



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERPROLAKTİNEMİLİ HASTALARDA KABERGOLİN VE
BROMOKRİPTİN TEDAVİSİNİN KALP VE AKCİĞER
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**Dr.Çiğdem TAÇYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPERPROLAKTİNEMİLİ HASTALARDA KABERGOLİN VE
BROMOKRİPTİN TEDAVİSİNİN KALP VE AKCİĞER
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**Dr.Çiğdem TAÇYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**Prof.Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŞ

Üye Doç. Dr. N. Özlem YÖNEM SAYGILI

Üye Yrd. Doç. Dr. Soner ŞENEL

Bu tez, 10.06.2010 tarih ve 2010/9 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda değerli katkılarını benden esirgemeyen ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. H. Sebila Dökmetaş'a teşekkürü bir borç bilir, yine değerli katkılarından dolayı, Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a teşekkür ederim.

Ayrıca; eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Mehmet Şencan, Prof. Dr. Saniye Topçu, Prof. Dr. Füsün Gültekin, Prof. Dr. Mansur Kayataş, Prof. Dr. Hakan Alagözlü, Prof. Dr. Ferhan Candan, Doç. Dr. N. Özlem Yöner Saygılı, Yrd. Doç. Dr. Cihat Şarkış, Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat İçağasıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Hilmi Ataseven, Yrd. Doç. Dr. Soner Şenel, Yrd. Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap ve Yrd. Doç. Dr. Ö. Tamer Doğan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Fatih Kılıçlı, Dr. Hasan Arslantürk'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her konuda manevi desteğini esirgemeyen ve sorumluluklarımı paylaşan aileme teşekkürü borç bilirim.

Hiperprolaktinimli Hastalarda Kabergolin ve Bromokriptin Tedavisinin

Kalp ve Akciğer Üzerindeki Etkileri

Dr.Çiğdem Taçyıldız

Tıpta uzmanlık tezi

Sivas-2010

ÖZET

Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan kabergolin ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri, hastalarda normoprolaktinemi, gonadal fonksiyonlarda düzelme ve varsa tümör boyutunda küçülme sağlamaktadır. Sık görülen yan etkileri yanında fibrozis de dopamin agonistlerinin diğer nadir bir yan etkisidir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımında, kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca plevral ve pulmoner fibrozis yaptığına dair olgu sunumları da bulunmaktadır.

Biz bu çalışmayla kabergolin ve bromokriptinin kalp kapakları ve akciğer üzerindeki fibrozis yapıcı etkisini araştırdık. Bu çalışmaya hiperprolaktinemi nedeniyle kabergolin ve/veya bromokriptin tedavisi alan 50 hasta (47 Kadın, 3 Erkek) ve 30 sağlıklı birey (26 Kadın, 4 Erkek) alındı. Tüm bireylere transtorasik ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi ve yüksek rezolusyonlu akciğer bilgisayarlı tomografi yapıldı. Hasta grubundaki bireylerin kabergolin ortalama kullanım dozları 139 ± 104.53 mg, bromokriptin ortalama kullanım dozları 3877.77 ± 3418.04 mg'dı. Ortalama ilaç kullanım süresi de 35.26 ± 23.24 ay idi. Hasta grubundaki bireylerde birinci derece triküspit yetmezliği ve mitral yetmezliği kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hastaların 9 (%18)'inde akciğerde fibrozis görüldü, ancak iki grup arasında fark, istatistiksel olarak önemsiz idi.

Transtorasik ekokardiyografi dopamin agonisti ile tedavi edilen hastalarda kalp kapak fibrozisinin erken tespit edilmesinde faydalı olabilir. Ayrıca akciğer

fibrozisi akılda tutulmalıdır ve semptomatik hastalar radyolojik olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kabergolin, bromokriptin, kalp kapak hastalığı, akciğer fibrozisi

The Effects of Cabergoline and Bromocriptine Treatment on the Heart and Lung in Patients with Hyperprolactinemia

Dr.Çiğdem Taçyıldız

Sivas-2010

SUMMARY

Dopamine agonists such as cabergoline and bromocriptine are used in the treatment of hyperprolactinemia to provide normoprolactinemia, to improve gonadal functions, and to decrease tumor size if there is. Besides of common side effects also fibrosis is another rare side effect of dopamine agonists. With long-term use of these drugs, they have been reported to cause fibrotic changes on heart valves. In addition, there are a few case reports about dopamine agonists-related pleural and pulmonary fibrosis.

In this study, we investigated whether cabergoline and bromocriptine cause fibrosis on heart valves and lungs. The study included 50 (47 female and 3 male) patients treated with cabergoline and/or bromocriptine who have hyperprolactinemia and 30 (26 female and 4 male) healthy subjects. In all subjects, transthoracic echocardiography, pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the chest were performed. The mean cabergoline dose was 139 ± 104.53 mg and the mean bromocriptine dose was 3877.77 ± 3418.04 mg in the patient group. The mean treatment duration was 35.26 ± 23.24 months. Mild tricuspid regurgitation and mitral regurgitation were more significantly frequent in patients taking cabergoline and bromocriptine when compared to controls. Pulmonary fibrosis developed in 9 (18%) patients, but there was statistically no difference between the two groups.

Transthoracic echocardiography may be useful for early detection of cardiac valvular fibrosis in patients treated with dopamine agonists. Also,

pulmonary fibrosis should be kept in mind and symptomatic patients should be with evaluated radiological methods.

Key words: Cabergoline, bromocriptine, heart valvular disease, pulmonary fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PROLAKTİN.....	3
2.2.HİPERPROLAKTİNEMİ.....	6
2.2.1.Epidemiyoloji	6
2.2.2.Etyoloji	7
2.2.3.Prolaktinoma	12
2.2.4.Tanı.....	13
2.2.4.1.Hiperprolaktinemide klinik.....	13
2.2.4.2.Tanısal Değerlendirme.....	14
2.2.5.Yönetim	15
2.2.6.Tedavi	16
2.2.6.1.Cerrahi	17
2.2.6.2.Radyoterapi.....	18
2.2.6.3.Medikal Tedavi	19
2.2.6.3.1. DA'nin Farmokolojik Profili	20
2.2.6.3.2. DA'nin Etki Mekanizmaları	21
2.2.6.3.3. Bromokriptin.....	22
2.2.6.3.4. Kabergolin.....	24
2.2.6.3.5. Diğer Dopamin Agonistleri.....	28
2.2.6.3.6. Dopamin Agonistlerine Direnç	29

2.2.6.3.7. Dopamin Agonistleri ve Fibrozis.....	30
3. MATERYAL ve METOD.....	32
3.1. Transtorasik EKO	33
3.2.SFT	33
3.3.YRBT.....	33
3.4.PRL Ölçümü	33
3.5.İstatistik.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. EKO, SFT, YRBT BULGULARI	37
4.2. İLAÇ DOZLARINA GÖRE DAĞILIM	40
4.3. İLAÇ KULLANIM SÜRELERİNE GÖRE DAĞILIM.....	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin Hormon
BRC	: Bromokriptin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
DA	: Dopamin Agonisti
EKO	: Ekokardiyografi
FEV1	: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesindeki atılan volüm
FEF25-75	: Zorlu ekspirasyonun 25. ve 75. saniyesindeki atılan volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GAP	: GnRH associated peptide
GABA	: G-aminobütirik asit
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GKS	: Gamma Knife Radiosurgery
GH	: Growth Hormon
HT	: Hidroksitriptamin
IGF	: İnsülin like Growth Faktör
İH	: İdiyopatik Hiperprolaktinemi
KAB	: Kabergolin
LH	: Lütenize Hormon
LHRH	: Lüteinize hormon releasing hormon
MAO	: Monoamin oksidaz
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazm

MDMA	: 3.4-ethylenedioxy-N-methamphetamine
MY	: Mitral Yetmezliği
MR	: Magnetik Rezonans
NFA	: Non Fonksiyone Adenom
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PEG	: Polietilen Glikol
PIF	: Prolaktin İnhibitör Faktör
PRL	: Prolaktin
TY	: Triküspit Yetmezlik
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YRBT	:Yüksek Rezonanslı Bilgisayar Tomografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hiperprolaktinemi nedenleri	8
Şekil 2.2. Hiperprolaktinemili Hastaya Yaklaşım.	15
Şekil 2.3. Hiperprolaktinemilerde Önerilen Tedavi Şeması.	17
Şekil 2.4. Dopamin Agonistlerinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 4.1. MY ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.	42
Şekil 4.2. MY ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.	43
Şekil 4.3. TY ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.	44
Şekil 4.4. TY ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.	45
Şekil 4.5. YRBT bulguları ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.....	46
Şekil 4.6. YRBT bulguları ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.	47
Şekil 4.7. MY ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği. ...	48
Şekil 4.8. TY ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği.....	49
Şekil 4.9. YRBT bulguları ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği	51

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Prolaktin Salınımını Etkileyen Kimyasal Faktörler.	5
Tablo 2.2. Hiperprolaktinemi nedenleri	9
Tablo 2.3. Prolaktin Seviyelerine Göre Düşünülmesi Gereken Tanılar	13
Tablo 2.4. Dopamin Agonistlerinin Sınıflandırılması	22
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı, kan basıncı değerleri.....	36
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun EKO bulgularının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun mitral yetmezlik yönünden karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun triküspit yetmezlik yönünden karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun SFT bulgularının karşılaştırılması	39
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun YRBT bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 4.8. İlaçların doz ve kullanım sürelerine göre dağılımı	41
Tablo 4.9. MY ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.10. TY ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.11. YRBT bulguları ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması	45
Tablo 4.12. MY ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.13. TY ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.14. YRBT bulguları ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluklarından biridir. Patolojik hiperprolaktinemi, prolaktin hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum prolaktin yüksekliği olarak tanımlanır. Prolaktin fazlalığı, kadınlarda infertilite, amenore, galaktore, hipogonadizm, osteoporoz ayrıca erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon ve oligospermi gibi klinik bulgulara yol açar (1).

Hiperprolaktineminin en başta gelen nedenlerinden biri hipofizin prolaktin salgılayan adenomlarıdır. Prolaktinomalar, hipofizin en sık rastlanan tümörleridir (2). Prolaktinomaların tedavisinde cerrahi ve radyoterapi kullanılmasına rağmen ilk seçenek medikal tedavidir. Dopamin agonistleri (DA), hastaların büyük kısmında primer tedavi haline gelmiş ve medikal tedavinin ana unsuru olmuşlardır. Medikal tedavide en yaygın kullanılan ilaçlar; bromokriptin (BRC) ve kabergolindir (KAB) (3).

BRC ve KAB laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine agonist olup prolaktin (PRL) sentez ve salınımını bu yolla inhibe etmektedirler (4, 5). BRC, hastaların %80-90'ında normoprolaktinemi, gonadal fonksiyonlarda düzelme ve tümör boyutlarında değişik oranlarda küçülme sağlarken, yan etkiler nedeniyle %12'sinde tedaviye intolerans gelişir (6). En sık gözlenen yan etki yaklaşık hastaların %60'ında gelişen bulantı ve kusmadır. Başağrısı ve postural hipotansiyon da sık gözlenir. KAB'le tedavi edilen hiperprolaktinematik hastaların %85-86'sının normal PRL değerlerine, %90-91'inin ise normal gonadal fonksiyonlara ulaştıkları görülmüştür (3). Yan etkileri bromokriptinin yan etkileri ile aynıdır.

Hem KAB hem de BRC'nin en önemli yan etkilerinden biri de fibrozistir. Fibrotik değişikliklerin bu ilaçların serotonerjik etkilerine bağlı fibroblast aktivitesindeki artışla oluştuğu düşünülmektedir (7). Ergo türevi DA olan BRC, KAB, pergolid gibi ajanların özellikle uzun süreli kullanımda, plevral, perikardiyal, retroperitoneal ve kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu giderek artan sıklıkta bildirilmektedir (8-10).

Biz bu çalışmayla KAB ve BRC'nin kalp kapakları ve akciğer üzerindeki fibrozis yapıcı etkisini araştırmak amacıyla; hiperprolaktinemi nedeniyle KAB ve BRC tedavisi alan hastalara, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna transtorasik ekokardiyografi (EKO), solunum fonksiyon testi (SFT) ve yüksek rezolusyonlu akciğer bilgisayarlı tomografi (YRBT) yapılarak elde edilen verilerin gruplar arası farklılığını araştırdık. Bu şekilde KAB ve BRC alan hiperprolaktinematik hastalarda kalp kapakları ve akciğerlerdeki fibrozisin değerlendirilmesini sağlayarak bu tedaviyi alan hastaların ilgili komplikasyonlar açısından da yakın takibe alınıp alınmaması konusunu aydınlatmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PROLAKTİN

Prolaktin (PRL) hipofizin laktotrop hücrelerinden salınan bir hormondur (11). PRL 23.000 dalton molekül ağırlığı ile 199 aminoasitten oluşur (11, 12). Hipofizde PRL salgılayan hücreler (laktotrop hücreler) hipofiz bezinin %15-20'sini oluştururlar ve gebelikte %50-70 artış gösterirler (13). PRL hormonunu kodlayan gen 6. kromozomda yerleşmiştir.

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 (14). Little (küçük) prolaktin tüm prolaktin üretiminin % 50'den fazlasını oluşturan ve ekstrapitüiter stimülasyona veya süpresyona en fazla cevap veren türdür (15,16). Küçük prolaktinin biyoaktivitesi ve immünreaktivitesi glikozilasyon ile değişmiştir. Glikozile form salgılanan en baskın form olmakla birlikte, 23.000 daltonluk nonglikozile prolaktinin en potent form olduğu görülmüştür (17).

Dolaşımdaki ana formun “big big PRL” olduğu hiperprolaktinemiler “makroprolaktinemi” olarak adlandırılmaktadır ve genellikle bu kişilerde menstrüel düzensizlik veya galaktore gibi hiperprolaktinemi belirtileri gözlenmemektedir (18). Birçok farklı moleküler formu gösterilmiş olmasına karşın makroprolaktinin yapısı tam olarak anlaşılmış değildir. İdiyopatik hiperprolaktinemili hastalar serumunda anti PRL otoantikörleri bulunmuş ve vakaların çoğunda 23 kDa'luk monomerik prolaktin ile bir immünglobulinin antijen-antikör kompleksi oluşturduğu gösterilmiştir (19-21). Otoantikörler IgG yapısındadır ve düşük reseptör afinitesi gösterirler (22). Yakın dönemde anti PRL otoantikörlerinin çoğunun IgG₄ alt sınıfından olduğu anlaşılmıştır. IgG₄ cevabının kronik antijen stimülasyonu ile oluştuğu bilindiğinden IgG₄ antikörlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çok yüksek bulunması makroprolaktinemide kronik bir stimülasyon olduğunu düşündürmektedir (23). Daha az miktarda olan ve

moleküler kitlesi 500 kDa olan başka bir makroprolaktin formu da tanımlanmıştır. Monomerik prolaktinin kovalen veya kovalen olmayan polimerlerinden oluştuğu düşünülmektedir. Yine bazı glikozillenmiş monomerik prolaktin agregatları bulunmuştur (18). Hangi mekanizma ile oluşuyor olursa olsun makroprolaktin monomerik PRL' e göre dolaşımdan çok yavaş temizlenir ve serumda birikir (22). Ayrıca büyük moleküler kitlesinden dolayı damar endotelini geçemez ve reseptörlere ulaşamaz. Bu nedenle in vitro aktif iken in vivo bioaktivitesi azalır (23, 24).

Hipotalamik releasing (salıverici) faktörler ile kontrol edilen diğer ön hipofiz hormonlarının aksine prolaktin sekresyonu, en önemlisi dopamin olan prolaktin inhibe edici faktörlerin (prolaktin inhibitör faktör -PIF) tonik inhibisyonu altındadır (25). Prolaktin salınımı, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), tiroid-releasing hormon (TRH), ve gonadotropin releasing hormon (GnRH)'u da içeren bazı faktörlerin stimülasyonu ile olur.

Dopamin, tanımlanan en önemli PIF'dir. İn vitro çalışmalar yüksek afiniteli dopamin reseptörlerinin (D2) laktotrop membranlar üzerinde olduğunu açığa çıkarmış ve bağlanma gerçekleşikten sonra adenilat siklazın inhibisyonu gösterilmiştir (26). Bu siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretiminde ve PRL salınımında düşüşle sonuçlanır. Dopamin aynı zamanda, PRL 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 (26). Dopamin reseptör blokajı prolaktinde yükselmeyle sonuçlanır (26). Prolaktin salınımına neden olan çoğu farmakolojik ajan, dopamin reseptör blokajıyla (haloperidol, fenotiazinler) ya da tuberoinfundibular nöronlarda dopamin depleksiyonuyla (reserpin) etki eder. Diğer bir PIF ise GnRH öncüsü bir peptittir (GnRH associated peptide-GAP) (26). G-aminobütirik asitin (GABA) de PIF olduğuna dair veriler vardır (26).

Stimulatör faktörler de prolaktin sekresyonunu düzenler. Bunlar ya direkt olarak hipofize etki ederek ya da dopaminerjik blokaj veya depleksiyon yaparak

bunu sağlarlar. Östrojen, PRL salınımının önemli fizyolojik stimülatörüdür. Diğer stimülatörler; TRH, VIP, GnRH, galanin, serotoninidir (26). Bombesin, anjiotensin 2, histamin (H2) antagonistleri ve opiatlar, stimülatör rolü olması muhtemel diğer faktörlerdir (26). Tablo 1 'de prolaktin salınımını etkileyen faktörler gösterilmiştir.

Prolaktin pulsatil biçimde günde 4-14 kez salınır ve bunun %60'ı uyku esnasında olur. Prolaktin sekresyonu, uykunun başlamasından 60 ile 90 dk. sonra başlar (26). Pulsaların amplitüdü kişisel farklılık gösterirken, pik seviyeye uykunun geç saatlerinde ulaşır.

Tablo 2.1. Prolaktin Salınımını Etkileyen Kimyasal Faktörler (26).

İNİHİTÖR FAKTÖRLER	STİMÜLATÖR FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none"> • Dopamin • Gama amino butirik asit • Asetilkolin • Proglutamik asit • Somatostatin • Kalsitonin 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta endorfin • 17 beta östrodiol • Enkefalinler • Gonadotropin salgılatıcı hormon • Histamin • Serotonin • Substans P • TRH • VIP • Galanin

□ Fiziksel egzersiz, cerrahi, insülin hipoglisemisi, adrenal kriz ve seksüel ilişki gibi stres içeren durumlarda prolaktin sekresyonu artar. Kadınlarda meme başı uyarısı, göğüs duvarı travması ya da cerrahisi, göğsün herpes zoster infeksiyonu, prolaktin seviyelerinde yükselmeye yol açabilir. Bu afferent nöronlar aracılığıyla olur. Tersine, erkeklerde meme başı uyarısı prolaktin seviyelerinde artışa neden olmaz (27).

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 (28). 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 (29). Bu yükselme, prolaktinin puls frekansındaki artıştan değil, puls amplitüdünde ki artıştan kaynaklanır (30). 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 PRL salınımını ortaya koyar. Laktasyonun başlamasından sonraki haftalar içinde, laktasyon devam ettiği halde, bazal ve emzirmeyle indüklenmiş PRL pulsarı düşer (29). Doğumdan 4-6 ay sonra, emzirmeyle indüklenmiş yükseklik haricinde, prolaktin bazal seviyeleri normaldir.

2.2.HİPERPROLAKTİNEMİ

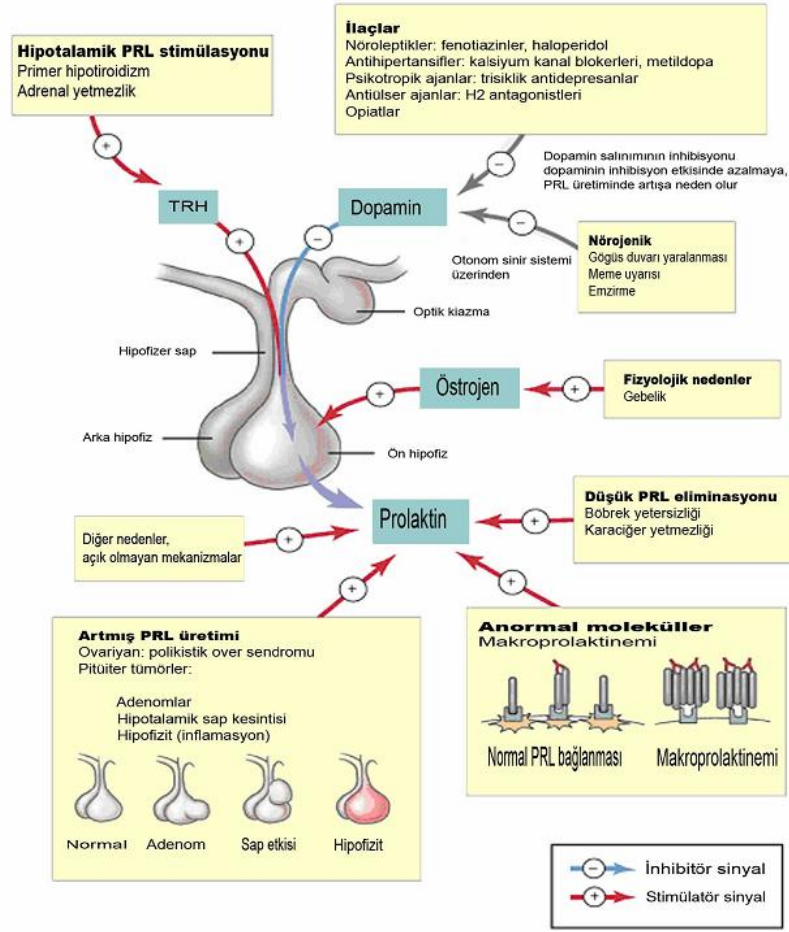
Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluğudur. Patolojik hiperprolaktinemi, prolaktin hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum prolaktin yüksekliği olarak tanımlanır. Hiperprolaktinemi tanısı için, en az iki ayrı ölçüm yapılmalıdır. Normal serum prolaktin değeri kadınlarda 25 ng/ml, erkeklerde 20 ng/ml altında olmalıdır (31). Örnekleme uyandıktan veya yemek yedikten bir saat sonra yapılmalıdır (31, 32).

2.2.1.Epidemiyoloji

Hiperprolaktinemi sıklıkla kadınlarda görülür. Prevelansı yetişkin populasyonda %0.4 iken, reproduktif bozukluğu olan kadınlarda %9-17 gibi yüksek düzeyde olabilmektedir. Hiperprolaktinemi prevalansı; sekonder amenoreli veya oligomenoreli kadınların %10-25'inde, galaktoresisi veya infertilitesi olan hastaların %30'unda, hem galaktoresisi hem de amenoresi olan hastaların %75'inde bulunmuştur (33, 34).

2.2.2.Etyoloji

Hiperprolaktinemi; fizyolojik, farmakolojik ya da patolojik olabilir. Şekil 2.1 ve Tablo 2.2’de hiperprolaktinemi nedenleri gösterilmiştir.



Şekil 2. 1. Hiperprolaktinemi nedenleri (35).

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 uyarısındaki artış ya da her ikisinin de olduğu durumlarda da prolaktin sekresyonunda artış olur. İlaçlara bağlı 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. Böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi durumlardaki prolaktin yüksekliği, sistemik sirkülasyondaki atılım azlığından kaynaklanır.

Tablo 2. 2. Hiperprolaktinemi nedenleri (36).

Fizyolojik nedenler	Farmakolojik nedenler	Patolojik nedenler	Diğer nedenler
Gebelik Emzirme Meme başı uyarısı Seksüel ilişki Stres (cerrahi, hipoglisemi, miyokard infaktüsü, senkop, travma) Uyku Egzersiz Yemek Anestezi Yenidoğan	Antipsikotikler Fenotiazin Butirofenon Tioksantin Risperidon Sulpirid Antiemetikler Metoklopramid Domperidon Antihipertansifler Metildopa Rezerpin Verapamil Antidepresanlar Trisiklik antidepresanlar SSR inhibitörleri MAO inhibitörleri Hormonlar Östrojenler (yüksek doz) Antiandrojenler Opiatlar Simetidin	Hipofizer hastalıklar Fonksiyonel (prolaktinoma) veya nonfonksiyonel adenomlar Empty sella Lenfositik hipofizitis Primitif tümörler (menenjiom, germinom, metastaz) İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz) Hipotalamik hastalıklar İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, eozinofilik granülom) Tümörler (kraniofaringiom, hamartom, germinom, gliom, metastaz) Kranial ışınlama Psödötümör serebri Genetik sendromlar (MEN, McCune Albright sendromu) Vasküler (anevrizma)	Primer hipotiroidizm Kronik böbrek yetmezliği Siroz Göğüs duvarı travması (cerrahi, herpes zoster) Adrenal yetmezlik Polikistik over sendromu PRL ektopik sekresyonu (bronkojenik karsinom, hipernefrom)

Hiperprolaktinematik amenoreli veya sadece amenoreli hastalarda PRL yüksekliğini araştırmaya başlamadan önce gebelik mutlaka ekarte edilmelidir. Postpartum 4.-6. aylarda bazal ve stimüle PRL düzeyleri normale döner (13). 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. Fiziksel egzersiz, beslenme de prolaktin salınımı için birer uyarıcıdır, fakat PRL değerleri nadiren 40 ng/ml üzerine çıkar (32, 37).

Hipotalamik dopamin sistemini ve/veya pituiter dopamin reseptörlerini etkileyen herhangi bir ilaç da yükselmiş prolaktin seviyelerine neden olabilir. 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 monaamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, opiatlar, trisiklik antidepresanlar, domperidon, verapamil ve simetidin sayılabilir. Ancak ilaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde serum PRL düzeyi, genellikle 150 ng/ml'nin altındadır (38, 39).

Hiperprolaktineminin klasik semptomları olmayan bir hastada hipofiz adenomu olsun veya olmasın makroprolaktinemi de akla gelmelidir. Makroprolaktinematik hastalarda biyokimyasal olarak hiperprolaktinemi saptanmasına karşın prolaktin artışının klasik belirtileri olan galaktore, infertilite ya da libido azalmasının klinikte izlenmediğine ilişkin pek çok araştırma vardır (21, 40-42). Kadın hastaların çoğunda normal menstruasyon sürmekte ve fertilitte oluşmaktadır. Gebelikleri sorunsuz ve bebekleri normaldir (40). Hiperprolaktinematik hastalarda makroprolaktinemi insidansı % 18-42 oranlarına yükselmektedir (18, 43, 44).

Makroprolaktineminin taranması ve doğrulanmasında kullanılan "Jel Filtrasyon Kromatografi" tetkiki altın standarttır. Moleküler ağırlığa dayalı bir ayırma metodudur. Serumdaki makroprolaktin katkısını belirlemek için prolaktin monomerik ve polimerik olarak ayrılır. Jel Filtrasyon Kromatografi aynı zamanda

serum örneğindeki ana prolaktin formunu da ölçebilir. Ancak pahalı ve zaman alan bir metottur (45). Daha basit ve daha ucuz bir metot olan “Polietilen glikol (PEG) presipitasyonu” rutin kullanım için avantajlıdır. Bu prosedürde uygun konsantrasyonlarda PEG eklendiğinde makroprolaktin gibi büyük moleküler ağırlıklı protein kompleksleri çökmekte ve santrifüje edilerek serumdan ayrılabilir. Normal monomerik PRL formu genellikle PEG ile çökmez ve PEG presipitasyonu takiben serumda bulunan PRL molekülleri monomerik PRL olarak değerlendirilir. PEG presipitasyonu öncesi ve sonrasında serum PRL konsantrasyonları arasında büyük farklar olması makroprolaktinemi şüphesini destekler (45). Bu iki test makroprolaktin varlığını belirlemek amacıyla kullanılır. Makroprolaktin molekülünün yapısını açığa çıkarmak için ise ^{125}I -PRL ve “concanavalin A” kullanılır. IgG ile bağlı prolaktin varlığında ^{125}I -PRL bağlanması olur, “concanavalin A” ise glikolize prolaktin için kullanılır (46,47). Yaygın kullanılmamakla birlikte domperidon testi gibi dinamik testler de makroprolaktinemini tanımlanmasında yardımcı olur (47).

Growth hormon (GH) ve PRL ya da adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve PRL salgılayan adenomlar, hipotalamik lezyonlar sarkoidozis, histiositozis nadir hiperprolaktinemi nedenlerindedir (37). Empty sella sendromu da hiperprolaktinemi yapmaktadır (48). Nonfonksiyone adenomlar, kraniofaringiomalar ve gliomlar gibi hipotalamus ve hipofiz sapını etkileyen lezyonlar, nadiren 250 ng/mL (5000 mU/L) üzerinde prolaktin yükselmesine neden olurlar (49).

Primer hipotiroidizmlili kadınların %40’ında bazal ve stimüle PRL yüksekliği vardır ve bu durumun nedeni, primer hipotiroidizmde artan TRH’nin prolaktin sekresyonunu uyarmasıdır (37). Bu hastalarda tiroid hormon replesmanı ile PRL yüksekliği normal seviyesine döner. Hiperprolaktinemili her olguda tiroid testleri yapılmalıdır (37).

Polikistik over sendromlu (PCOS) hastaların yaklaşık %17’sinde hafif düzeyde bir PRL yüksekliği olabilir. Bu durum, PCOS’da var olan kronik hiperöstrojenemiye sekonderdir (50).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30'u ve hemodiyaliz hastalarının %80'e varan kısmı yükselmiş prolaktin seviyelerine sahiptir (36). Bu, azalmış klirensten ve bozulmuş hipotalamik regülasyondan kaynaklanır. Karaciğer sirozunda da PRL artışı olmaktadır (31, 32).

2.2.3.Prolaktinoma

Prolaktinomalar hipofiz tümörlerinin %40'ını oluşturur. Yetişkinlerdeki prevalansı 100 milyonda birdir. Prolaktinoma 20 ile 50 yaş arasındaki kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha fazla görülür. Prolaktinomalar, büyüklük (mikroadenom<10 mm, makroadenom>10 mm), invazyon ve sekretuar aktivite yönünden farklılıklar gösterirler. Kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde tespit edilirler. Bu durum klinik belirtilerin erkeklerde geç farkedilmesine bağlıdır (51). Malign prolaktinoma oldukça nadirdir. Prognozu oldukça kötü olup, hastaların yalnızca %50'si 1 yıldan fazla yaşayabilmektedir (52).

Multiple Endokrin Neoplazmlı (MEN)-1 hastaların %22'sinde prolaktinoma gelişmektedir. Makroadenomlar MEN-1'li olgularda daha sık görülür (53, 54). Hipofizin PRL sekresyonu olmayan diğer tümörlerinde, özellikle hipofiz sapının etkilendiği tümörlerde, dopaminin laktotrop hücreler üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalktığı için hiperprolaktinemi meydana gelir. Bazal PRL düzeyleri hipofizer tümör varlığı konusunda oldukça yol göstericidir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Prolaktin Seviyelerine Göre Düşünülmesi Gereken Tanılar (55).

Prolaktin Seviyesi (ng/ml)	Neden
>150 (genellikle)	Prolaktinoma
50-300	Mikroprolaktinoma
200-5000 (genellikle >250)	Makroprolaktinoma
25-100	Psikoaktif ilaçlar, östrojen, idiopatik, stres
25-150 (nadiren >150)	Sap basısı

2.2.4.Tanı

2.2.4.1.Hiperprolaktinemide klinik

Hiperprolaktinemi kadınlarda, amenore, galaktore, infertilite, azalmış libido, tekrarlayan düşüklerle kendini gösterebilir. Amenoreli olguların %10-40'ında hiperprolaktinemi, amenore ve galaktoreli olguların ise %30'unda PRL salgılayan hipofizer adenom tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemideki hipogonadizm, lüteinize hormon releasing hormon (LHRH) hipotalamik salınımının inhibe olması sonucu lüteinize hormon (LH) ve folikül stimüle hormon (FSH) sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Genelde serum PRL düzeyi ne kadar yüksekse amenore görülme sıklığı o ölçüde artmaktadır. Orta düzeydeki hiperprolaktinemiler luteal faz kısalığıyla menstrüel düzensizliklere veya infertiliteye sebep olabilirler. Günümüzde prolaktinomannın yeni tedavi endikasyonlarından biri de osteopenidir (31). Hiperprolaktineminin indüklediği uzamış hipoöstrojenizm osteopeniye yol açabilir (56). Her iki cinste de kortikal kemikten ziyade vertebral trabeküler kemiklerde daha sık görülür (57). Hiperprolaktinematik kadınlar, muhtemelen adrenalenden artmış dehidroepiandrosteron sülfata bağlı olarak oluşan hiperandrojenizm belirtileri olan hirsutizm ve akne ile başvurabilirler (58).

PRL yüksekliği erkeklerde impotans, jinekomasti ve infertiliteye yol açabilir. Bu olgularda serum gonadotropin ve testosteron düzeyleri azalmıştır.

Hiperprolaktinematik erkeklerin %16'sında erektil disfonksiyon, %11'inde de oligospermi bulunur (59). Ayrıca kitle etkisine bağlı olarak, başağrısı, görme kaybı ve kranial nöropati izlenebilir.

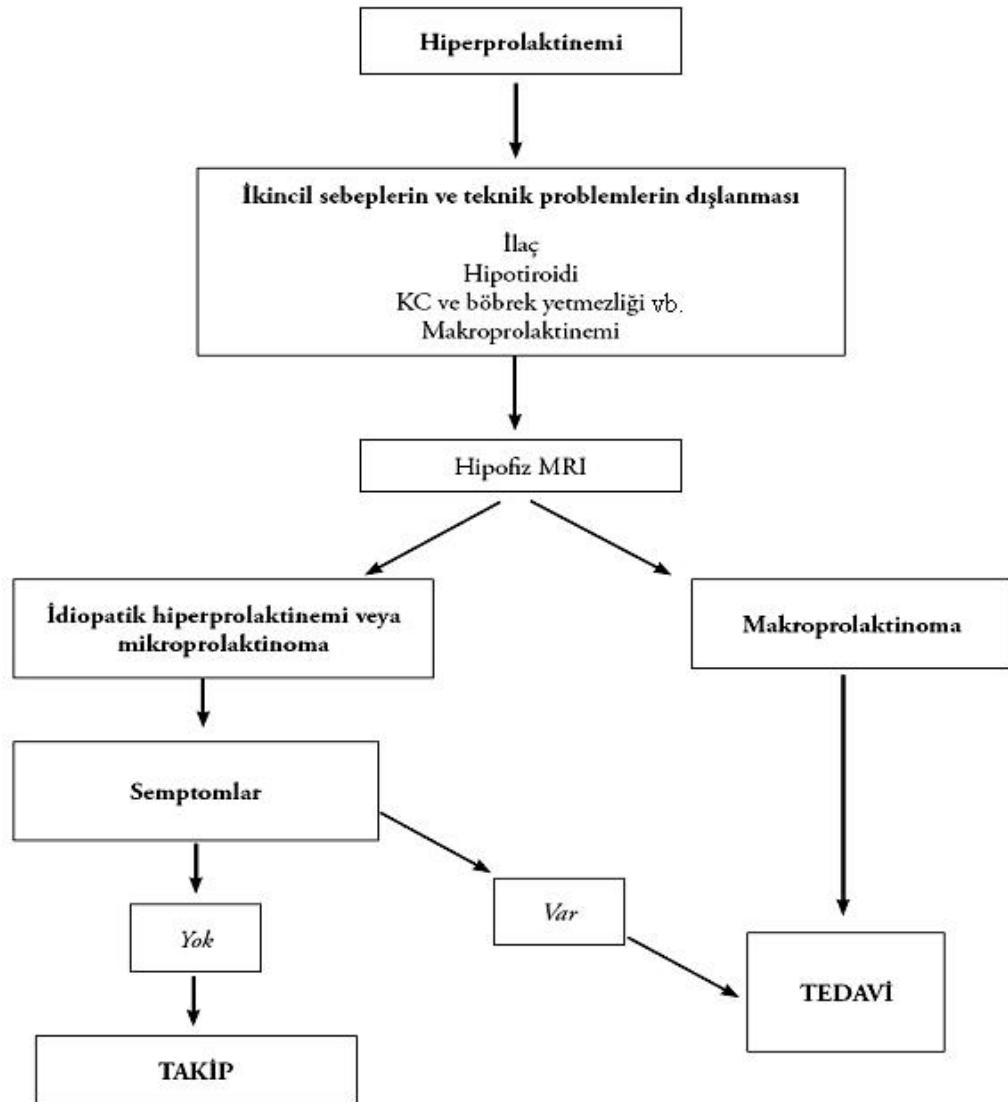
PRL hedef organlardaki lipid ve glukoz metabolizmasında görevli taşıyıcılar ve anahtar enzimler üzerine etkilidir. Obez kadınlarda kısa dönem dopamin agonisti tedavisi metabolik sendromun çeşitli komponentlerini düzeltmiştir (60).

2.2.4.2. Tamsal 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 (31). 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. Hiperprolaktinemi tanısında makroprolaktin ve "hook effect - kanca etki" mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (61). "Hook effect" laboratuvar yöntemiyle ilgili olan bir sorun olup PRL seviyeleri yalancı olarak düşük çıkmaktadır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak yeniden çalışılması uygun olur (62).

Tüm bu nedenler ekarte edildikten sonra, magnetik rezonans (MR) ile sellar bölge değerlendirilmelidir. Hafif yükselişlerde, nonfonksiyone adenomlar, sellar sapa baskı yapan kraniofaringiomalar tespit edilebilir. Genellikle 250 ng/mL'nin üstündeki değerler bir adenoma işaret eder (63). MR ile 10 mm'nin altındaki mikroadenomlar da izlenebilir. Magnetik rezonans görüntüleme hipofiz hastalıklarını ortaya koymada en yararlı görüntüleme yöntemidir. MR'da prolaktinomanın başlıca bulgusu düşük dansiteli bir lezyon görüntüsü şeklindedir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra alınan görüntüler daha sağlıklı sonuçlar verir. Hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de MR, hiperplazileri ve küçük prolaktinomaları ayırmada yetersizdir. Ancak MR hipofiz adenomlarını

görüntüleme genel olarak BT'ye üstündür (64). Adenomu olmayan ve diğer nedenlerin de ekarte edildiği durumda idiopatik hiperprolaktinemiden bahsedilir.



Şekil 2.2. Hiperprolaktinemili Hastaya Yaklaşım (31).

2.2.5.Yönetim

Hiperprolaktinemi etiyolojisinin belirlenmesi yönetimdeki ilk basamaktır (Şekil 2.2). Daha sonra hastanın klinik bulguları değerlendirilir. Amenore,

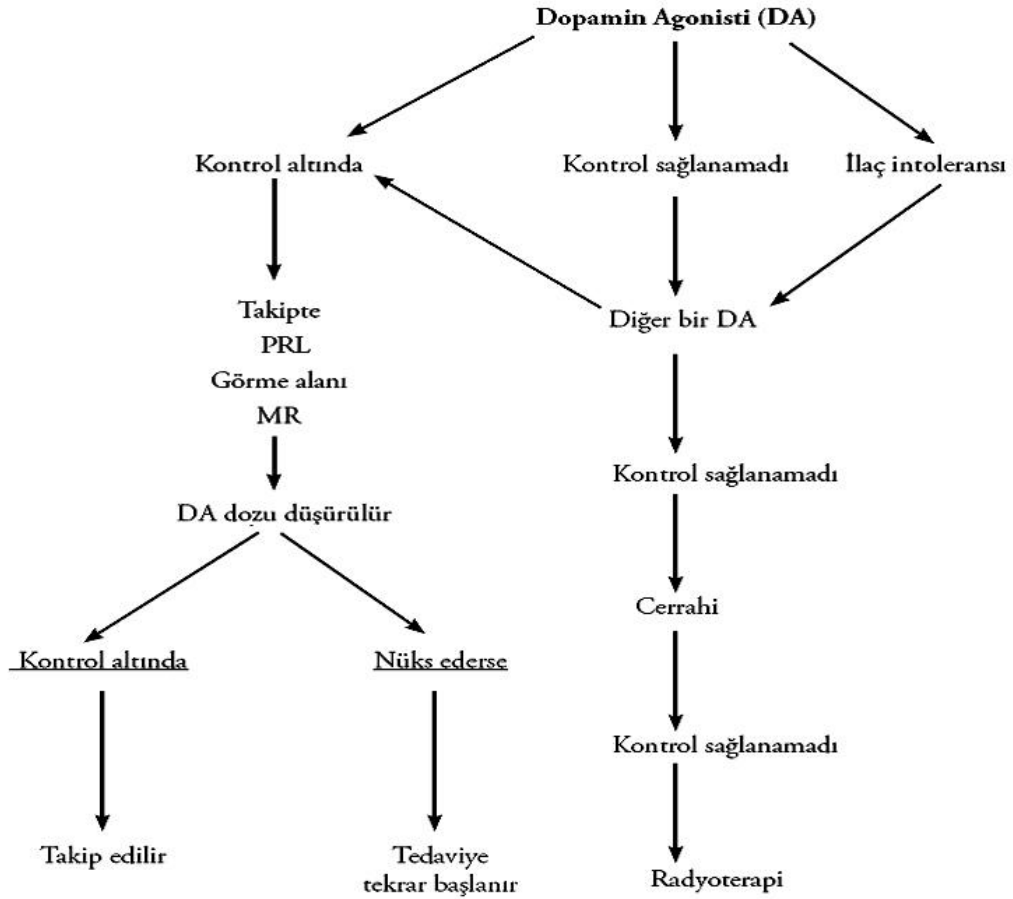
infertilite, kitle etkisi ve makroadenom tedaviye başlama endikasyonlarıdır. Bununla beraber, ilişkili diğer belirtiler olan hirsutizm, akne, galaktore, ovulatuvar disfonksiyon, başağrısı, osteopeni ve libido kaybı durumunda da tedavi başlanmalıdır. Mikroprolaktinomaların yaklaşık olarak %90-95'i progresif büyümediğinden, tedavideki amaç tümörün büyümesini önlemek olmayıp, gonadal fonksiyonların düzenlenmesi, fertilitenin sağlanması ve hiperprolaktineminin kronik etkilerinin giderilmesidir. Ancak uzun süren medikal tedavilerin sonucunda mikroprolaktinomaların çoğu küçülerek kaybolabilmektedir. Bazı olgularda PRL düzeyi normale dönmemesine rağmen, gonadal fonksiyonlar düzelebilmektedir. Bu olgularda biyolojik cevabın ön plana çıktığı savunulmaktadır. Mikroprolaktinomaların yalnızca %5-10'u progresyon gösterdiğinden, hafif semptomatik olgularda tedavi yerine aktif izlem protokolü uygulanabilir (65, 66). Makroadenomda ise ek olarak tedavide tümör boyutunun küçültülmesi ve bu sayede kitle nedeniyle oluşan şikayetlerin giderilmesi amaçlanır.

Gebelikte hipofizde %70 oranında büyüme gerçekleşir (67). Molitch ve ark'nın (68) yaptığı bir çalışmada; mikroprolaktinoması olan gebelerde tümörde büyüme riski %1.4 iken, makroprolaktinoması olanlarda %26.2 olarak bulunmuştur. Prolaktinoması olan gebe kadınlar tümörde büyüme açısından takip edilmelidir. Tümörde büyüme semptomu olmayan hastalar gözlemeye alınabilir. Ancak semptomları olan hastalarda 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 (69).

2.2.6.Tedavi

1. Gözlem; İdiopatik hiperprolaktinemisi (İH) olup, gebelik isteği, hipogonadizm bulguları ve kemik mineral yoğunluğunda kaybı olmayan kadınlar gözlemeye alınabilir (31, 37).

2. Tedavi edilmesine karar verilen hastaların tedavisinde medikal tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi kullanılmaktadır (55, 70, 71).



Şekil 2.3. Hiperprolaktinemilerde Önerilen Tedavi Şeması (31).

2.2.6.1.Cerrahi

Prolaktinomali hastaların %10 kadarında operasyon kararı verilmektedir. Cerrahi endikasyonları;

- Makroadenomlarda nörolojik bulgularla birlikte olan apopleksi
- Medikal tedaviye cevapsızlık
- Gonadal fonksiyonu normale çevirmek için gerekli PRL düşüşünün sağlanamaması (ilaç intoleransı veya direnci)

•Nörolojik semptomlara neden olan kistik makroprolaktinomalar (genellikle DA ile küçülmezler.)

- Yeterli PRL düşüşü sağlandığı halde tümör büyümesinin devam etmesi
- Medikal tedavi ile görme alanı defektinin düzelmemesi
- Makroadenomda gebelik istenmesi
- Medikal tedavi altındaki gebelikte tümörün büyümesi
- Hastanın tercihi (31, 71).

Prolaktinoma olgularında standart yaklaşım transsfenoidal cerrahidir (72). Son zamanlarda endoskopik endonazal unilateral cerrahi de uygulanmaktadır (73). Cerrahi ile başarı oranı; mikroadenomda %74.7, makroadenomda %33.9, rekürrens; mikroadenomda %18.2, makroadenomda %22.4, tam kür oranı ise; mikroadenomlarda % 61.2, makroadenomlarda % 26.2'dir (71).

Transsfenoidal cerrahi komplikasyonları mortalite oranları mikroadenomlar için %0.6, makroadenomlar için %0.9, major komplikasyon (görme kaybı, menenjit, okulomotor sinir felci, menenjit) oranları mikroadenomlar için %3.4, makroadenomlar için %6.5 ve diabetes insipitus; mikroadenomlarda %1 hipopitüitarizm; makroadenomlarda %22 olarak tespit edilmiştir (71).

2.2.6.2.Radyoterapi

Radyoterapi, DA'ne, cerrahiye cevap vermeyen vakalarda veya malign prolaktinomalarda kullanılmaktadır (31). Fraksiyone radyoterapi, sadece radyoterapi sonrası hipofiz yetmezliği riski nedeniyle değil, göreceli olarak başarısız sonuçları nedeniyle de prolaktinomaların tedavisinde artık çok ender olarak kullanılmaktadır (74). Sadece radyoterapi ile tedavi edilen 28 prolaktinoma olgusunun 9'unda (%32) normoprolaktinemi sağlanabilmiştir. Cerrahinin başarısız olduğu olgularda uygulandığında ise, 35 hastanın 4'ünde (%11) normoprolaktinemi sağlanmıştır (37).

Radyasyonun direkt olarak hipofiz alanına odaklandığı teknik olan gamma knife radiosurgery (GKS), normal dokulara giden radyasyon dozunu azaltması bakımından konvansiyonel radyoterapiye göre daha avantajlı bir yöntemdir (74). Fakat bu yöntemle ilgili yayınlanmış çok fazla sonuç yoktur, var olan yazılar da çok küçük hasta serilerini içermektedir. Prolaktinomanın cerrahi ya da tıbbi tedavisinin başarısız olması nedeniyle GKS uygulanan 20 hastalık bir serinin sonuçlarında; hastaların %25'inde normoprolaktinemi sağlanabilmiş, %55'inde prolaktin seviyelerinde azalma ya da normale dönme olmuş fakat yine de dopamin agonisti tedavisi gerekmiş, %20'sinde hiçbir değişiklik olmamıştır (74). Bu seride ilginç olarak GKS sırasında dopamin agonisti alan hastalarda GKS'ye yanıt, tıbbi tedavi almayanlara göre daha az bulunmuştur.

Prolaktinomanın primer olarak GKS ile tedavi edildiği 128 hastanın ortalama 33.2 aylık takibinde radyolojik olarak 2 hasta dışında tüm hastalarda tümör kontrolünün (bazal tümörün küçülmesi ya da boyutlarının değişmemesi) sağlandığı görülmüştür (75). Hastaların %29'unda bromokriptinle düzeltilebilen kalıcı hiperprolaktinemi olmasına rağmen %52'sinde klinik olarak tedavi (mevcut belirtinin kaybolması) sağlanmıştır. GKS sonrası 9 infertil hastada terme ulaşan gebelik, 5 hastada prematür menopoza gelişmiştir. GKS'ye bağlı görme problemleri görülmemiştir.

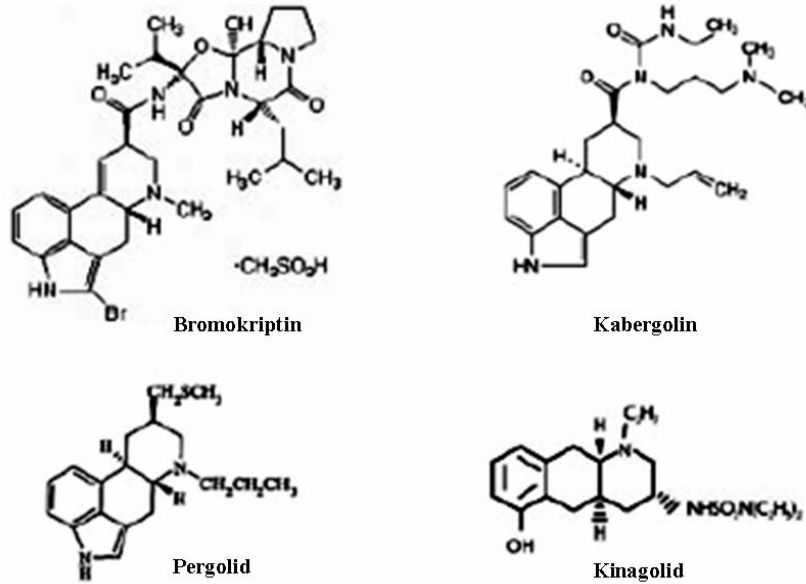
Konvansiyonel radyoterapi tek başına veya medikal, cerrahi sonrasında uygulanmasında PRL seviyesi %34 oranında normale dönmektedir (76, 77). Konvansiyonel radyoterapi ile ilgili major yan etkiler; total hipofiz yetmezliği, optik sinir hasarlanması, nörolojik disfonksiyon, artmış inme riski ve sekonder beyin tümörüdür (31).

2.2.6.3. Medikal Tedavi

DA'leri, hastaların büyük kısmında primer tedavi haline gelmiş ve medikal tedavinin ana unsuru olmuşlardır. Medikal tedavide en yaygın kullanılan ilaçlar; bromokriptin ve kabergolindir (3).

2.2.6.3.1. DA'nin Farmakolojik Profili

Bromokriptin, pergolid ve kabergolin ergot deriveledir. Klinik pratikte ergot derivesi olan ilaçların yanısıra nonergot derivesi olarak da sadece kinagolid kullanılır. Ergot alkaloidleri tetrasiklik iskelete sahiptir ve yapısal karakteristiklerine göre 2 ana gruba ayrılırlar (78). İlk grup aminoalkaloidler gibi (ergonovin) bütün lizerjik asit deriveledirini içerir ve yapısal olarak daha kompleks ergopeptinlerdir (ergotamin, ergokristin). İkinci grup da "clavin" alkaloid deriveledir olarak adlandırılır ve metil ya da hidroksimetil grubu içerir (78).



Şekil 2.4. Dopamin Agonistlerinin Kimyasal Yapısı (71).

Ergot alkaloidleri ve deriveledir, serotonin, norepinefrin aracılı geniş bir farmakolojik spektrumuna (santral, nörohumoral, periferal) sahiptir. Farklı biyolojik özelliklere sahip olması, hücrel ve moleküler düzeyde farklı mekanizmalar yüzündendir. Ergot deriveledir farklı reseptör bölgeleriyle etkileşir, dolayısıyla bazı yan etkilere sebep olması sürpriz değildir (78).

Nonergot oral ilaçların bir grubu olan oktahidrobenzilkinolonlar, aynı zamanda dopamin agonisti olarak, spesifik D2 reseptör aktivitesine de sahiptir (79-81). Kinagolid, en aktif oktabenzilkinolondur ve bromokriptinden yaklaşık 35 kat daha fazla güçlüdür. Oktahidrobenzokinolinler, ergot deriveleri bromokriptin ve pergolid'den daha spesifik olarak dopamin reseptörlerine bağlanırlar (81,82).

2.2.6.3.2. DA'nin Etki Mekanizmaları

Prolaktin sekresyonu esas olarak dopamin yoluyla inhibe edilir. Gamaaminobütirik asit ve kolinerjik yolların da inhibitör olarak ufak katkısı vardır (83). TRH, serotonin, östrojenler, endojen opiatlar, VIP prolaktin sekresyonunu stimule eder fakat rolleri azdır (83).

Dopamin reseptörleri D1 (adenilat siklaz aktivitesini stimüle eder) ve D2 (enzimi inhibe eder) olarak ikiye ayrılmıştır (84,85). D3, D4, D5 reseptörleri prolaktin sekresyonu üzerine daha az aktiviteye sahiptir (84). Dopamin prolaktin salınımını D2 reseptörleri aracılığıyla inhibe eder. D2 reseptörleri, G protein reseptör ailesindedir. Yedi tane hidrofobik yapıyı içeren tek zincirli bir polipeptiddir. Adenilat siklaz etkisi yanında, inozitol trifosfat üretimini de inhibe eder (86). Ek olarak dopamin, pituitier hücrelerden araşidonik asit salınımını da inhibe eder (87). Dopamin tarafından D2 reseptör stimülasyonu, adenilat siklaz aktivitesini azaltır, sonuç olarak da intrasellüler cAMP düzeyi azalır (88). Bu, prolaktin stimülasyonunda anahtar bir basamaktır. Bütün dopaminerjik ergot deriveleri benzer mekanizmaları paylaşır (83).

Dopamin agonistleri, perivasküler fibrozis ve nekrozise neden olarak sekretuar mekanizmaların erken inhibisyonu, gen transkripsiyonu ve prolaktin sentezinin geç inhibisyonu ile hücre volümünde azalma yaparak prolaktinoma boyutunu küçültürler. Bu ilaçların gerçek antimitotik etkileri olabilir (49).

Tablo 2.4. Dopamin Agonistlerinin Sınıflandırılması (71, 89).

Dopamin agonistleri	5-HT_{2B}-reseptör aktivitesi	D₂-reseptör aktivitesi	Ergot derivesi
Kabergolin	Agonist	Agonist	Evet
Pergolid	Agonist	Agonist	Evet
Bromokriptin	Parsiyel agonist ve antagonist	Agonist	Evet
Ropinirol	Etkisiz	Agonist	Nonergot
Pramipeksol	Etkisiz	Agonist	Nonergot
Lisurid	Antagonist	Agonist	Evet
Kinagolid	Etkisiz	Agonist	Nonergot
Tergurid	Antagonist	Agonist	Evet

2.2.6.3.3. Bromokriptin

Bromokriptin, ergot alkaloidlerinin ergotoksin fraksiyonu içinde bulunan ergokriptinin bromlu semisentetik türevidir (89). BRC 1967 yılında keşfedilen ilk D₂-agonisti olup, klinik kullanımına 1978 yılında başlanmıştır. Hiperprolaktinemi tedavisinde ilk kullanılan DA'dir (90, 91). BRC beyinde ve dopaminerjik sinir yollarıyla ilgili önemli bir yapı olan striatumda nöronların dopaminerjik reseptörlerini aktive eder. Aynı etkiyi periferde adrenerjik kavşaklarda presinaptik dopamin reseptörleri üzerinde de gösterir (89). D₁ reseptörlerine karşı antagonist özellikleri varken, D₂ reseptör agonisti olarak işlev görür (89).

Bromokriptin'in farmakokinetiği radyoaktif olarak işaretlenmiş ilaç kullanan insanlarda araştırılmıştır. Verilen oral dozun % 28'i sindirim kanalından absorbe olur. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Doruk plazma düzeyleri 1–3 saatte oluşur. İlaç ve metabolitlerinin çoğu plazmada bulunur, eritrositlerde bulunan miktar azdır. İlacın prolaktin düzeylerini düşürücü etkisi 1–2 saatte başlar ve 5 saatte maksimuma erişir. İn vitro denemelerde ilacın %90 - %96 oranında serum albüminine bağlandığı gösterilmiştir. Bromokriptin

vücuttan atılmadan önce tamamen metabolize olur. İlacın başlıca atılım yolu safra yoluyla (89). Verilen bir dozun ancak % 2.5 – % 5.5'i idrarla çıkar. İlacın plazmada eliminasyonu bifaziktir ve terminal yarı ömrü 15 saattir. Verilen bir dozun hemen hemen bütünü (% 84.6) safra yoluyla feçese geçer ve 120 saatte vücuttan atılır.

Yarılanma ömrü kısa olduğundan günde 2-3 kez alınmalıdır. 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 2.5-15mg/gün arasında olmasına rağmen, bazı hastalarda 30 mg/gün'e kadar ihtiyaç duyulabilir (31, 71).

Bromokriptin halen prolaktinomanın, galaktorenin ve akromegalinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Parkinson hastalığında ve postpartum laktasyon inhibisyonunda da tercih edilmektedir (89). Parkinson hastalığında levodopa, levodopa + karbidopa veya levodopa + bensezarid tedavisi gören, fakat tedavi cevabında dalgalanma olan hastalarda bu ilaçlarla kombine olarak kullanılır.

Mikroprolaktinomali hastalarda vakaların %80-90'ında PRL düzeyleri normale inmiş, gonadal fonksiyonlar düzelmiş ve tümör kitlesi küçülmüştür (92). Makroprolaktinomali hastaların ise %70'inde PRL düzeyi normale inmiş, tümör boyutu küçülmüş ve görme alan defekti de düzelmiştir (83). Görme alan defekti ve baş ağrıları tedaviden sonraki günler içinde dramatik olarak düzelmektedir (93). BRC'le tedavi edilen hiperprolaktinemili kadın ve erkeklerde kemik dansitesinde artış olmaktadır (94, 95). Tedavi ile birlikte erkeklerde semen kalitesinde de artış tespit edilmiştir (96).

Bromokriptin gastrointestinal, nörolojik ve kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir (97). Hastaların %12 kadarında tedaviye intolerans gelişmiştir (5). Bromokriptin alan 3 hastanın birinde persistan bulantı ve kusma görülmektedir (97). Hastaların %10'unda konstipasyon görülmektedir. Diğer gastrointestinal semptomlar ise kuru ağız ve dispepsidir (83, 97). Hastaların çok az bir kısmında bromokriptinin geçici alkalin fosfataz ve transaminaz yüksekliğine yol açtığı

rapor edilmiştir (5, 97). Hastaların yaklaşık %25'inde baş dönmesi ve nadiren de senkopa yol açan postural hipotansiyon gelişmektedir (5). En yaygın nörolojik yan etki ise baş ağrısı ve uyuşukluktur. Psikoz semptomları da görülebilmektedir (98,99). Halüsinasyon, depresyon, konfüzyon, anksiyete, uykusuzluk ve diskinezi yüksek doz tedavi alan hastalarda tanımlanmıştır (5, 100). Bacak krampları, flushing ve nazal konjesyon diğer yan etkilerindedir (92, 101). Bromokriptin kullanan bazı vakalarda hipertansiyon, ciddi lökopeni, tromboemboli, hiponatremi ve ödem de bildirilmiştir (102, 103).

Reversibl plöropulmoner değişiklikler ve retroperitoneal fibrozis Parkinson tedavisi için kullanılmış yüksek doz bromokriptin tedavisi kullanan hastalarda gösterilmiştir. Bu yan etkinin doza bağlı olduğu düşünülmektedir (5). Yakın zamanda bromokriptin kullanımının neden olduğu kardiyak fibrotik kapak hastalığı bildirilmiştir (104, 105).

2.2.6.3.4. Kabergolin

Kabergolin (1-[(6-allelyl)ergolin-8 β -yl)carbonyl]-1-[3(dimethylamino) propyl]-3-ethyl-urea), potent, selektif, uzun süren prolaktin inhibisyonu sağlayan bir ergolin derivativesidir. İn vitro çalışmalar KAB'in dopamin D2 reseptörüne selektivitesi ve afinitesi olduğunu göstermiştir. Bromokriptinden en önemli farkı uzun yarılanma ömrü olması nedeniyle haftada bir veya iki kez alınması ve daha iyi tolere edilmesidir. Oral alımdan 3 saat sonra PRL seviyeleri düşmeye başlar ve kademeli olarak bu etki artarak 48-120 saatte plato çizer (106). KAB'nin tabletleri 0.5 mg olup tedaviye başlangıç dozu 0.25-0.5 mg'dır. PRL düzeyi normale gelene kadar kademeli olarak artırılır (106).

Prolaktin sekresyonunun inhibisyonu, majör olarak dopamin aracılığıyla olur. Prolaktin salgılayan hücrelerde dopamin reseptörleri, özellikle subtip 2 reseptörü bulunur. BRC ve KAB gibi dopamin agonistleri de bu reseptörler aracılığıyla etki gösterir (107). Dopamin agonistlerinin prolaktin inhibisyonundaki hücrel mekanizmaları henüz çok net anlaşılamamıştır. Bazı hücrel etkiler dopamin veya bromokriptin ile gösterilmiş, KAB'i de içeren diğer ergot

derivelere de benzer mekanizmalarla etki ettiği düşünülmüştür. Laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerinin dopaminerjik ajanlarla uyarılması, hücre içi cAMP seviyesinin düşmesiyle sonuçlanan adenilat siklaz aktivite düşüşüne neden olur (49). 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 (49).

KAB'in etkin dozu, belirlenebilme limitlerinin altında olduğundan farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar zor olmuştur. Oral biyoyararlanımı ile ilgili yeterince kanıt yoktur. Radyoaktif işaretlemelerle yapılan çalışmalarda, KAB'in oral verilmesinden 240 saat sonra idrarda %10-20, feçeste %55-72 radyoaktivite izlenmiştir. Bu sonuç, KAB'in gastrointestinal sistemden emilip enterohepatik dolaşıma salındığını düşündürmektedir (108, 109).

Büyük karşılaştırmalı çalışmalar KAB kullanan hastalarda bromokriptine göre daha iyi tolere edildiği, gonadal fonksiyonların düzeldiği, tümör boyutlarının küçüldüğü, PRL seviyesinin düştüğünü göstermiştir (4). Çok merkezli, randomize bir çalışmada 24 haftalık süreyle 459 hiperprolaktinemili kadın takip edilmiştir. KAB alanların %83'ünde, bromokriptin alanların ise %59'unda PRL seviyeleri normal seviyelere gelmiştir. Ovuluar siklus düzelmesi veya hamilelik KAB'le %72, bromokriptinle %52 olarak bildirilmiştir. KAB alan kadınların %3, bromokriptin alanların %12' si yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmışlardır (4). Dörtüzellibeş hastalık diğer bir çalışmada KAB alan hastaların %86'sında (idiopatik ya da mikroprolaktinomali hastaların %92'sinde, makroprolaktinomali hastaların %77'sinde) PRL düzeyini normal sınırlara düşürmüştür (110). Çok merkezli bir çalışmada; KAB tedavisi, daha önce başka bir DA ile tedavi edilmiş hastaların %60'ında, başka tedavi almamış hastaların %82.3'ünde tümör küçülmesi sağlamıştır (111). Diğer birçok merkezli çalışmada da 181 makroprolaktinomali hastanın %67'sinde tümör küçülmesi sağlanmıştır (110).

Yüz on hasta ile 2000 yılında yapılan bir çalışmada ise %88.5 hastada tümörde küçülme olmuştur (66). Çeşitli çalışmalarda hastaların yaklaşık %30 kadarında KAB kullanımıyla makroadenom boyutunun %50'den daha fazla küçüldüğü görülmüştür (111). Shimon ve ark. (112) dev prolaktinomali 12 erkekte KAB kullanımıyla tümör çaplarında 47 ± 21 oranında küçülme olduğunu göstermiştir. Hiperprolaktinemi kadınlarda KAB tedavisinin fertilitateye faydasına yönelik çok sayıda yayın olmasına rağmen, erkeklerdeki durumla ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Bir çalışmada KAB tedavisinin sperm kalitesini normalleştirdiği, sayısını artırdığı ve bunu bromokriptinden daha erken dönemde 1 aylık tedaviden sonra bile, yaptığı bulunmuştur (96).

DA'nin gebelikte kullanımının fetal gelişim ve istenmeyen sonuçlarla bir bağlantısı bulunmamıştır. KAB tedavisi esnasında gebe kalan 27 kadının 25'i sağlıklı bir çocuk doğurmuş, biri kendi isteği, diğeri ise spontan düşük olduğu için sonlandırılmıştır (110). Colao ve ark. (113), 2007 yılında yayınlanan çalışmada da erken gebelik döneminde KAB maruziyetin, fetal malformasyon ve düşük oranlarını artırmadığı görülmüştür. Gebelikte kullanım ile ilgili çalışmalar olsa da genel eğilim tümör boyutu çok büyük olmadığı veya büyümeye devam etmediği sürece her iki DA'nin de kullanılmaması günümüzde tercih edilmektedir.

KAB'nin kullanım endikasyonları; laktasyon inhibisyonu, Parkinson hastalığı, akromegali, klinik olarak non fonksiyone adenomlar, Cushing hastalığı ve Nelson sendromu sayılabilir. KAB, bromokriptine göre daha erken laktasyon inhibisyonu sağlar (114). Postpartum 3. haftada olan meme belirtileri, bromokriptin ile tedavi edilen kadınların %24'ünde olurken, KAB ile tedavi edilenlerin %5'inde olur (114). KAB, Parkinson hastalığındaki nokturnal akinezi ve distoniyle ilişkili olan uyku bozukluklarında da etkindir. Parkinson tedavisinde KAB, günlük olarak yüksek dozlarda uygulanmaktadır. Dopaminin ergot agonistleri bu hastalarda, aynı yaştakilere göre valvüler regürjitasyon oranını artırmaktadır (115).

GH salgılayan adenomu olan hastalarda, dopamin agonistleri D2 reseptörünü uyararak GH sekresyonunu inhibe eder (107). Çok merkezli bir

çalışmada, haftalık 3.5 mg KAB'nin vakaların %39'unda insülin-like growth faktör (IGF)-I seviyelerini düşürdüğü, tümör küçülmesinin 21 hastanın 13'ünde olduğu bildirilmiştir (116). Hiperprolaktinematik akromegalik hastalarda KAB, normoprolaktinemiklere göre daha etkilidir. Non fonksiyone Adenomlar (NFA) çok az oranda FSH, LH ve onların alfa ve beta subünitlerini salgırlar. İn vitro D2 reseptörleri NFA hücrelerinde olduğu için DA tedavi seçeneği olarak düşünölmüştür. Prolaktinomalara göre NFA'larda daha uzun süreli ve yüksek doz tedavi gerekmektedir (107).

KAB'in yan etkileri diğer DA'ne benzemektedir. Fakat bu yan etkiler daha hafif, daha kısa sürelidir. %3'den daha az hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (117). En yaygın yan etkileri bulantı, kusma, başağrısı ve baş dönmesidir (117). Diyare, uyuklama, somnolans, parestezi ve dispne daha az sıklıktaki yan etkileridir. Hipotansiyon (ortalama kan basıncında 10 mmHg düşüş), KAB ya da bromokriptin ile tedavi edilen hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %50'sinde olmuştur (110). Genelde hipotansiyon asemptomatiktir. Hiperprolaktinemi nedeni ile tedavi edilen 254 kadının %3'ünde semptomatik hipotansiyon olmuştur (110). Diğer ciddi yan etkiler olan tromboembolik olaylar ve psikoz, KAB ile tedavi olan hipofiz adenomlu hastalarda bildirilmemiştir. Plöropulmoner inflamatuvar-fibrotik sendrom ve restriktif perikardit, yüksek doz tedavi alan Parkinson hastalarında bildirilmiştir (118). Son dönemlerdeki bazı çalışmalarda yüksek doz KAB (günlük 4 mg) ve pergolid alan hastalarda mitral, aort, triküspit kalp kapaklarında yetmezlik tespit edildiğini bildirilmiştir. Fakat non ergot derivelerinde bu yan etki gözlenmemiştir (119, 120). Parkinson hastalarında hiperprolaktinemi hastalarına göre daha yüksek doz kabergolin kullanılmaktadır. Yüksek doz KAB kullanan hastalar bu önemli yan etki açısından takip edilmelidir (71).

2.2.6.3.5. Diğer Dopamin Agonistleri

Pergolid, kinagolid, lisurid ve tergurid de hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan diğer DA'leridir.

Pergolid uzun etkili D1 ve D2 agonisti, sentetik ergot derivesidir. Pergolid PRL seviyesini düşürme etkisi ve yan etkileri açısından BRC'e benzemektedir (121). BRC'den 100 kez daha güçlüdür ve tek bir dozdan sonra 24 saatte PRL sekresyonunu baskılar bu da günlük tek doz kullanıma izin verir (122).Yapılan çalışmalarda pergolidin PRL seviyesini düşürdüğü ve tümör boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (123, 124).

Kinagolid nonergot D2 reseptör agonistidir. Yirmi iki saatlik yarılanma ömrü nedeniyle günde bir kez alınabilmektedir. Günlük dozu 75-150 µg'dır (36). Hiperprolaktinematik bayanlarda günlük bir kez alınması, PRL düzeyinde azalma, gonadal disfonksiyonda düzelme ve tümör boyutunda küçülme sağlamıştır (71). Kinagolidin, makroprolaktinomali erkek hastalarda sperm parametrelerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (125).

Diğer bir DA olan lisurid hidrojen maleat, sentetik ergot derivesi bir dopamin agonistidir. Deneysel modellerde prolaktin inhibitör aktivitesine sahiptir. Bir çalışmada 53 bayanda 0.3–0.6 mg/gün dozda etkili bir laktasyon inhibisyonu ve PRL baskılanması yapmıştır. Liuzzi ve ark. (126), makroprolaktinomali hastalarda bromokriptin ve lisuridin benzer tümör küçültücü etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir. İlaç kesildikten sonra bütün vakalarda hiperprolaktinemi rekürrensi olmuştur.

Tergurid, lisurid analogudur, D2 reseptörlerine bağlanır. Hiperprolaktinemili 20 hastada yapılan bir çalışmada 6 ay 0.25–1.5 mg/gün doz aralığında verildiğinde %55'inde PRL düzeyi normale gelmiştir (127). Her ikisi de günümüz prolaktinoma tedavisinde kullanılmamaktadır.

2.2.6.3.6. Dopamin Agonistlerine Direnç

Bazı hastalar DA'lerine cevap vermeyebilir (71). Değişen derecelerde cevapsızlık olabilir. Herhangi bir agoniste karşı az cevap verirken diğerine iyi cevap verebilir. Rezitansla, intolerans birbirine karıştırılmamalıdır. DA'lerine direnç olan hastalarda PRL düzeylerinin normal değerlere gelmesinde yetersizlikten dolayı ovulasyon sağlanamamaktadır (71). Bireysel DA rezistansına neden olan DA standart doz eşiği yoktur. Direnç, hormon düzeyleri açısından normoprolaktinemiye ulaşmada yetersizlik ve/veya tümör boyutu açısından tümörün %50 oranında azalmasında yetersizlik olarak tanımlanmıştır (71).

DA'lerine rezistansının altında yatan moleküler nedenler tam olarak anlaşılammıştır. Mikroprolaktinomada bromokriptinle tedavi edilen hastaların PRL düzeylerinin normalize edilmesinde yetersizlik yaklaşık olarak %20 iken, KAB ile tedavi edilenlerde %10 olarak bildirilmiştir. Makroprolaktinomalarda ise bromokriptin ile %30, KAB ile %20 oranında direnç ortaya çıkmaktadır (128). Tümör küçülmesindeki direnç bromokriptinle %50, KAB'le %10, pergolidle %15'dir (128). Direnç mekanizması laktotroplarda D2 reseptörlerinin kaybı ile ilişkili görülmektedir (128). Kısmi rezistans yaygındır, ilaç dozunda artış ya da diğer bir DA ile değiştirilmesi tümör boyutunu küçültmede ve PRL düzeyini düşürmede etkili olabilir. Bromokriptin tümör boyutunun küçülmesi ile olan direncinde KAB ile sıklıkla cevap alınmaktadır. Bazı rezistans gelişen hastalarda klinik hedeflere PRL düzeylerinde azalma olmaksızın veya tümör boyutunda küçülme olmaksızın ulaşılır. Fertilitate major problemse ovulasyon indüksiyonu sağlamak için klomifen sitrat, GnRH analogları, gonadotropinler verilebilir (71). Transsfenoidal hipofiz cerrahisi, medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda tercih edilebilir. Fraksiyone radyasyon ya da radyocerrahi de medikal ve cerrahi tedavinin başarısız olduğu durumlarda denenebilir (71).

2.2.6.3.7. Dopamin Agonistleri ve Fibrozis

Ergo türevi DA olan BRC, pergolid, KAB, dehidroergokriptin gibi ajanların, özellikle uzun süreli kullanımda, plevral, perikardiyal, retroperitoneal ve kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (8-10).

Özellikle ergo türevleri olmak üzere DA'nin plöropulmoner veya retroperitoneal fibroza neden olmalarının altında yatan patogenetik mekanizmaları açıklamak için birçok farklı teoriler öne sürülmüştür (129, 130). Bu teoriler arasında toksik fibrojeniz, vasküler teori ve immünolojik teori yer almaktadır (130). Fibrotik değişikliklerin bu ilaçların serotonerjik etkilerine bağlı fibroblast aktivitesindeki artışla oluştuğu öne sürülmüştür (7, 129, 131). Bu serotonerjik etki karsinoid sendrom ve fenteramin-fenfluramin kullanımında görülen kapakçık hastalıklarında da bildirilmiştir (129).

Kardiyak fibrotik bozuklukların DA kullanımı ile ilişkilendirilmesi nispeten yenidir ve DA'nin neden olduğu fibrotik reaksiyonlar için öne sürülen mekanizmaların yanı sıra, kapakçıklar üzerinde bulunan 5-hidroksitriptamin (HT) 2B reseptörlerinin aktivasyonunun da kapak fibroplazisinde rol oynadığı düşünülmektedir (104). Yedi tip 5-HT reseptör ailesi (5-HT1-7) ve birçok alt tipleri vardır (132, 133). İnsan kalp kapağında ve pulmoner arterlerde yüksek konsantrasyonda olmakla birlikte valvülopatide sadece 5-HT2B suçlanmaktadır (134). Hem KAB hem de pergolid 5-HT2B reseptörünün (5-HT2BR) agonistidir. BRC ise 5-HT2B parsiyel agonistidir (132). Reseptör uyarımı kapak hücrelerinde uygunsuz mitojenez ile aşırı gelişmeye yol açmaktadır. Kapaklarda ve subvalvular aparatta oluşan fibrotik değişiklikler sonucu kapaklar sertleşirler ve kapaklar yetersiz kapanırlar. Kapaklarda apikal yer değişimi olur (134).

DA'nin neden olduğu fibrotik reaksiyonların gerçek sıklığı bilinmemektedir ve muhtemelen sanıldığından daha sık olarak görülmektedir. Vakaların yaklaşık %15'inde vücudun başka bir bölgesinde de eşlik eden fibrotik hastalık saptanır (135). Plöropulmoner fibrozun klasik klinik tablosunda hızlı gelişen dispne, zorlu solunum ve genel durumda kötüleşme yer almaktadır (130). Bu semptomlar, akciğer ve plevranın enflamasyonu ve bunu takiben gelişen ve

farklı derecelerde restriktif akciğer yetmezliğine neden olan fibroza bağlı olmaktadır (130). Tutulumun derecesi interstisiyal pnömonit ile plöropulmoner fibroz arasında değişebilmektedir (129). Kilo kaybı, plöropulmoner fibroz ve plevral efüzyona bağlı semptomlar bazı vakalarda oldukça sinsi seyredebilir (129).

Retroperitoneal fibroz vakalarının 2/3'ü idiopatikdir, geriye kalan 1/3'ü ise ergo türevlerinin kullanılmasının yanısıra, retroperitoneal kanama, idrar ekstravazasyonu veya tümörlerden kaynaklanmaktadır (135). Sıklıkla alt lomber omurlarda izole plak olarak belirir ve bir ya da her iki üretraya bası yapar (135).

Kalp kapaklarında ve perikardiyal hastalıkta ergo türevlerine bağlı gelişen fibrotik reaksiyon vakaları artan sıklıkla bildirilmektedir. Özellikle ergotamin olmak üzere ergo türevlerinin kronik yüksek doz kullanımı kalp kapak hastalığı ile ilişkilendirilmektedir (104). Göğüs ağrısı, üfürüm duyulması ya da kapak yetmezliği gibi klinik bulgular ile ortaya çıkabilir (104).

Ergo türevleri ile fibrotik sendromları arasındaki neden-sonuç ilişkisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İlacın erken kesilmesi ile fibrozun genellikle geri dönüşümlü olduğu ve benzer ilacın tekrar verilmesi ile semptomların tekrarladığı bildirilmiştir (136).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız; Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda, 2009 ile 2010 tarihleri arasında hiperprolaktinemi nedeniyle takip edilen hastaların kullandıkları KAB ve BRC'nin kalp ve akciğerler üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 29/05/2009 tarih ve 2009-06/21 numaralı kararı ile onay alınarak yapılan bu çalışma, analitik araştırma olup prospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmamızda 50 (Kadın:47 Erkek:3) hiperprolaktinemi tanısı ile takip edilen hasta grubu ve 30 (Kadın:26 Erkek:4) sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı. Her iki gruptan da bilgilendirilmiş onam formu imzası alındı.

Çalışmamıza en az 12 ay olmak üzere kabergolin ve/veya bromokriptin tedavisi alan hiperprolaktinemili hastalar dahil edildi.

Kontrol grubundaki bireyler çalışmaya dahil edilirken hasta grubuyla paralel yaş ve cinsiyetteki, kalp kapak hastalığı ve akciğer hastalığı olmayan sağlıklı bireyler tercih edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: kalp kapak hastalığı öyküsü olanlar, annüler dilatasyonla ilişkili kalsifikasyon ve regürjitasyonu olanlar, sol ventriküler dilatasyonu olanlar, kollajen doku hastalığı olanlar, anorektik ilaç kullanım öyküsü olanlar, PRL yüksekliği yapan ilaç kullanım öyküsü olanlar (fenotiazin, verapamil, MAO inhibitörü gibi), obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, intersitisyel akciğer hastalığı olanlar, asbest, biomass maruziyeti olanlar, sigara kullanımı öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olguların kan basıncı muayene öncesi en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden havalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 formülüyle hesaplandı.

Hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna transtorasik ekokardiyografi (EKO), solunum fonksiyon testi (SFT) ve yüksek rezolusyonlu akciğer bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler EKO, SFT, YRBT bulguları ve PRL düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

3.1. Transtorasik EKO

Tüm hastalara transtorasik EKO, General electric pro vivid 7 cihazıyla aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

3.2. SFT

Solunum fonksiyon testi akım duyarlı (VMax Series 20C Sensor medics, USA) spirometri cihazı ile stabil dönemde ve hastalara zorlu vital kapasite manevrası öğretilerek en az 3 defa, oturur pozisyonda uygulandı. Zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun 1. saniyesindeki atılan volüm (FEV1), zorlu ekspirasyonun 1.saniyesindeki atılan volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC), zorlu ekspirasyonun 25. ve 75. saniyesindeki atılan volüm (FEF25–75) ölçüldü, mutlak değer (ml olarak) ve yüzde (beklenen değer yüzdesi) değerlerinin en iyisi kaydedildi.

3.3. YRBT

Tüm olgulara YRBT Phillips Brilliance 16. cihazı ile 120 kw, 400 mA/sn'de çekildi. YRBT'ler aynı göğüs hastalıkları uzmanı ve aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

3.4. PRL Ölçümü

PRL; Elecsys Prolaktin II reaktif kiti kullanılarak, Roche cobas e 601 cihazında elektrochemiluminescence immunassey (ECLIA) yöntemiyle çalışıldı.

3.5. İstatistik

Çalışmanın verileri SPSS (ver:15.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi-kare testi, Man Whitney U testi, Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerimiz

tablolarında aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 hasta alındı. Yaş ortalamaları 36.18 ± 9.19 yıl olan hasta grubundaki bireylerin 47'si (%94) kadın, 3'ü (%6) erkek idi. Hasta grubundaki bireylerin 30'u (%60) mikroadenom, 11'i (%22) idiyopatik, 5'i (%10) empty sella, 4'ü (%8) makroadenom idi. Makroadenomu olan 4 hasta opere edildi. Operasyon sonrası 2 hastada hipofizer yetmezlik gelişti. Hipofizer yetmezlik gelişen hastalardan biri kadın diğeri erkek idi. Kadın hastaya levotiroksin, desogestrel+etinil östradiol replasman tedavisi verildi. Erkek hastaya ise levotiroksin ve testesteron propionat + testesteron phenpropionate + testesteron isocaproate + testesteron decanoate ampul ile replasman tedavisi başlandı. Hasta grubundaki diğer bireylerin hipofiz fonksiyonları normal idi. Hasta grubundaki bireylerin 7'si (%14) BRC, 32'si (%64) KAB, 11'i (%20) hem BRC hem de KAB kullanmış idi. Hasta grubundaki bireylerin KAB ortalama kullanım dozları 139 ± 104.53 mg, BRC ortalama kullanım dozları 3877.77 ± 3418.04 mg'di. Ortalama ilaç kullanım süresi de 35.26 ± 23.24 ay idi. Hasta grubunun ortalama PRL düzeyleri 25.9 ng/mL (en düşük: 0.16 ng/ml en yüksek: 223 ng/ml) idi (Tablo 4.1).

Kontrol grubuna 30 sağlıklı birey alındı. Yaş ortalamaları 35.97 ± 8.08 yıl idi. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz idi ($p > 0.05$).

Kontrol grubundaki bireylerin 26'sı (%86.7) kadın, 4'ü (%13.3) erkekti. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz idi ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin VKİ değerleri 27.44 ± 4.95 kg/m² iken kontrol grubunun VKİ 29.27 ± 6.28 kg/m² idi. VKİ yönünden gruplar arasında farklılık önemsiz idi ($p > 0.05$).

Hasta grubundaki bireylerin ortalama PRL düzeyleri 25.9 ng/mL (en düşük: 0.16 ng/ml en yüksek: 223 ng/ml) iken, kontrol grubundaki bireylerin PRL düzeyleri 10.1 ng/mL (en düşük: 4.20 ng/ml en yüksek: 19.1 ng/ml) idi. PRL düzeyi açısından gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$).

Her iki grup kan basınçları, kalp hızları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı 124.30 ± 8.14 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 77.50 ± 5.55 mmHg bulunurken, kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı 120.17 ± 7.5 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 73.67 ± 5.86 mmHg olarak bulundu. Kalp hızı ise hasta grubunda 81.3 ± 6.61 /dk iken, kontrol grubunda ise 80.83 ± 5.40 /dk idi. Her iki gruptaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında hasta grubundaki değerler yüksek idi ve gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p < 0.05$), kalp hızı karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı, kan basıncı değerleri

Değişkenler	Hasta	Kontrol	Sonuç
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124.30 ± 8.14	120.17 ± 7.25	t = 2.28 p=0.025
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77.50 ± 5.55	73.67 ± 5.86	t = 3.08 p=0.003
Kalp Hızı (dakikada)	81.3 ± 6.61	80.83 ± 5.40	t = 0.32 p=0.745

4.1. EKO, SFT, YRBT BULGULARI

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun EKO bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta	Kontrol	Sonuç
E velosite (m/sn)	0.85±0.14	0.84±0.16	t=0.18 p=0.851
A velosite (m/sn)	0.64±0.12	0.65±0.10	t=0.07 p=0.943
Aort Çapı (cm)	2.58±0.34	2.64±0.28	t=0.80 p=0.424
Sol Atriyum Çapı (cm)	3.12±0.24	3.21±0.25	t=1.59 p=0.115
Pulmoner Basınç (mmHg)	19.82±3.12	18.67±2.24	t=1.76 p=0.081

Her iki gruptaki bireylerin EKO ile elde edilen ölçüm değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz idi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun mitral yetmezlik yönünden karşılaştırılması

Gruplar		Mitral yetmezlik			Toplam
		yok	1.derece	2.derece	
Hasta	S	36	13	1	50
	%	72.0	26.0	2.0	100.0
Kontrol	S	29	1	0	30
	%	96.7	3.3	0	100.0

$\chi^2=7.50$ $p=0.023$ $p<0.05$ önemli

Her iki gruptaki bireyler mitral yetmezlik (MY) açısından karşılaştırıldığında hasta grupta 13 (%26) bireyde birinci derece MY ve 1 (%2)

bireyde ikinci derece MY bulunmuş olup kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece MY bulunmuştur. MY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubundaki bireylerde birinci derece MY (%26) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun triküspit yetmezlik yönünden karşılaştırılması

Gruplar		Triküspid yetmezlik			Toplam
		yok	1.derece	2.derece	
Hasta	S	24	25	1	50
	%	48.0	50.0	2.0	100.0
Kontrol	S	29	1	0	30
	%	96.7	3.3	0	100.0

$$x^2= 19.86 \quad p=0.001 \quad p<0.05 \text{ önemli}$$

Her iki gruptaki bireyler triküspit yetmezlik (TY) açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda 25 (%50) bireyde birinci derece TY ve 1 (%2) bireyde ikinci derece TY bulunmuş olup kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece TY bulunmuştur. TY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli idi ($p<0.05$). Sonuç olarak hasta gruptaki bireylerde birinci derece TY daha fazla idi (Tablo 4.5).

Her iki gruptaki bireyler aort yetmezliği ve pulmoner yetmezlik açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun SFT bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta	Kontrol	Sonuç
FEV1 volüm (L)	2.74±0.43	2.90±0.60	t=1.28 p=0.205
FEV1 yüzde	97.51±13.20	101.35±16.90	t=1.06 p=0.292
FVC volüm (L)	3.39±0.62	3.51±0.73	t=0.73 p=0.462
FVC yüzde	103.53±14.78	104.96±18.98	t=0.35 p=0.725
FEV1/FVC	81.53±7.08	82.65±3.31	t=0.75 p=0.451
FEF25-75 volüm(L)	2.97±0.72	3.22±0.71	t=1.41 p=0.161
FEF25-75 yüzde	80.80±19.62	86.38±12.44	t=1.30 p=0.196

SFT açısından her iki gruptaki bireyler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). FEF25–75 volüm oranları istatistiksel olarak önemsiz bulunmuş olsa da hasta grubunda 2.97 ± 0.72 L ve kontrol grubunda 3.22 ± 0.71 L olması dikkat çekmektedir. Hasta grubundaki bireylerden 5'i (%10) ve kontrol grubundaki bireylerden 4'ü (%13.3) SFT'inde uyumsuz olduklarından bunlara SFT yapılamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun YRBT bulgularının karşılaştırılması

Gruplar		YRBT				Toplam
		normal	fibrotik çekinti	arayüz belirtisi	buzlu cam	normal
Hasta	S	36	9	2	3	50
	%	72.0	18.0	4.0	6.0	100.0
Kontrol	S	27	2	0	0	29
	%	93.1	6.9	0	0	100.0
Toplam	S	63	11	2	3	79
	%	79.7	13.9	2.5	3.8	100.0

$\chi^2 = 5.55$ $p = 0.136$ $p > 0.05$ önemsiz

YRBT yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmasına rağmen hasta grubundaki bireylerin 9'unda (%18) fibrotik çekinti, 3'ünde (%6) buzlu cam, 2'sinde (%4) ara-yüz belirtisi tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin ise 28'inde (%93.1) HRCT normal, 2' sinde (%7) fibrotik çekinti bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

4.2. İLAÇ DOZLARINA GÖRE DAĞILIM

Hasta grubundaki bireylerin 7'si (%14) bromokriptin, 32'si (%64) kabergolin, 11'i (%20) hem bromokriptin hem de kabergolin kullanmıştı.

Tablo 4.8. İlaçların doz ve kullanım sürelerine göre dağılımı

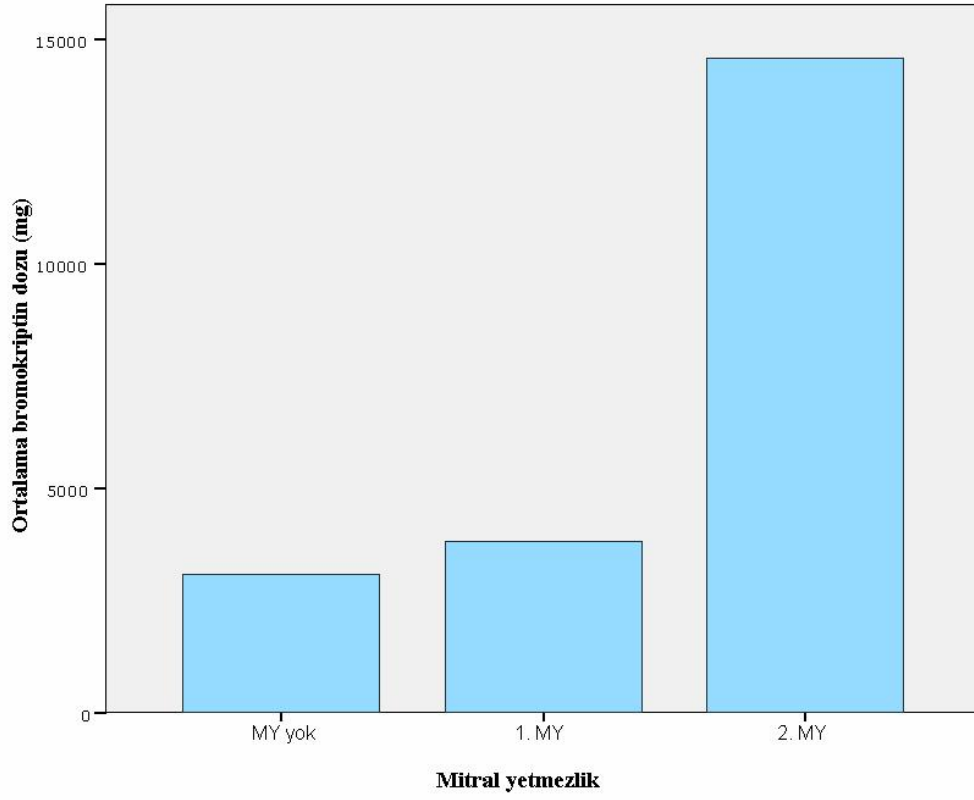
Değişkenler	En Düşük	En Yüksek	$x \pm s$
Kabergolin Dozu(mg)	30	543	139±104.53
Bromokriptin Dozu(mg)	900	14.600	3877.77±3418.04
Kullanım Süresi(ay)	12	114	35.26±23.24

Hasta grubundaki bireylerin KAB ortalama kullanım dozları 139±104.53 mg BRC ortalama kullanım dozları 3877.77± 3418.04 mg'dı. Ortalama ilaç kullanım süresi de 35.26±23.24 ay idi (Tablo 4.8).

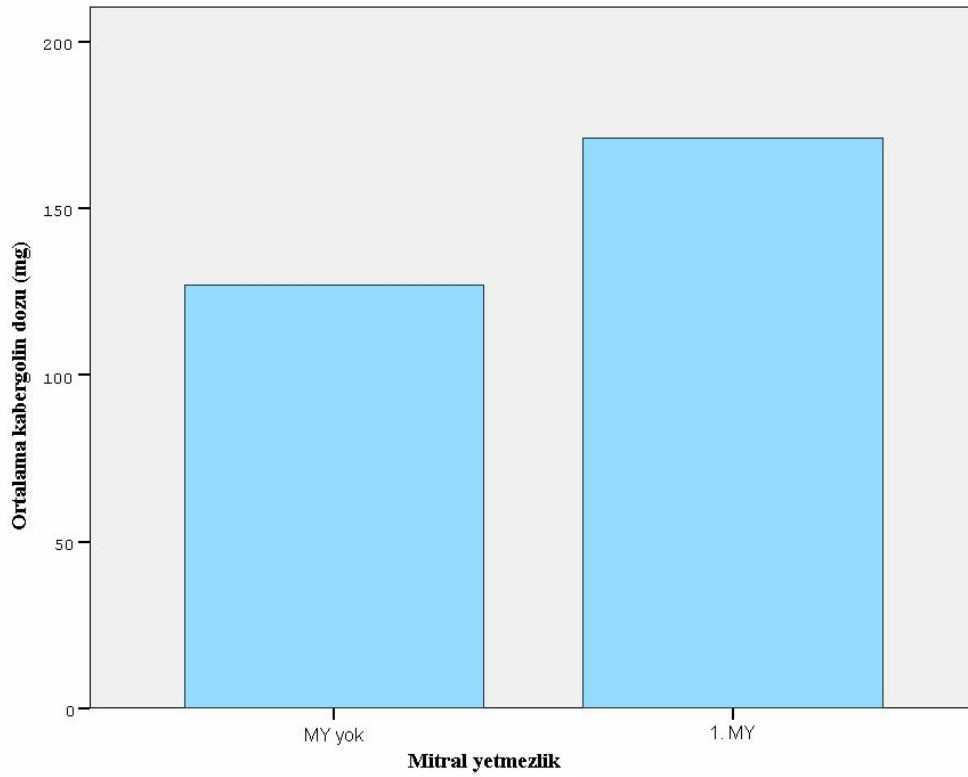
Tablo 4.9. MY ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması

Değişkenler	MY yok	1.Derece MY	Sonuç
Kabergolin Dozu(mg)	127.13±84.58	171.08±143.84	p =0.384
Bromokriptin Dozu(mg)	3080.77±2233.50	3804±2606.73	p =0.583

Birinci derece MY olanlarda KAB 171.08±143.84 mg ve BRC 3804±2606.73 mg olmasına rağmen MY olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.9). İkinci derece MY olan bir hastada BRC dozu 14600 mg'dı. Birinci derece MY ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunması rağmen, MY ile BRC ve KAB dozu arasında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.1, 4.2).



Şekil 4.1. MY ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.



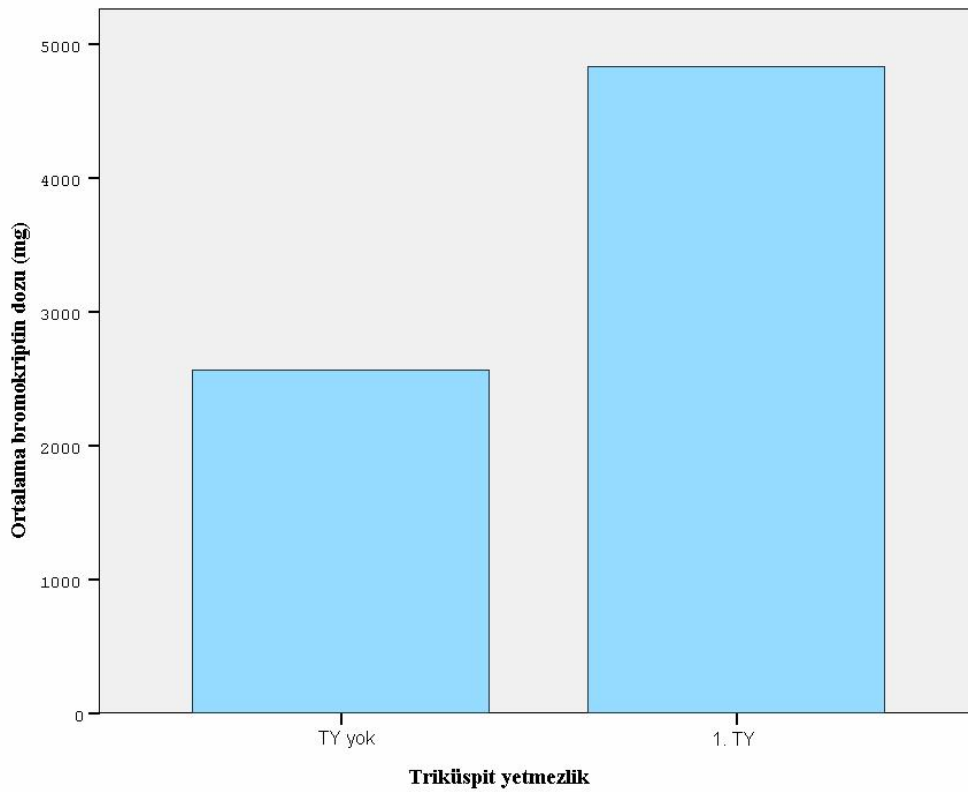
Şekil 4.2. MY ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 4.10. TY ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması

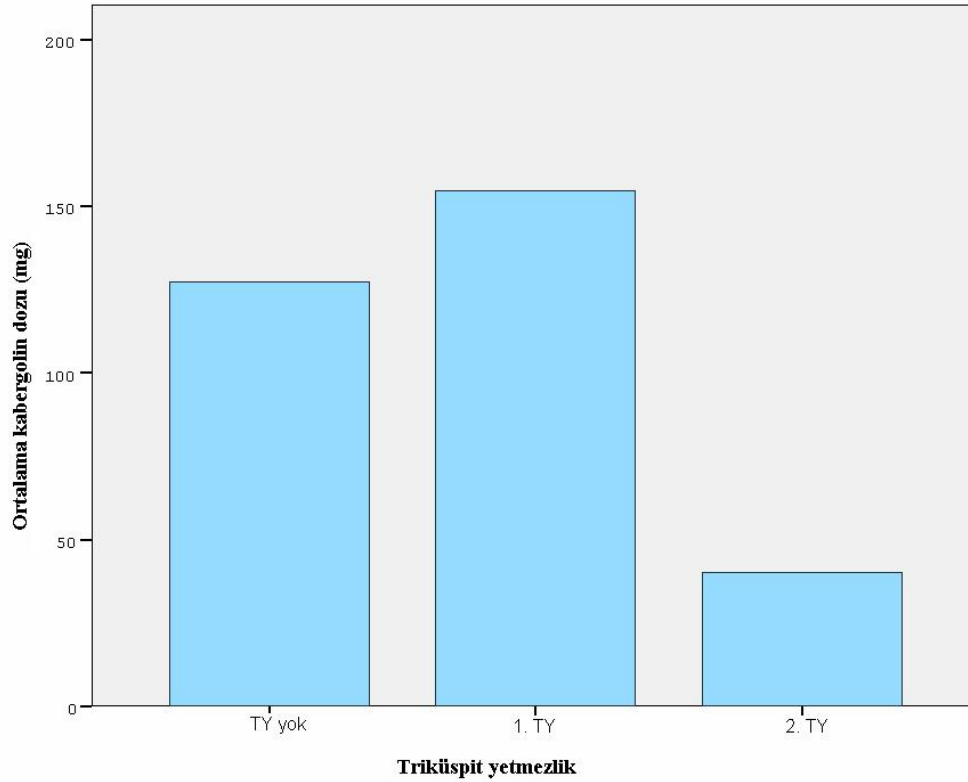
Değişkenler	TY yok	1.Derece TY	Sonuç
Kabergolin Dozu(mg)	127.35±128.47	154.84±77.81	p =0.031
Bromokriptin Dozu(mg)	2562.50±2072.38	4833.64±3953.99	p =0.104

Hasta grubundaki bireylerde TY ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında; birinci derece TY olanlarda ortalama KAB dozu 154.84±77.81 mg olup, TY olmayan hastalara göre yüksek olup istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$). Birinci derece TY olanlarda, ortalama BRC dozu

4833.64±3953.99 mg olup, TY olmayan hastalara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak önemsiz idi ($p>0.05$) (Tablo 4.10). TY ile BRC dozu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz olmasına rağmen, aralarında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.3). Birinci derece TY ile KAB dozu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli ve aralarında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.3. TY ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.4. TY ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.

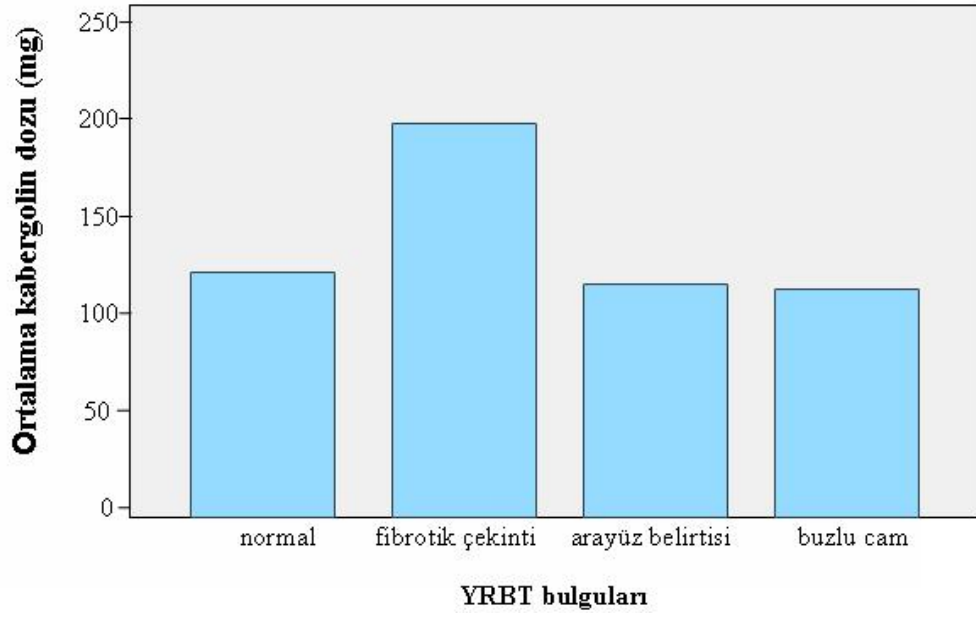
Tablo 4.11. YRBT bulguları ve ilaç kullanım dozlarının karşılaştırılması

YRBT	Kabergolin Dozu(mg)	Bromokriptin Dozu(mg)
Normal	125.93±106.23	3725.67±3549.47
Fibrotik Çekinti	203.00±109.16	4733.33±3955.16
Ara-Yüz Belirtisi	120.00±00	
Buzlu Cam Belirtisi	117.33±64.04	3600.00±00

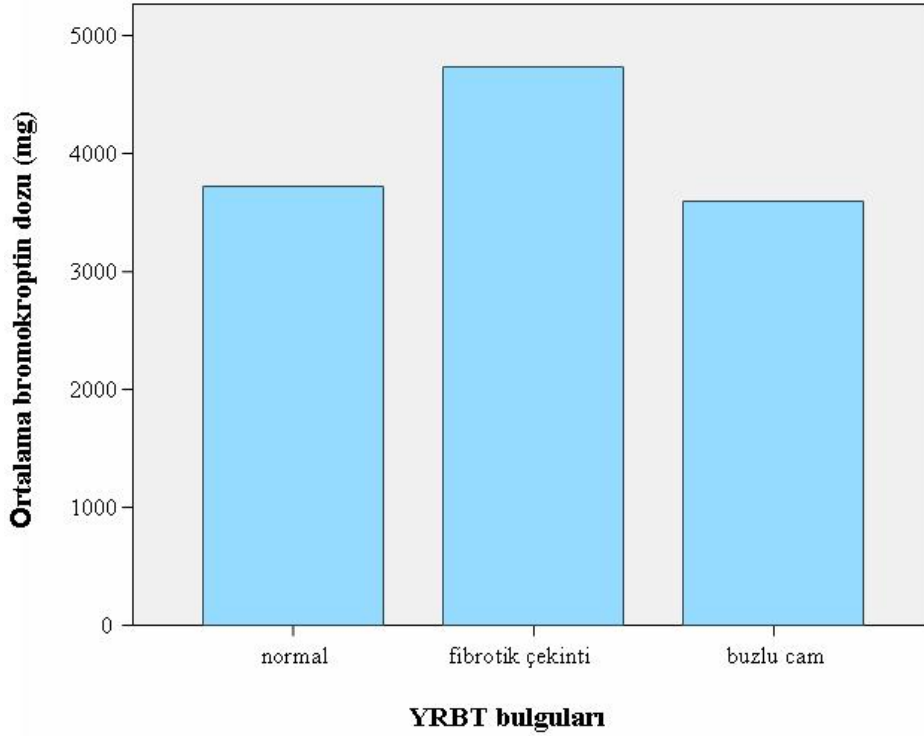
p>0.05 önemsiz

Hasta grubundaki bireylerde YRBT bulguları ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında; fibrotik çekinti görülen bireylerde ortalama KAB dozu 203.00±109.16 mg ve ortalama BRC dozu 4733.33 ±3955.16 mg olmasına rağmen YRBT bulguları normal olanlara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi (p>0.05) (Tablo 4.11). YRBT’de fibrotik çekinti bulgusu ile ilaç kullanım

dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunması rağmen, YRBT’de fibrotik çekinti bulgusu ile BRC ve KAB dozu arasında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.5, 4.6).



Şekil 4.5. YRBT bulguları ile kabergolin dozu arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.6. YRBT bulguları ile bromokriptin dozu arasındaki korelasyon grafiği.

4.3. İLAÇ KULLANIM SÜRELERİNE GÖRE DAĞILIM

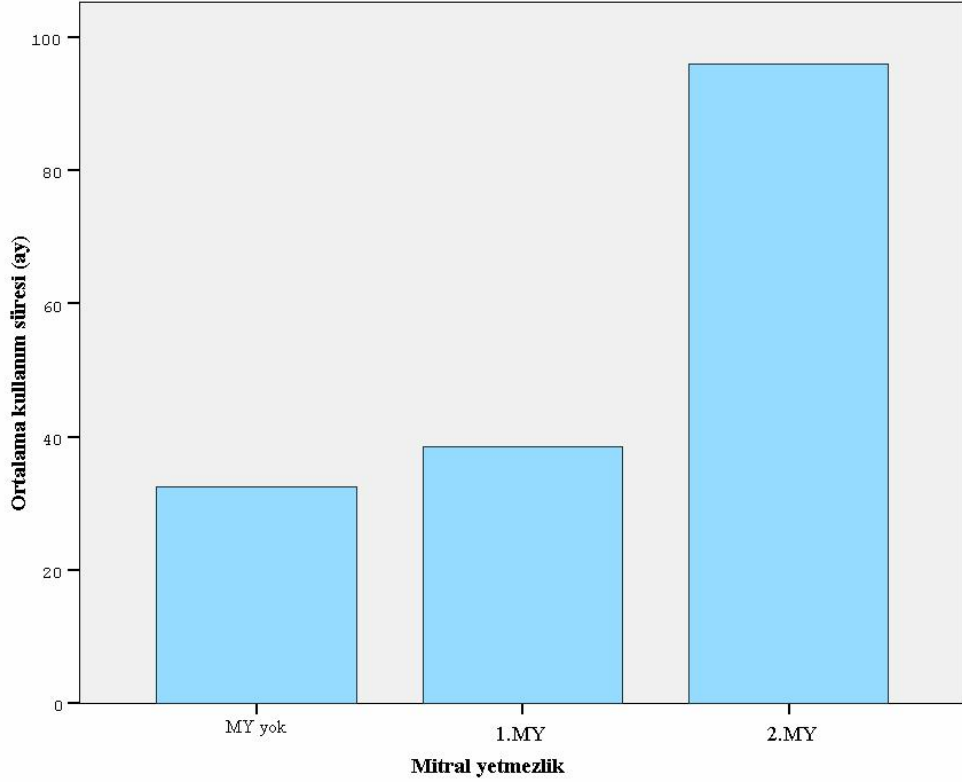
Tablo 4.12. MY ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması

Mitral Yetmezlik	N	İlaç Kullanım Süresi (ay) $\bar{x} \pm s$
Yok	36	32.39±23.14
1.Derece	13	38.54±17.40
2.Derece	1	96.00

$p > 0.05$ önemsiz

Hasta grubundaki bireylerde MY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece MY olan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 38.54±17.40 ay, ikinci derece MY olanlarda ise 96.00 ay olmasına rağmen

MY olmayan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi ($p>0.05$) (Tablo 4.12). MY ile ortalama ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunması rağmen, MY ile BRC ve KAB ortalama kullanım süreleri arasında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.7).



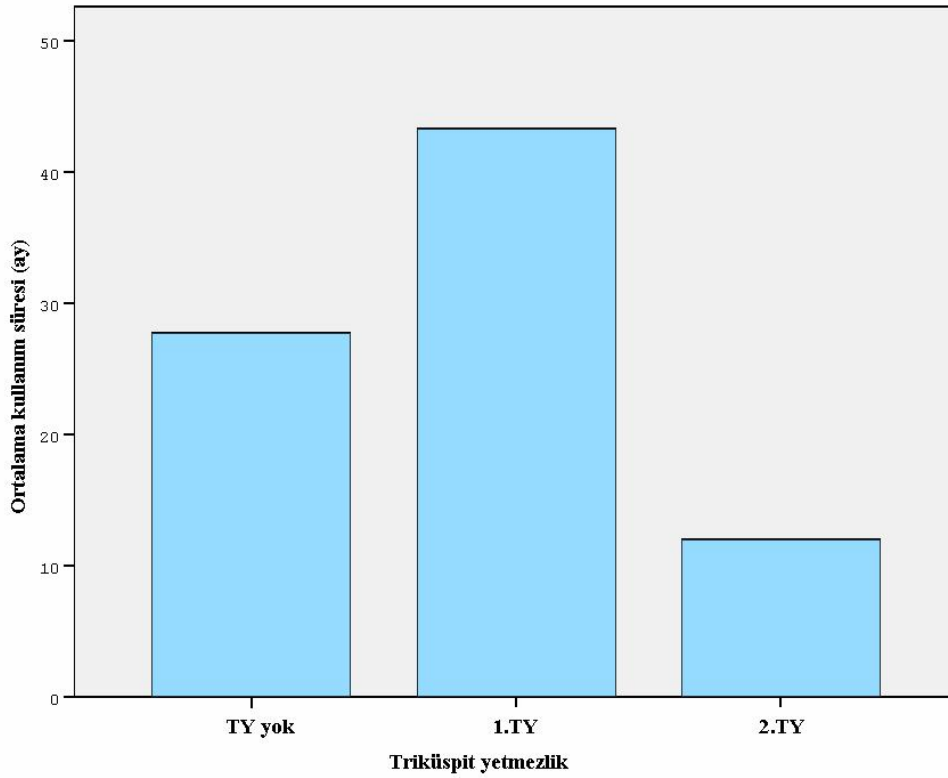
Şekil 4.7. MY ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 4.13. TY ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması

Triküspit Yetmezlik	N	İlaç Kullanım Süresi (ay) $\bar{x} \pm s$
Yok	24	27.79 ± 17.54
1.Derece	25	43.36 ± 25.74
2.Derece	1	12.00

$p<0.05$ önemli

Hasta grubundaki bireylerde TY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece TY olan hastalarda ortalama ilaç kullanım süreleri 43.36 ± 25.74 ay olup TY olmayan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$) (Tablo 4.13). Birinci derece TY ile ortalama ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli idi ve birinci derece TY ile BRC ve KAB ortalama kullanım süreleri arasında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.8).



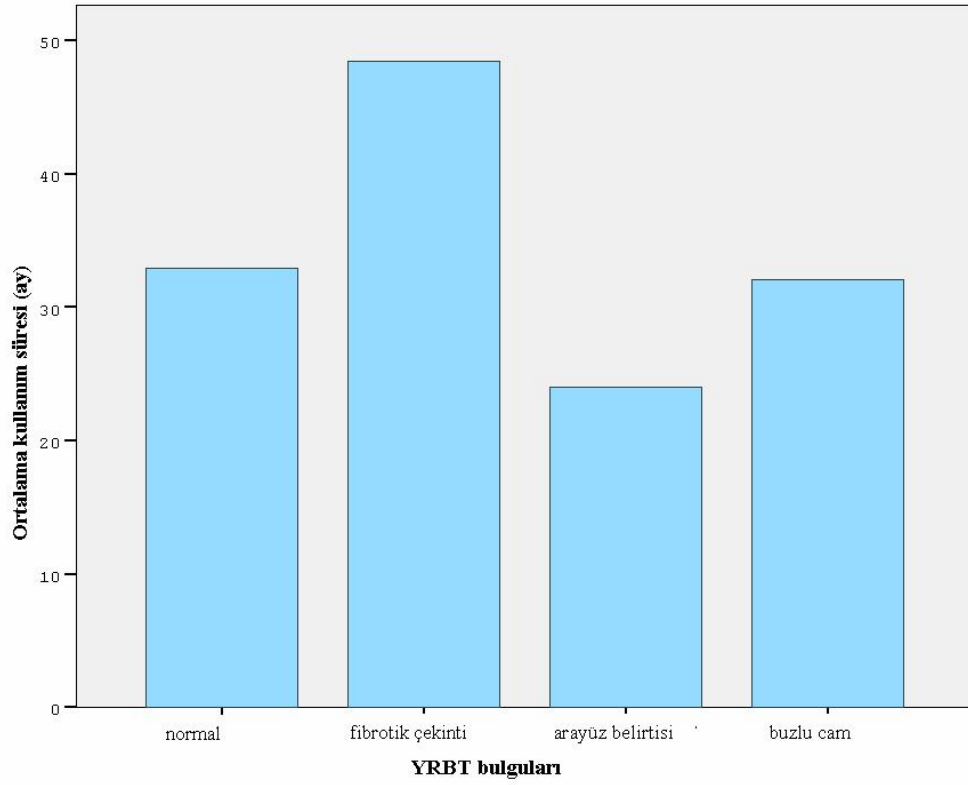
Şekil 4.8. TY ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 4.14. YRBT bulguları ve ilaç kullanım süresinin karşılaştırılması

YRBT	N	İlaç Kullanım Süresi(ay) x ± s
Normal	36	32.86 ± 21.88
Fibrotik Çekinti	9	48.44 ± 30.78
Ara-yüz Belirtisi	2	24.00
Buzlu Cam Belirtisi	3	32.00 ± 6.92

p>0.05 önemsiz

Hasta grubundaki bireylerde YRBT bulguları ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; fibrotik çekinti bulgusu olan hastalarda ortalama ilaç kullanım 48.44 ± 30.78 ay olmasına rağmen YRBT bulgusu normal olan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi (p>0.05) (Tablo 4.14). YRBT’de fibrotik çekinti bulgusu ile ortalama ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunması rağmen, YRBT’de fibrotik çekinti bulgusu ile BRC ve KAB ortalama kullanım süreleri arasında korelasyon bulunmakta idi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. YRBT bulguları ile ortalama ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon grafiği.

5. TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi sık rastlanan endokrin bozukluklardan biridir. Prolaktin fazlalığının, infertilite, amenore, galaktore, hipogonadizm, osteoporoz gibi sorunlara neden olması hiperprolaktinemi tedavisini önemli kılmıştır (1). Hiperprolaktineminin etiolojisinde hipofiz adenomları önemli bir yer tutar (2). Prolaktinomalara uygun vakalarda cerrahi veya radyoterapi uygulanabilmektedir. Fakat günümüzde hiperprolaktinemi tedavisinde farmakoterapi birinci seçenek haline gelmiştir. Bu sadece DA ile elde edilen mükemmel sonuçlar nedeniyle değil aynı zamanda cerrahi başarısızlık ve yüksek rekürrens riski nedeniyledir.

Hiperprolaktineminin medikal tedavisinde ilk seçenek olarak, DA'den; BRC ve KAB tercih edilmektedir. DA hiperprolaktinemiyle birlikte, Parkinson hastalığı, migren, akromegali, huzursuz bacak sendromu gibi birçok hastalıkta da kullanılmaktadır. Son zamanlarda sık kullanımıyla birlikte birçok yan etkisi de ortaya çıkmıştır. DA'nin en çok bilinen yan etkileri arasında bulantı, kusma, anoreksi, dispepsi, insomnia, somnolans, postüral hipotansiyon, halüsinasyonlar, psikoz ve özellikle ergo türevleri ile olmak üzere pulmoner veya retroperitoneal fibroz, periferik ödem ve Raynaud fenomeni yer almaktadır (97, 110, 117). Ergo türevi DA olan BRC, pergolid, KAB, dehidroergokriptin gibi ajanların özellikle uzun süreli kullanımda, plevral, perikardiyal, retroperitoneal ve kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu giderek artan sıklıkta bildirilmektedir (8-10). Biz bu çalışmada KAB ve BRC kullanan hiperprolaktinemili hastalarda bu ilaçların kalp kapaklarında ve akciğerlerde fibrotik değişikliklere neden olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Birçok çalışmada D2-agonistlerinin prolaktinoma büyüklüğünü azaltmada ve PRL seviyelerinin normale getirilmesinde etkin olduğu gösterilmiştir. On iki prospektif ve 2 retrospektif toplam 14 çalışmanın sonuçlarına göre; KAB kullanımı ile tümör boyutunda % 48-100 arasında gerileme olduğu, 14 çalışmanın 13 tanesinde ise tümörde %50'den fazla küçülme, hastaların %70'inde ise PRL düzeylerinin normale geldiği gösterilmiştir. D2 agonisti olan BRC, pergolid ve KAB karşılaştırılmış ve hastaların sırasıyla %64, %86, %96'sında tümör

boyutunda %50'den fazla küçülme olmuş ve PRL düzeyi hastaların %66, %68, %100'ünde normal seviyelere gerilemiştir. Parkinson hastalığında çeşitli D2 agonistleri kullanılırken, prolaktinomada sıklıkla ergot derivativesi olan KAB, pergolid ve BRC kullanılmaktadır (66, 90). Bu ergot deriveleri kalp kapaklarında ve pulmoner arterlerde eksprese edilen 5-HT_{2B} reseptörlerini de uyarır (132).

DA'ne bağlı kalp kapak fibrozisinin serotonin (5-HT) reseptörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yedi tip 5-HT reseptör ailesi (5-HT₁₋₇) ve birçok alt tipleri vardır(132,133).İnsan kalp kapağında ve pulmoner arterlerde yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle valvülopatide sadece 5-HT_{2B} suçlanmaktadır (134). Hem KAB hem de pergolid 5-HT_{2B} reseptörünün (5-HT_{2BR}) agonistidirler ve benzer etki amfetaminler, 3,4-ethylenedioxy-N-methamphetamine (MDMA veya ekstazy), metiserjit ve ergotaminde de vardır. 5-HT_{2B} reseptörlerinin kalp kapak fibrozisi yaptığı ilk olarak 1997 yılında anlaşılmıştır. Kilo kaybı sağlayan ilaçlar olan fenfluramin ve dexfluramin ile kordal kalınlaşma ve kapak retraksiyonu olduğu gösterilmiş ve bu nedenle bu ilaçlar kulanımdan kaldırılmıştır (137). Sonrasında Setola ve ark.(138) deneysel olarak MDMA'nın da fenfluramin ve metaboliti olan norfenfluramin gibi 5-HT_{2BR}'ye bağlandığını ve kalp kapağında interstisyel hücre fibrozisine yol açtığını gösterdi. Parkinson hastalığında cerrahi olarak çıkarılan kalp kapaklarında karsinoid sendromdakilere benzer artmış fibroblast proliferasyonu ve artmış hücresel miksoid matriks şeklinde belirgin histolojik değişiklikler görülmüştür (139). Ek olarak D2-agonisti olarak da kullanılan ergot-deriveleri olan lisurid valvülopati ile ilişkili bulunmamıştır. Lisurid, sadece 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörler kalp kapaklarında bulunmazlar (132).

Her ne kadar D2 agonistleri hastaların %85'inde PRL düzeyini normale getiriyor ve tümör boyutunu vakaların %75'inde küçültüyor olsa da dopamin agonisti olan KAB ve pergolid kullanan Parkinson hastalarında artmış kalp kapak hastalığı insidansı, bu ilaçların güvenliğinin sorgulanmasına yol açmıştır (119, 120). Bu raporlardan kısa süre sonra Ağustos 2007'de pergolid ABD'de piyasadan toplatılmıştır. KAB'nin prospektüsünde ise günde 2 mg'dan yüksek doz

6 aydan daha fazla kullanıldığında kalp kapak fibrozisi için potansiyel risk taşıdığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar DA olan BRC ve KAB'nin prolaktinoma tedavisinde kullanılmasının uygunluğu sorularını ortaya çıkardı ve bu ilaçların kardiyak valvülopati için risk olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmasına neden oldu (132).

DA kullanımı ile kalp kapak hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, Schade ve ark. (120) DA, MAO inhibitörü-selejinin ve dopamin prekürsörü-levodopa kullanan 11417 Parkinson hastasını retrospektif olarak incelemişlerdir. Yeni tanı konan, kalp kapak regürjitasyonu olan 31 hastanın 6 tanesi KAB, 6 tanesi pergolid kullanırken 19 hastanın ise son bir yıldır ilaç kullanmadığı görülmüş. Regürjitasyon, 15 hastada EKO, 1 hastada kateterizasyon ve 15 hastada klinik ile gösterilmiştir. Regürjitasyonun, pergolid kullanan grupta 7.1 kat ve kabergolin kullanan grupta ise 4.9 kat arttığı gösterilmiştir. Diğer dopamin agonistlerinde (ropinirol, pramipeksol, bromokriptin veya lisurid) böyle bir sonuç görülmemiştir. Bu çalışmada hem pergolid hem de kabergolinin > 3 mg/g'den yüksek dozlarda 6 aydan uzun süre kullanımında yeni tanı konulmuş kardiyak kapak hastalığı riski artmıştır. Diğer DA ile riskte artma görülmemiştir (120).

Diğer bir önemli çalışma ise Zanetti ve ark. (119) DA kullanan 155 hastayı içeren ekokardiyografik prevalans çalışmasıdır. Pergolid kullanan hastaların %23.4'ünde, KAB kullanan hastaların %28.6'sında klinik olarak artmış sıklıkta kalp kapak regürjitasyonu görülürken ergot derivesi olmayan DA'ni kullananlarda böyle bir artış görülmemiştir. Pergolid kullanan hastalarda aortik ve mitral kapak regürjitasyon riski 4.2 kat ve 6.3 kat iken trikuspid kapakta regürjitasyon riskinde belirgin artış bulunmamıştır. KAB tedavisi alan hastalarda artmış aortik regürjitasyon relatif riski 7.3 bulunmuştur. Bu çalışmalarda kapak hastalığı ciddiyeti (grade 3 ve 4) yüksek kümülatif D2-agonisti ilaç dozu ile ilişkili bulunmuştur. Her iki çalışmada da yeni ortaya çıkan kapak hastalığı sadece KAB ve pergolid alanlarda ortaya çıkarken diğer DA'nde (pramipeksol veya ropinirol)

ve Parkinson ilaçlarında (levodopa, amantadin, selejilin, apomorfın ve antikolinergikler) artmış bir risk görülmemiştir (119).

Çeşitli çalışmalarda pergolid ve KAB'nin kalp kapak hastalığı riskini artırdığı rapor edilmiştir (119, 120). Ancak BRC de ergot türevi DA ve kısmen 5 HT2B aktivitesine sahip olmasına rağmen benzer riskle ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir (140). Tan ve ark. (140) Parkinson hastalarında 72 BRC alan hasta, 21 pergolid alan hasta ve 47 tedavi almayan kontrol grupları arasında kapak hastalığının sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki ortalama günlük BRC dozu 19 mg, ortalama kullanım süresi 43.6 ± 32.4 ay ve kümülatif doz 20053.7 ± 17660.9 mg'dı. BRC'nin kümülatif dozları analiz edildiğinde BRC'i daha yüksek alanlarda hafif-orta dereceli yetmezlik gelişme riski anlamlı olarak daha yüksekti. BRC alan grupta istatistiksel olarak anlamlı orta derecede aortik regürjitasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada BRC kullanımının kapak hastalığı riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu da doz bağımlı olmuştur. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardı. Kontrol grubunda ortalama yaş daha yüksekti, hastalık süresi daha kısaydı ve çalışmaya alınan kişi sayısı azdı. Bu çalışma BRC kullanımının Parkinson hastalarında kapak hastalığıyla ilişkisini ileri süren ilk çalışmadır ve bu çalışmada doz-cevap ilişkisi de gösterilmiştir. Yani ilacın yüksek kümülatif dozunun olması kapak hastalığı riskini daha da artırmıştır (140).

Ondört çalışmayı kapsayan ve 2006–2008 tarihleri arasında yapılan bir metaanalizde Parkinson hastalığında (sekiz çalışma) ve prolaktinomada (altı çalışma) KAB'le tedavi edilen hastalarda kalp kapak hastalığı olup olmadığı incelenmiştir. KAB'le tedavi edilen Parkinson hastalarında yapılan sekiz çalışmada diğer tedavilere nazaran bir veya daha çok kapakta ortalamadan ciddiye kadar değişebilen regürjitasyon olduğu görülmüştür (141). Buna karşın KAB'le tedavi edilen prolaktinoma hastalarını içeren sadece bir çalışmada kalpte regürjitasyon olduğu bildirilmiştir (141). Bunun sebebi, Parkinson hastalığındaki sekiz çalışmada 24-53 ayda kümülatif dozun 2579 ile 6677 mg aralığında olduğu görülürken, prolaktinomadaki altı çalışmada 45-79 aydaki kümülatif dozun 204 ile 414mg aralığında bulunmasıdır(141, 142).

Prolaktinoma tedavisinde kullanılan KAB dozu Parkinson hastalığında kullanılan dozdan daha düşüktür. Bu grup hastalara dikkatle bakıldığında Wakil ve ark. (143) 3-4 yıl süreyle düşük doz KAB (0.25-4mg/hafta) kullanımında kümülatif dozun 311 mg olduğunu ve bu dozun hiperprolaktinemiye kontrol ederken belirgin bir kalp kapak hastalığına sebep olmadığını göstermişlerdir. Herring ve ark.(144) sıklıkla kullanılan KAB dozlarına bakmışlar, haftada 0.25-3 mg dozun ortalama 6.6 ± 0.5 yıl (1-13 yıl) boyunca herhangi bir kapak kalınlaşması veya regürjitasyona yol açmadığını bulmuşlardır. Prolaktinomalı hastalarda kümülatif dozun 1728 mg olduğu kişilerde bile klinik olarak belirgin bir kapak hastalığı görülmemiştir. Bununla birlikte az sayıda da olsa prolaktinomalı olup KAB'e dirençli olan hastalarda haftada 11mg gibi yüksek dozların kullanılması durumunda kalp kapak hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır (132, 141-144).

Prolaktinoma nedeniyle KAB alan hastalarda kapak hastalığı insidansını prospektif olarak inceleyen tek çalışma Colao ve ark. (142) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada mikro veya makroprolaktinomalı 50 hasta cinsiyet ve yaşları aynı olan kontrollerle eşleştirilmişler. Daha önce kapak hastalığı öyküsü olanlar çalışmadan çıkarılmışlar ve hastalara bunun dışında giriş ekokardiyografisi yapılmıştır. Orta düzeyde trikuspit regürjitasyonu, kontrollere nazaran KAB'le tedavi edilen hastalarda 3 kat daha fazla tespit edilmiştir. Kümülatif KAB dozu 280 mg'dan fazla olanlarda, 280 mg'dan az olanlara nazaran orta düzeyde trikuspit regürjitasyonu daha fazla olduğu bulunmuştur. İlginç olarak end-diastolik basınçlarda artış olmasına rağmen diğer kalp kapaklarında artmış regürjitasyon riski bulunmamıştı. Bu çalışmanın gücü prospektif olduğundan, çalışma öncesi ekokardiyografi bulguları ve KAB dozlarının dikkatli olarak rapor edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca diğer prolaktinoma çalışmalarında bulunan KAB'in regürjitasyon yapmadığı veya sadece hafif düzeyde trikuspit regürjitasyonu yaptığı görüşlerine ters düşen bir sonuca bu çalışma ile ulaşılmıştır (142). Bunun gerçek sebebi büyük ihtimalle; bir çalışma disiplini içinde vakalarda kapak problemi olup olmadığı sorusuna cevabın aranması sebebiyle, kapak problemlerinin gözden kaçırılmaması olabilir.

Biz de çalışmamızda hiperprolaktinemili hastalarda KAB ve BRC'nin kardiyak etkilerini değerlendirmek için hasta ve kontrol grubundaki bireylere transtorasik EKO yaptırıldı. Her iki gruptaki bireyler MY açısından karşılaştırıldığında hasta grupta 13 (%26) bireyde birinci derece MY ve 1 (%2) bireyde ikinci derece MY, kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece MY bulundu. MY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli idi. Hasta gruptaki bireylerde birinci derece MY 13 (%26) daha fazla idi. MY ile ortalama kümülatif doz karşılaştırıldığında, birinci derece MY olanlarda ortalama KAB kümülatif dozu 171.08 ± 143.84 mg ve BRC kümülatif dozu 3804.0 ± 2606.73 mg idi. Ama KAB ve BRC kullanıp MY olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Bunun muhtemel nedeni birinci derecede MY olan hasta sayısının az olmasıdır. İkinci derece MY bulunan sadece bir hastada BRC dozu 14600 mg'di. MY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece MY olan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 38.54 ± 17.40 ay, ikinci derece MY olanlarda ise 96.00 ay idi.

Her iki gruptaki bireylere TY açısından bakıldığında ise hasta grupta 25 (%50) bireyde birinci derece TY ve 1 (%2) bireyde ikinci derece TY bulunmuş olup kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece TY bulunmuştur. TY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. Hasta grubundaki bireylerde birinci derece TY (%50) daha fazla idi. TY ile ortalama kümülatif doz ilişkisi araştırıldığında; birinci derece TY olanlarda ortalama KAB kümülatif dozu 154.84 ± 77.81 mg TY olmayanlardan daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Birinci derece TY olanlarda ortalama BRC kümülatif dozu 4833.64 ± 3953.99 mg yüksek olmakla birlikte TY olmayanların kümülatif dozlarına göre istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. TY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece TY olan hastalarda ilaç kullanım süreleri 43.36 ± 25.74 ay idi.

Bizim çalışmamızda KAB ve BRC'nin kümülatif dozu arttıkça kalp kapak hastalığı riski artmaktaydı. Bu risk artışı Tan ve ark. (140), Colao ve ark.'nın

(142) çalışmaları ile uyumlu, Wakil ve ark. (143), Herring ve ark.'nın (144) yapmış olduğu çalışmalarla uyumsuzdu. Hiperprolaktinemiye kullanılan KAB ve BRC dozu Parkinson hastalığındaki kullanılan dozdan 3-5 kat daha düşüktür. Çalışmamızdaki mitral ve triküspit kapaklardaki regürjitasyonun genellikle 1. derecede olması ve sayısının daha az olması, kümülatif dozların diğer çalışmalardakine göre daha düşük ve ilaç kullanım sürelerinin daha kısa olmasına bağlı olabilir. Ancak prolaktinomali hastalar daha genç olduğu için artan bu kümülatif dozun kalp kapaklarına etkisinin araştırılması önemli bir gerekliliktir.

Özellikle ergo türevleri olmak üzere DA'nin plöropulmoner veya retroperitoneal fibroza neden olmalarının altında yatan patogenetik mekanizmaları açıklamak için birçok farklı teoriler öne sürülmüştür (129, 130). Bu teoriler arasında toksik fibrojeniz, vasküler teori ve immünolojik teori yer almaktadır (130). Fibrotik değişikliklerin bu ilaçların serotonerjik etkilerine bağlı fibroblast aktivitesindeki artışla oluştuğu öne sürülmüştür (7, 129, 131).

Ergo türevlerine bağlı gelişen ilk plöropulmoner hastalık vaka serisi 1966'da metiserjid kullanan 27 hastada bildirilmiştir (145). Bu seride 2 hastada plevral ve pulmoner inflamasyon ve fibroz gelişmiştir. Bir diğer hastada ise akciğer biyopsisi yapılmış, terminal bronşlarda ve damar çevresinde fibroz rapor edilmiştir. Klinik olarak üç hastada da plevral inflamasyon, sürtünme sesi, ateş ve plevral efüzyon varlığı bildirilmiş, metiserjidin kesilmesi ile her üç hastada da şikayetler tamamen gerilemiştir.

Rinne, 1981'de BRC kullanan 5 hastada plöropulmoner fibroz geliştiğini bildirmiştir (146). Benzer sendromlar, daha sonraları BRC, diğer DA ve ergotaminler ile de bildirilmiştir (147). Plöropulmoner tutulumun olduğu ve BRC kullanan 8 hastanın analizinde, interstisyel pnömonit ile plöropulmoner fibroza kadar oldukça değişken tablolar saptanmıştır (147). Hastaların ortalama yaşı 70, tedavi süresi ise 8 ay ile 15 yıl arasındadır. Klinik ve radyolojik değişiklikler tüm vakalarda benzerdir. Tanı başlangıç şikayetlerinin özgül olmaması nedeniyle sıklıkla gecikir. Parkinson hastalığında 30'dan fazla vaka bildirimini bulunmaktadır.

Bunu takiben pergolid kullanımı ile ilişkili plöropulmoner hastalık vaka bildirimleri yapılmıştır (8, 129, 131).

Oechsner ve ark. (148), 67 yaşında Parkinson hastalığı nedeniyle 2 yıldır günde 45 mg dihidroergotriptin tedavisi alan hastada dispne ve öksürükle beraber şiddetli pulmoner hastalık geliştiğini bildirmişlerdir. DA başlanmadan önce çekilen akciğer grafisi normal iken ergotriptin başladıktan sonraki 2 yıl içinde dispne ve öksürük yakınmaları başlamış ve spirometri ile restriktif ventilasyon hastalığı gösterilmiştir. Hastanın takibinde sedimentasyon hızı artmış, akciğer grafisi bilateral plevral kalınlaşma ve efüzyonları olduğu görülmüştür. Torakoskopi ve plevral biyopsi ile fibröz plevral kalınlaşma olduğu belirlenmiştir. Ergotriptin başka bir ilaçla değiştirildiğinde solunumsal semptomların birkaç haftada iyileştiği görülmüştür. Fibrozisin klinik semptomları 3 ayda tamamen gerilemiştir. Üç aydan sonra akciğer grafisinde efüzyonlarda ve fibrotik değişikliklerde hafifçe bir azalma gösterilmiştir. Dopamin agonisti pramipeksolle değiştirildikten sonra fibrozis belirtilerinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Bu rapor ergotriptin tedavisiyle ilişkili plevral fibrozisin tanımlandığı ilk vakadır (148).

Tintner ve ark. (149), 1983 yılında bromokriptin ve pergolid başlanan hastada 2000 yılında pulmoner semptomlar gelişen bir vaka bildirdiler. Akciğer grafisi ve BT'de sağ üst lobda kitle ve efüzyon tespit edildiğini, biyopside parankimal ve plevral fibrozis olduğu, 11 yıl önce bromokriptin tedavisinin kesilmiş olduğu bildirilmektedir. Fibrozis bulguları pergolid tedavisi alırken ortaya çıkmış olup bromokriptinin de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Pergolid tedavisinin kesilmesi ve nonergot türevi pramipeksolle değiştirilmesi sonrası semptomlar gerilemiştir (149)

Literatürde pergolide bağlı serozal fibrozis gelişmiş 24 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 42-83 yaş grubundan olup, Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu nedeniyle pergolid tedavisi almışlardı. Pergolid dozu 1-7.5 mg/gün arasındaydı. Semptomlar başlamadan 11 ay- 8 yıl ilaç almışlardı. Hastaların takiplerinde 6 hastada sedimentasyon artışı olmuş, 1 hasta dışında akciğer grafisi normal bulunmuştur. Retroperitoneal fibrozis gelişen hastalarda

abdominal BT çekildi. Yirmibir hastaya tanı için invaziv girişim yapılmış, tüm hastalarda pergolid kesilerek, 4 hasta steroidle tedavi edilmiş, bu tedaviyi alanlarda birkaç haftada dramatik iyileşme gözlenmişti. Bazı hastalarda perikardiyektomi, kapak replasmanı ve üreteral stent gerekmiş, 3 hasta ilaç kesilmesine rağmen iyileşmemiş, bir hasta cerrahi tedavi beklerken ölmüştür (150).

Diğer bir çalışmada KAB kullanan 234 Parkinson hastası 1996-2004 tarihleri arasında takip edilmiştir. Ortalama KAB dozu 3.75 mg ve ortalama kullanım süresi 2.9 yıl olup, tedavi süresince 15 hastada kardiyopulmoner semptomlar ortaya çıkmıştır. Bu hastalardan 6'sında nefes darlığı, 3'ünde persistan öksürük, 3'ünde de göğüs ağrısı şikayetleri geliştiği bildirilmiştir. Hastalar sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, SFT, akciğer grafisi ile takip edilmiştir. KAB'nin kesilmesini takiben sadece 2 hastanın semptomlarında düzelme gözlenmiştir (10).

Bizim çalışmamızda da KAB ve BRC'nin akciğerlerdeki etkisini araştırmak amacıyla hasta ve kontrol grubundaki bireylere SFT yapıldı ve YRBT çekildi. SFT açısından her iki gruptaki bireyler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsizdi. Fakat FEF25–75 volüm hasta grubunda 2.97 ± 0.72 L kontrol grubunda ise 3.22 ± 0.71 L idi. FEF25–75 yüzde hasta grubunda 80.80 ± 19.62 iken kontrol grubunda 86.38 ± 12.44 idi. Her iki gruptaki değerler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubundaki FEF25–75 değerleri kontrol grubundakilere göre düşük olup küçük hava yolu obstrüksiyonu hasta grubundaki bireylerde daha fazla görülmekte idi. Aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmamasının nedeni hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sayısının yetersiz olması olabilir Bu ilişkinin ortaya çıkarılabilmesi için daha fazla sayıda bireyin dahil olduğu çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda her iki gruptaki bireylere YRBT çekildi. YRBT yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmasına rağmen hasta grubundaki bireylerin 9'unda (%18) fibrotik çekinti, 3'ünde (%6) buzlu cam, 2'sinde (%4) ara-yüz belirtisi tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin ise 28'inde (%93.1) YRBT

normal, 2 (%7) sinde fibrotik çekinti bulunmuştur. Fibrotik çekinti görülen bireylerde KAB dozu 203.00 ± 109.16 mg ve BRC dozu 4733.33 ± 3955.16 mg olup YRBT'si normal olan ve diğer bulguların görüldüğü bireylerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek idi. Burada da istatistiksel farkın anlamsız olması çalışmaya alınan birey sayısının az olması olabilir.

İngilizce literatür taraması yaptığımızda hiperprolaktinemi nedeniyle kabergolin ve bromokriptinin kullanan hastalarda ilaç dozlarıyla pulmoner fibrozis gelişmesi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma yoktu. Biz de çalışmamızda hiperprolaktinemideki kullanım dozlarıyla DA'nin pulmoner fibrozis gelişimindeki etkisini araştırdık. Elde ettiğimiz verilerde hasta grubumuzda YRBT ile tespit ettiğimiz akciğerlerdeki fibrozis oranı (%18) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundan (%2) fazlaydı.

Ergo türevleri ile fibrotik sendromları arasındaki neden-sonuç ilişkisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İlacın erken kesilmesi ile fibrozun genellikle geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir (147). Sebep olan ajanın kesilmesini takiben semptomların gerilediği ve benzer ilacın tekrar verilmesi ile semptomların tekrarladığı bildirilmiştir (136). Bazı yazarlar etkinin dozla ilişkili olduğunu öne sürmektedir buna karşın diğer yazarlar ise doza ya da kullanım süresine bağlı olduğunu öne sürecek delillerin yetersiz olduğunu düşünmektedirler (129, 131, 151).

Hiperprolaktinemi nedeniyle DA alan hastalarda kalp kapak tutulumu açısından değerlendirmeler yapılmaktadır ve muhtemelen gelecekte rutin pratik uygulamada yer alacaktır. Bu hastalarda henüz kapak tutulumuyla birlikte pulmoner tutulumun da incelenmesini gerektirecek bulgular yoktur. Bilgilerimize göre bizim çalışmamız prolaktinoma nedeniyle DA alan hastalarda pulmoner tutulumun incelendiği ilk çalışmadır ve her ne kadar hasta grubuyla kontrol grubu arasında pulmoner fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da hasta grubunda daha fazla fibrozis görülmesi böyle bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir ancak bu ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısının dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan hiperprolaktinemili hasta grubundaki bireylerin 47'si (%94) kadın, 3'ü (%6) erkek idi. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise bireylerin 26'sı (%86.7) kadın, 4'ü (%13.3) erkek idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz idi ($p>0.05$).

2. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 36.18 ± 9.19 yıl, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları 35.97 ± 8.08 yıl idi. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz idi ($p>0.05$).

3. Hasta grubundaki bireylerin VKİ değerleri 27.44 ± 4.95 kg/m^2 iken kontrol grubunun VKİ 29.27 ± 6.28 kg/m^2 idi. VKİ yönünden gruplar arasında farklılık önemsiz idi ($p>0.05$).

4. Hasta grubundaki bireylerin ortalama PRL düzeyleri 25.9 ng/mL (en düşük: 0.16 ng/ml en yüksek: 223 ng/ml) iken, kontrol grubundaki bireylerin PRL düzeyleri 10.1 ng/mL (en düşük: 4.20 ng/ml en yüksek: 19.1 ng/ml) idi. PRL düzeyi açısından gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli idi ($p<0.05$).

5. Her iki grup kan basınçları, kalp hızları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortalama sistolik kan basıncı 124.30 ± 8.14 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 77.50 ± 5.55 mmHg bulunurken, kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı 120.17 ± 7.5 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 73.67 ± 5.86 mmHg olarak bulundu. Kalp hızı ise hasta grubunda 81.3 ± 6.61 /dk iken, kontrol grubunda ise 80.83 ± 5.40 /dk idi. Her iki gruptaki sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında hasta grubundaki değerler yüksek idi ve gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), kalp hızı karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$).

6. Her iki gruptaki bireylerin EKO ile elde edilen ölçüm değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz idi ($p>0.05$).

7. Her iki gruptaki bireyler MY açısından karşılaştırıldığında hasta grupta 13 (%26) bireyde birinci derece MY ve 1 (%2) bireyde ikinci derece MY

bulunmuş olup kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece MY bulunmuştur. MY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubundaki bireylerde birinci derece MY (%26) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

8. Her iki gruptaki bireyler TY açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda 25 (%50) bireyde birinci derece TY ve 1 (%2) bireyde ikinci derece TY bulunmuş olup kontrol grubunda sadece 1 (%3.3) bireyde birinci derece TY bulunmuştur. TY açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli idi ($p<0.05$). Sonuç olarak hasta gruptaki bireylerde birinci derece TY daha fazla idi.

9. Her iki gruptaki bireyler aort yetmezliği ve pulmoner yetmezlik açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

10. SFT bulguları açısından her iki gruptaki bireyler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). FEF25-75 volüm oranları istatistiksel olarak önemsiz bulunmuş olsa da hasta grubunda 2.97 ± 0.72 L ve kontrol grubunda 3.22 ± 0.71 L olması dikkat çekmektedir.

11. YRBT bulguları yönünden gruplar arası farklılık önemsiz idi ($p>0.05$). YRBT bulguları yönünden gruplar arası farklılık önemsiz olsa da hasta grubundaki bireylerin 9'unda (%18) fibrotik çekinti, 3'ünde (%6) buzlu cam, 2'sinde (%4) ara-yüz belirtisi tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin ise 28'inde (%93.1) YRBT normal, 2' sinde (%7) fibrotik çekinti bulundu.

12. Hasta grubundaki bireylerde MY ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında; birinci derece MY olanlarda ortalama KAB 171.08 ± 143.84 mg ve ortalama BRC 3804 ± 2606.73 mg olmasına rağmen MY olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz idi ($p>0.05$). İkinci derece MY olan bir hastada BRC dozu 14600 mg'dı.

13. Hasta grubundaki bireylerde TY ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında; birinci derece TY olanlarda ortalama KAB dozu 154.84 ± 77.81 mg olup, TY olmayan hastalara göre yüksek olup istatistiksel olarak

önemli idi ($p < 0.05$). Birinci derece TY olanlarda, ortalama BRC dozu 4833.64 ± 3953.99 mg olup, TY olmayan hastalara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak önemsiz idi ($p > 0.05$).

14. Hasta grubundaki bireylerde YRBT bulguları ile ilaç kullanım dozları karşılaştırıldığında fibrotik çekinti görülen bireylerde ortalama KAB dozu 203.00 ± 109.16 mg ve ortalama BRC dozu 4733.33 ± 3955.16 mg olmasına rağmen YRBT bulguları normal olanlara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi ($p > 0.05$).

15. Hasta grubundaki bireylerde MY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece MY olan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 38.54 ± 17.40 ay, ikinci derece MY olanlarda ise 96.00 ay olmasına rağmen MY olmayan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi ($p > 0.05$).

16. Hasta grubundaki bireylerde TY ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; birinci derece TY olan hastalarda ortalama ilaç kullanım süreleri 43.36 ± 25.74 ay olup TY olmayan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$).

17. Hasta grubundaki bireylerde YRBT bulguları ile ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında; fibrotik çekinti bulgusu olan hastalarda ortalama ilaç kullanım 48.44 ± 30.78 ay olmasına rağmen YRBT bulgusu normal olan hastalara göre farklılık istatistiksel olarak önemsiz idi ($p > 0.05$).

18. Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan KAB ve BRC gibi DA alan hastalarda kalp kapak fibrozisi gelişebileceği için hastaların takiplerinde EKO kullanılması önerilir.

19. Hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan KAB ve BRC gibi DA alan hastalarda akciğer fibrozisi geliştiği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda daha fazla fibrozis gelişmesi nedeniyle bu hastalarda akciğer fibrozisi gelişebileceği akılda tutulmalıdır ve klinik şüphe olduğunda ileri görüntüleme tetkikleriyle hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Tanı	İlaçlar	Kullanım Süresi (ay)	Kümülatif Doz (mg)	PRL	Operasyon	Hipofiz Fonks.	Diğer İlaçlar
1. H.S.	K	49	P.empty sella	KAB	24	104	20.3	Yok	Normal	Yok
2.A.Y.	K	50	İdiyopatik	KAB	18	78	36.77	Yok	Normal	Yok
3. N.V.	K	32	P.empty sella	KAB+BRC	24 BRC 66 KAB	3600 BRC 286 KAB	28.22	Yok	Normal	Yok
4.S.Y.	K	45	İdiyopatik	KAB	39	170	13.48	Yok	Normal	Yok
5.M.Ş.	K	24	Mikroadenom	KAB	36	195	10.16	Yok	Normal	Yok
6.Z.K.	K	27	İdiyopatik	KAB+BRC	6 BRC 18 KAB	900 BRC 78 KAB	1.13	Yok	Normal	Yok
7.Ş.Ş.	K	34	Mikroadenom	KAB	12	52	15.78	Yok	Normal	Yok
8.H.K.	K	53	Mikroadenom	KAB	24	120	0.818	Yok	Normal	Yok
9.S.K.	K	36	Mikroadenom	KAB	36	160	19.87	Yok	Normal	Yok
10.A.A.	K	27	İdiyopatik	BRC	36	160	93.39	Yok	Normal	Yok
11.N.A.	K	36	Empty sella	KAB+BRC	30 BRC 84 KAB	4500 BRC 364 KAB	25.94	Yok	Normal	Yok
12. Z.Y.	K	36	Mikroadenom	KAB	36	240	38,3	Yok	Normal	Yok
13.G.Ö.	K	37	Mikroadenom	KAB	12	60	1.08	Yok	Normal	Yok
14.F.B.	K	37	Mikroadenom	KAB	24	120	13.25	Yok	Normal	Yok
15.A.K.	K	30	Mikroadenom	KAB+BRC	6 BRC 42 KAB	900 BRC 160 KAB	33.08	Yok	Normal	Yok
16.S.K.	K	43	İdiyopatik	BRC	12	1820	18.5	Yok	Normal	Yok
17.Ş.S.	K	23	Mikroadenom	KAB+BRC	12 BRC 36 KAB	1820 BRC 160 KAB	23.94	Yok	Normal	Yok
18.M.A.	K	50	Mikroadenom	KAB+BRC	36 BRC 24 KAB	5400 BRC 100 KAB	25.86	Yok	Normal	Yok
19.Ö.Ö.	K	22	Mikroadenom	KAB	12	52	32.59	Yok	Normal	Yok
20.M.M	K	25	Mikroadenom	KAB	12	52	1.58	Yok	Normal	Yok
21.Z.Y.	K	35	Mikroadenom	KAB	24	120	0.98	Yok	Normal	Yok
22.M.Y.	K	20	Mikroadenom	KAB+BRC	6 BRC 12 KAB	900 BRC 52 KAB	65.57	Yok	Normal	Yok
23.S.D.	K	45	Mikroadenom	KAB	26	120	4.34	Yok	Normal	Yok
24.Z.K.	K	37	Mikroadenom	KAB	72	350	63.96	Yok	Normal	Yok
25.P.E.	K	33	Mikroadenom	KAB	36	180	21.88	Yok	Normal	Yok
26.K.E.	K	22	İdiyopatik	KAB	16	80	31.6	Yok	Normal	Yok
27.H.K.	K	40	İdiyopatik	KAB	18	100	25.3	Yok	Normal	Yok

28.M.N.	K	35	Mikroadenom	KAB+BRC	36 BRC 24 KAB	5400 BRC 120 KAB	0.52	Yok	Normal	Yok
29.M.A.	K	48	Mikroadenom	KAB	48	210	0.42	Yok	Normal	Yok
30.N.Ş.	K	30	Mikroadenom	KAB	48	210	23.08	Yok	Normal	Yok
31.H.Ş.	K	44	P.empty sella	BRC	96	14.600	17.75	Yok	Normal	Yok
32.A.S.	K	45	Mikroadenom	KAB+BRC	24 BRC 12 KAB	3600 BRC 52 KAB	7.2	Yok	Normal	Yok
33.C.B.	E	45	Mikroadenom	KAB	24	120	47.92	Yok	Normal	Yok
34.A.H.	K	56	Mikroadenom	BRC	48	7300	6.11	Yok	Normal	Yok
35.F.Ş.	K	28	P.empty sella	KAB+BRC	12 BRC 8 KAB	1820 BRC 40 KAB	8.17	Yok	Normal	Yok
36.H.T.	K	26	Mikroadenom	KAB	18	80	1.36	Yok	Normal	Yok
37.S.S.	K	34	Mikroadenom	KAB	24	120	135.6	Yok	Normal	Yok
38.G.B.	K	24	İdiyopatik	BRC	24	3650	15.75	Yok	Normal	Yok
39.M.T.	K	35	İdiyopatik	KAB+BRC	6 BRC 12 KAB	900 BRC 40 KAB	5.96	Yok	Normal	Yok
40.G.D.	K	33	Mikroadenom	KAB	60	260	30.06	Yok	Normal	Yok
41.A.B.	K	45	Mikroadenom	KAB	16	80	0.74	Yok	Normal	Yok
42.G.K.	K	29	Makroadenom	KAB	12	52	13	Var	Normal	Yok
43.N.E.	K	45	İdiyopatik	KAB	48	104	9.18	Yok	Normal	Yok
44.T.Ö.	K	34	Mikroadenom	KAB	18	80	24.99	Yok	Normal	Yok
45.B.K.	K	36	Makroadenom	KAB	60	260	0.16	Var	Hipofizer yetmezlik	Levotiroksin Östrodiol Desogestrel
46.N.Y.	K	40	Mikroadenom	KAB+BRC	12 BRC 6 KAB	1820 BRC 30 KAB	0.29	Yok	Normal	Yok
47.E.A.	E	49	Makroadenom	BRC	58	8800	17.71	Var	Hipofizer yetmezlik	Testesteron Levotiroksin
48.G.E.	K	38	İdiyopatik	KAB	12	40	64.4	Yok	Normal	Yok
49.A.Ç.	K	25	Mikroadenom	BRC	24	3200	33.54	Yok	Normal	Yok
50.M.Y.	K	26	Makroadenom	KAB	48	543	223	Var	Normal	Yok

7. KAYNAKLAR

1. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: De Groot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2006; 485-510.
2. Aron DC, Tyrrell JB, Wilson CB. Pituitary tumors. Current concepts in diagnosis and management. West J Med 1995;162:340-52.
3. Somunkıran A, Iş M, Yücel O. Hiperprolaktinemi; Tanı ve Tedavideki Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006; 16:137-46.
4. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the D2 receptors and pituitary tumors. Clin Endocrinol (Oxford)1991; 35: 455-66.
5. 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;331:904-9.
6. 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: 228-38.
7. Benbir G, Demirkök S, Ertan S. Dopamin agonistlerinin önemli bir yan etkisi: Akciğer fibrozu. Solunum 2008; 10:147-52.
8. Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 79- 81.
9. Correas Gomez M, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, Portillo Martin JA, Gutierrez Banos JL, Masip TC et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient treated with bromocriptine for a prolactinoma. J Urol (Paris) 1991;97: 234- 6.

10. Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, Jackson G, Basu S, Luce P, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 2005; 112: 661- 8.
11. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of PRL. *Reproduction* 2007;133(2):361–9.
12. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptidehormones: growth hormone, PRL, and hematopoietic cytokines. *Endocr Rev* 1994;15(5):627–49.
13. Biller BMK, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York: McGraw -Hill Co, 1998; 1974.
14. Jonathan S. Berek. Prolaktin anomallikleri. *Erk A.*(çeviri editörü). *Novak Jinekoloji*, 13.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;5:896.
15. Fraser IS, Lun ZG, Zhou JP, Herrington AC, McCaron G, Caterson I et al. Detailed assesment of big prolactin in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:585-92.
16. Larrea F, Escorza A, Valero A, Hernandez L, Cravioto MC, Diaz-Sanchez V. Heterogeneity of serum prolactin throughout the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemia women with normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:982-87.
17. Markoff E, Lee DW, Hollingsworth DR. Glycosylated and nonglycosylated prolactin in serum during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:519-23.
18. Çakır İ, Dökmetaş HS. Makroprolaktinoma. *Endokrinolojide Yönelişler* 2006;15(5):144-47.

19. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 497-500.
20. Hattori N, Ishihara T, Ikekubo K, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Autoantibody to human prolactin in patients with idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1126-9.
21. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 2003; 37: 365-72.
22. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia; bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3107-10.
23. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C. Immunoglobulin G subclasses and Prolactin (PRL) isoform, in macroprolactinemia due to anti-PRL. Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 90 (5): 3036-44.
24. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterisation of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinaemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 258-64.
25. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523–631.
26. 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.
27. Boyd AED, Spare S, Bower B, Reichlin S. Neurogenic galactorrhea-amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:1374-7.

28. Rigg LA, Lein A, Yen SS. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:454-6.
29. Noel GL, Suh HK, Frantz AG. Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:413-23.
30. Nunley WC, Urban RJ, Kitchin JD, Bateman BG, Evans WS, Veldhuis JD. Dynamics of pulsatile prolactin release during the postpartum lactational period. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:287-93.
31. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):265–73.
32. Schlechte JA. Clinical practice prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035–41.
33. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinoma. *Pituitary* 2005;8(1):3–6.
34. Bevan JS. Prolactinoma. In: Wass JAH, Shalet SM, editors. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 172–81.
35. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169(6):575-81.
36. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Seminars in reproductive medicine* 2002;4:365–74.
37. Molitch ME. Disorders of PRL secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(3):585–610.
38. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1050–7.

39. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45(5):571–5.
40. Soong YK, Ferguson KM, McGarrick G, Jeffcoate SL. Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in hyperprolactinaemic serum. *Clin Endocrinol*. 1982; 16: 259-65.
41. Lebrun Y, Luyckx FH, Brue T, Stevenaert A, Beckers A. An immunologic etiology for hyperprolactinemia: macroprolactinemia. *Rev Med Liege* 1999; 54: 759-63.
42. Yuen YP, Lai JP, Au KM, Chan AY, Mak TW. Macroprolactin—a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 119-21.
43. Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinemia; contribution to hyperprolactinemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with poly-ethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 252-8.
44. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2743-6.
45. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 119-26.
46. Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 586-90.
47. Pinto L, Evens M, Hana F, Scanlon M. The use of the domperidone test in differentiating macroprolactinemia from true hyperprolactinemia. Presented at the Annual Meeting of the British Endocrine Societies 2002.

48. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5471-7.
49. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220–40.
50. Pastor CL, Griffin KML, Aloï SA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:582-90.
51. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):325–31.
52. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2006;155(4):523-34.
53. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM. Prolactinoma in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and inheritance pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1841–5.
54. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):457–65.
55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009; sayfa 9-15.
56. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980;303:1511–4.
57. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(5):1021–6.
58. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44:74–7.

- 59.** Ambrosi B, Gaggini M, Moriondo P, Faglia G. PRL and sexual function. *JAMA* 1980;244(23):2608.
- 60.** Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Van Pelt J, Stokkel MP, Meinders AE, et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(5):1038–43.
- 61.** Gibney J, Smith TP, Mc Kenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3927–32.
- 62.** Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum PRL: the pitfall of the “high-dose hook effect”: case report. *Neurosurgery* 1998;42(4):913–5.
- 63.** Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44 (suppl 12):1075–84.
- 64.** Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(1):45–79.
- 65.** Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clinical Endocrinology* 1997; 46: 409–13.
- 66.** Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2247–52.
- 67.** Camanni F, Ciccarelli E. Prolactinomas. In: Grossman A, ed. *Clinical Endocrinology*. Oxford, UK: Blackwell Science; 1998:148–63.

68. Molitch M. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:38–44.
69. Bronstein MD, Salgado LR, de Castro Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman. *Pituitary* 2002;5:99–107.
70. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C, 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* 1992;37:534–41.
71. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinoma. *Endocr Rev* 2006;27(5):485–534.
72. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of PRL-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3180–6.
73. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004;55(4):933–40.
74. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(3):14-8.
75. Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;93(3):10-3.
76. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Ross WM, Crombie AL, Cook DB, et al. The long-term effects of megavoltage radiotherapy as sole or combined therapy for large prolactinoma: studies with high definition computerized tomography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24(6):675–85.

77. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, Jones AE, Touzel R, Rees LH, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinoma: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34(5):399–406.
78. Mantegani S, Brambilla E, Varasi M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmacologia* 1999; 54:288–96.
79. Nordmann R, Fluckiger EW, Petcher TJ, Brownell J. Endocrine actions of the potent dopamine D₂-agonist CV 205–502 and related octahydrobenzo(g)quinolones. *Drugs of the Future* 1988;13:951–59.
80. Nordmann R, Petcher TJ. Octahydrobenzo (g) quinolones: potent dopamine agonists which show the relationship between ergolines and apomorphine. *J Med Chem* 1985; 28:367–75.
81. Nordmann R, Widmer A. Resolution and absolute configuration of the potent dopamine agonist N,N-diethyl-N_-[(3a,4aa,10ab)-1,2,3,4,4a,5,10,10a,-octahydro-6-hydroxy-1-propyl-3-benzo[g]quinoliny] sulfamide. *J Med Chem* 1985 ;28:1540.
82. Gaillard RC, Brownell J. Hormonal effects of CV205–502, a novel octahydrobenzo [g] quinoline with potent dopamine agonist properties. *Life Sci* 1988;43:1355–62.
83. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:787–800.
84. Vallar L, Meldolesi J. Mechanisms of signal transduction at the dopamine D₂ receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:74–7.
85. Enjalbert A, Bockaert J. Pharmacological characterization of the D₂ dopamine receptor negatively coupled with adenylate cyclase in rat anterior pituitary. *Mol Pharmacol* 1983 ; 23:576–84.

- 86.** Caccavelli L, Cussac D, Pellegrini I, Audinot V, Jaquet P, Enjalbert A. D2 dopaminergic receptors: normal and abnormal transduction mechanisms. *Horm Res* 1992;38:78–83.
- 87.** Bunzow JR, Van Tol HH, Grandy DK, Albert P, Salon J, Christie M, et al. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. *Nature* 1988;336:783–7.
- 88.** Spada A, Nicosia S, Cortelazzi L, Pezzo G, Bassetti M, Sartorio A, et al. In vitro studies on prolactin release and adenylatecyclase activity in human prolactin-secreting pituitary adenomas. Different sensitivity of macro- and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1–10.
- 89.** Kayaalp SO, Dalkara T. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar, hipofiz ve hipotalamus hormonları. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* Kayaalp SO (eds), 11.baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti; 2005: 909–10,1210–11
- 90.** Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698–705.
- 91.** Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Drugs five years later bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78–91.
- 92.** Molitch ME. Medical treatment of prolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(1):143.
- 93.** Weiss MH, Wycoff RR, Yadley R, Gott P, Feldon S. Bromocriptine treatment of PRL-secreting tumors: surgical implications. *Neurosurgery* 1983;12(6): 640-2.
- 94.** Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986;315(9):542–6.

95. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83:807–13.
96. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:286–93.
97. Kissner DG, Jarrett JC. Side effects of bromocriptine. *N Engl J Med* 1980;302(13):749–50.
98. Pearson KC. Mental disorders from low-dose bromocriptine. *N Engl J Med* 1981;305(3):173.
99. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumors with dopamine agonists. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289(6452):1101–3.
100. Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659–67.
101. Bende M, Bergman B, Sjogren C. Nasal mucosal congestion after treatment with bromocriptine. *Laryngoscope* 1993;103:1142–44.
102. Giampietro O, Ferdeghini M, Petrini M. Severe leukopenia and mild thrombocytopenia after chronic bromocriptine (CB-154) administration. *Am J Med Sci* 1981;281:169–72.
103. Marshall AW, Jakobovits AW, Morgan MY. Bromocriptine associated hyponatraemia in cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1534–35.
104. Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiology in Review* 2002; 10: 334- 6.

105. Horowski R, Jahnichen S, Pertz HH. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5-HT_{2B} receptor activation plays crucial role. *Mov Disord* 2004; 19: 1523- 4.
106. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontiroli AE. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a PRL-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(3):841–5.
107. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(3):555-74.
108. Cocchiara G, Strolin Benedetti M. Excretion balance and urinary metabolic pattern of cabergolin in man. *Drug Metab Drug Interact* 1992;10:199-211
109. Battaglia R, Strolin Benedetti M, Mantegani S, Castelli MG, Cocchiara G, Dostert P. Disposition and urinary metabolic pattern of cabergolin, a potent dopaminergic agonist, in rat, monkey and man. *Xenobiotica* 1993;23:1377-89
110. Verhelst J, ABS R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hiperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
111. Ferrari CI, ABS R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:409-13.
112. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):225–31.
113. Colao A, Abs R, Barcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (oxf)* 2008;68(1):66-71.

- 114.** European multicenter study group for cabergolin in inhibition of lactation. Single dose cabergolin versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomized, doubleblind, multicenter study. *Br Med J* 1991;302:1367-71.
- 115.** Kenangil G, Ozekmekçi S, Koldas L, Sahin T, Erginöz E. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(4):350-3.
- 116.** ABS R, Versholst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-8.
- 117.** Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation. *Drugs* 1995;49(2):255–79.
- 118.** Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 371-5.
- 119.** Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):39–46.
- 120.** Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356(1):29–38.
- 121.** Lamberts SW, Quik RF. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(3):635–41.
- 122.** Lemberger L, Crabtree R, Callaghan JT. Pergolide, a potent long-acting dopamine-receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27:642–51.

- 123.** Freda PU, Andreadis CI, Khandji AG, Khoury M, Bruce JN, Jacobs TP, et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:8–13.
- 124.** Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL. Pergolide as primary therapy for macroprolactinomas. *Pituitary* 2000; 3:251–6.
- 125.** Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Iervolino E, et al. Chronic treatment with CV 205–502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:548–52.
- 126.** Liuzzi A, Chiodini PG, Oppizzi G, Botalla L, Verde G, De Stefano L, et al. Lisuride hydrogen maleate: evidence for a long lasting dopaminergic activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:196–202.
- 127.** Dallabonzana D, Liuzzi A, Oppizzi G, Cozzi R, Verde G, Chiodini P, et al. Chronic treatment of pathological hyperprolactinemia and acromegaly with the new ergot derivative terguride. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1002–7.
- 128.** Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67–99.
- 129.** Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. *Chest* 2001; 120: 313- 6.
- 130.** Vergeret J, Barat M, Taytard A, Bellvert P, Domblides P, Douvier JJ et al. Pleuropulmonary fibrosis and bromocriptine. *Sem Hop* 1984; 60: 741- 4.
- 131.** Bleumink GS, van der Molen-Eijgenraam M, Strijbos JH, Sanwikaarja S. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 290- 3.
- 132.** Cheung D, Heaney A. Dopamin agonist and valvular heart disease. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2009;16:316–20.
- 133.** Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors. *Chem Rev* 2008;108:1614-41.

134. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *NEJM* 2007;356:6-9.
135. Amis ES Jr. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 321- 9.
136. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debieuvre D, Bensa P, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013-9.
137. Connolly HM, Crary JL, Mc GoonMD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *NEJM* 1997; 337:581-8.
138. Setola V, Hufesien S, Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B, et al. 3,4-ethylenedioxy-N-methamphetamine (MDMA, ecstasy) induces fenfluramine-like proliferation actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol* 2003;63:1223–9.
139. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart –valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* 2007;6:826-9.
140. Tan LC, Ng KK, Au WL, Lee RK, Chan YH, Tan NC. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Movement Disorders* 2009; 24: 344-9.
141. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur Endocrinol* 2008; 159:363–7.
142. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3777–84.
143. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocr* 2008; 159:R11– 4.

144. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrin* 2009; 70:104–8.
145. Graham JR, Suroy HI, Le Compte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966; 274: 359- 68.
146. Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981; 1: 44-5.
147. No authors listed. Fibrosis due to ergot derivatives: exposure to risk should be weighed up. *Prescribe Int* 2002; 11: 186- 9.
148. Oechsner M, Groenke L, Mueller D. Pleural fibrosis associated with dihydroergocryptine treatment. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 283–5.
149. Tintner R, Manian P, Gauthier P, Jankovic J. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:1290-5.
150. Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Movement Disorders Vol* 2004;19: 699-704.
151. Varsano S, Gershman M, Hamaoui E. Pergolide-induced dyspnea, bilateral pleural effusion and peripheral edema. *Respiration* 2000; 67: 580-2.