

PROLAKTİNOMADA KABERGOLİN VE KALP KAPAK BOZUKLUKLARI

CABERGOLINE AND CARDIAC VALVE DISEASE IN PROLACTINOMA

Berrin ÇARMIKLI¹ DEMİRBAŞ¹, Gül GÜRSOY²

¹ TOBB ETÜ Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 1 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187

Sayfa/Page : 83-86

Geliş Tarihi / Submitted : Haziran 2017 / June 2017

Kabul Tarihi / Accepted : Ocak 2019 / January 2019

ÖZET

Kabergolin, ergot türevi dopamin agonisti olup hormon hipersekresyonu olan hipofiz tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Parkinson hastalığında kabergolin kullanımı, klinik olarak anlamlı kalp kapak hastalığı gelişimi riski ile ilişkili iken prolaktinoma ve akromegalide kabergolin tedavisi anlamlı kalp kapak hastalığı risk artışı ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca prolaktinomalarda valvuler anormallik ile kabergolin kullanım süresi veya kümülatif dozu arasında korelasyon gösterilmemiştir.

Uzun dönem yüksek doz (>3 mg/hafta), kabergolin tedavisi alan hastalarda valvüler anormallikleri göstermek için ekokardiyografi ihtiyacı varken, 1-2 mg/hafta dozunda kabergolin tedavisinde düzenli ekokardiyografi ile tarama gerekmez.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz tümörleri, kabergolin, kalp kapak bozuklukları

Ergot türevi dopamin reseptör agonistleri Parkinson hastalığının tedavisinde önemli yer tutmaktadır (1-8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ergot türevi dopamin agonisti kullanan Parkinson hastalarında kalp kapak patolojisinde artış saptanmıştır (2-5). Ergot türevi dopamin agonistlerinin neden olduğu valvulopati mekanizmasını açıklamaya yönelik toksik fibrojeniz, vasküler teori ve immunolojik teori olmak üzere birçok hipotez öne sürülmektedir (1-10). Endokrinolojide prolaktinoma tedavisinde ergot türevi dopamin agonistlerinden kabergolin kullanılmaktadır (3,4). Bu grup ilaçları kullanan hastalar yeni tanı dejeneratif kalp kapak hastalığı açısından risk taşırlar. Ergot türevi dopamin agonisti olan ilaçlar 5 hidroksitriptamin reseptörünün 2B alt tipine (5-HT_{2B}) yüksek afinite gösterirler (1-8). 5-HT_{2B} reseptörleri kalp kapakları üzerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler uyarıldığında kalp kapaklarında bulunan fibroblastlarda mitojenik etki ile fibroblast proliferasyonu olmakta ve bu da valvulopatiye yol açmaktadır (7,8,9).

ABSTRACT

Ergot derivative dopamine agonist cabergoline is widely used in pituitary tumors having hormone hypersecretion. Although in Parkinson's disease cabergoline use was clinically found to be associated with the risk of developing significant valvular disease, treatment of cabergoline in prolactinoma and acromegaly was not associated with significant valvulopathy risk. Moreover in prolactinomas, no correlation was demonstrated between valvular abnormalities and duration of usage and cumulative dose of cabergoline.

While echocardiography was necessary, in order to show valvular abnormalities in patients receiving long term high dose of cabergoline (>3 mg/week), in 1-2 mg/week dose of cabergoline treatment, regular scanning by echocardiography was not needed.

Keywords: Pituitary tumors, cabergoline, cardiac valve disorders

Prolaktinoma tedavisinde amaç prolaktin hipersekresyonunu normale getirerek olumsuz etkileri gidermek, kitleyi küçültüp mümkünse yok ederek bası etkilerini ortadan kaldırmak, bu etkilerini kalıcı bir şekilde elde etmek ve yan etkisiz bu sonuçlara ulaşmaktır (1-8). Dopamin agonistleri ile yapılan medikal tedavi ile bu hedeflere hastaların çoğunda ulaşılabilir (2-6). Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi şart değildir; ancak izlenirler, semptomatik olduklarında tedavi verilir (1-6). Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi endikasyonları; tümörün basısına bağlı veya hiperprolaktineminin sebep olduğu infertilite, amenore/oligomenore, osteoporoz, rahatsız eden hirsutizm veya galaktore gibi semptomlardır (1-12). Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir (3,4,5,8). Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilite isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergot türevi dopamin agonistleri olan bromokriptin ve kabergolin kullanılmaktadır (1-12). Medikal tedavi ile prolaktin düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül GÜRSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Turkey

Gsm: +90 532 423 54 40 E-posta: gulgursoyyener@yahoo.com

yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlemlenebilir (2,4). Tümör boyutundaki küçülme bazı vakalarda aylar sürebilir. Mikroadenomların %80'inde prolaktin düzeyleri normale döner ve %90'ın üzerinde fertilité sağlanır (4,6,8,9,11). Başlangıç bromokriptin (2,5 mg tbl) dozu genellikle gece yatarken 0,625- 1,25 mg'dır, 3-5 gün veya haftada bir tedricen 1,25 mg artırılır. Genellikle 5-7,5 mg/gün ikiye bölünmüş dozlar ile yeterli klinik cevap alınabilmektedir. Yaklaşık bir ay sonra prolaktin kontrolü yapılarak doz ayarlanabilir (2-8). En sık görülen yan etkiler bulantı, ortostatik hipotansiyon ve depresyondur. Yan etkiler nedeniyle ilacın yatmadan önce yiyecekle birlikte alınması önerilir. Diğer dopamin agonistlerine kıyasla prolaktin seviyesini normalize etmedeki yüksek başarısı ve tümörü küçültme sıklığındaki yükseklik nedeniyle kabergolin kullanımı tavsiye edilmektedir (2-12). Kabergolin (0,5 mg tbl) ile tedaviye haftada 0,25- 0,5 mg/1-2 kez başlanır, Prolaktin normale dönene kadar doz ayda bir artırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır. Dopamin agonisti ilaçlardan biri tolere edilemediğinde ya da ilaca direnç oluştuğunda bir diğerine geçilmelidir. Mikroadenomların %10'u makroadenomların %18'i kabergolin ile normal prolaktin düzeyine ulaşamaz (9,10,11,12,13,14). Erkekler kadınlara göre rezistansa daha yatkındırlar. Rezistansa baş etmek için bazı hastalarda kabergolin dozu haftada 11 mg'a kadar artırılabilir. Günlük en az 3 mg kabergolin kullanan parkinsonlu hastalarda orta ve ciddi kalp kapak yetmezliği riski ortaya konulmuştur. Standart kabergolin dozu (1-2mg/hafta) alan hastalarda muhtemelen tekrarlayan ekokardiyografiye ihtiyaç olmayacaktır. Fakat kabergolinin yüksek dozlarına ihtiyaç duyulan hastalarda dikkatli olunmalı ve ekokardiyografi kontrolleri yapılmalıdır (2-8,13,14,15). Menopoza giren hiperprolaktinemi kadınlarda prolaktin normalleşebilir, hiperprolaktinemi tedavisinin devamı açısından yeniden değerlendirilir. Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez, takibe alınırlar. İdyopatik hiperprolaktinemi semptomatik ise medikal tedavi verilir, yoksa takip edilir (1-12).

Ergot türevi dopamin agonisti ilaçlar olan pergolid ve kabergolin Parkinson Hastalığı tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (4,5,6,8). Ergot türevleri olan dopamin agonistlerinin akciğer veya retroperitoneal fibroz ya da kalp kapak hastalığı yan etkileri bildirilmektedir (8,9,10). Zaretini ve ark. yaptıkları çalışmada en az 12 ay boyunca kabergolin kullanan Parkinson hastalarında mitral kapak tutulumu dışında aort ve triküspid yetmezliği geliştiği görülmüştür (8,9,12). Ayrıca kabergolin ve pergolid tedavisi altında olan hastalardan ciddi kalp yetmezliği nedeni ile protez kapak replasmanı ameliyatı yapılan olgular bildirilmiştir (8-12). Özellikle ergot türevleri olmak üzere dopamin agonistinin plöropulmoner veya retroperitoneal fibroza neden olmalarının altında yatan patogenetik mekanizmaları açıklamak için birçok farklı teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında toksik fibrojeniz, vasküler teori ve immünolojik teori yer almaktadır. Fibrotik değişikliklerin bu ilaçların

serotonerjik etkilerine bağlı fibroblast aktivitesindeki artışa bağlı olduğu öne sürülmüştür (1-14). Ergot türevi dopamin agonisti ilaçların valvuler yapılarada hasar oluşturmasında serotonerjik sistem önemli rol üstlenmektedir. Ergot türevi dopamin agonisti olan ilaçların 5-hidroksitriptamin (5HT) 2B reseptörlerine yüksek afinite gösterdikleri tespit edilmiştir. 5-HT reseptörlerinin 2B sub tipi kalp kapakları üzerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler stimüle olduğunda kalp kapaklarındaki miyofibroblastlarda mitojenik etki ile fibroblast proliferasyonunun olduğu ileri sürülmektedir. Bu serotonerjik etki karsinoid sendrom ve fenteramin-fenfluramin kullanımında görülen kapakçık hastalıklarında da bildirilmiştir (8,9,11,12,15).

Serotonin veya 5-HT, triptofan aminoasidinin enzimatik olarak hidroksilasyon ve dekarboksilasyonu sonucunda oluşur. 5-HT ile ilişkili reseptörler nöron ve diğer birçok hücrenin membranında lokalizedirler. 6 adet G protein ile ilişkili reseptörü vardır (5-HT 1,2,4,5,6,7) ve bunların 14 sub tipi bulunmaktadır. 5-HT2 ailesinin 3 alt tipi bulunur (5-HT 2A, 5-HT 2B ve 5-HT 2C). 5-HT 2A ve 2B' nin kardiyovasküler etkileri benzer olabilir. Her iki reseptörün ventrikül ve kalp kapak fibroblastlarında mitojenik ve sekretuar etkileri bulunur. 5-HT2B reseptörü aktivasyonu fosfolipaz C yolağını uyararak intraselüler kalsiyum düzeyini artırır. Bazı hücrelerde nitrik oksid sentezini uyarırken fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde 5-HT2B reseptörünün aktivasyonu mitogenezi uyarır ve ayrıca inflamatuvar sitokinlerle matriks proteinlerinin sekresyonuna yol açar (2,4,6,7,9,12,15).

Ergot türevi dopamin agonisti olan bromokriptin, pergolid, dehidroergokriptin gibi ajanların Parkinson Hastalığı'nda kullanımı ile, özellikle uzun süreli kullanımda, plöral, perikardiyal, retroperitoneal ve kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Retroperitoneal ve pulmoner fibroz ve artan kalp kapak hastalığı riski, pergolidin 5-HT2A ve 5-HT2B reseptörlerine olan yüksek afinitesinden kaynaklanabilir. Kapak yetmezlik oranları pergolid ile %31, kabergolin ile %47 olarak bildirilmiştir (2-8). Pergolidin kalp kapak hastalığı riski doz ile ilişkili gözükmektedir. Junghanns ve arkadaşlarının ergot türevi dopamin agonistleri ve valvüler kapak hastalığı ilişkisini araştıran çalışmalarında ergot derivativesi pergolid ve kabergolin ile non-ergot ropinirol ve pramipeksolün Parkinson hastalarında kalp kapağı morfoloji ve işlevleri üzerine olan etkileri transtorasik ekokardiyografi ile ve kontrollerle kıyaslamalı olarak incelenmiştir (6-14). Ergot derivativesi dopamin agonisti kullanan hastalarda %22 oranında orta derecede kalp kapak hastalığı saptanırken bu oran non-ergot dopamin agonisti kullanan hastalarda %3, kontrollerde ise %0'dır. Plöropulmoner fibroz bromokriptin ve metiserjid gibi ergot türevlerinin iyi bilinen bir yan etkisidir (8-15).

Ergot türevleri ile fibrotik sendromlar arasındaki neden sonuç ilişkisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İlacın

erken kesilmesi ile fibrozun genellikle geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir (5-12). Sebep olan ajanın kesilmesini takiben semptomların gerilediği ve benzer ilacın tekrar verilmesi ile semptomların tekrarladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, yüksek dozda ergot türevi dopamin agonistleri kullanan hastalarda semptomların yakın takibi ve düzenli tarama testleri (ekokardiyografi, 6 ayda bir) oldukça faydalıdır (2-8).

Kabergolin oral olarak alınan uzun etkili D2 dopamin reseptör agonisti olup D3, D4 ve 5HT-2 reseptör ailesine de agonistik etkileri bulunur (1,3,5,8). Yüksek doz kabergolinin Parkinson Hastalığı ve ayrıca prolaktinomada kullanımı ile fibrotik valvulopati gelişimi bildirilmişken birçok çalışmada ise hipofiz tümörlerinde kullanımı ile ilgili kardiyak valvuler hastalık gösterilmemiştir (2-10). Dopamin agonisti ile ilişkili valvuler kalp hastalığının patofizyolojik mekanizması dopamin agonistinin serotonin (5-HT) reseptör ailesi, özellikle 5-HT2B ile interaksiyona girmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. 5-HT2B reseptörü kalp kapak fibroblastlarında yüksek miktarda bulunmakta birlikte pulmoner arterlerde de bulunmaktadır (8-15).

Avrupa'da birbirinden bağımsız yapılmış 2 büyük çaplı çalışmada Parkinson Hastalığı'nda yüksek doz dopamin agonistlerinin kullanımına bağlı potent 5-HT2B reseptör agonistik aktivite ve kalp kapak hastalığı özellikle mitral, aortik ve triküspid kapak hastalığı ilişkisi bildirilmiştir. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre bölünmesinde artışa, aşırı büyüme ile ilgili valvulopatiye ve bozukluğa neden olmaktadır (3,4,6,8,9).

Son 6 yılda prolaktinomada kabergolin kullanımı ve klinik anlamlı kalp kapak hastalığı gelişimi üzerine 17 adet birbirinden bağımsız çalışmalar yapılmıştır. Bunların 5'inde klinik olarak anlamlı olmayan yetmezlik, hafif mitral ve triküspid yetmezliği ve pulmoner yetmezlik ve mitral alanın genişlemesi gibi patolojiler tespit edilmiştir. On iki çalışmada değişen oranlarda (%2-54) hafif, orta ve ciddi mitral, triküspid yetmezlik gibi klinik anlamlı valvuler hastalık gözlenmiştir. On iki çalışmanın 3'ünde hafif aortik yetmezlik tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda ortalama klinik anlamlı kapak hastalığı oranı %4 olarak verilmiştir. Bu oran %0 ile %54 arasında değişmektedir. Valvulopati prevalansı sadece 2 çalışmada kabergolinin kümülatif dozu ile korele edilmiş olmasına karşın diğer bir çok çalışmalarda hiperprolaktinematik hastalarda kabergolinin kalp kapakları üzerinde güvenli olduğu bildirilmiştir (8-12). Kayda değer sadece 2 çalışmada prolaktinomada uzun dönem kabergolin kullanımı ve kalp kapakları üzerine olan etkisi prospektif olarak araştırılmıştır. Her iki çalışmada da 24 ay ve 60 ay kabergolin kullanımına bağlı klinik anlamlı kalp kapak hastalığı risk artışı tespit edilmemiştir (8-12,13,14,15). Bununla birlikte bazı çalışmalarda prolaktinomalı olgularda önemsiz valvulopati prevalansının gösterilmesi genel popülasyonda yayınlanan çalışmalarla mukayese edildiğinde kabergolin kullanımı ile kalp kapak hastalığı gelişiminde artış ol-

madığı sonucuna varılmıştır. Hafif aortik yetersizlik %2 ile %3,9 oranında tespit edilmiş olup bu oranın genel popülasyonda tanımlanandan fazla olmadığı raporlanmıştır (2,4,5,6,8).

Halperin ve Colao'nun yaptıkları 2 çalışmada kabergolinin prolaktinomalı hastalarda kullanımına bağlı yüksek oranda anlamlı valvulopati tanımlanmıştır (8,9,10,13,15). Bu iki çalışmada orta derecede triküspid yetmezliği sırasıyla %40 ile %54 vakada bildirilmiş ve kabergolinin kümülatif dozu ile (>3mg/hafta) ilişkilendirilmiştir. Renata ve arkadaşlarının çalışmalarında kabergolinin prolaktinomada kullanımı ve orta derecede triküspid yetmezliği gelişimi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3 kat relatif risk artışı olduğu rapor edilmiştir. Orta derecede kapak yetersizliği prevalansı kabergolinin ortalama kümülatif dozunun 280 mg'dan fazla olduğu hastalarda gösterilmiştir (8-12).

Auriemma ve ark. nın prolaktinomalı hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada 5 yıla kadar uzun dönem kabergolin kullanımının kardiyak valvulopati gelişimi açısından güvenli olduğu gösterilmiştir (2). Bu çalışmada median kümülatif doz 2 yıl için 48 mg, 5 yıl için 149 mg olup önceki çalışmalardan daha düşük dozdur. Drake ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada 601 hiperprolaktinematik hasta kabergolini ortalama kümülatif doz 152 mg kullanmış ve bu hastaların %3,2 'sinde orta derecede valvuler stenoz veya yetmezlik bildirilmiştir. Kümülatif dopamin agonisti dozu ile yaş ve herhangi bir valvulopati arasında korelasyon tespit edilmemiştir (2).

Parkinson Hastalığı'nda kabergolin kullanımı kalp kapaklarında subklinik fibrotik değişikliklere neden olabilir. Bu fibrotik değişiklikler kapaklarda ciddi disfonksiyona neden olabilir. Prolaktinoma ve Parkinson Hastalığı'nda kabergolin kullanımına bağlı klinik anlamlı valvulopati prevalansındaki fark, bu hastalarda kabergolinin kümülatif dozundaki anlamlı farkı yansıtır olabilir. Ayrıca bir çok büyük kapsamlı çalışmalarda dopamin agonistleri ile klinik anlamlı valvulopati risk artışı sadece Parkinson Hastalığı'nda gösterilmiş olup hiperprolaktinematik hastalarda tespit edilmemiştir (2,3,5,8,12,13,15).

Hiperprolaktinemi'de kabergolin kullanımı ile klinik anlamlı valvulopati arasındaki ilişki 1600 hiperprolaktinematik hastayı içeren çalışmada gösterilmemiştir. Yine hipofiz tümörlerinde kabergolin kullanımı, tedavi dozu, süresi ile klinik anlamlı kardiyovasküler hastalık arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bununla birlikte klinik anlamlı olmayan kapak yetmezliği genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmadığı görülmüştür (2-15). Bu çalışmaların hepsinde özellikle prolaktinoma ve akromegalide kabergolin kullanımının kalp kapakları üzerine güvenli olduğu desteklenmektedir. Yine de yüksek dozda ve uzun dönemde kabergolin kullanılan hastalarda ekokardiyografi valvuler anormallığı tespit etmede gerekli olabilir. Oysa klasik doz kabergolin (1-2 mg/hafta) kullanan hastalar için düzenli ekokardiyogra-

fik incelemeler gerekli olmayabilir (8,9,10,12,14,15).

KAYNAKLAR

- 1.)Oolao O, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitasyon in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10):37777-84.
- 2.)Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y. Safely of long term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):359-66.
- 3.)Drake WM, Stiles CE, Howlett TA. A cross sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergo-derived dopamin agonists. *Jclin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):90-6.
- 4.)Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Cabergolin use for pituitary tumors and valvular disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015; 44(1): 89-97.
- 5.)Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini review of clinical pharmacology. *Jale Journal of Biology and Medicine.* 2016; 89(1):37-47.
- 6.)Hutcheson D J, Setola V, Bryan R, Merrttman D. Serotonin Receptors and heart valve disease- It was meant 2B. *Pharmacol Therapy.* 2011; 132(2):146-57.
- 7.)Andrejak M, Triboillo C. Drug-Induced valvular heart disease. An update. *Archive of cardiovascular disease.* 2013; 106(5):333-9.
- 8.)Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(1): 17-25.
- 9.)Lafeber M, Stades AME, Valk GD. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinology.* 2010;162(4):667-75.
- 10.)Kars M, Pereia AM, Bax JJ, Romijin JA. Cabergolin and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long term treatment are required. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(4):363-7.
- 11.)Ammar W, Alan SR, Clark AL, Kallvicbacka-Bennett A, Atkin SL. Low dose cabergoline for hyperprolactinemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *European J Endocrinol.* 2008; 159(4): 11-4
- 12.)Khare S, Lila AR, Patil R et al. Long- term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinology Metab* 2017; 21(1): 154-9.
- 13.)Uz Ö, Kaedeşoğlu E, Aparcı M, Özmen N, Cebeci BS. Kabergolinin neden olduğu hızlı gelişen mitral yetmezliği. *Trakya Univ Tıp Fak Dergisi.* 2008; 25(3):236-7.
- 14.)Yamamoto M, Uesigu T, Nakayama T. Parkinson hastalığında dopamin agonistleri ve kardiak valvülopati. *Neurology.* 2006; 67(7):1225-9.
- 15.)Lancellotti P, Livadariu E, Markov M et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *European J of Endocrinology.* 2008; 159(1): 1-5.