded to the treatment. We used a valvular scoring system for assessment of valvular involvement: 0=no valvular regurgitation, 1=mild, 2=moderate and, 3=severe regurgitation. Valvular thickening was looked for its presence. For the mitral valve, regurgitant jet area was measured by planimetry. Systolic pulmonary artery pressures were measured from the tricuspid regurgitant jet.

Results: Valvular heart disease of any type was present in 10 (%28) patients in the pergolide group and 7 (%25) in controls ($p=0.81$). But severe valvular regurgitation was present in 2 patients (severe tricuspid regurgitant) in the pergolide group whereas no patients in control groups. Valve thickening was documented in 2 patients in the pergolide group and 1 in controls ($p=0.71$). There was no significant difference between two groups regarding mean pulmonary artery pressures and mitral jet areas.

Conclusions: Our study showed that pergolide may cause valvular heart disease. However we found that this risk may not be as high as the previous studies showed. But it is also important for all the physicians to keep in mind that there may be possible cardiac side effect given the result of previous reports in the literature.

GİRİŞ

Pergolid mesilat, Parkinson hastalığı motor semptomlarının tedavisinde oldukça etkin ve sık kullanılan bir dopamin reseptör agonistidir. Ergo derivesi bir agonist olarak etkisini başlıca D2, daha az oranda da D1 dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir.⁽¹⁾ Pergolid tedavisinin, Parkinson hastalığının erken döneminde monoterapi olarak kullanıldığında levodopaya başlama zamanını geciktirdiği, hastalığın ileri evrelerinde levodopaya eklendiğinde ise kullanılan levodopa dozu ve motor komplikasyonları azalttığı, "on" dönemlerinde

artmaya yol açtığı bildirilmektedir.^(2, 3)

Pergolid ile en sık görülen yan etkiler, diğer ergo derivesi dopamin agonistlerine benzer şekilde, gastrointestinal şikayetler, ortostatik hipotansiyon, periferik ödem ve halüsinasyonlardır. Ergo derivesi dopamin agonistlerinin nadir görülen, ancak ciddi yan etkileri ise retroperitoneal, perikardiyal ya da plevral fibrozis olarak bilinmektedir.^(4, 5, 6)

Ancak son birkaç yıl içerisinde özellikle pergolidle olmak üzere pergolid, bromokriptin ve kabergolin kullanımı ile ilişkili kalp kapak hastalığının da ciddi bir komplikasyon olarak gelişebildiği bildirilmiştir.^(7,8,9, 10,11) Bu olgulardaki en belirgin kardiyak bulgunun ciddi triküspit yetmezliği olduğu belirtilmiş ve patolojik incelemelerde ergo türevi migren ilaçlarının, karsinoid sendrom ve fenfluraminin oluşturduğu kardiyak patolojiye benzer şekilde valv kalınlaşması olduğu saptanmıştır.^(6,9,11)

İlk kez 2002 yılında pergolid kullanan üç olguda ciddi valvuler yetersizlik tanımlanmasından sonra FDA pergolid kullanan hastalarda valvuler kalp hastalığı gelişme sıklığının 1/20.000 gibi çok düşük oranda olduğunu belirtmiştir.⁽¹²⁾ Daha sonra yapılan araştırmaların sonuçları ise ergo derivesi dopamin agonistlerinin ve özellikle pergolidin bu yan etkisinin daha sık olduğu yönündedir.^(10,11) Ancak bu hastalardaki kalp kapak hastalığının sıklığını, şiddetini ve kullanılan ilaç dozu ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır.^(10,11) Ayrıca yalnızca birkaç çalışmada kontrol grubunun kullanıldığı dikkati çekmektedir.^(10,11)

Biz bu çalışmada pergolid kullanan hastalarımızı ve, kontrol grubu olarak, levodopa kullanan, ergo türevi dopamin agonisti kullanmamış Parkinson hastalarımızı ekokardiyografi ile değerlendirdik. Böylece pergolid kullanan hastalarımızda kalp kapak hastalığı sıklığını belirlemeyi ve, eğer saptarsak, valvuler kalp hastalığının pergolid dozu ve kullanım süresi ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya pergolid kullanan 35 hasta alındı. Bu

hastaların 14'ü yalnızca pergolid, 21'i levodopaya ek olarak pergolid kullanmaktaydı. Kontrol grubu olarak levodopa kullanan, ergo derivesi dopamin agonisti hiç kullanmamış 27 hasta alındı. Geçmişte kalp kapak hastalığı (konjenital ya da romatizmal kapak hastalığı gibi) ve antiparkinsonien tedavi öncesi ağır koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. On iki kadın 23 erkekten oluşan pergolid kullanan hastaların yaş ortalaması 60.57 ± 10.25 (37-82) yıl, hastalık süresi 6.73 ± 3.36 (1-14) yıldır. Ortalama pergolid dozu 3.13 ± 0.66 (1.5-4.5) mg/gün, pergolid kullanım süresi 34.29 ± 20.10 (7-96) ay olarak bulundu. On üç erkek, 14 kadından oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 71.77 ± 7.29 (60-85) yıl, hastalık süresi 4.76 ± 3.04 (1-12) yıldır, 39.2 ± 22.92 (12-96) aydır levodopa kullanımı mevcuttu. Levodopaya ek olarak pergolid kullanan hastalarda ortalama levodopa dozu 400 ± 190 (62.5-750) mg/gün, yalnızca levodopa kullanan hastalarda (kontroller) 437.5 ± 150.6 (187.5-750) mg/gündü. Pergolid kullanan hastalarda Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği motor skoru 26.62 ± 11.92 (8-50), kontrol grubunda 23.9 ± 11.58 (9-59) olarak saptandı. Tüm hastaların Hoehn-Yahr evrelemesi 1-3 arasında değişmekteydi. Pergolid kullanan hastaların dördünde tedavi ile ilişkili gastrointestinal şikayetler, dördünde bacak ağrısı, üçünde ayaklarda ödem gibi hafif ya da orta şiddette yan etkiler tanımlanmaktaydı. Bu çalışma sırasında valvuler yetmezlik saptanan tüm hastalarda akciğer grafisi çekildi ve normal saptandı. Çalışma için hastanemiz ilaç araştırmaları yerel etik kurulundan onay alındı. Tüm hastalara çalışma öncesi onam formu imzalatıldı.

Kardiyak Değerlendirme

Hastaların kardiyak muayeneleri ve ekokardiyografik değerlendirmeleri hastaların kullandıkları ilaçları bilmeyen bir kardiyolog tarafından (B. A.) yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi Hewlett-Packard 4500 renkli doppler ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Ekokardiyografi sırasında parasternal uzun aks, aortik, mitral ve mid papiller seviyede parasternal kısa aks, apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve subkostal incelemeler gibi standart görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapaklar renkli Doppler

eko ile regürjistasyonun varlığı ve derecelendirilmesi bakımından farklı akslardan incelendi. Kapak yetersizlikleri şu şekilde sınıflandırıldı; mitral ve triküspit kapaklar için; fizyolojik, hafif, orta, ağır,⁽¹³⁾ aort ve pulmoner kapaklar için eser, hafif, orta, ağır.⁽¹⁴⁾ Kapak yetersizliklerini değerlendirirken FDA kriterleri kabul edildi;⁽¹⁵⁾ mitral ve triküspit yetersizlikleri için orta ve üzeri, aort ve pulmoner kapaklar için ise hafif ve üzeri olması anlamlı kabul edildi. Ayrıca regürjitan akımın jet alanı planimetrik olarak ölçüldü. Etiyolojisinin başka patolojiye bağlı olduğu düşünülen kapak lezyonları (kalsifik kapaklar, anüler dilatasyon, prolapsus ve sol ventrikül duvar hareket bozukluğunun eşlik ettiği kapak yetmezlikleri) değerlendirmeye alınmadı. Kapaklar yetersizlik dışında kalınlık ve mobilite yönünden de değerlendirildi. Diyastol sırasında ölçülen kapak 4 mm'den kalın ise veya kapak leaflet'lerinin açılımlında kısıtlama varsa restriktif olarak kabul edildi.⁽¹⁶⁾ Pulmoner arter basıncı, triküspit yetersizlik akım velositesinden Bernoulli eşitliğinden ve üzerine 5 mmHg olduğu farzedilen sağ atrium basıncı eklenerek hesaplandı.⁽¹⁷⁾ Parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden mitral kapağın hemen altından geçen kesitten M-Mode incelemesi ile sistolik ve diyastolik çapları ölçülerek Teichhoff yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kesikli değişkenler % olarak ifade edildi. Pergolid ve levodopa kullanan hastaların kesikli (dikomatöz) değişkenleri için ki-kare veya Fisher-Exact analizi, sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kapak lezyonları ayrı ayrı incelenirken yetersizlik derecelerine göre karşılaştırılmasında çoklu ki-kare analizi yapıldı. Kapak tutulumu ile kullanılan ilaçların doz ve süresi arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

SONUÇLAR

Pergolid kullanan hastaların 11'inde (%31.4), levodopa kullanan hastaların 8'inde (%29.6) hipertansiyon mevcuttu ($p=0.879$). Toplam 18

hastada kapak yetersizliği saptandı; bu hastalardan birindeki kapak yetersizliğinin, konjenital kalp hastalığına (biküspit aorta) bağlı olduğu saptandığı için, bu hasta değerlendirilmeye alınmadı. Pergolid kullanan hastaların 10'unda (%28.6), levodopa kullanan hastaların 7'sinde (%25.9) kapak regürjitasyonu saptandı, bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.81$). Mitral kapak ($p=0.37$), triküspit kapak ($p=0.21$) ve aort kapağındaki ($p=0.44$) ortalama yetmezlik oranları pergolid ve levodopa

(4495 ± 2038) kapak yetmezliği olmayan olgulardaki dozdan (2648 ± 1654) daha yüksekti ($p=0.02$, $r=0.41$). Mitral jet alanı ölçümlerinde pergolid (5.01 ± 3.09) ve levodopa (3.03 ± 1.51) grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.31$). Ortalama pulmoner arter basınçları, sol ventrikül ve sol atrium çapları, ejeksiyon fraksiyonu açısından iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Ciddi triküspit yetmezliği saptanan 2 olgu aşağıda kısaca sunulmuştur.

Tablo 1. Pergolid ve levodopa kullanan hastalarımızda ve Framingham kohordunda aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerde mitral, triküspit ve aort kapaklarındaki yetmezlik oranları

		Pergolid Grubu	Framingham Kontrol	Levodopa Grubu	Framingham Kontrol
Mitral Yetmezliği	Yok-fizyolojik	%68.6	%73	%66.6	%60.7
	Hafif	%25.7	%24.6	%14.8	%28.1
	Orta	%5.7	%2.4	%18.5	%11.2
Triküspit Yetmezliği	Yok-fizyolojik	%82.9	%78.1	%70.4	%63.7
	Hafif	%11.4	%21.9	%22.2	%25.8
	Orta	-	%0	%7.4	%1.5
	Ağır	%5.7	%0	-	%0
Aort Yetmezliği	Yok-eser	%82.8	%87.3	%77.8	%85.6
	Hafif	%8.6	%12.1	%18.5	%12
	Orta	%8.6	%0.6	%3.7	%2.2

gruplarında benzer sıklıklarda idi (Tablo 1). Pergolid ve levodopa kullanan hastaların kapak yetersizliği prevalansları Framingham kohordunda⁽¹⁸⁾ aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerle karşılaştırılması aynı tabloda görülmektedir. Ancak ciddi kapak lezyonu sadece, pergolid kullanan 2 hastada (%5.7) mevcuttu, levodopa kullanan hiçbir olguda ciddi kapak regürjitasyonu saptanmadı. Bu hastaların ikisinde de yetersizlik triküspit kapaklarındaydı. Restriktif tipte valvuler kalınlaşma pergolid kullanan 2 hastada (%5.7), levodopa kullanan bir hastada (%3.7) gözlemlendi ($p=0.71$). Pergolid kullanan ve valvuler kalınlaşma saptanan iki hastanın birinde orta düzeyde mitral yetmezlik, valvuler kalınlaşma olan levodopa kullanan hastada ise hafif düzeyde mitral yetmezlik saptandı. Pergolid kullanım süresi ($r=0.251$ $p=0.15$) ve günlük pergolid dozu ($r=0.081$ $p=0.65$) ile kapak yetmezliği ve kapak kalınlaşması arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak kapak yetmezliği olan olgularda kümülatif pergolid dozu

Olgu 1

Altmış altı yaşında kadın hasta, 62 yaşında iken Parkinson hastalığı tanısıyla pergolid (1,5 mg/gün), E vitamini (400 IU/gün) ve selejilin (10 mg/gün) başlanmış. Pergolid bir yıl sonra 3 mg/güne çıkılmış ve hasta 34 aydır 3 mg/gün pergolid kullanıyor. On bir yıldır antihipertansifle kontrol altında olan hipertansiyonu olan hastada kapak hastalığı öyküsü yoktu. Kardiyak yakınma tanımlanmıyordu ve kardiyak muayenede patoloji saptanmadı. Hastanın ekokardiyografik incelemesinde ağır triküspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon saptandı. Akciğer perfüzyon sintigrafisinin normal olduğunun gösterilmesi ile kronik pulmoner tromboemboli dışlandı. Akciğer grafisi ve EKG normaldi. Hastada pergolid kesilerek eşdeğer dozda nonergo dopamin agonisti başlandı. Üç ay sonra tekrarlanan ekokardiyografide bulguların aynen devam ettiği saptandı (Şekil 1).

Tablo 2. Pergolid ve levodopa kullanan hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı, mitral jet alanı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapı, interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, sol atrium çapı ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri

	Pergolid kullanan hastalar (n=35)	Levodopa kullanan hastalar (n=37)	P
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	35 ± 5.15	40.42 ± 10.04	0.20
Mitral jet alanı (cm ²)	5.01 ± 3.09	3.03 ± 1.51	0.27
Sol ventrikül sistolik çapı (cm)	3.02 ± 0.42	2.98 ± 0.42	0.75
Sol ventrikül diastolik çapı (cm)	4.66 ± 0.56	4.61 ± 0.48	0.83
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1.12 ± 0.18	1.2 ± 0.19	0.11
Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (cm)	1.05 ± 0.13	1.11 ± 0.17	0.19
Sol atrium çapı (cm)	3.63 ± 0.52	3.88 ± 0.53	0.073
Ejeksiyon fraksiyonu %	63.65 ± 4.31	63.11 ± 2.76	0.86

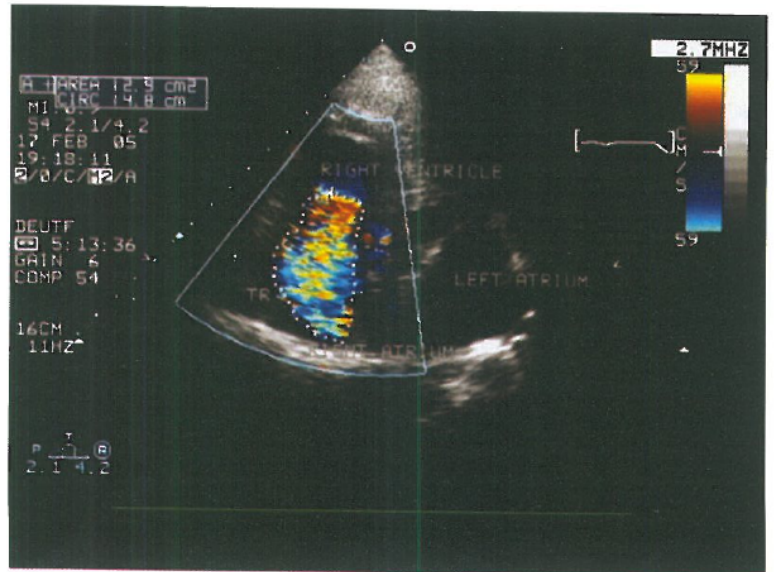
Olgu 2

Kırk dokuz yaşında erkek hasta, 47 yaşında iken Parkinson hastalığı tanısı almış. 2 yıldır pergolid (3x0.75 mg) ve selejilin (10 mg/gün) kullanıyor. Özgeçmişinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı öyküsü yoktu. Kardiyak yakınma tanımlanmıyordu ve kardiyak muayenede patoloji saptanmadı. Ekokardiyografik incelemede ağır triküspit yetmezliği, hafif mitral yetmezliği ve aort yetmezliği, hafif pulmoner hipertansiyon saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu %62 idi. Hastada pergolid kesilerek eşdeğer dozda nonergo dopamin agonisti başlandı.

TARTIŞMA

Pergolid Parkinson hastalığı tedavisinde 1989 yılından beri kullanılan, ergo derivesi bir dopamin agonistidir.⁽¹¹⁾ İki bin iki yılında pergolid ile tedavi edilen 3 hastada ciddi valvuler yetersizlik tanımlanmış ve daha sonra pergolid kullanan başka olgularda da benzer bulgular bildirilmiştir.⁽⁷⁻¹¹⁾ Pergolid ile ilişkili kardiyak bulguların hem eko-kardiyografik hem de patolojik olarak karsinoid sendrom, ergo türevi migren ilaçları, fenfluramin ve dexfenfluraminin alan hastalardaki kapak lezyonlarına benzediği belirtilmiştir.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Bu ilaçların tümünün 5-HT2B reseptörlerini stimüle etmesi ve

karsinoid tümörlerden de serotonin salgılanması dikkat çekicidir. Pergolidin de dopaminerjik etkileri dışında serotoninerjik reseptörlere özel agonistik etkisinin olduğu bilinmektedir.⁽²²⁾ Bu nedenle pergolidin kardiyak yan etkisinin ergo yapısından bağımsız olarak serotonin reseptörleri, özellikle 5-HT2B reseptör aktivasyonu nedeniyle gelişebileceği öne sürülmüştür.^(7,23) Kalp kapaklarında da yer alan bu reseptörler fibromiyoblastlarda trofik etkiye neden olarak kardiyak valvular fibrozis riskini artırabilir.^(7,23) Ancak Rascol ve ark 5-HT2B reseptör antagonisti olmasına rağmen bromokriptinle de valvulopati



Şekil 1. Pergolid kullanan ve ciddi triküspit yetmezliği saptanan bir olgunun ekokardiyografi görüntüsü

görüldüğünü ve bu yüzden pergolid valvulopati arasındaki ilişkiden bu mekanizmanın sorumlu olamayacağını belirtmişlerdir.⁽²⁴⁾ Bu nedenle pergolidle oluşan valvuler patolojilerin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda pergolid kullanan olgularımızın %28'inde valvuler yetersizlik saptadık. Kapak yetmezliği oranımız, pergolid ile valvuler yetmezliğin araştırıldığı diğer 2 çalışmada elde edilen sonuçlardan daha düşüktü.^(10,11) Baseman ve ark., pergolid tedavisi almakta olan 46 hastanın %89'unda valvuler yetersizlik saptadığı ve bunların %44'ünde yetmezliğin ciddi düzeyde olduğu bildirilmiştir.⁽¹¹⁾ Van Camp G ve ark. ise pergolid kullanan hastaların %19'unda ciddi yetersizlik saptadıklarını bildirmişlerdir.⁽¹⁰⁾ Çalışmamızda ciddi kapak yetersizliği yalnızca iki olguda (%5.7) gözlemlendi ve yetersizlik triküspit kapaklarındaydı. Bu bulgumuz yetmezliğin en sık triküspit kapaklarda görüldüğünü belirten çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu.^(7,8,11) Baseman ve ark pergolid kullanan olguların %33'ünde valvuler kalınlaşma olduğunu belirtmişlerdir.⁽¹¹⁾ Biz olgularımızın yalnızca ikisinde (%5.7) valv kalınlaşması saptadık. Çalışmamızda ilaç kullanım süresi ile kapak yetmezliği arasında ilişki saptanmadı. Ancak ergo derivesi dopamin agonistleri ile oluşan valvulopatinin yılları alan kronik bir süreç olduğu ve yüksek dozlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir.^(7,9,10) Valvuler yetmezlik ve kalınlaşma sıklığını önceki çalışmalardan daha düşük bulmamızın nedeni bizim kümülatif dozumuzun daha düşük olması olabilir. Günde 5 mg ve üstünde pergolid kullanan hastalarda valvuler patolojiler daha sık bildirilmiştir.^(9,10) Çalışmamızda pergolidi bu kadar yüksek dozda kullanan hastamız yoktu. Bu nedenle pergolidin konvansiyonel dozlarının üzerine çıkılırken dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz. Pergolid kullanan hastalarda kapak hastalığı geliştiğine ilişkin bir çok olgu bildirilmesine rağmen, ulaşabildiğimiz kadarıyla, literatürde pergolid kullanan hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı yalnızca iki çalışmanın olduğu dikkati çekmektedir.^(10,11) Van Camp G ve ark. çalışmasında pergolid kullanan hastalar ergo derivesi ilaç kullanmamış hastalarla karşılaştırılmış ve pergolid kullanan hastaların %33'ünde restriktif valvüler kalp

hastalığı saptanırken kontrollerin hiçbirinde saptanmamıştır. Ayrıca bu olguların %19'unda patolojinin ciddi düzeyde olduğu belirtilmiştir.⁽¹⁰⁾ Baseman ve ark pergolid kullanan 46 hastanın ekokardiyografik bulgularını, Framingham Heart Study tarafından daha önceden yayınlanmış olan kontrol grubunun verileri ile karşılaştırmış ve pergolid kullanan hastalarda valvuler patoloji oranında her kapak için 2-3 kat artma, triküspit regürjitasyon oranında ise 14 kat artma olduğunu saptamışlardır.⁽¹¹⁾ Biz çalışmamızda pergolid kullanan hastalarımızı ergo derivesi dopamin agonisti hiç kullanmamış, levodopa tedavisi alan Parkinson hastaları ile karşılaştırdığımızda valvuler yetersizlik, valvuler kalınlaşma, mitral jet alanı, pulmoner arter basınçları, sol ventrikül ve sol atrium çapları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından iki grup arasında fark saptamadık. Ancak, çalışmamızın kesitsel olması ve levodopa tedavisini ileri yaşlarda başlamamız nedeniyle, kontrol grubumuzun yaş ortalamasının daha yüksek olması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. İdeal kontrol grubu yaşları eşleştirilmiş levodopa tedavisi ya da non ergo dopamin agonisti alan hastalardan oluşmalıdır. Ancak yine de çalışmamızda ciddi kapak yetmezliğinin, yaş ortalamaları daha genç olmasına rağmen, yalnızca pergolid alan iki hastada gözlenmesi dikkat çekicidir.

Pergolid tedavisi öncesi ekokardiyografik incelemenin olmaması, iki hastadaki ağır valvuler lezyonların pergolidle ilişkili olduğunu kesin olarak söylememizi olanaksız kılmaktadır. Ancak iki olgunun da daha önceden bilinen kapak hastalığının olmaması, valvuler yetmezliğe yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması, bulguların ergo derivesi ilaç kullanımı sırasında saptanması ve literatürde belirtilenlere benzerliği nedeniyle ekokardiyografide saptadığımız bulguların öncelikli olarak pergolid kullanımıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Yapısal ciddi triküspit regürjitasyonunun erişkinlerde oldukça ender görüldüğü ve genellikle fonksiyonel olduğu bilindiğinden olgularımızda saptadığımız triküspit yetmezliğinin yapısal valvuler patolojiye bağlı olma olasılığı çok düşüktür.⁽⁷⁾ Yaşlı popülasyonda sık görülen dejeneratif ve kalsifik valvuler patolojiler ise triküspit kapağı mitral ve aortik kapağa göre daha az etkilerler.⁽¹⁰⁾ Pergolid tedavisi sonlandırılan bu iki

olgunun izleminde valvuler yetmezliğin gerilediğini gösterebilirsek tanımızın daha da kesinleşeceğini düşünüyoruz.

Baseman ve ark. ergo türevi dopamin agonistleri ve kardiyak patolojiler arasındaki ilişkinin aksi ispat edilene kadar tedaviye non ergo dopamin agonistleriyle başlanmasını ve ergo türevi dopamin agonistlerinin non ergo dopamin agonistleri ile değiştirilmesini önermişlerdir.⁽¹¹⁾ Biz ergo derivesi dopamin agonisti alan hastaların kardiyak değerlendirilmelerinin yapılması ve hastaların bu açıdan izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ancak Rascol ve ark gibi biz de oldukça etkin bir tedavi olan pergolidin tüm hastalarda sonlandırılması ve tedaviye non ergo dopamin agonistleri ile devam edilmesi için elimizde halen yeterli veri olmadığı kanısındayız.⁽²⁵⁾ Her ne kadar kontrollerle karşılaştırılan iki çalışmada pergolidle valvulopati riskinin artmış olduğu gösterilse ve bazı olgularda pergolid sonlandırıldıktan sonra bulgularda gerileme saptansa da literatürde bildirilen hiçbir olgunun pergolid öncesi ekokardiyografisinin olmaması bu konuda kesin yargıya varılmasını önlemektedir.

Çalışmamız pergolidin ciddi valvuler kalp hastalığı oluşturabileceğini, ancak bu yan etkinin daha önceki çalışmalarda belirtildiği kadar sık olmadığını ortaya koymuştur. Klinisyenlerin bu olası yan etkinin farkında olmalarını ve pergolid kullanan hastalarda kardiyak muayene ve ekokardiyografik değerlendirme yaparak hastaları izlemelerini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Langtry HD, Clissold SP. Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Drugs*.1990; 39 (3): 491-506
2. Blin O. The pharmacokinetics of pergolide in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 9-12
3. Schwarz J, Scheidtmann K, Trenkwalder C. Improvement of motor fluctuations in patients with Parkinson's disease following treatment with high doses of pergolide and cessation of levodopa. *Eur Neurol*.1997; 37(4): 236-8
4. Jimenez-Jimenez FJ, Lopez-Alvarez J, Sanchez-Chapado M, Montero E, Miquel J, Sierra A, Gutierrez F. Retroperitoneal fibrosis in a patient with Parkinson's disease treated with pergolide. *Clin Neuropharmacol*.1995; 18 (3): 277-9
5. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74(4): 371-5
6. Shaanak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1999; 66 (1): 79-81
7. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbarb KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE. Severe multivalvular heart disease: A new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord*. 2004; 19 (6): 656-62
8. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 1280-6
9. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology*. 2003; 61: 859-61
10. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004; 10; 363 (9416): 1179-83
11. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*. 2004; 63: 301-304
12. FDA. 2003 Safety Alert-Permax (pergolide mesylate). <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/permax.htm> (accessed Feb 27, 2004).
13. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP Jr. Color Doppler assesment of mitral regurgitation with ortogonal planes. *Circulation*.1987; 75: 175-83
14. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler colow flow mapping. *J Am Coll Crdiol*. 1987; 9: 952-9
15. FDA analysis of cardiac valvular dysfunction with use of appetite suppreasants. Washington DC: Food and Drug Administration 1997; (<http://www.fda.gov/cder/news/slides/sld 001.htm>.)
16. Wissman NJ, Tighe FJ, Gottdiener SJ. For the sustained release dexfenfluramine group. An assesment of heart valve abnormalirties in obese patients taking dexfenfluramine, sustained release dexfenfluramine or placebo. *N Eng J Med*. 1998; 339: 725-32
17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*.1984; 70: 657-62
18. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol*. 1999; 15; 83 (6): 897-902
19. Botero M, Fuchs R, Paulus DA, Lind DS. Carcinoid heart disease: a case report and literature review. *J Clin Anesth*.2002; 14 (1): 57-63
20. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol*. 2000; 57 (1): 75-81.
21. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, Feldman JM. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*.1995; 92: 790-795
22. Boess FG, Martin IL. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*. 1994; 33: 275-317
23. Horowski R, Jahnichen S, Pertz HH. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5 HT2B receptor activation plays crucial role. *Mov Disord*. 2004; 19: 1523-1524
24. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. Dopaminagonists and

fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Mov Disord.* 2004; 19 (12): 1524-5

25. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. New concerns about old drugs: valvular heart disease on ergot derivative dopamine agonists as an exemplary situation of pharmacovigilance. *Mov Disord.* 2004; 19: 611-613