

T.C. Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Klinik Şefi: Doç. Dr. M. Cem Turan

HİPERPROLAKTİNEMİDE KABERGOLİNİN DÜŞÜK DOZ VE KISA
DÖNEM İDAME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ORHAN BALÇIK

(Uzmanlık Tezi)

İstanbul-2007

ÖNSÖZ

2002 yılında başladığım uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesini hayranlıkla izlediğim ve faydalandığım, etiği, disiplini, anlayışı, hastaya değer vermeyi öğrendiğim, hiçbir şeyin gözünden kaçmayacağını bildiğim, değerli hocam, Doç. Dr. M. Cem Turan’a,

Her derdimizin dermanı, her türlü sıkıntımızda yanına gittiğimiz, bizden ilgisini, sabrını ve hatta şefkatini esirgemeyen ve cerrahi gelişimime çok katkısı olan, bir ömür unutmayacağım sevgili Birol abimiz, şef yardımcımız, Op. Dr. Birol Cengizoğlu’na,

Espirili, sevecen, bilgi ve tecrübesinden faydalandığımız sevgili hocamız, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal ve şef yardımcısı Op. Dr. Sadullah Bulut’a

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, değerli uzmanımız, Op. Dr. Esra Esim Büyükbayrak’a

Bizlerin acemiliğine katlanan, eğitimimizde katkısı olan tüm uzmanlarıma ve şu an uzman olmuş olan eski kıdemlilerime, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlara, hemşirelere, tıbbi sekreterlere, personellere, birçok alanda olduğu gibi tezimin çalışma aşamasında da bana yardımcı olan değerli dostum Dr. Özcan Kara’ya, beni yetiştiren annem, babam ve birlikte büyüdüğümüz kardeşlerime,

Ve son olarak, asistanlığımın son günlerinin hediyesi canım oğlum Ali Boran’a, her zaman en büyük desteğim ve yardımcım, hayat arkadaşım Deniz Balçık’a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Orhan Balçık

İÇİNDEKİLER

Sayfa

-Giriş	1
-Genel Bilgiler	
Prolaktin	2
Hiperprolaktinemi	8
Kabergolin	18
-Materyal ve Metod	29
-Bulgular	32
-Tartışma	47
-Özet.....	55
-Kaynaklar	56

GİRİŞ

Hiperprolaktinemi jinekolojik endokrinoloji pratiğinde karşımıza sıklıkla çıkan bir patolojidir. Hipogonadizm ve infertiliteye neden olması yüzünden jinekolojik endokrinoloji bölümünün temel problemlerinden biridir. Hiperprolaktinemide medikal tedavi, cerrahiye gereksinimi büyük oranda azaltmıştır. Medikal tedavinin ana unsuru dopamin agonistleridir. Bromokriptin uzun yıllar hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan dopamin agonisti olmuştur. Son yıllarda kabergolin tedavisi, prolaktin yüksekliği olan hastalarda popüler tedavi olmuş ve ülkemizde de, gittikçe artan bir oranda, ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Ülkemizde kabergolinin tedavi dozu ve tedavi süresi her klinisyen tarafından farklı uygulanmaktadır ve tam bir konsensus oluşmamıştır. Literatürü taradığımızda gördük ki bu konuda dünyada da durum farklı değildir. Genel olarak tedaviye 0.5 mg/hafta ile başlanıp doz artırılmakta, tedavi 2-3 yıl sürmektedir. Tedavi kesildikten sonraki durum da tam olarak bilinmemektedir. Kliniğimizdeki genel uygulama da tedavinin bir ay boyunca 0.5 mg/hafta ile sürdürülüp, prolaktin normale düşünce; bir aylık tedavisiz periyod sonrası, prolaktin ölçümü tekrarlanarak, yükselme gözlenince (ki genelde bir yükselme gözlenmekteydi) tekrar bir ya da iki aylık tedavi başlanması idi.

Biz kabergolin tedavisindeki bu farklı uygulamaları görünce, kabergolinin idiopatik hiperprolaktinemi ve mikroadenomlu hastalarda kısa dönem idame tedavisinde uygun doz ve süreyi araştırmak için bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

PROLAKTİN

Prolaktin ilk olarak 1933 yılında, ön hipofizin bir ürünü olarak tanımlanmıştır. O tarihten beri tüm omurgalı türlerde tespit edilmiştir(1). Bu hormonun memelilerdeki meme gelişiminden laktasyonun başlamasına, balıklardaki osmoregulasyondan kuşlardaki yuvalama davranışlarına kadar 100'den fazla değişik etkisi bildirilmiştir (2). İnsan prolaktininin spesifik görevleri, aktivitesinin büyüme hormonunkinden ayırt edilmesiyle ve bunu takiben radyoimmünassay'lerin gelişmesiyle daha iyi tanımlanmıştır. Laktasyonun başlaması ve idamesi asıl fonksiyonu olmasına rağmen, çalışmalar prolaktinin hem üreme sistemi içinde hem de üreme sistemi dışında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (1).

Hipofiz bezi beyinde, hipotalamusun hemen altında yer alıp, anterior (adenohipofiz) ve posterior (nörohipofiz) olmak üzere iki lobtan oluşmuştur. Adenohipofiz gerçek bir endokrin bez olup salgı hücreleri ihtiva ederken, nörohipofiz ise hipotalamustan köken alan pek çok sinir ucunun sonlandığı bölümdür. Hipotalamus ile adenohipofiz arasındaki bağlantı hipotalamo-hipofizer portal sistem adı verilen kan damarları aracılığıyla sağlanırken, hipotalamus ile nörohipofiz arasındaki bağlantı sinirler aracılığıyla gerçekleşir. Antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin nörohipofizde depolanır ve salınır. Adenohipofizden ise gonadotropinler (FSH, LH), tirotropin (TRH), somatotropin (GH), kortikotropin (ACTH) ve PROLAKTİN salgılanır.

İnsan prolaktini 23,000 dalton molekül ağırlığı ile 199 aminoasitten oluşur. İnsan büyüme hormonu ve plasental laktojeni, anlamlı laktojenik aktiviteleri olmalarına rağmen, prolaktin ile sadece sırasıyla %16 ve %13'lük bir aminoasit sıra homolojisi gösterirler.

Bazal durumda sırasıyla; little (küçük), big (büyük) ve big-big (büyük-büyük) prolaktin olarak adlandırılan monomer, dimer ve multimerik türleri olmak üzere 3 formu salgılanır. İki büyük türü disülfid bağlarının redüksiyonu ile monomerik forma yıkılabilir. Bu prolaktin formlarının her birinin oranı, fizyolojik, patolojik ve hormonal uyarılarla değişmektedir (1). Salgılanan formların heterojenliği araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda prolaktinin bir prohormon olabileceği üzerinde durulmuştur. Sonuçta çalışmalar little (küçük) prolaktinin tüm kombine prolaktin üretiminin % 50'den fazlasını oluşturduğunu ve ekstrapitüiter stimülasyona veya süpresyona en fazla yanıt veren tür olduğunu göstermektedir (3,4). Little (küçük) prolaktinin biyoaktivitesi ve immünreaktivitesi glikozilasyon ile değiştirilmiştir. Glikozile form salgılanan en baskın form olmakla birlikte, 23,000 daltonluk nonglikozile prolaktinin en potent form olduğu görülmüştür (5). Prolaktinin bu fiziki heterojenliği bir dereceye kadar biyolojik heterojenliğini açıklayabilir.

Prolaktinin ilk olarak hipofiz bezinde, bugün somatotrop ve somatomammotrop hücreler olarak bilinen asidofilik hücre zincirleri tarafından salındığı tespit edilmiştir (2). Nonpitüiter dokulardan prolaktince en zengin olan kaynak plasentadır (6). Hormon, plasentanin desidual hücreleri tarafından salınır. Ayrıca uterin endometrium, myometrium ve fibroidler tarafından da üretilir(2). Desidual doku amniyotik sıvıda bulunan prolaktinin ana kaynağıdır. Desidual prolaktin pitüiter prolaktine, biyolojik, kimyasal ve immünolojik özellikler açısından benzerdir.

Prolaktinin immun sistemin fonksiyonlarını modüle ettiğine dair kanıtlar uzun zamandan beri var olmasına rağmen (7), son çalışmalar prolaktin ve prolaktin benzeri bazı proteinlerin immun sistemdeki çeşitli hücreler tarafından üretildiğini göstermiştir (8,9). Prolaktin geninin ekspresyonu insan timositi (8), B-lenfoblastoid IM-9-P3 (9,10) ve T-lenfosit (11) gibi birkaç

hücre tipinde de gösterilmiştir. İmmün sistem prolaktininin lokal seviyede otokrin bir büyüme faktörü olduğuna inanılır.

Hipotalamik releasing (salıverici) faktörler ile kontrol edilen diğer ön hipofiz hormonlarının aksine prolaktin sekresyonu, en önemlisi dopamin olan prolaktin inhibe edici faktörlerin (*prolactin inhibiting factors* -PIF) tonik inhibisyonu altındadır. Prolaktin salınımı, vasoactive intestinal peptide (VIP), thyroid-releasing hormone (TRH), ve gonadotropin-releasing hormone (GnRH) u da içeren bazı faktörlerin stimülasyonu ile olur.

Dopamin, tanımlanan en önemli PIF'dir. Birçok çalışma dopaminin inhibitör faktör rolü oynadığı hipotezini destekler. İn vitro çalışmalar yüksek afiniteli dopamin reseptörlerinin (D2) laktotrop membranlar üzerinde olduğunu açığa çıkarmış ve bağlanma gerçekleşikten sonra adenilat siklazın inhibisyonu gösterilmiştir (12). Bu siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretiminde ve prolaktin salınımında düşüşle sonuçlanır. Dopamin aynı zamanda, prolaktin biyosentezini direkt olarak RNA transkripsiyon aşamasında da inhibe eder. Dopamin hipofize varmak üzere portal dolaşıma salınır. İnsanlarda portal kandaki dopamine benzer serum konsantrasyonu ile sonuçlanan dopamin infüzyonu, prolaktin sekresyonunda düşüşe neden olur (12). Dopamin reseptör blokajı prolaktinde yükselmeyle sonuçlanır (12). Hipofiz sapı kesisi sırasında dopaminin kalkması, hızlı bir şekilde prolaktin salınımını sağlar. Tüm bu çalışmalar, dopaminin pituitar laktotrop sekresyon üzerindeki direkt inhibisyon etkisine işaret eder. Prolaktin salınımına neden olan çoğu farmakolojik ajan, dopamin reseptör blokajıyla (haloperidol, fenotiazinler...) ya da tuberoinfundibular nöronlarda dopamin depleksiyonuyla (reserpin, α -metildopa...) etki eder. Diğer bir PIF ise GnRH öncüsü bir peptittir (GnRH

associated peptide-GAP) (12). G-aminobütirik asitin (GABA) de PIF olduğuna dair datalar vardır (12).

Stimulatör faktörler de prolaktin sekresyonunu düzenler. Bunlar ya direkt olarak hipofize etki ederek ya da dopaminerjik blokaj veya deplesyon yaparak bunu sağlarlar. Östrojen, prolaktin salınımının önemli fizyolojik stimülatörüdür. Diğer stimülatörler; TRH, VIP, GnRH, galanin, serotoninidir (12). Bombesin, anjiotensin 2, histamin (H2) antagonistleri ve opiatlar stimülatör rolü olması muhtemel diğer faktörlerdir (12). Tablo 1’de prolaktin salınımını etkileyen faktörler gösterilmiştir.

Prolaktin pulsatil biçimde günde 4-14 kez salınır(%60’ı uyku esnasında olur). Prolaktin sekresyonu, uykunun başlamasından 60 ile 90 dk. sonra başlar (12). Pulsaların amplitüdü kişisel farklılık gösterirken, pik seviyeye uykunun geç saatlerinde ulaşır. Fakat bu yükselişler, uykunun spesifik evrelerinden biriyle ilişkilendirilmemiştir. Bazı çalışmalar menstrüel siklus boyunca prolaktinin değiştiğini savunmasına rağmen, bu ilişkinin net esasları açık değildir. Birkaç araştırmacı prolaktin seviyelerinin ovulasyonda, luteal fazda, özellikle midsiklusta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur (13). Bu midsiklus yüksekliği, periovulatar yüksek östrojen sirkulasyonuna bağlı olabilir. Ne var ki diğer çalışmalar bu bulguları doğrulamamıştır. Prolaktin, muhtemelen ovulasyon için gerekli değildir. Çünkü prolaktini baskılayan ilaç alan bayanlarda da ovulasyon izlenmiştir.

Normal ve hamile hiperprolaktinematik kişilerde, yemeğin birinci saati içinde prolaktin seviyelerinde ani bir yükselme olur. Fakat prolaktinoması olanlarda bu yükselme olmaz. Görünen o ki, bu prolaktin sekresyonu için ana stimülan, besinlerden metabolize olan aminoasitlerdir (14).

Tablo 1. Prolaktin Salınımını Etkileyen Kimyasal Faktörler (1)

İnhibitör faktörler

Dopamin
 γ -aminobütirik asit
Histidil-prolin diketopiperazin
Piroglutamik asit
Somatostatin

Stimülatör faktörler

β - Endorfin
17 β - Östradiol
Enkefalinler
Gonadotropin-salgılatıcı hormon
Histamin
Serotonin
P maddesi
Tirotropin-salgılatıcı hormon
Vazoaktif intestinal peptit

Fiziksel egzersiz, cerrahi, insulin hipoglisemisi, kriz ve seksüel ilişki gibi stres içeren durumlarda prolaktin sekresyonu artar. Bu artışın doğası ve önemi anlaşılamamıştır. Kadınlarda meme başı uyarısı, göğüs duvarı travması ya da cerrahisi, göğsün herpes zoster

infeksiyonu, prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açabilir. Bu afferent nöronlar aracılığıyla olur (15). Tersine, erkeklerde meme başı uyarısı prolaktin seviyelerinde artışa neden olmaz .

Premenapozal kadınlarda erkeklere nazaran prolaktin ortalama seviyeleri hafifçe yüksektir. Muhtemelen bu, östrojenin pituiter prolaktin sekresyonu üzerindeki direkt etkisinden ya da östrojenle indüklenmiş dopaminerjik ton değişikliklerinden kaynaklanır (16). Bazı çalışmalar kadınlarda prolaktin seviyelerinde yaşla beraber, özellikle menapoz sonrasında, bir düşüş olduğunu göstermektedir (17). Yaşla beraber farmakolojik ajanlara (örneğin TRH) prolaktin cevabı da, muhtemelen postmenapozal östrojen yetersizliğine bağlı olarak, düşmektedir.

Prolaktinin tek kanıtlanmış rolü, laktasyonun başlaması ve idamesidir. Prolaktin seviyeleri gebelikle birlikte progresif olarak artar. Termde pik yapan prolaktin seviyelerinin (100-300 ng/mL) stimülasyonunda östrojen majör rol oynar (18). Doğumda östrojen seviyeleri düştüğü zaman laktasyon başlar. Doğumdan sonraki ilk 4-6 hafta süresince 20-30 dk.'lık emzirme esnasında, dolaşımdaki prolaktin seviyeleri bazalin 60 katına kadar yükselir (19). Bu yükselme, prolaktinin puls frekansındaki artıştan değil, puls amplitüdünde ki artıştan kaynaklanır (20). Emzirme uyarısı, afferent spinal yollar aracılığıyla, akut prolaktin salınımını etkili bir şekilde sağlar. Devam eden emzirmeyle beraber, meme başı uyarısının kendisi progresif olarak daha az prolaktin salınımını ortaya koyar. Laktasyonun başlamasından sonraki haftalar içinde, laktasyon devam ettiği halde, bazal ve emzirmeyle indüklenmiş prolaktin pulsarı düşer (19). Doğumdan sonraki 4-6 ay içinde, emzirmeyle indüklenmiş yükseklik haricinde, prolaktin bazal seviyeleri normaldir.

HİPERPROLAKTİNEMİ

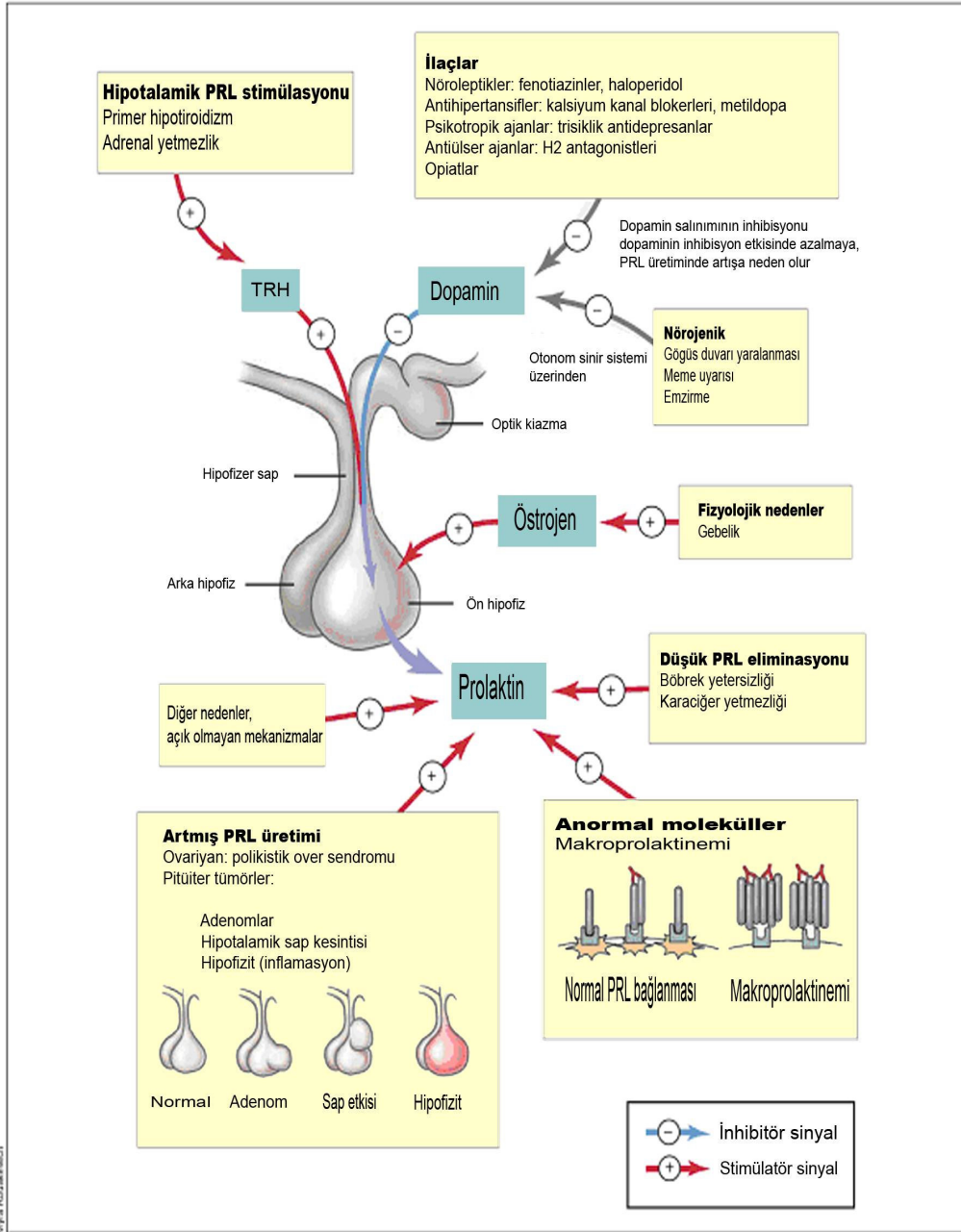
Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur. Hiperprolaktineminin oluşturduğu klinik durum eskiden beri bilinmesine rağmen, biyokimyasal olarak hiperprolaktinemi, 1971 yılında prolaktinin büyüme hormonundan purifiye edilip farklı bir hormon olduğunun görülmesiyle tarif edilmiştir (21). Patolojik hiperprolaktinemi, prolaktin hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum prolaktin yüksekliği olarak tanımlanır. Hiperprolaktinemi tanısı, iki ayrı ölçümde serum prolaktin değerinin laboratuvarca kabul edilen normal aralığın (genellikle üst sınır 20-25 ng/mL ya da 400-500 mU/L) üstünde olması ile konur (22).

EPİDEMİYOLOJİ

Hiperprolaktinemi sıklıkla kadınlarda görülür. Prevalansı yetişkin populasyon da %0.4 iken, reproduktif bozukluğu olan kadınlar da %9-17 gibi yüksek düzeyde olabilmektedir. Prevalansı; aile planlaması kliniği populasyonunda %5, primer amenoreli populasyonda %9, polikistik over sendromlu kadınlar da ise %17 bulunmuştur (23).

ETİYOLOJİ

Etiyolojisi; fizyolojik, farmakolojik ya da patolojik olabilir. Tablo 2 ve 3'te nedenleri gösterilmiştir.



Tablo 2: Hiperprolaktinemi nedenleri. Prolaktin hipotalamusun dual kontrolü altındadır. Dopamin prolaktin sekresyonunu önleyen inhibitör sinyal gönderirken, TRH bazı durumlarda prolaktin yükselişini ve salınımını stimüle eder. Anterior hipofiz hormon üretiminin artışı, prolaktin salgılayan bir adenom varlığında ya da inflamasyonda (hipofizit) görülebilir. Bununla birlikte, dopamin salınımindaki bozukluk, TRH sinyalindeki artış ya da her ikisinin de olduğu durumlarda da prolaktin sekresyonunda artış olur. Medikasyonların yol açtığı yükselmenin nedeni ise genellikle bu ilaçların anti-dopaminerjik özelliğidir. Göğüs duvarı yaralanmaları ve meme uyarısı, otonom kontrolün periferik tetikleyicisi gibi davranır, bu da hipofizer portal sirkülasyona dopamin salınımını sağlayan santral nörojenik yollar üzerine etki eder. Renal ve hepatik yetersizlik gibi durumlardaki prolaktin yüksekliği, sistemik sirkülasyondaki atılım azlığından kaynaklanır. (tablo; kaynak 24 [Türkçeleştirilmiştir])

Tablo 3: Hiperprolaktinemi nedenleri (25)

Fizyolojik nedenler

Gebelik
Emzirme
Meme başı uyarısı
Seksüel ilişki
Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard infarktüsü, senkop travma, vene seksion)
Uyku
Egzersiz
Yemek
Anestezi
Yenidoğan

Farmakolojik nedenler

Dopamin reseptör antagonistleri

Antipsikotikler
Fenotiazin
Butirofenon
Tioksantin
Risperidon
Sulpirid
Antiemetikler
Metoklopramid
Domperidon

Dopamin tüketen ajanlar

α -metildopa
Rezerpin

Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar
SSRI

Hormonlar

Östrojenler (yüksek doz)
Antiandrojenler

Opiatlar

Verepamil

Simetidin

Patolojik nedenler

Hipofizer hastalıklar

Prolaktinomalar
Mixt GH/PRL ya da ACTH/PRL salgılayan adenomlar
Sap kompresyonuna yol açan intrasellar tümörler (nonsekretuar adenomlar, germinom, meningiom, gliom, metastazlar)
İntrasellar kistler
Rathke kistleri

Hipotalamik ve hipofizer sap hastalıkları

Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, e0zinofilik granülom)
Tümörler (kraniofaringiom, hamartom, germinom, gliom, metastaz)
Kranial ışınlama
Hipofizer sap kesisi
Empty sella
Vasküler (anevrizma, AVM)
Lenfositik hipofizit

Diğer

Primer hipotiroidizm
Kronik böbrek yetersizliği
Siroz
Göğüs duvarı travması (cerrahi, herpes zoster)
Kriz
Polikistik over sendromu
PRL ektopik sekresyonu (bronkojenik karsinom, hipernefrom)

Fizyolojik hiperprolaktinemi genellikle hafif-orta düzeydedir. Normal gebelik süresince serum prolaktin değeri, östrojenin artışına bağlı olarak, 200-500 ng/mL (4000-10000 mU/L)' ye kadar çıkar. Memebaşı uyarısı ve laktasyonla da hiperprolaktinemi meydana gelir (özellikle postpartum 4-6 haftada ve mammarian sinir aracılığıyla). Hipoglisemi, cerrahi, miyokard infarktüsünü de içeren değişik streslerde de prolaktin seviyelerinde artış olur. Fiziksel egzersiz, beslenme, uyku da prolaktin salınımı için birer uyarıcıdır.

Bazı hastalar, hiperprolaktineminin hiçbir klinik özelliği olmadan, yüksek prolaktin seviyelerine sahip olabilirler. Bu, prolaktinin dimer, trimer, polimer halini gösteren 'big' prolaktin (makroprolaktin) ya da prolaktin-immunglobulin kompleksinden kaynaklanır. Bu formlar, nadiren fizyolojik olarak aktif olabilirler (23).

Hipotalamik dopamin sistemini ve/veya pituiter dopamin reseptörlerini etkileyen herhangi bir ilaç da yükselmiş prolaktin seviyelerine neden olabilir (22). Bunlar, dopamin reseptörlerini bloke edip santral dopamin nörotransmisyonunu azaltan (örneğin fenotiazin, butirofenon, metoklopramid) ya da santral katekolamin depolarını tüketen (örneğin reserpin) ilaçlardır. Hiperprolaktinemiye neden olan diğer ilaçlar ise trisiklik antidepresanlar, opiatlar, verapamil, ve simetidin yüksek parenteral dozlarıdır.

Prolaktinomalar fonksiyonel hipofiz tümörlerinin %25-30'unu oluşturur ve kronik hiperprolaktineminin en sık nedenidirler (26). Bazen de yüksek prolaktin seviyeleri, prolaktin ve diğer anterior hipofiz hormonlarını birlikte salgılayan pituiter adenomlardan kaynaklanır. Nonfonksiyone adenomlar, kraniyofaringiomalar ve gliomlar gibi hipotalamus ve hipofiz sapını etkileyen lezyonlar, nadiren 250 ng/mL (5000 mU/L) üzerinde prolaktin yükselmesine neden olurlar (27).

Patolojik hiperprolaktinemi, non hipotalamo-hipofizer hastalıklardan da kaynaklanabilir. Primer hipotroidisi olan hastaların %40'ında, tiroid hormon replasmanı ile normale dönen hafif prolaktin yüksekliği bulunur (28). Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların yaklaşık %30'u ve hemodiyaliz hastalarının %80'e varan kısmı yükselmiş prolaktin seviyelerine sahiptir (25). Bu, azalmış klirensten ve bozulmuş hipotalamik regülasyondan kaynaklanır.

TANI

Klinik prezentasyon

Hiperprolaktineminin klinik prezentasyonu, hipogonadizm, galaktore ve tümörün kitle etkisinden kaynaklanan semptomlarla karakterizedir. Kadınlarda, amenore, galaktore, infertilite, azalmış libido, habitüel abortusla kendini gösterebilir. Östrojen ve prolaktinin varlığını gerektiren galaktore, sıklıkla premenapozal kadınlarda olur. Hiperprolaktineminin indüklediği uzamış hipoöstrojenizm osteopeniye yol açabilir (29). Hiperprolaktinematik kadınlar, muhtemelen adrenalenden artmış dehidroepiandrosteron sülfata bağlı olarak oluşan hiperandrojenizm belirtileri; hirsutizm ve akne ile prezente olabilirler (30). Ayrıca kitle etkisine bağlı olarak, baş ağrısı, görme kaybı ve kranial nöropati izlenebilir.

Tanısal değerlendirme

Hiperprolaktinemi tanısı genellikle 2 ayrı ölçümle konur. Hiperprolaktineminin prolaktinomalar dışındaki 3 önemli nedeni; gebelik, hipotroidizm ve ilaçlardır. Bu nedenle, öncelikli olarak anamnez, fizik muayene, gebelik testi, tiroid fonksiyon testi, biyokimyasal testler yapılmalı, kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Hipotiroidi tespit edilirse, tedavisi sonrası

prolaktin ölçümü tekrarlanmalıdır. Hiperprolaktinemiye neden olan ilaç kullanımı durumunda, ilaçlar, bir engel yoksa 2-4 gün kesilip prolaktin ölçümü tekrarlanmalıdır. Tüm bu nedenler ekarte edildikten sonra, magnetik rezonans (MR) ile sellar bölge değerlendirilmelidir. Hafif yükselişlerde, nonfonksiyone adenomlar, sellar sapa baskı yapan kraniyofaringiomalar tespit edilebilir. Genellikle 250 ng/mL nin üstündeki değerler bir adenoma işaret eder (23). MR ile 10 mm'nin altındaki (mikroadenom) adenomlar da izlenebilir. Adenomu olmayan ve diğer nedenlerin de ekarte edildiği durumda 'idiopatik hiperprolaktinemi'den bahsedilir.

YÖNETİM

Hiperprolaktinemi etiyolojisinin belirlenmesi yönetimdeki ilk basamaktır. Daha sonra hastanın klinik bulguları değerlendirilir. Amenore, infertilite, kitle etkisi ve makroadenom tedaviye başlama endikasyonlarıdır. Bununla beraber, ilişkili diğer belirtiler olan hirsutizm, akne, galaktore, ovulatuvar disfonksiyon, başağrısı, osteopeni ve libido kaybı durumunda da tedavi başlanmalıdır. Mikroadenomdaki tedavi amacı; prolaktin seviyelerinin normalizasyonu, gonadal fonksiyonların düzenlenmesi ve hiperprolaktineminin kronik etkilerinin giderilmesidir. Makroadenomda ise ek olarak tümör boyutunun küçültülmesi ve bu sayede kitle nedeniyle oluşan şikayetlerin giderilmesi amaçlanır.

Gebelikte pituiter bezde %70 oranında büyüme gerçekleşir (31). Mikroprolaktinoması olan gebelerde tümörde büyüme riski %1.3 iken, makroprolaktinoması olanlarda %23'tür (32). Prolaktinoması olan gebe kadınlar tümörde büyüme açısından takip edilmelidir. Prolaktin ölçümlerinin bu noktada faydası yoktur. Ancak görme alanı incelenerek, hastada tümör büyüme belirtileri sorgulanarak takip yapılabilir. Görme alanındaki kayıp önemli bir

göstergedir. Tümörde büyüme olan gebeler bromokriptin ile tedavi edilebilir. Medikal tedaviye rağmen görme alanı kaybı ilerliyorsa cerrahi düşünülebilir.

Hiperprolaktinemi tedavisi, gözlem, medikal terapi, cerrahi ve radyoterapiyi içerir.

Gözlem

İdiopatik hiperprolaktinemisi (İH) olup, gebelik isteği, hipogonadizm bulguları ve kemik mineral yoğunluğunda kaybı olmayan kadınlara gözlem tedavisi uygulanabilir. Martin TL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 41 İH'lı kadının ortalama 5,5 yıl takibinde, %83'ünde prolaktin değeri aynı kalmış, düşmüş ya da normale gelmiştir. Sadece bir hastada prolaktinoma gelişmiştir (33).

Tedavi edilmemiş prolaktinomaların akibeti çok net olmamakla birlikte, mikroprolaktinomaların makroprolaktinomaya ilerleme olasılığı çok düşüktür (28, 34, 35). Bu nedenle, tedavi endikasyonu olmayan mikroprolaktinomalı hastalar, MR ve prolaktin ölçümleriyle takip edilebilir.

Cerrahi

Transsfenoidal cerrahi, dopamin agonistlerinin bulunduğu 1970'li yıllara kadar tercih edilen bir tedavi seçeneğiydi. Fakat günümüzde cerrahi, ancak medikal tedaviye dirençli ve kitle etkisi geliştiren seçilmiş hastalara uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin başarısı doktorun tecrübesiyle ilintilidir. Cerrahi ile tedavi edilen prolaktinomalı 219 kadının yer aldığı bir seride, intrasellar mikroadenomu olan kadınların başlangıç kür oranı %91, suprasellar genişlemesi olanlarda %81, kavernöz sinüse uzayanlarda %59 olmuştur (36). Mikroadenomlardaki total remisyon oranı %82 olarak bulunmuştur (36). Makroadenomlarda

ise başlangıç kür oranı, intrasellar olanlarda %88, hafif suprasellar genişleme gösterenlerde %86 olmuştur (36). Büyük suprasellar genişleme veya kavernöz sinüs invazyonu olan makroadenomlarda ise kadınların çok az kısmında başarı sağlanmıştır (36). En sık görülen komplikasyon hipopituitarizmdir. Mortalite oranı ise %0.3 ile %0.9 arasında değişir (28).

Radyoterapi

Radyoterapi, nadiren primer tedavi olarak kullanılmaktadır. Nadir kullanım, zararlı etkilerinden başka, tedavi başarısındaki düşüklükten de kaynaklanmaktadır (37). Sadece radyoterapi ile tedavi edilen prolaktinomalı 28 hastanın 9'unda (%28) normoprolaktinemi sağlanmıştır. Başarısız cerrahiden sonra uygulandığında, 35 hastanın 4'ünde (%11) normoprolaktinemi elde edilmiştir (28).

Medikal tedavi

Dopamin agonistleri, hastaların büyük kısmında primer tedavi haline gelmiş ve medikal tedavinin ana unsuru olmuşlardır. Medikal tedavide kullanılan başlıca ilaçlar; bromokriptin, quinagolid, östrojen ve KABERGOLİN'dir.

BROMOKRİPTİN

Semisentetik ergot derivativesidir. Uygulamaya ilk giren dopamin agonistidir. D1 reseptörlerine karşı antagonist özellikleri varken, D2 reseptör agonisti olarak işlev görür. Yarılanma ömrü kısa olduğundan günde 2-3 kez alınmalıdır (38). Hastaların %80-90'ında normoprolaktinemi, gonadal fonksiyonlarda düzelme ve tümör boyutlarında değişik oranlarda

küçülme sağlarken, yan etkiler nedeniyle %12'sinde tedaviye intolerans gelişmiştir (39). En sık gözlenen yan etkisi bulantı ve kusmadır (hastaların yaklaşık % 60'ında). Başağrısı ve postural hipotansiyon da sık gözlenir. Diğer yan etkiler ise ağrısız dijital vazospazm, uyuklama, sersemlik, bacak krampları, işitsel halüsinasyonlar, anksiyete, depresyon, konfüzyon, disinhibisyon, insomnia, paranoya, gece kabusları, bulanık görme ve parestezidir (39). Yan etkiler minimal dozlarla (0,625 ya da 1.25 mg/gün) başlanıp kademeli olarak artırılarak ve tabletler besinlerle beraber verilerek azaltılabilir. Terapotik doz genelde 2,5-15 mg/gün arasında olmasına rağmen, bazı hastalarda 30 mg/gün'e kadar direnç gelişebilmektedir (38). Bromokriptinle ortalama 3.7 yıl (1.5-7) tedavi edilen 15 prolaktinomalı hiperprolaktinematik hastanın 14'ünde (%93.3), tedavi kesildikten 5-14 hafta sonra yeniden hiperprolaktinemi gelişmiştir (40). Makroprolaktinoması olan 12 hastanın ortalama 4.9 yıl (3.5-7) bromokriptin ile tedavisinde, tedavi kesildikten sonraki 1 yıllık takipte, 11 hastada (%92) tekrar hiperprolaktinematik durum oluşmuş, sadece 1 (%8) hastada tümör de büyüme izlenmiştir (41). Bromokriptinin gebelikte fetus üzerine etkilerinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, spontan abortus, konjenital anomali, multiple gebelik ve postnatal gelişim üzerinde bir etkisinin olmadığı izlenmiştir (38). Yine de gebelik tespit edildiğinde tedavinin kesilmesi önerilir.

QUINAGOLİD

Quinagolid nonergot D2 reseptör agonistidir. 22 saatlik yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez alınabilmektedir. Günlük dozu 75-150 µg'dır (25). Quinagolid ve bromokriptinin karşılaştırıldığı 3 çalışmanın kombine datalarına göre, normoprolaktinemi oranı quinagolid ile %82, bromokriptin ile %71 olmuştur. Yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi, quinagolid grubunda %7 iken, bromokriptinde %23'tür. İntolerans ise %7 olmuştur (25). Quinagolid, pek

çok ülkede olduğu gibi, Türkiye’de de ticari preperat olarak bulunmamaktadır. 200 quinagolid alan gebenin izlendiği çalışmada, fetal gelişim ve gebelik üzerine olumsuz bir etki izlenmemiştir (42).

ÖSTROJEN

Hormon replasman tedavisi ya da oral kontraseptif formunda kullanılan östrojen, gebelik istemeyen, östrojen yetersizliğinin majör sorun olduğu ya da dopamin agonistlerine intoleransı olan idiopatik veya mikroprolaktinematik hastalarda alternatif bir tedavi olarak denenebilir (28, 42). Bu hastalar tümör büyümesi açısından dikkatlice takip edilmelidir. Çünkü östrojenin tümör boyutu üzerine bir etkisi izlenmemiştir (43).

KABERGOLİN

Kabergolin (CAB) (1-[(6-allylerylgolin-8 β -yl)carbonyl]-1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl-urea), potent, selektif, uzun süren prolaktin inhibisyonu sağlayan bir ergolin derivesidir. İnvitro çalışmalar CAB'in dopamin D2 reseptörüne selektivitesi ve afinitesi olduğunu göstermiştir. İnvivo olarak CAB'in haftada iki kez 0.125-1 mg dozlarının, hiperprolaktinematik kadınlarda prolaktin sekresyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. CAB'in bromokriptine göre daha etkili ve daha iyi tolere edilebildiği gözlenmiştir. Makroprolaktinomali hastalarda tümör küçülmesi de gözlenmiştir. Bromokriptine dirençli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik düşünen kadınlarda, CAB'in gebelikte kullanımı ile ilgili yetersiz çalışmalar nedeniyle, bir ay öncesinden kesilmelidir. Buna rağmen gebelikteki kullanımı ile ilgili olumsuz bir tespit yoktur. Yeni olarak CAB'in akromegali, nonfonksiyone adenomlar ve sınırlı vakalara rağmen Nelson sendromu ve cushing hastalığında da etkili olduğu görülmüştür.

Ergot alkaloid ve deriveleri, santral, nörohumoral ve periferik etkileri içeren farmakolojik özellikleri nedeniyle dikkat çekmişlerdir. Biyolojik etkilerindeki bu çeşitlilik, bağlandıkları reseptörlerle ilgilidir (44). Bu etkiler başlıca noradrenalin, serotonin ve dopamin reseptörleri ile sağlanır. Bromokriptin, lisurid, pergolid...vs gibi değişik ergot derivelerinin potent dopamin agonisti etkilerinin olduğu gösterilmiş, antiparkinson ve prolaktin inhibitörü ilaçlar olarak kullanılmışlardır (44). CAB, hiperprolaktinematik bozuklukların farmakoterapisinde tüm dünyaca kullanılan en yeni dopamin agonistidir.

ETKİ MEKANİZMASI

Prolaktin sekresyonunun inhibisyonu, majör olarak dopamin aracılığıyla olur. Prolaktin salgılayan hücrelerde dopamin reseptörleri, özellikle subtip 2 reseptörü bulunur. Bromokriptin ve CAB gibi dopamin agonistleri de bu reseptörler aracılığıyla etki gösterir (44). Dopamin agonistlerinin prolaktin inhibisyonundaki hücresel mekanizmaları henüz çok net anlaşılamamıştır. Bazı hücresel etkiler dopamin veya bromokriptin ile gösterilmiş, CAB'i de içeren diğer ergot derivelerinin de benzer mekanizmlarla etki ettiği düşünülmüştür. Laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerinin dopaminerjik ajanlarla uyarılması, hücre içi cAMP seviyesinin düşmesiyle sonuçlanan adenilat siklaz aktivite düşüşüne neden olur (45). cAMP seviyesinin inhibisyonu anahtar bir rol oynamaktadır. Diğer intrasellüler medyatörlerden kalsiyum ve fosfatidilinositolün rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Dopamin agonistleri, sekretuar mekanizmalardaki erken inhibisyon, gen transkripsiyonu ve PRL sentezindeki geç inhibisyon ile hücre volümünü azaltır, perivasküler fibrozis ve parsiyel hücre nekrozu yaparak prolaktinoma boyutlarında küçülmeyi sağlarlar (45, 46).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikler

Kabergolin PRL sekresyonunu invitro ve invivo olarak kuvvetli bir şekilde inhibe eder. Sıçan kültürlerinde CAB ve bromokriptin ile tedaviden 12 saat sonra anlamlı bir inhibisyon gözlenmiştir (47, 48). CAB ve bromokriptinin inhibitör etkileri haloperidol veya sülpirid ile antagonize edilebilir ve bromokriptine göre CAB daha kuvvetli PRL inhibisyonu yapar (48). Hayvan modellerinde, CAB'in PRL'i düşürücü etkisi 2-8 st. içinde başlar ve 72 st. ya da daha uzun sürer (49, 50). Sonuç olarak tek dozluk 0.6 mg/kg CAB, sıçanlarda 6 gün boyunca PRL'de anlamlı bir inhibisyon sağlar (47). Bromokriptinin 0.6 mg/kg'lık tek doz uygulaması ise sadece 6 st'lik bir inhibisyon sağlar.

Sağlıklı erkek gönüllülerde CAB'in 0.2-0.6 mg tek doz uygulaması, PRL sekresyonunda doz bağımlı inhibisyona yol açmış ve minimum etkili doz 0.2 mg olmuştur. Tüm dozlarda maksimum inhibisyon alımdan 5 st. sonra görülmüştür (51). 0.3 mg'ın altındaki dozlar inhibisyonu 4 gün sürdürmüşken, 0.4-0.6 mg ile en az 7 gün boyunca inhibisyon sağlanmıştır (51). Düzenli adet gören sağlıklı kadınlarda 0.4-0.6 mg CAB dozu, bazal düzeye göre, maksimal %43-76 oranında inhibisyon sağlamıştır (52). 0.4 mg ile bazal düzeye 24 saatte dönerken, 0.6 mg ile inhibisyon etkisi 5. güne kadar görülmüştür (52).

Hamile kedi ve köpeklerde, CAB verilmesi sonrasında, progesteron sekresyonunda inhibisyon izlenmiştir (49, 50). Sağlıklı kişiler ya da hiperprolaktinematik hastalarda CAB verilmesi, GH, TSH, kortizol seviyelerinde bir değişiklik yapmaz (51). LH sekresyonunun etkilenmediği söylenmiştir (51).

Farmakokinetik Özellikler

CAB'in etkin dozu, belirlenebilme limitlerinin altında olduğundan farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar zor olmuştur. Oral biyoyararlanımı ile ilgili yeterince kanıtlar yoktur. Radyoaktif işaretlemelerle yapılan çalışmalarda, CAB'in oral verilmesinden 240 st sonra idrarda %10-20, feçeste %55-72 radyoaktivite izlenmiştir (53, 54). Bu sonuç, CAB'in GİS'den emilip enterohepatik dolaşıma salındığını düşündürmektedir. Major metaboliti, CAB'in asit derivativesidir. Bu da diğer metabolitleri gibi ilacın farmakolojik etkisine bir katkıda bulunmaz.

TEDAVİ UYGULAMALARI

CAB'in, iyi bilinen hiperprolaktinematik sendrom ve laktasyon inhibisyonundaki kullanımı dışında geniş kullanım alanları mevcuttur. Parkinson hastalığının semptomlarında diğer

dopamin agonistlerine benzer şekilde iyileşme sağlar. Akromegalide GH ve IGF-I salınımını kontrol edebildiğine dair yeni datalar mevcuttur. NFA (nonfonksiyone adenomlar) da adjuvan tedavi olduğunu gösteren küçük serilerde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca ACTH hipersekresyonunda kullanılmış vaka takdimleri vardır.

Hiperprolaktinematik sendromlar

Hiperprolaktinemi sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Hiperprolaktinemi nedenleri ve sonuçlarıyla ilgili ayrıntılı bilgiler önceki sayfalarda verilmişti. Tedavideki amaç aşırı hormon salınımını ve onun istenmeyen etkilerini (infertilite, seksüel disfonksiyon, osteoporoz) önlemek, tümör kütlelerini azaltarak görme ve kranial sinirlerle ilgili sorunların oluşmasını engellemek, rezidüel hipofiz fonksiyonlarını korumak, hastalığın rekürrens ve ilerleyişini engellemektir. Farmakolojik seçeneklerden önce cerrahi ve radyasyon tedavisi adenomlarda uygulanmakta iken, günümüzde farmakoterapi ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir. Dopamin agonistleriyle yapılan bu tedavide bromokriptinden elde edilen tecrübeler, tedavinin PRL sekresyonunu önlemekle kalmayıp, hücrel DNA sentezini azalttığı ve tümör büyümesini engellediğini göstermiştir. İki yeni D2 selektif dopamin agonisti; quinagolid ve CAB tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu iki ilacın da düşük dozlarda kullanımı, bromokriptin ile oluşan yan etkileri azaltmış ve bu ilaçları, bromokriptine dirençli hastalarda, uygun tedavi seçeneği haline getirmiştir. Birçok çalışmada CAB'in hiperprolaktinematik sendromlarda mükemmel bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada hiperprolaktinematik kadınların %95'inin haftada 2 kez 1 mg kronik CAB tedavisi ile PRL seviyelerinde düşüş olduğu ortaya konmuştur (55). CAB'in çok merkezli, randomize, 459 hiperprolaktinematik kadında 24 hafta verildiği çalışmada, bromokriptine göre daha etkili ve daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (39). CAB stabil normoprolaktinemiye %83 kadında sağlamışken, bromokriptinde bu oran %59'dur (39). Bromokriptinde ovulatuvar siklus ya da

gebelik %52 kadında görülürken, CAB ile %72 kadında izlenmiştir (39). CAB’de yan etkiler daha az sıklıkta, daha kısa süreli ve daha az ciddi olmuştur (39). 455 hastalık diğer bir çalışmada CAB hastaların %86’sında PRL düzeyini normale düşürmüştür (idiopatik ya da mikroprolaktinomali hastaların %92’sinde, makroprolaktinomali hastaların %77’sinde) (56). Yan etkiler %13 hastada görülmüş fakat, yalnızca hastaların %3.9’u tedaviyi bu nedenle kesmiştir (56). Tedavinin başlangıcında CAB median dozu 1 mg/hafta iken, kontrol sonrası bu doz 0.5 mg/hafta’ya düşürülebilmıştır. Makroprolaktinomali hastalarda gerekli median doz (1 mg/hafta), idiopatik ya da mikroprolaktinomali hastalara göre (0.5 mg /hafta) daha yüksek olmuştur (56).

Çok merkezli bir çalışmada; CAB tedavisi, daha önce başka bir dopamin agonisti ile tedavi edilmiş hastaların %60’ında, başka tedavi almamış hastaların %82.3’ünde tümör küçülmesi sağlamıştır (57). Diğer bir çok merkezli çalışmada da 181 makroprolaktinomali hastanın %67’ sinde tümör küçülmesi sağlanmıştır (56). 2000 yılında yapılan 110 hastalık bir çalışmada ise %88.5 hastada tümörde küçülme olmuştur (58). Bu delillere dayanarak, CAB’in makroprolaktinomada ilk tedavi seçeneği olması önerilebilir. Tablo 4’te hiperprolaktinematik bozukluklarda CAB’in etkisini inceleyen çalışmalara genel bir bakış gösterilmiştir.

İnfertilite ve osteoporoz hiperprolaktineminin iki önemli klinik sonucudur. Hiperprolaktinematik kadınlarda CAB tedavisinin fertilitateye faydasına yönelik çok sayıda yayın olmasına rağmen, erkeklerdeki durumla ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada CAB tedavisinin sperm kalitesini normalleştirdiği, sayısını artırdığı ve bunu bromokriptinden daha erken dönemde (1 aylık tedaviden sonra bile) yaptığı bulunmuştur (68). Fertil yaştaki kadınları inceleyen bir çok çalışmada CAB’in ovulatuvar siklusları geri getirdiği ve gebeliği indüklediği bulunmuştur (39, 55, 59, 60, 61, 63, 66).

Tablo 4: Hiperprolaktinematik bozukluklarda CAB'in etkisini inceleyen çalışmalara genel bir bakış

Yazar	Yıl	Ref.	Total Hasta	Mikro-adenom	Makro-adenom	% PRL Normalizasyonu	% Tm küçülmesi	% yan etkiler
Ciccarelli et al.	1989	59	30	27	3	81	71	48
Ferrari et al.	1989	60	46	38	8	85	83	15
Ferrari et al.	1992	61	127	108	19	90	79	23
Webster et al.	1993	55	162	161	1	92		40
Webster et al.	1994	39	223	223	0	83		68
Biler et al.	1996	62	15	0	15	73	73	0
Ciccarelli et al.	1997	63	48	26	9	91	70	4
Colao et al.	1997	64	27	8	19	85	48	22
Colao et al.	1997	65	23	0	23	83	61	4
Ferrari et al.	1997	57	85	0	65	61	66	25
Muratori et al.	1997	66	26	26	0	96	68	24
Cannavo et al.	1999	67	37	26	11	92	100	8
Verhelst et al.	1999	56	455	249	181	86	67	13
Colao et al.	2000	58	110	0	110	89	55	4.6

Dopamin agonistlerinin gebelikte kullanımının fetal gelişim ve istenmeyen sonuçlarla bir bağlantısı bulunmamıştır. Fakat gebelikte kullanımı açısından bromokriptin ile ilgili daha çok tecrübe mevcut olduğundan, ilk tedavi seçeneği olarak bromokriptin tercih edilir. CAB ikinci seçenek olabilir. CAB tedavisi esnasında gebe kalan 27 kadının 25'i sağlıklı bir çocuk doğurmuş, biri kendi isteği, diğeri ise missed abortus olduğu için sonlandırılmıştır (56). Colao A ve arkadaşlarının yaptığı, 2007 yılında yayınlanan çalışmada da erken gebelik döneminde

cabergoline maruziyetin, fetal malformasyon ve düşük oranlarını artırmadığı görülmüştür (69). Gebelikte adenomlara yaklaşımdan daha önce bahsedilmişti. Genel eğilim kanıt olmamasına rağmen tedavinin kesilmesidir. Fakat makroadenomlarda tedavi devam edilebilir.

Osteoporozun ön planda olduğu kadınlarda, prolaktin seviyesinin normalizasyonuna göre hipogonadizmin geri dönderilmesi kemik kütleinin gelişimi açısından daha önemlidir (70). Erkeklerdeki datalar çok kısıtlıdır. Hiperprolaktineminin başlangıç yaşı osteopeninin geri dönüşümü açısından önemlidir. Genç, adolesan prolaktinomali hastaların 2 yıllık CAB, bromokriptin ve quinagolid ile tedavisi sonrası prolaktin seviyelerinde normalizasyon olduğu halde, kemik kütleinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (71).

CAB'in bromokriptine düşük cevaplı ya da dirençli hastaların ortalama %70'inde prolaktin seviyelerini normalleştirdiği ve hipogonadizmi düzelttiği görülmüştür (64). Aslında gerçek dirençten, ancak moleküler biyolojik çalışmalarla, reseptör ya da reseptör seviyesinden sonraki bir aşamada sorun olduğunun gösterilmesiyle bahsedilebilir. Ama genel kabul gören, 3 aylık bromokriptin (15 mg) ya da quinagolid (0.6 mg) tedavisi sonrası PRL seviyelerinde normalizasyon olmaması ya da tümör boyutlarında küçülme olmamasıdır (44). Bir tedavinin etkisi hasta uyumu ve tolerabilitesiyle de çok ilgilidir. CAB'in haftada 2 kez alınması, yan etkilerinin hafif ve az olması da tedaviye uyumu artırdığından, hastalar yüksek dozları daha iyi tolere edebilmektedir. Bu da bromokriptin ve quinagolide oranla CAB'in neden daha iyi tolere edilebildiğini açıklar.

Sonuç olarak; hiperprolaktinematik hastalarda CAB'in PRL normalizasyonunda, gonadal fonksiyonların restorasyonunda ve tümör boyutlarının küçültülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük yan etkileri nedeniyle de bromokriptine göre daha iyi tolere

edilebilmektedir. Bu bilgiler ışığında, CAB'in hiperprolaktinemide ilk tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

Laktasyon İnhibisyonu

CAB'in süt sekresyonunun önlenmesinde kullanıldığı değişik çalışmalar mevcuttur. Bromokriptin ile karşılaştırılan bir çalışmada, CAB'in 1 mg'lık tek dozu kadınların %90'ında etkili olmuşken, bromokriptinin 14 gün boyunca günde 2 kez 2.5 mg verilen dozu %84'ünde etkili bulunmuştur (72). CAB, bromokriptine göre daha erken laktasyon inhibisyonu sağlar (72). Postpartum 3. haftada olan rebound meme belirtileri, bromokriptin ile tedavi edilen kadınların %24'ünde olurken, CAB ile tedavi edilenlerin %5'inde olur (72). Başlamış laktasyonun inhibisyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada, kabergolinin 2 gün boyunca 12 saatte bir 0.25 mg dozunda verilmesiyle, emziren annelerin %85'inde laktasyon inhibisyonu sağlanmıştır (73).

Parkinson Hastalığı

Diğer dopamin agonistleri gibi, kabergolin de Parkinsonda belirtilerin düzelmesini sağlar. Kabergolin monoterapisi daha önce tedavi edilmemiş hastalarda kullanıldığında, Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde uygun bir seçenek sağlar. Kabergolin motor semptomları düzeltir, levodopanın indüklediği motor komplikasyonları geciktirir, semptomların kontrolü için gereken levodopa miktarını azaltır. Kabergolin Parkinson tedavisinde uygun bir adjuvan terapidir. Parkinson hastalığındaki nokturnal akinezi ve distoniyle ilişkili olan uyku bozukluklarında da etkindir (74). Parkinson tedavisinde kabergolin, günlük olarak yüksek dozlarda uygulanmaktadır. Dopaminin ergot agonistleri bu hastalarda, aynı yaştakilere göre valvüler regürjitasyon oranını artırmaktadır (75).

Akromegali

Normalde dopamin agonistleri santral sinir sistemi aracılı medyatörlerle büyüme hormonu (GH) salgısını uyarır (44). Tersi olarak GH salgılayan adenomu olan hastaların en az yarısında, dopamin agonistleri D2 reseptörünü uyararak GH sekresyonunu inhibe eder (44). Akromegalili 500'ün üzerinde hastanın olduğu 28 serilik bir değerlendirmede bromokriptin, büyüme hormonu seviyesini vakaların %50'sinde 10 µg/l'nin, %10-20'sinde 5 µg/l'nin altına düşürmüştür (44). Semptomatik düzelme hastaların %70'inde, fakat tümör küçülmesi ancak %10-15'inde olmuştur (44). Çok merkezli bir çalışmada, haftalık 3.5 mg CAB'in vakaların %39'unda IGF-I seviyelerini düşürdüğü, tümör küçülmesinin 21 hastanın 13'ünde olduğu bulunmuştur (76). Hiperprolaktinematik akromegalik hastalarda CAB, normoprolaktinemiklere göre daha etkilidir. Akromegalide şu an için en etkili ilaçlar somatostatinlerdir. Bazı seçilmiş vakalarda somatostatinler CAB ile kombine halde kullanılabilir.

Klinik Olarak Nonfonksiyone Adenomlar (NFA)

Bu tümörler çok az oranda FSH, LH ve onların α ve β subünitlerini salgırlar. İn vitro D2 reseptörleri NFA hücrelerinde olduğu için dopamin agonistleri tedavi seçeneği olarak düşünülmüşlerdir. Fakat bromokriptin ile tatmin edici sonuçlar alınmamış ve bu reseptör afinitesinin az olmasına bağlanmıştır (44). Prolaktinomalara göre NFA'larda daha uzun süreli ve yüksek doz tedavi gerekmektedir (44). Sintigrafik yöntemlerle, hastalarda D2 reseptörlerinin varlığı gösterildikten sonra CAB tedavisi kullanılabilir (77).

Cushing Hastalığı ve Nelson Sendromu

ACTH salgılayan tümör varlığında bile ACTH salgısı hipotalamik kontrol altındadır. Cushing hastalığında bromokriptin, akut dönemde, hastaların yaklaşık yarısında ACTH salgısında düşmeye neden olmasına rağmen, hastaların ancak %18'inde bu düşüş %50'den fazla

olmuştur (44). Bromokriptin ile karşılaştırıldığında, diğer dopaminerjik ajanların ACTH hipersekresyonunda daha etkili olduğu görülmüştür (78). CAB ile ilgili veriler yetersizdir. Aynı şekilde Nelson sendromunda da dopamin agonistlerinin faydası olabilir. Çünkü in vitro olarak CRH'u inhibe ettiği görülmüştür (78). Bir hastada, günde 2 mg CAB'in 1 yıl boyunca verilmesi ile Nelson sendromunda komplet bir klinik ve biyokimyasal remisyona sağlanmıştır (79). CAB'in kesilmesi ACTH seviyelerinde hızlı bir artışa yol açmış ve bu da tedavinin yeniden başlanmasını gerektirmiştir (79). Sonuç olarak elimizdeki veriler Nelson sendromu ve Cushing hastalığında dopamin agonistlerinin kullanımı açısından yetersiz olmasına rağmen, ACTH sekresyonundaki mekanizmalar, bu hastalıklarda dopamin agonistleriyle farmakoterapiye bir rol vermektedir.

TOLERABİLİTE

Çalışmalar CAB ile tedavinin diğer bileşiklere göre daha az yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. CAB ile bromokriptin karşılaştırıldığında, yan etkilerin hiperprolaktinematik kadınlarda %68'e %78, lohusalarda ise %16'ya %25 olduğu görülmüştür (73). Yan etkiler erken dönemde görülür ve genelde tedavinin devamıyla azalır. Yan etkiler ilacın kandaki konsantrasyonuna bağlanmıştır (73). Bu nedenle, uzun yarılanma ömrüne sahip CAB avantaja sahiptir. Hiperprolaktinemili hastalarda CAB ile tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler bulantı-kusma (%35), baş ağrısı (%30), dengesizlik ve vertigodur (%25) (38, 73). Diyare, uyuklama, somnolans, parestezi ve dispne daha az sıklıktaki yan etkileridir ve yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi, hastaların %3'ünden daha azında olmuştur (38, 73). Hipotansiyon (ortalama kan basıncında 10 mmHg düşüş), CAB ya da bromokriptin ile tedavi edilen hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %50'sinde olmuştur (56). Genelde hipotansiyon asemptomatiktir. Hiperprolaktinemi nedeni ile tedavi edilen 254 kadının %3'ünde semptomatik hipotansiyon olmuştur (56). Diğer ciddi yan etkiler olan tromboembolik olaylar

ve psikoz, CAB ile tedavi olan pituiter adenomlu hastalarda bildirilmemiştir. Plöropulmoner inflamatuvar-fibrotik sendrom ve konstriktif perikardit, yüksek doz tedavi alan Parkinson hastalarında bildirilmiştir[80]. Yine Parkinson hastalarında, kabergolin ve pergolidin kullanımının valvüler regürjitasyonu artırdığı bulunmuştur (75).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ocak 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında, Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 'hiperprolaktinematik hastalarda kabergolinin kısa süreli idame tedavisinde farklı dozlarının karşılaştırılması' amacıyla yapılmıştır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'mize, adet düzensizliği, kılınma, memeden süt gelmesi, kısırlık şikayetiyle başvuran ya da başka bir nedenle başvurup hiperprolaktinemi tespit edilen hastalar çalışmaya alındı. Hiperprolaktinemi tespit etmek için kullanılan bazal prolaktin değeri, folliküler fazda bir gün arayla; stres, meme uyarısı gibi faktörler ekarte edildikten sonra, sabah aç olarak bakılmıştır. İki değerin ortalaması alınmış, 30 ng/ml ve üzerindeki değerler hiperprolaktinemi olarak kabul edilmiştir. 15-45 yaş arasında, daha önce hiperprolaktinemi nedeniyle ilaç kullanmamış olan, gebelik ya da laktasyon döneminde olmayan, prolaktin sekresyonunu artıran herhangi bir ilaç kullanmayan bayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gebelik düşünen hastalara kontrasepsiyon önerildi. Tüm hastalara çalışma protokolü anlatıldı ve imzalı onam alındı.

Tüm hastalardan başvuruda ayrıntılı anamnez alınmış, demografik özellikler kaydedilmiştir. Tedavi sonrası karşılaştırmak üzere adet düzeni ve galaktore sorgulanmıştır. Jinekolojik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen her hastaya menstrüel kanamanın 2-5. günleri arasında FSH, LH, E2, TFT tetkikleri yapıp kaydedilmiştir. Prolaktin sandwich prensibi kullanılarak, electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle hastanemiz hormon laboratuvarında bakılmış, birim olarak ng/mL kullanılmıştır. Tüm hastalara

hastanemiz görüntüleme merkezinde hipofiz MR'ı çekilmiştir. Hiperprolaktinemi etiyolojisi olarak hastalar adenomu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmış, makroadenomu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak haftada 2 kez 0.5 mg kabergolin ile tedavi başlanmış ve prolaktin seviyesi normale ininceye kadar, prolaktin ölçümü yapılmak üzere, haftalık kontrollere çağırılmışlardır. Serum prolaktin seviyesi 30 ng/ml'nin altına düşünce, hastalar daha önce randomize edildikleri grubun tedavi protokolünü almaya başlamıştır.

Grup 1: İdame tedavisi verilmeden 8 hafta boyunca haftalık serum prolaktin seviyelerine bakılmıştır.

Grup 2: İdame tedavisi olarak haftada 2 kez 0.5 mg (1 tb.) 8 hafta verilerek, haftalık serum prolaktin ölçümleri yapılmıştır.

Grup 3: idame tedavisi olarak haftada 2 kez 0.25 mg (1/2 tb.) 8 hafta boyunca verilerek, prolaktin seviyeleri bu süre boyunca haftalık olarak ölçülmüştür.

Grup 4: idame tedavisi olarak haftada 2 kez 0.125mg (1/4 tb.) 8 hafta verilerek, haftalık serum prolaktin ölçümü yapılmıştır.

Tüm gruplarda, 8 haftanın sonunda haftalık takip ve tedavi kesilmiştir. Tüm gruplar tedavisiz olarak 6 ay boyunca aylık olarak takip edilmişlerdir. Her ay prolaktin ölçümü yapılmıştır. 6. ayın sonunda tüm hastalara kontrol hipofiz MR'ı çekilmiş, galaktore ve adet düzeni açısından tekrar sorgulanmışlardır.

Çalışmaya 82 hasta ile başlanmış, ancak tedavi başlangıcında çalışmaya dahil edilen 3 hasta, 6 aylık takip süresinde gebe kaldığı için çalışmadan çıkarılmıştır. 3 hastada da

başlangıçta ki 0.5 mg haftada 2 kez verilen kabergolin ile prolaktin seviyelerinde düşme olmaması üzerine doz artırılmış ve bu yüzden çalışmadan çıkarılmışlardır (bu hastalar yüksek dozlara yanıt vermiştir). Tedavi başlangıcında çalışmaya dahil edilen 12 hasta ise kontrollerine gelmemiş ve bu yüzden çalışmanın değişik aşamalarında çalışmadan dışlanmışlardır. Tüm bu takip ve tedavi protokolü sonucunda; 1. grupta 11 hasta, 2. grupta 21 hasta, 3. grupta 14 hasta, 4. grupta 18 hasta olmak üzere toplamda 64 hasta analizlerimizde yer almıştır. Çalışmada 28 mikroadenomlu, 36 idiopatik hiperprolaktinemili hasta mevcuttur.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. PRL değerlerinin dağılımları ve hastalara göre değişkenliği göz önüne alınarak logaritmik transformasyon uygulanmış ve geometrik ortalama olarak tablolanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, geometrik ortalama) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, grupların nicel tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında eşlendirilmiş t testi, grupların nitel tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında Mc Nemar's testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada toplam 64 hasta yer almıştır. Hastalar prolaktin düzeyi normale indikten sonra, aldıkları tedavi dozu açısından 4 gruba ayrılmış, 1. gruba tedavi verilmemiş, 2. gruba 0.5 mg haftada 2 kez, 3. gruba 0.25 mg haftada 2 kez, 4. gruba ise 0.125 mg haftada 2 kez kabergolin verilmiştir.

1. grup (tedavi kesilen grup); 11 hasta,
2. grup (0.5 mg haftada 2 kez); 21 hasta,
3. grup (0.25 mg haftada 2 kez); 14 hasta,
4. grup (0.125 mg haftada 2 kez); 18 hastadan oluşmuştur.

Tablo 5a: Grupların demografik özellikleri ve bazal hormon profili

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	F	p
Yaş	30,91±8,48	31,86±7,54	31,64±8,3	30,67±9,64	0,08	0,971
Gravida	1,91±2,43	1,9±1,81	2,57±3,01	1,72±2,14	0,39	0,76
Parite	1,45±1,63	1,43±1,43	1,5±1,34	1,33±1,64	0,04	0,991
FSH (mIU/mL)	6,18±2,03	8,83±6,29	13,19±21,93	9,11±10,04	0,74	0,535
LH (mIU/mL)	6,02±2,9	6,62±9,94	7,32±12,09	6,09±5,2	0,07	0,976
Estradiol						
(pg/mL)	33,67±11,57	90,81±172,73	44,9±64,8	42,31±49,27	1,04	0,383

Tablo 5b: Grupların tiroid hormonu açısından karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
Tiroid	Hipotiroidi	2	18,2%	3	14,3%	0	0,0%	1	5,6%	
	Normotiroidi	8	72,7%	18	85,7%	13	92,9%	16	88,9%	$\chi^2:5,01$
	Hipertiroidi	1	9,1%	0	0,0%	1	7,1%	1	5,6%	p=0,542

Tablo 5a'da görüldüğü gibi; gruplar arasında hastaların yaş, parite, gravida, FSH, LH, E2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı şekilde tablo 5b'de ise, tiroid değerleri açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır

Tablo 6: Prolaktinin, gruplar arasında normale düştüğü hafta ve normale düştüğü değer karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	F	p
Normale düştüğü süre (hafta)	1,27±0,65	1,38±0,74	1±0	1,06±0,24	1,80	0,201
Normale düştüğü değer (ng/mL)	4,83±5,62	6,44±7,27	8,8±8,32	6,73±7,61	0,62	0,602

Tablo 7: Prolaktinin normale düştüğü haftaya göre hasta dağılımı

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
Normale düştüğü hafta	1	9	81,8%	16	76,2%	14	100,0%	17	94,4%	
	2	1	9,1%	2	9,5%	0	0,0%	1	5,6%	$\chi^2:6,4$
	3	1	9,1%	3	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	p=0,380

Tablo 6’da gruplar arasında prolaktinin, başlangıç tedavisi sonrası (0.5 mg haftada 2 kez) normale kaç haftada düştüğü ve normale düştüğü değer (8 haftalık takip ve tedavinin başlayacağı değer) karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Normale düştüğü hafta incelendiğinde, tüm gruplarda, büyük oranda tedavinin birinci haftasında prolaktinin normale düştüğü görülür. Bu ayrıca tablo 7’de de görülmektedir. En çok 3 haftada normale düştüğü için ilk 3 hafta gösterilmiştir. 3 haftadan daha uzun süren 3 hasta olmuş fakat bunlar doz artırılarak normale düşürüldüğü için çalışmadan çıkarılmışlardır. Bu da kabergolin ile tedavinin erken ve hızlı sonuç verdiğini göstermektedir.

Tablo 8: tedavi öncesi ve sonrası mikroadenomu olan hastaların adenom boyutlarının kendi içinde ve gruplar arası karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	F	p
Başlangıç adenom büyüklüğü ortalaması (mm)	6±2,82	8±1,41	5,5±1,91	4,33±1,21	0,80	0,509
Kontrol adenom büyüklüğü ortalaması (mm)	4±2,81	7±2,16	6±3,16	4±1,26	1,8	0,201
t	0,647	2,44	-0,77	0,791		
p	0,784	0,092	0,495	0,495		

Tablo 8’de, mikroadenomu olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası adenom boyutlarındaki değişiklikler ve gruplar arası karşılaştırmaları gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, tedavi başlangıcında hastaların ortalama adenom boyutları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Tedavi sonrasında da ortalama adenom boyutları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde de, tedavi

sonrasında adenom boyutlarında anlamlı bir fark olmamıştır. Bu, kabergolinin kısa dönem tedavisinin tümör küçülmesinde etkili olmadığını göstermektedir.

Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların adenom varlığı açısından gruplar arası ve grup içinde karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
Bazal MR’da adenom varlığı	Adenom Yok	7	63,6%	12	57,1%	8	57,1%	9	50,0%	$\chi^2:0,54$
	Adenom Var	4	36,4%	9	42,9%	6	42,9%	9	50,0%	p=0,910
Kontrol MR’da adenom varlığı	Adenom Yok	9	81,8%	17	81,0%	10	71,4%	12	66,7%	$\chi^2:1,43$
	Adenom Var	2	18,2%	4	19,0%	4	28,6%	6	33,3%	p=0,698
p		0,500		0,063		0,500		0,250		

Tablo 9’da görüldüğü gibi; tedavi öncesi ve sonrasında adenom varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Bazı hastalarda adenom tedavi sonrası kaybolmuş olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 10: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların adet düzeni ve galaktore varlığı açısından kendi içinde ve gruplar arası karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
Başlangıç	Oligomenore	7	63,6%	10	47,6%	5	35,7%	13	72,2%	
Adet	Normal	4	36,4%	10	47,6%	5	35,7%	4	22,2%	$\chi^2:11,31$
düzeni	Menometroraji	0	0,0%	1	4,8%	4	28,6%	1	5,6%	p=0,079
Kontrol	Oligomenore	3	27,3%	6	28,6%	3	21,4%	7	38,9%	
adet	Normal	8	72,7%	15	71,4%	10	71,4%	10	55,6%	$\chi^2:3,43$
düzeni	Menometroraji	0	0,0%	0	0,0%	1	7,1%	1	5,6%	p=0,753
p		0,268		0,268		0,247		0,072		
Başlangıç	Var	3	27,3%	2	9,5%	3	21,4%	8	44,4%	$\chi^2:6,43$
Galaktore	Yok	8	72,7%	19	90,5%	11	78,6%	10	55,6%	p=0,092
Kontrol	Var	0	0,0%	2	9,5%	0	0,0%	5	27,8%	$\chi^2:8,35$
galaktore	Yok	11	100,0%	19	90,5%	14	100,0%	13	72,2%	p=0,039
p		0,125		-		0,125		0,250		

Tablo 10’da, hastaların tedavi öncesi ve sonrası adet düzenleri ve galaktore varlığı açısından, kendi içinde ve gruplar arası karşılaştırmaları yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası adet düzeni açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda oligomenorede belirgin bir düzelme olduğu, adet düzeninin tedavi sonrası normal olma oranının, tedavi öncesine göre yüksek olduğu izlenmesine rağmen (adeti normal olan hasta sayısı 1. grupta %36.4’ten %72.7’ye, 2. grupta %47.6’dan %71.4’e, 3. grupta %35.7’den %71.4’e, 4. grupta da %22.2’den %55.6’ya çıkmıştır), istatistiksel olarak tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark olmaması, muhtemelen hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Aynı şekilde galaktore de karşılaştırılmış; tedavi öncesi ve sonrasında,

galaktorenin varlığı ve yokluğu açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grupların kendi içindeki karşılaştırmaya baktığımızda da galaktorede belirgin bir düzelme izlenmediği görülmektedir.

Tablo 11: 8 haftalık takiplerdeki prolaktin ortalama değerlerinin (ng/mL) grup içinde ve gruplar arasında haftalara göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	KW	p
1.Hafta	4,48	2,07	3,84	3,75	1,50	0,223
2.Hafta	11,96	1,57	3,77	3,44	7,15	0,0001
3.Hafta	18,93	1,12	3,04	3,33	15,87	0,0001
4.Hafta	23,60	0,98	3,07	3,63	20,13	0,0001
5.Hafta	27,85	0,80	2,64	4,22	26,21	0,0001
6.Hafta	32,41	1,00	2,67	4,21	22,78	0,0001
7.Hafta	36,21	0,97	2,65	4,11	23,60	0,0001
8.Hafta	34,61	1,08	2,77	3,87	20,68	0,0001
Fr	53,54	7,886	3,296	1,197		
p	0,0001	0,0001	0,004	0,31		

Tablo 11’de, 8 hafta boyunca yapılan haftalık takiplerdeki prolaktin ortalama değerleri gösterilmiştir. Gruplar arasında haftalık değerler karşılaştırılmış, bu karşılaştırma grubun kendi içinde de yapılmıştır. 1. grupta, haftalık takiplerde prolaktinin hızla yükseldiği görülmüştür. Haftalar arasındaki anlamlı farklılık, tedavi kesilmesi nedeniyle, her hafta prolaktin seviyelerinin önceki haftaya göre yükselmesine bağlıdır. Bu, prolaktin değeri normale düştüğü an, tedavinin kesilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu da gösteriyor ki prolaktindeki ani düşüş, tedavinin kesilmesiyle birlikte hızla geri dönmektedir. Grup 2 ve 3

teki haftalık değerler arasında anlamlı bir fark izlenmesine rağmen, tablodan da görüldüğü gibi prolaktin değerleri normal sınırlar içinde seyretmektedir. Yüksek doz kullanılması nedeniyle aşırı baskılanmaya bağlı sifıra yakın değerler bu farklılığı oluşturmaktadır. Grup 4 te ise haftalar arasında anlamlı bir fark yoktur ve prolaktin seviyeleri normal sınırlar içinde (hatta alt sınıra yakın) seyretmektedir.

Tablo 12: Grupların haftalık prolaktin değerleri açısından birbiriyle karşılaştırılması

	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	5.Hafta	6.Hafta	7.Hafta	8.Hafta
Grup 1 / Grup 2	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Grup 1 / Grup 3	0,083	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Grup 1 / Grup 4	0,038	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Grup 2 / Grup 3	0,153	0,051	0,02	0,012	0,071	0,071	0,111
Grup 2 / Grup 4	0,179	0,016	0,003	0,0001	0,001	0,002	0,008
Grup 3 / Grup 4	0,996	0,996	0,974	0,627	0,679	0,715	0,858

Grupların haftalık prolaktin değerleri açısından birbiriyle karşılaştırılması Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılmıştır ve tablo 12’de gösterilmiştir. Grup 1 ile diğer gruplar arasında hemen her haftada anlamlı fark mevcuttur. Bu, 1. gruptaki hastaların 8 haftalık takip boyunca tedavi almamasına bağlıdır. Buna rağmen grup 2 ve 3 arasında, grup 3 ve 4 arasında hemen hiçbir haftada anlamlı bir fark yoktur. Grup 2 ile 4 arasında ise 3. haftada başlayan anlamlı bir fark izlenmesi, 2. gruptaki aşırı baskılanmaya bağlıdır. Her iki grupta da tüm haftalarda prolaktin normal düzeylerde seyretmiştir. Bu sonuçlar yüksek dozun daha fazla bir baskılama sağladığını göstermektedir. Düşük dozun ise tedavi süresince prolaktini normal seviyelerde tuttuğu anlaşılmaktadır. İdame tedavisi olarak hastalara 0.25 mg haftada 2 kez

vermeyle, 0,125 mg haftada 2 kez verme arasında tedavi süresince anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

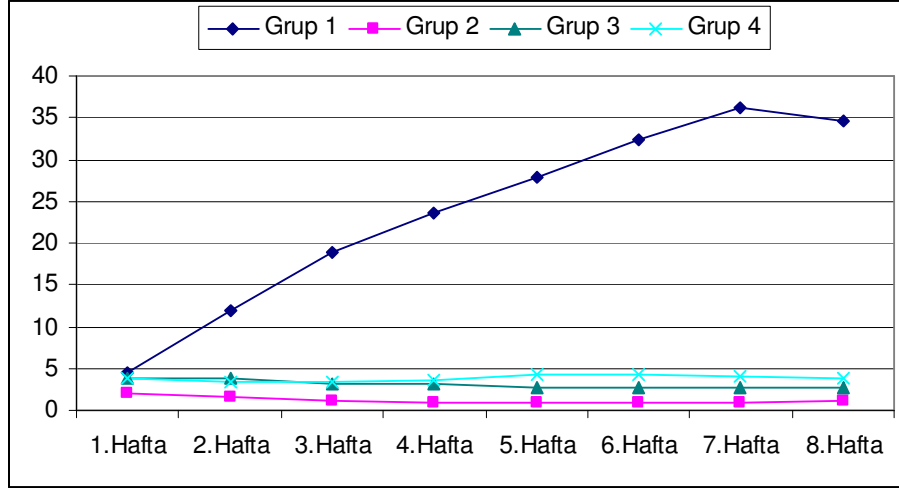
Tablo 13: Grup içi prolaktin ortalama değerlerinin haftalar arası karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1.Hafta / 2.Hafta	0,0001	0,051	0,765	0,321
1.Hafta / 3.Hafta	0,0001	0,0001	0,037	0,344
1.Hafta / 4.Hafta	0,0001	0,0001	0,057	0,821
1.Hafta / 5.Hafta	0,0001	0,0001	0,003	0,361
1.Hafta / 6.Hafta	0,0001	0,0001	0,015	0,367
1.Hafta / 7.Hafta	0,0001	0,001	0,02	0,52
1.Hafta / 8.Hafta	0,0001	0,003	0,116	0,852
2.Hafta / 3.Hafta	0,001	0,001	0,04	0,681
2.Hafta / 4.Hafta	0,0001	0,002	0,067	0,664
2.Hafta / 5.Hafta	0,0001	0,003	0,004	0,135
2.Hafta / 6.Hafta	0,0001	0,0001	0,007	0,12
2.Hafta / 7.Hafta	0,0001	0,01	0,028	0,252
2.Hafta / 8.Hafta	0,0001	0,048	0,112	0,483
3.Hafta / 4.Hafta	0,01	0,115	0,925	0,411
3.Hafta / 5.Hafta	0,003	0,022	0,169	0,077
3.Hafta / 6.Hafta	0,002	0,16	0,229	0,093
3.Hafta / 7.Hafta	0,002	0,401	0,236	0,131
3.Hafta / 8.Hafta	0,001	0,837	0,519	0,283
4.Hafta / 5.Hafta	0,01	0,062	0,03	0,082
4.Hafta / 6.Hafta	0,01	0,854	0,177	0,093
4.Hafta / 7.Hafta	0,008	0,946	0,239	0,241
4.Hafta / 8.Hafta	0,003	0,58	0,489	0,586
5.Hafta / 6.Hafta	0,029	0,146	0,938	0,952
5.Hafta / 7.Hafta	0,053	0,34	0,992	0,754
5.Hafta / 8.Hafta	0,071	0,155	0,751	0,407
6.Hafta / 7.Hafta	0,359	0,867	0,932	0,781
6.Hafta / 8.Hafta	0,609	0,581	0,767	0,426
7.Hafta / 8.Hafta	0,65	0,562	0,688	0,383

Tablo 13’de Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi ile grupların kendi içinde haftalık değerleri karşılaştırılmıştır. 1. grupta tedavinin kesilmesine bağlı olarak prolaktin düzeyinin progresif olarak yükselmesinden dolayı 1. haftadan itibaren bütün haftalar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Grup 2 ve 3’te 3. haftaya kadar haftalar arasında anlamlı fark olmasına rağmen, 3. haftadan sonra stabilleşme izlenmiştir. Grup 4 te haftalar arasında anlamlı bir fark

yoktur ve kendi içinde oldukça stabil bir grup olarak görülmektedir. Bu da, başlangıçta sağlanan düşüşün, düşük doz idame tedavisiyle, tedavi süresince aynı düzeyde tutulduğunu göstermektedir.

Grafik 1: 8 haftalık tedavi süresince grupların prolaktin ortalama değerleri



Grafik 1 de tedavi süresince, grup 2, 3 ve 4'te prolaktin seviyelerinin stabil seyrettiği ve normalin altında olduğu gösterilmektedir. Tedavinin kesildiği grup 1 de ise prolaktin düzeyinin hemen yükselmiş olduğu ve diğer gruplarla farkı net olarak gözükmemektedir. Bu da tedavinin normale düştükten sonra kesilmesinin prolaktin seviyelerini tekrar artırdığını göstermektedir.

Tablo 14: Aylık takiplerdeki prolaktin ortalama değerlerinin (ng/mL) grup içinde ve gruplar arasında aylara göre karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	KW	p
1.Ay	35,48	6,87	20,28	28,50	4,93	0,004
2.Ay	34,50	16,94	32,60	43,67	1,96	0,13
3.Ay	35,00	32,75	49,25	43,37	0,57	0,637
4.Ay	35,17	37,33	46,39	41,32	0,20	0,898
5.Ay	43,11	40,08	45,78	41,45	0,05	0,986
6.Ay	38,15	35,01	49,55	39,98	0,27	0,846
Fr	0,83	10,51	2,86	3,05		
p	0,535	0,0001	0,021	0,014		

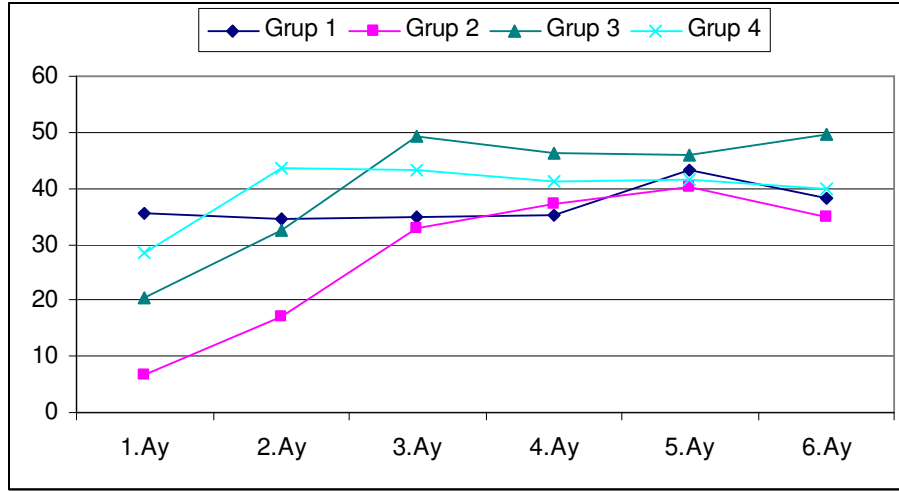
8 haftalık tedavi bitiminden sonra aylık takiplerde farklı bir durumla karşılaşmaktayız. Tablo 14’te aylık takiplerde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmayı görmekteyiz. Tablodan anlaşıldığı gibi ilk ayda gruplar arası anlamlı fark olması, 2. gruptaki prolaktin ortalama değerinin diğer gruplara göre çok düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Grupların kendi içine bakıldığı zaman aylık takiplerde grup 1 hariç anlamlı fark olduğu görölmektedir. Bu da, prolaktin seviyesinin tedavi kesilmesinden sonra yükselmesinden kaynaklanmaktadır. Grup 1 de fark olmaması ise prolaktin değerinin zaten yüksek olmasından ileri gelmektedir.

Tablo 15: Grup içi prolaktin ortalama değerlerinin aylar arası karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1.Ay / 2.Ay	0,686	0,003	0,014	0,001
1.Ay / 3.Ay	0,922	0,001	0,019	0,01
1.Ay / 4.Ay	0,952	0,001	0,042	0,034
1.Ay / 5.Ay	0,246	0,001	0,061	0,054
1.Ay / 6.Ay	0,553	0,003	0,043	0,141
2.Ay / 3.Ay	0,9	0,045	0,245	0,931
2.Ay / 4.Ay	0,848	0,023	0,36	0,622
2.Ay / 5.Ay	0,155	0,017	0,446	0,667
2.Ay / 6.Ay	0,351	0,079	0,345	0,57
3.Ay / 4.Ay	0,974	0,1	0,574	0,628
3.Ay / 5.Ay	0,379	0,069	0,666	0,565
3.Ay / 6.Ay	0,609	0,649	0,966	0,531
4.Ay / 5.Ay	0,112	0,433	0,93	0,974
4.Ay / 6.Ay	0,334	0,613	0,653	0,739
5.Ay / 6.Ay	0,213	0,179	0,235	0,705

Grup içi prolaktin ortalama değerlerinin aylar arası karşılaştırılması Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılmış ve tablo 15'te gösterilmiştir. Grup 1 hariç tüm gruplarda, 3. aydan sonra, grup içinde ayların kendi arasında anlamlı bir farkı kalmamıştır. Yüksek doz tedavi verilen grup 2 de farkın kaybolması 3. aydan sonra olurken, düşük doz tedavi verilen grup 3 ve 4 te yaklaşık olarak 2. aydan sonra olmuştur. Bu da yüksek dozun daha uzun süre baskılama sağladığını göstermektedir. Fakat nihayetinde her üç grupta da prolaktin yüksek düzeylere, tedavi kesildikten sonra 2-3 ay içinde çıkmıştır.

Grafik 2: 6 Aylık takiplerde grupların ortalama prolaktin değeri



Aylık prolaktin değeri karşılaştırıldığı grafik 2 de, gruplar arasında ilk ayda fark olmasına rağmen, 3. ayda tüm gruplarda prolaktin düzeyi stabilleşmiştir.

Tablo 16: Bazal, 8. hafta ve 6. ay prolaktin ortalama değeri gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	KW	p
Bazal ortalama prolaktin değeri (ng/mL)	60,21	77,01	83,45	63,79	1,10	0,356
8.Hafta ortalama prolaktin değeri (ng/mL)	34,61	1,08	2,77	3,87	20,68	0,0001
6.Ay ortalama prolaktin değeri (ng/mL)	38,15	35,01	49,55	39,98	0,27	0,846
Fr	11,84	91,71	65,20	60,62		
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		

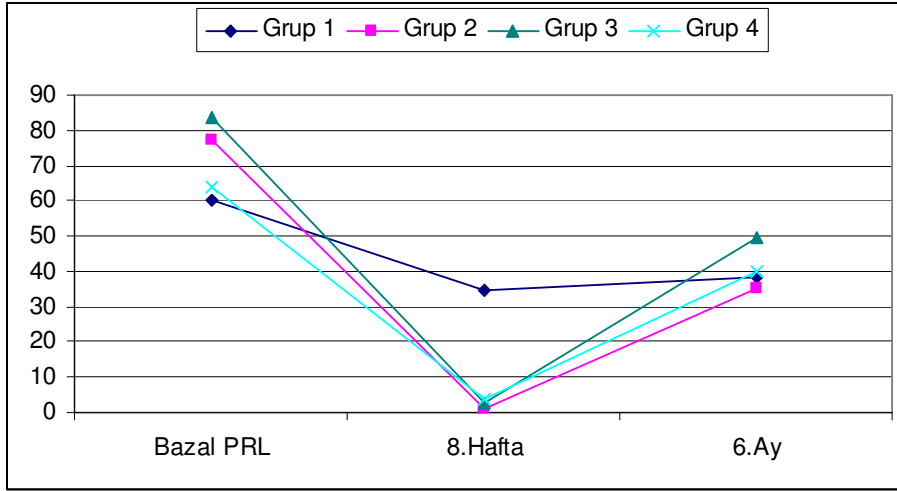
Bazal prolaktin (tedaviye başlamadan önceki), 8. hafta ve 6. ay prolaktin değerlerinin karşılaştırıldığı tablo 16’da, gruplar arasında tedaviye başlanan bazal prolaktin değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Ne var ki 8. hafta sonunda grup1 hariç diğer tüm gruplarda prolaktin düzeyi normal seviyelere gelmiştir. İstatistiksel anlamlı farkı yaratan 1. grubun prolaktin ortalamasının yüksek olmasıdır. Gruplar arasında 6. ay sonunda anlamlı fark yoktur. 6. ay ortalama prolaktin değerleri normal sınırının üstünde olmasına rağmen, bazal değerlere göre tüm gruplarda daha düşüktür.

Tablo 17: Bazal, 8. hafta ve 6. ay prolaktin değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Bazal PRL / 8.Hafta	0,001	0,0001	0,0001	0,0001
Bazal PRL / 6.Ay	0,002	0,021	0,049	0,021
8.Hafta / 6.Ay	0,491	0,0001	0,0001	0,0001

Bazal, 8. hafta ve 6. ay prolaktin değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılmıştır. Tablo 17’de tüm gruplarda bazal prolaktin seviyeleri ile 8. hafta sonu ve 6. ay sonunda ki prolaktin seviyeleri arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir. Sadece grup 1 de 8. hafta ile 6. ay arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu da, bu grupta tedavinin önceden kesilmiş olmasına bağlıdır. Diğer 3 grupta 8. hafta sonu ile 6. ay sonu ortalama prolaktin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmektedir.

Grafik 3: Tüm tedavi ve takip süresince prolaktin ortalama değeri



Grafik 3 te, tüm tedavi süresi karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Tüm gruplarda 8. hafta sonunda prolaktin seviyeleri bazale göre düşmüştür. Grup 1’de bu düşüş normal seviyelerin üstündeyken, diğer gruplarda neredeyse sıfır değerine düşmüştür. Tüm gruplarda, altı ayın sonunda prolaktin seviyelerinde bazal prolaktine göre düşüş olmasına rağmen, prolaktin normal değerinin üstündedir. Grup 2, 3 ve 4’ün grafikteki benzer seyri bize düşük dozun da yüksek dozla aynı klinik sonuçları oluşturduğunu göstermektedir.

Tablo 18: Sekiz hafta sonunda ve altı ay sonunda normoprolaktinematik ve hiperprolaktinematik hasta sayısı ve gruplar arası karşılaştırılması

		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		
8. Hafta normoprolaktinematik ve hiperprolaktinematik hasta sayısı (%)	< 30	4	36,4%	21	100,0%	14	100,0%	18	100,0%	χ^2 :37,86
	>30	7	63,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	P=0,0001
6. ay normoprolaktinematik ve hiperprolaktinematik hasta sayısı (%)	< 30	5	45,5%	8	38,1%	7	50,0%	6	33,3%	χ^2 :1,06
	>30	6	54,5%	13	61,9%	7	50,0%	12	66,7%	P=0,7851

Tablo 18’de görüldüğü gibi sekiz haftanın sonunda, grup 1 hariç diğer gruplarda tüm hastalar normoprolaktinematik olmuştur. Tedavi kesildikten sonraki 6. ayın sonunda grup 1’de rekürrens %54.5, grup 2’de %61.9, grup 3’te %50, grup 4’te %66.7 olmuştur. Gruplar arasında rekürrens oranları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur.

TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi sık rastlanan endokrin bozukluklardan biridir. Prolaktin fazlalığının, infertilite, galaktore, hipogonadizm, osteoporoz gibi sorunlara neden olması hiperprolaktinemi tedavisini önemli kılmıştır. Hiperprolaktineminin etiyolojisinde hipofiz adenomları önemli bir yer tutar. Geçmişte adenomlara sıklıkla cerrahi ve radyasyon tedavisi uygulanmıştır. Bugün ise hiperprolaktinemi tedavisinde farmakoterapi birinci seçenek haline gelmiştir. Bu, sadece dopamin agonistleriyle elde edilen mükemmel sonuçlar nedeniyle değil, cerrahi başarısızlık ve yüksek rekürrens riski nedeniyle.

Hiperprolaktineminin medikal tedavisinde ilk seçenek olarak uzun yıllar bromokriptin kullanılmıştır. Yan etkilerinin fazlalığı, hergün alınma gereksinimi ve bazı hastaların tedaviye dirençli olması, diğer bir dopamin agonisti olan kabergolini ön plana çıkarmıştır. Kabergolinle yapılan çalışmalar, bromokriptine göre tedavi etkinliğinin daha fazla olduğunu, yan etki sıklığının ve tedaviye direncin daha az olduğunu göstermiştir. Önceleri bromokriptine dirençli hastalarda ön plana çıkan kabergolin, bugün neredeyse tüm dünyada, adenomu olan ya da olmayan hiperprolaktinematik hastalarda ilk tedavi seçeneği olmuştur. Sabuncu T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hiperprolaktinematik hastalarda prolaktin seviyesi normale dönen hasta oranı bromokriptin ile %59 olurken, kabergolin ile bu oran %82 olmuştur. Yan etkiler ise bromokriptin alan hastaların %53'ünde görülürken, kabergolin alanların ancak %12'sinde görülmüştür (81). Di Sarno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine bromokriptin ile kabergolin karşılaştırılmış; prolaktin seviyesinin normalizasyonu ve tümör boyutlarında küçülme, makroadenomlu hastalarda bromokriptin ile %46.4, kabergolin ile %82.1, mikroadenomlu hastalarda ise bromokriptin ile %56.8, kabergolin ile %90 olmuştur (82). Tablo 4'te hiperprolaktinemilerde kabergolin tedavisini inceleyen değişik çalışmalar

gösterilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi kabergolin, prolaktin normalizasyonu ve tümör boyutunda küçülme sağlaması açısından oldukça etkin, yan etkilerinin daha az izlenmesi açısından da tolerabilitesi yüksek olan bir dopamin agonistidir. Uzun yarılanma ömrü de daha az sıklıkta alınmasını sağladığı için tedaviye uyumu artırmaktadır.

Kabergolinin hiperprolaktineminin medikal tedavisinde ilk seçenek ilaç olduğuna dair neredeyse bir konsensüs mevcutken, bu ilacın hangi dozlarda başlanacağı, ne kadar süre verileceği, ne zaman tam remisyon sağlanacağına dair net veriler yoktur. Literatürdeki bir çok çalışmada kabergolin, özellikle adenomlu hastalarda tümör büyümesini azaltmak için 2-3 yıl gibi uzun süreler verilmiş ve genel olarak 0.5 mg ya da daha yüksek haftalık dozlar kullanılmıştır. Literatürde kabergolinin uzun dönem tedavisi ve uzun dönem tedavisinin kesilmesi sonrası etkilerini inceleyen çalışmalar var olmasına rağmen, kısa dönem tedavinin etkileri ve bu kısa dönem tedavinin kesilmesi sonrası hastaların takibini içeren çalışmalar mevcut değildi. Biz bu çalışmaya başlarken hedeflerimizden biri; kabergolinin kısa dönem etkinliğini ve kısa dönem tedavi sonrası hastaların prolaktin seviyelerini incelemektir. Yine literatüre baktığımızda kabergolin ile tedavi genelde 0.5 mg haftalık dozlarla başlanmış ve doz artırılarak tedavi devam etmiştir. Bizim çalışmamızdaki diğer amacımız da; kabergolinin idame tedavisinde, 0.5 mg'dan daha düşük dozlardaki etkinliğini değerlendirmektir.

Melis GB ve arkadaşlarının yaptığı, kabergolinin doz bağımlı prolaktin inhibe edici etkisini inceleyen çalışmada, 0.4 mg ile 0.6 mg tek doz kabergolin verilmiş, 0.6 mg'ın daha etkin olduğu görülmüştür (52). Bundan yola çıkarak kabergolinin prolaktini doz bağımlı olarak inhibe ettiği ve yüksek dozlarda daha iyi bir inhibisyon sağladığı düşünülmüştür. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Webster J. ve arkadaşlarının (Avrupa çokmerkezli kabergolin doz bulma çalışma grubu) yaptığı çalışmada, hastalar plasebo ve 0.125 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg

kabergolin haftada 2 kez alacak şekilde 5 gruba ayrılmış, 4 hafta boyunca kabergolin tedavisi sonrası prolaktin normalizasyon oranı %0, %30, %74, %74, %95 olmuştur (83). Buna dayanarak kabergolinin hiperprolaktinemide lineer bir doz cevabı olduğu, 0.125-1 mg arasında % 95'e varan oranda prolaktin normalizasyonu sağladığı ve bu doz aralığında tolere edilebildiği sonucuna ulaşmışlardır. Ferrari C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tek doz 0.3 mg kabergolin verilmiş, serum prolaktininde 3 saatte başlayan ve 7 gün süren bir düşüş olduğu görülmüştür (84). Bu sonuçla kabergolinin etkisinin hızlı başladığı ve uzun sürdüğü ortaya çıkmaktadır.

Kabergolinin düşük dozlarda da etkinliğinin olduğu yukarıda bahsedilen çalışmalarda görülmektedir. Fakat bu çalışmalarda prolaktindeki düşüşün doz bağımlı olduğu izlenmektedir. Webster J. ve arkadaşlarının çalışmasında 0.125 mg haftada iki kez 4 hafta süreyle verilmesi sonrası %30 hastada normalizasyon sağlanmıştır. Bu oran bir tedavinin başarılı sayılabilmesi için düşük bir orandır. Bizim çalışmamızda tüm hastalar prolaktinde normalizasyon elde edilene kadar haftada 2 kez 0.5 mg kabergolin almıştır. Düşük dozlarla tedaviye, prolaktin normalize olduktan sonra geçilmiştir. Bu başlangıç tedavisiyle, cevap alınan hastaların %87.5'inde 1 haftada, %6.25'inde 2 haftada, %6.25'inde 3 haftada prolaktin normale düşmüştür. Bu, kabergolinin kısa sürede ve etkili bir şekilde, haftada 2 kez 0.5 mg dozda, prolaktini normalize ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda idame tedavisi olarak haftada 2 kez 0.125 mg CAB alan hastaları incelediğimizde, 8 haftalık tedavi süresince prolaktin ortalama değerlerinin normal düzeyde seyrettiğini görmekteyiz. Tablo 11 ve tablo 12'de görüldüğü gibi hastaların haftada 2 kez 0.125 mg CAB alması ile haftada 2 kez 0.5 mg alması arasında, prolaktinin normal seviyelerde seyretmesi açısından bir fark yoktur. Hiperprolaktinematik hastalarda bir kere normoprolaktinemi sağlandıktan sonra, yüksek dozlarla düşük dozlar arasında hastaların normoprolaktinematik kalması açısından bir fark

izlemedik. Yüksek dozun yan etkilerinden korunmak için, prolaktin düzeyi normale indikten sonra tedaviye düşük dozlarla (0,125 mg haftada 2 kez) devam edilebileceği sonucuna vardık.

Kabergolinin hızlı ve uzun süren etkisi bilinmektedir. Kabergolin ile tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği net değildir. Literatürde genelde uzun süreler verilmiş, kısa dönem idame tedavisine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızdaki ikinci amacımız da kabergolinin kısa dönem idame tedavisinin etkilerini incelemektir.

Tablo 19: Dopamin agonisti tedavisinin kesilmesinden sonra rekürrensi araştıran çalışmalara genel bir bakış

Yazar	Kullanılan DA	Hasta sayısı	DA kullanılan ortalama süre (ay)	DA kesildikten sonra geçen ortalama süre (ay)	DA kesildikten sonra normoprolaktinemi oranı (%)
Johnston <i>et al.</i> (40)	BRC	15	44.4	1.25-9.7	6.6
Wang <i>et al.</i> (85)	BRC	24	40.8	12-48	21
van't Verlaat and Croughs (41)	BRC	12	58.8	12 (ortalama)	8.3
Moriando <i>et al.</i> (86)	BRC	36	12	1.5	33
Zarate <i>et al.</i> (87)	BRC	16	24	24 (ortalama)	37.5
Passos <i>et al.</i> (88)	BRC	131	47	44 (medyan)	20.6
Rasmussen <i>et al.</i> (89)	BRC	75	24 (medyan)	≥ 6	44
Cannavo` <i>et al.</i> (67)	CAB	27	24	12	18.5
Muratori <i>et al.</i> (66)	CAB	25	12	3-60	24
Ferrari <i>et al.</i> (61)	CAB	32	14	12	31.2
Di Sarno <i>et al.</i> (90)	CAB	23	12	12	17.4

DA: Dopamin Agonisti, BRC: Bromokriptin, CAB: Kabergolin

Tablo 19’da yer alan çalışmalarda görüldüğü gibi, DA’leri 12-58.8 ay gibi uzun süreler verilmiş ve rekürrense bakılmıştır. DA kesildikten sonraki normoprolaktinemi oranları hemen bütün çalışmalarda düşük kalmıştır. Kabergolin ile yapılan çalışmalarda da en yüksek oran Ferrari CI ve arkadaşlarının olmuştur. Bu çalışmada tedavi 14 ay verilmiş, tedavi kesildikten 12 ay sonra normoprolaktinemi oranı %31.2 olmuştur (61). Bizim çalışmamızda hastalara 8 hafta idame tedavisi verildi. Tedavi kesildikten 6 ay sonra normoprolaktinemi oranlarımız; haftada 2 kez 0.125 mg tedavi verdiğimiz hastalarda %33.3, haftada 2 kez 0.25 mg tedavi verdiğimiz hastalarda %50, haftada 2 kez 0.5 mg tedavi verilen hastalarda %38.1, normoprolaktinemi sağlanınca tedavinin kesildiği hastalarda ise %45.5 olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını görmekteyiz. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde rekürrens oranı %59.4, normoprolaktinemi oranı ise %40.6 olmuştur. Her ne kadar takip süremiz kısa ise de, bu sonuçlar bize uzun dönem tedavi ile kısa dönem tedavi arasında rekürrens açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra tablo 14’te görüldüğü gibi, haftada 2 kez 0.5 mg verilen grupta prolaktin ortalaması 3. ayda normal seviyelerin üzerine çıkmışken, haftada 2 kez 0.25 mg ve haftada 2 kez 0.125 mg verilen gruplarda ise 2. aydan itibaren normalin üzerine çıkmıştır. Fakat prolaktin değerleri arasında 2. aydan sonra, grup 1 de dahil olmak üzere, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark kalmamıştır. 6. ayın sonunda da tüm gruplarda prolaktin ortalama değerleri normalin üstünde ancak bazal değerlerin altında olmuş ve gruplar arasında fark kalmamıştır. Yüksek doz tedavi verilenlerde rekürrens daha geç meydana gelmektedir. Tüm çalışmaları birlikte değerlendirdiğimizde, muhtemelen verilen tedavi süresi, doz ve belki de hiperprolaktinemi etiyojisi nedeniyle, farklı sürelerde de olsa, tedavi kesildikten sonra rekürrens gelişmektedir. Bu bilgiler ışığında hiperprolaktinemi tedavisinde idame tedavisi süresini uzun tutmak gerekliliği ortadadır. Ancak bizim çalışmamız, idame tedavisinde yüksek doz ile düşük doz

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ortaya koyduğundan, yan etkiler gözönüne alındığında, düşük doz tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Biz çalışmamıza makroprolaktinomalıları dahil etmedik. Çünkü makroprolaktinomada en önemli tedavi amacı tümörde küçülme sağlamak ve bu sayede tümörün kitle etkisi nedeniyle oluşan belirtileri yok etmektir. Beverly MK ve arkadaşlarının makroprolaktinomada kabergolinin etkisini inceleyen çalışmasında kabergolin 48 hafta boyunca verilmiştir (91). Ferrari CI ve arkadaşlarının makroprolaktinomaların kabergolin ile tedavisini inceleyen çalışmasında da 3 ay ile 8 yıl arasında verilmiştir (57). Makroadenomlarda etkin tedavi için hem dozun yüksek tutulması gerektiğini, hem de uzun süre verilmesi gerektiğini düşündüğümüz için çalışmamıza makroprolaktinomalı hasta almadık. Adenomlarda kabergolin, tümör boyutunda küçülme sağlamaktadır. Tablo 4'te yer alan çalışmaları incelediğimizde kabergolinin tümör boyutunu küçültmede bariz bir etkisinin olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası adenom boyutları ve adenom varlığı açısından tüm gruplarda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu da gösteriyor ki kabergolinin kısa dönem tedavisi adenom boyutlarına etki etmemektedir.

Hiperprolaktinemi belirtilerinden olan adet düzensizliği (sıklıkla oligo-amenore) ve galaktorenin düzeltilmesi de tedavideki önemli amaçlardan biridir. Çalışmamızda oligomenoresi olan hasta oranı, tüm gruplarda tedavi öncesine göre azalmıştır. Bu, kısa dönem tedavinin oligo-amenorede etkin olduğunu gösterebilir. Fakat bu sonuçlar hasta sayısındaki azlıktan dolayı istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Galaktorede de hiçbir grupta anlamlı bir düzelme olmamıştır. Sonuç olarak kısa dönem tedaviyle oligo-amenore ve galaktorede düzelme olmamıştır.

Çalışmamızda 3 hastada başlangıç haftada 2 kez 0.5 mg tedaviyle prolaktin normal düzeye inmemiş, bu hastalarda doz 4 haftada bir yükseltilerek normoprolaktinemi sağlanmıştır. Maksimum doz haftada 2 kez 1.5 mg olmuştur. Bu hastalar çalışma protokolünden çıkarıldıkları için istatistiksel analizlerde yer almamışlardır. Fakat bu 3 hastada da normoprolaktineminin sağlanabilmiş olması nedeniyle, kabergoline direnç gelişen hasta olmadığını kabul edebiliriz. Ayrıca ciddi yan etkiler izlenmemiş, yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta da olmamıştır. Bu, hiperprolaktinemi de kabergolinin ne kadar etkin bir tedavi olduğunu göstermektedir.

Tüm bu sonuçlar şunu göstermektedir; kabergolinin kısa dönem verilmesi hiperprolaktinemide geçici bir düzelme sağlamakta, tedavi kesildikten sonra bu düzelme kaybolmaktadır. Bu nedenle tedavinin ne zaman kesileceğine dair tartışmalar devam etmektedir. Tablo 18’de gösterilen çalışmalarda tedavinin kesilmesinde herhangi bir kriter tayin edilmemiş ve belki de bu nedenle rekürrens oranları bu kadar yüksek olmuştur. Colao A ve arkadaşlarının hiperprolaktinematik hastalarda tedavinin kesilmesiyle ilgili yaptıkları çalışmada, tüm diğer çalışmalardan farklı olarak, tedavinin kesilmesi belli kriterlere bağlanmıştır (92). Prolaktin düzeyi normale inince, tümör kaybolunca ya da %50’den fazla küçülme olunca (tümörün dış sınırı optik kiazmadan 5 mm ya da daha fazla uzak olucak, kavernoöz sinüs ya da herhangi kritik bir alana invazyon olmayacak) hastalar 12 ay daha tedavi almış, sonrasında da tedavi kesilmiştir. Tedavi kesildikten 2-5 yıl sonra rekürrens oranı, nontümöral hiperprolaktinemilerde %24, mikroadenomlarda %31, makroadenomlarda %36 olmuş, hiçbir hastada tümörde yeniden büyüme izlenmemiştir (92). Bu çalışma, tedavinin belli kriterlere göre kesildiği ilk çalışmadır. Rekürrens olan hastalarda da prolaktin düzeyi bazal düzeyine göre düşük kalmıştır (92). Yüksek rekürrens oranları nedeniyle, idame tedavisinin Coala ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi belli kriterlere göre kesilmesinin mi

yoksa uzun süreyle (belki de ömür boyunca) verilmesinin mi ya da tedavinin aralıklı olarak kesilip takip sonucuna göre tekrar verilmesinin mi daha iyi sonuç vereceğini anlamak için daha çok kontrollü, randomize, iyi planlanmış klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Hiperprolaktineminin tedavisinde, etkisinin hızlı başlaması ve uzun sürmesi nedeniyle, bromokriptine oranla kabergolin daha çok tercih edilmektedir. Kabergolin genel olarak haftalık 0.5 mg ya da üzeri dozlarda kullanılmakta, tedavi süresi açısından da genel bir uygulama bulunmamaktadır. Literatürde, uzun süreli tedaviler sonrası ilaç kesilmiş ve rekürrensler araştırılmıştır. Bizim amacımız hiperprolaktinemide, kabergolinin düşük doz ve kısa dönem idame tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmamızda hiperprolaktinematik 64 hasta yer aldı. Hastalar 15-45 yaş arasında, makroadenomu olmayan, prolaktin düzeyini etkileyecek herhangi bir ilaç almayan ve fizyolojik hiperprolaktinemi nedenlerinin ekarte edildiği hastalardı. Hastaların hepsinin başlangıçta hipofiz MR'ları çekildi. Adet düzeni ve galaktore açısından sorgulandı. Tüm hastalara haftada 2 kez 0.5 mg kabergolin başladık. Bu dozla prolaktin normalizasyonu sağlanamayan hastaları çalışmadan çıkartıp farklı doz tedaviler uyguladık. Haftalık takipler sonucunda prolaktin seviyesi normale inince hastaları 4 gruba ayırdık. 1. gruptaki 11 hastada tedaviyi kestik. 2. gruptaki 21 hastada tedaviye haftada 2 kez 0.5 mg ile, 3. gruptaki 14 hastada haftada 2 kez 0.25 mg ile, 4. gruptaki 18 hastada haftada 2 kez 0.125 mg ile tedaviye 8 hafta daha devam edip, 8. haftanın sonunda tedaviyi kestik. Bu süre içinde tüm hastaların haftalık olarak prolaktin düzeylerini ölçtük. Tedaviyi kestikten sonra 6 ay boyunca, aylık olarak hastaların prolaktin değerlerine baktık. 6. ayın sonunda tekrar MR ile hipofizi görüntüledik. Adet düzeni ve galaktore açısından tekrar sorguladık.

Prolaktin normalizasyonu yaklaşık bir haftada sağlanmıştır. Direnç gösteren 3 hasta çalışmadan çıkarılmış, fakat bunlar yüksek dozlara (maksimum doz, haftada 2 kez 1.5 mg olmuştur) yanıt vermişlerdir. Kısa dönem idame tedavisiyle hastalarda oligo-amenore, galaktore ve prolaktinoma boyutlarında istatistiksel anlamlı bir fark olmamıştır. Tedaviye devam edilen tüm hastalarda tedavi süresince prolaktin normalizasyonu sağlanabilmektedir. Ortalama prolaktin değerleri açısından da 8. haftanın sonunda 0.5 mg verilen hastalar ile 0.25 mg verilenler arasında, 0.125 mg verilenler ile 0.25 mg verilenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmamıştır. 0.125 mg verilenler ile 0.5 mg verilenler arasında anlamlı fark oluşmuş fakat bu fark 0.5 mg verilenlerdeki aşırı prolaktin baskılanmasına bağlanmıştır. Çünkü 0.125 mg tedavi alan hastalarda da prolaktin normal düzeylerde seyretmiştir. Tedaviye devam edilen hastaların (grup2, 3, 4) tamamı 8 haftanın sonunda da normoprolaktinemik kalmıştır. Sonuç olarak, prolaktin normal düzeye indirildikten sonra, haftada 2 kez 0.125 mg ile prolaktin normalizasyonu devam ettirilebilmiştir.

Tedavi kesildikten sonra prolaktin ortalama değerleri en geç 3. ayda normalin üzerine çıkmış, 6. ayın sonunda prolaktin ortalama değerleri açısından gruplar arasında fark kalmamıştır. Tedavi kesildikten 6 ay sonra rekürrense baktığımızda; 1. grupta (PRL normalizasyonu sonrası tedavi kesilen grup) %54.5, 2. grupta (0.5 mg alanlar) %61.9, 3. grupta (0.25 mg alanlar) %50, 4. grupta (0.125 mg alanlar) %66.7 hastada rekürrens olmuştur. Tüm hastalarda rekürrens %59.4 olmuştur. Rekürrens oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Sonuç olarak kısa dönem idame tedavisi sonrası rekürrens, uzun dönem idame tedavisi veren çalışmalarda olduğu gibi yüksek kalmaktadır. Fakat düşük dozlarla yüksek dozlar arasında rekürrens gelişimi açısından fark olmamaktadır.

Kabergolinin kısa dönem ve düşük doz idame tedavisini incelediğimiz bu çalışmada elde ettiğimiz verileri değerlendirdiğimizde şu sonuçlara ulaştık;

- 1- Hiperprolaktinemi tedavisinde kabergolin etkin bir ilaçtır ve tedavi süresince normoprolaktinemiye düşük dozlarda bile sağlamaktadır
- 2- Hiperprolaktineminin kabergolin ile tedavisinde, kısa dönem tedavi idamesi yeterince etkili değildir. Tedavi kesildikten sonra 2-3 ay içinde rekürrens gelişmektedir. Uzun dönem idame tedavisi verilen hasta gruplarının yer aldığı çalışmalarda da rekürrens oranları yüksek olduğundan, tedavi ya çok uzun süreler (belki ömür boyu) devam etmeli, ya Colao A ve arkadaşlarının yaptığı; prolaktin düzeyi normale inince, tümör kaybolunca veya %50'den fazla küçülme olunca (tümörün dış sınırı optik kiazmadan 5 mm ya da daha fazla uzak olucak, kavernoöz sinüs ya da herhangi kritik bir alana invazyon olmayacak) tedavinin 12 ay daha sürdürülüp kesilmesi (92) gibi belli kriterlere dayandırılarak tedavi kesilmeli, ya da tedavi belli aralıklarla yapılmalıdır. Bunlar için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 3- Hiperprolaktineminin kabergolin ile tedavisinde başlangıç dozu, prolaktin normale düşünceye kadar yükseltilebilir. Ancak prolaktin normal düzeye indikten sonra idame tedavisi olarak 0.125 mg haftada 2 kez kabergolin dozu ile tedavi, prolaktini normal düzeyde tutmak için yeterlidir. Bu doz, yan etkilerini azaltabilecek etkin dozdur.
- 4- Kısa süreli idame tedavisi galaktore ve adet düzeninde anlamlı düzelme sağlamadığından uzun süre düşük doz ile idame tedavi verilmelidir.
- 5- Kısa süreli tedavi mikroadenom varlığını ve boyutunu etkilemediğinden mikroadenomlu hastalarda uzun süreli idame tedavisi verilmelidir

KAYNAKLAR

1. **Jonathan S. Berek.:** Prolaktin anomallikleri (bölüm 5). *Novak Jinekoloji, bölüm 5, 2004:13.baskı;896.*
2. **Y. N. SINHA.** Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr rev 1995;16:354-369.*
3. **Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, et al.** Detailed assesment of big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab 1989;69:585-592.*
4. **Larrea F, Escorza A, Valero A, et al.** Heterogeneity of serum prolactin throughout the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemia women with normal ovarian function *J Clin Endocrinol Metab 1989;68:982-987.*
5. **Markoff E, Lee DW, Hollingsworth DR.** Glycosylated and nonglycosylated prolactin in serum during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab 1988;67:519-523.*
6. **Handwerger S, Richards RG, Markoff E.** The physiology of decidual prolactin and other decidual protein hormones. *Trends Endocrinol Metab 1990;3:91-95.*
7. **Gala RR.** Prolactin and growth hormone in the regulation of the immun system. *Proc Soc Exp Biol Med 1991;198:513-527.*
8. **Montgomery DW, Shen GK, Ulrich ED, Steiner LL, Parrish PR, Zukoski CF.** Human thymocytes Express a prolactin-like Messenger ribonucleic acid and synthesize bioactive prolactin-like proteins. *Endocrinology 1992;131:3019-3026.*
9. **DiMattia GE, Gellersen B, Bohnet HG, Friesen HG.** A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin. *Endocrinology 1988;122:2508-2517.*
10. **Gellersen B, DiMattia GE, Friesen HG, Bohnet HG.** Prolactin (PRL) mRNA from human decidua differs from pituitary PRL mRNA but resembles the IM-9-P3 lymphoblast PRL transcript. *Mol Endocrinol 1989;64:127-130.*
11. **Pellegrini I, Lebrun J-J, Ali S, Kelly PA.** Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol 1992;6:1023-1031.*

12. **Kenneth L. Becker, C. Ronald Kahn, Robert W. Rebar.** Prolactin and its disorders (chapter 13). *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2002; Third edition on cd-rom:37.
13. **Franchimont P, Dourcy C, Legros JJ, et al.** Prolactin levels during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1976; 5:643.
14. **Carlson HE.** Prolactin stimulation by protein is mediated by amino acids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:7.
15. **Boyd AED, Spare S, Bower B, Reichlin S.** Neurogenic galactorrhea-amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1374.
16. **Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC, Klibanski A.** Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:761.
17. **Vekemans M, Robyn C.** Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *BMJ* 1975; 4:738.
18. **Rigg LA, Lein A, Yen SS.** Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:454.
19. **Noel GL, Suh HK, Frantz AG.** Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:413.
20. **Nunley WC, Urban RJ, Kitchin JD, et al.** Dynamics of pulsatile prolactin release during the postpartum lactational period. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:287.
21. **Delitala G.** Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. In: *Grossman A, ed. Clinical Endocrinology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998:138–147.
22. **Luciano AA.** Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1085–1090.
23. **Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1075–1084.
24. **Omar Serri, Constance L. Chik, Ehud Ur, Shereen Ezzat.** Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169(6):575-581.
25. **Mann Mah P, Webster J.** Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Seminars in reproductive medicine* 2002;4:365-373.
26. **Webster J, Scanlon MF.** Prolactinomas. In: *Sheaves R, Jenkins PJ, Wass JA, eds. Clinical Endocrine Oncology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:189–194
27. **Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF.** Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220–240

28. **Molitch ME.** Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:585–610
29. **Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW.** Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980;303:1511–1514
30. **Biller BM.** Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:74–77
31. **Camanni F, Ciccarelli E.** Prolactinomas. In: *Grossman A, ed. Clinical Endocrinology.* Oxford, UK: Blackwell Science; 1998:148–163
32. **Molitch ME.** Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1121–1126
33. **Martin TL, Kim M, Malarkey WB.** The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:855–858
34. **Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A.** The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412–418
35. **Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J.** Longterm follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:299–303
36. **Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB.** Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery* 1999;44:254–261
37. **Landolt AM, Lomax N.** Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(suppl 3):14–18
38. **Webster J.** A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14:228–238
39. **Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF.** A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:904–909
40. **Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB.** Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. *Studies with high-definition computerised tomography. Lancet* 1984;2:187–192
41. **van't Verlaat JW, Crougths RJ.** Withdrawal of bromocriptine after long-term therapy for macroprolactinomas: effect on plasma prolactin and tumour size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:175–178
42. **Webster J.** Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395–408

43. **Testa G, Vegetti W, Motta T, et al.** Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* 1998;58:69-73
44. **Colao A, Lombardi G, Annunziato L.** Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(3):555-574
45. **Bevan JS, Webster J, Burke CW et al.** Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr rev* 1992;13:220-240
46. **Crosignani PG, Ferrari C.** Dopaminergic treatments for hyperprolactinemia. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1990;4:441-455
47. **Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K.** In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors. *Endocr J* 1995;42:153-161
48. **Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, Ito A, Arita K, Kurisu K.** In vivo effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J* 1995;42:413-420
49. **Jochle W, Arbeiter K, Post K et al.** Effects on pseudo-pregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of pharmacological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J Reprod Fertil* 1989;39:199-207
50. **Vestergren JP, Onclin K, Silva LD et al.** Abortion induction in the cat using prostaglandin F2 alpha and a new antiprolactinic agent cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993;47:411-417
51. **Pontiroli AE, Viberti GC, Mangili R et al.** Selective and extremely long inhibition of prolactin release in man by 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6'-allyl-ergoline-8'-b-carbonyl)urea-diphosphate (FCE 21336). *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:433-438
52. **Melis GB, Gambacciani M, Paoletti AM et al.** Dose related prolactin-inhibitory effect of the new long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in normal cycling, puerperal and hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:541-545
53. **Cocchiara G, Strolin Benedetti M.** Excretion balance and urinary metabolic pattern of cabergolin in man. *Drug Metab Drug Interact* 1992;10:199-211
54. **Battaglia R, Strolin Benedetti M et al.** Disposition and urinary metabolic pattern of cabergolin, a potent dopaminergic agonist, in rat, monkey and man. *Xenobiotica* 1993;23:1377-1389
55. **Webster J, Piscitelli G, Polli A et al.** The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. *Clin Endocrinol* 1993;39:323-329
56. **Verhelst J, ABS R, Maiter D et al.** Cabergoline in the treatment of hiperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-2522

- 57. Ferrari CI, ABS R, Bevan JS et al.** Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-413
- 58. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al.** Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-2252
- 59. Ciccarelli E, Giusti M, Miola A et al.** Effectiveness and tolerability of long-term treatment with cabergoline, a new lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:725-728
- 60. Ferrari C, Mattei A, Melis GB et al.** Cabergoline: long-acting oral treatment of hyperprolactinemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1201-1206
- 61. Ferrari C, Paracchi A, Mattei AM et al.** Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol* 1992;126:489-494
- 62. Biller BMK, Molitch ME, Vance ML et al.** Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-2343
- 63. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P et al.** Long-term treatment with cabergoline a new long-lasting ergoline derivative in idiopathic or tumorous hyperprolactinemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1997;20:547-551
- 64. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiario F et al.** Prolactinomas resistant to standard dopamin agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883
- 65. Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al.** Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3574-3579
- 66. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G.** Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:537-546
- 67. Cannavo' S, Curto' L, Squadrito S et al.** Cabergoline: a first choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest* 1999;22:354-359
- 68. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A et al.** Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998;138:286-293
- 69. Colao A, Abs R, Barcena DG et al.** Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (oxf)* 2007 29 Aug
- 70. Klibanski A, Greenspan SL.** Increase in bone mass after treatment in hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986;315:542-546

- 71. Colao A, Di Somma C, Loche S et al.** Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(3):319-327.
- 72. European multicenter study group for cabergolin in inhibition of lactation.** Single dose cabergolin versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, double-blind, multicenter study. *Br Med J* 1991;302:1367-1371
- 73. Rains CP, Bryson HM, Fitton A.** Cabergolin. A review of its pharmacological properties therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49:255-279
- 74. Pastor P, Tolosa E.** Cabergoline in the treatment of Parkinson's disease. *Neurologia*. 2003 May;18(4):202-9
- 75. Kenangil G, Ozekmekçi S, Koldas L, et al.** Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 May;109(4):350-353
- 76. ABS R, Versholst J, Maiter D et al.** Cabergoline in the treatment of akromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378
- 77. Colao A, Ferone D, Lastoria S et al.** Hormone levels and tumor size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically nonfunctioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with 123 I-methoxybenzamide. *Clin Endocrinol* 2000
- 78. Sonino N, Boscaro M.** Medical therapy for cushing's disease. *Advances in pituitary tumor therapy (Molitch ME)* 1999:211-222
- 79. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F et al.** Complete remission of Nelson's syndrome after 1 year treatment with cabergoline: a case report. *J Endocrinol Invest* 1999;22:860-865
- 80. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM et al.** Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1999;74:371-375
- 81. Sabuncu T, Arıkan E, Tasan E, Hatemi H.** Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic Patients. *Intern Med*. 2001 Sep;40(9):857-61
- 82. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al.** Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256–5261
- 83. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al.** Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 Dec;37(6):534-41.

- 84. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, et al.** Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Oct;63(4):941-5
- 85. Wang C, Lam KSL, Ma TC, et al.** Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine: effect of drug withdrawal. *Clin Endocrinol* 1987;27:363–371.
- 86. Moriando P, Travaglini P, Nissim M, et al.** Bromocriptine treatment of microprolactinomas: evidence of stable prolactin decrease after drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:764–772.
- 87. Zarate A, Canales ES, Cano C, et al.** Follow-up of patients with prolactinoma after discontinuation of long-term therapy with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983; 104:139–142
- 88. Passos VQ, Souza JJS, Musolino NRC, et al.** Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3578–3582.
- 89. Rasmussen C, Bergh T, Wide L.** Prolactin secretion and menstrual function after long-term bromocriptine treatment. *Fertil Steril* 1987; 48:550–554.
- 90. Di Sarno A, Landi ML, Marzullo P, et al.** The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type-2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:53–60.
- 91. Beverly M.K. Biller, Mark E. Molitch, Mary Lee VANCE, et al.** Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2338-2343
- 92. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al.** Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-2033.