

Memenin Fibrokistik Hastalığı Tedavisinde Bromocriptin'in Rolü

Ercüment TARCAN
Ömer CENGİZ
Cevat DİNÇTÜRK

TREATMENT OF FIBROCYSTIC DISEASE
OF THE BREAST WITH BROMOCRIPTINE

Ankara Numune Hastahanesi, ANKARA

Geliş Tarihi: 10 Nisan 1985

ÖZET

Memenin fibrokistik hastalığı olan 24 hasta-ya üç ay türeyle günde üç defa 2,5 mg. dozda bromocriptin verildi. Hastalar tedavi boyunca ayda bir ve tedavinin bitiminden üç ay sonra klinik kontrole geldiler. Tedavinin başlangıcı ve sonunda serum prolaktin düzeyleri tesbit edildi. Tedavi süresi sonunda 21 hastanın klinik olarak tedaviye cevap verdiği görüldü. Tedaviye cevap alınamayan 3 hasta : tedavi öncesi, gerek tedavi sonu serum prolaktin düzeyleri normal sınırlardaydı. Olguların hiçbirinde yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette değildi. Sonuçlarına göre, bromocriptin'in memenin fibrokistik hastalığı tedavisinde etkili olduğunu göstermekte ve bu etkiyi serum prolaktin düzeyini düşürme dışında bir mekanizma ile düşündürmektedir.

Terimlar Kelimden Meme, Fibrokistik Hastalık, Bromocriptin.

Türk Tıp Bilimleri Dergisi C.4, s, 1-2, 1986, 74-77

SUMMARY

Twenty four patients with fibrocystic disease of the breast used bromocriptine 2,5 mg., 3 times a day for three months in the treatment of their disease. Serum prolactin levels were noted at the beginning and at the end of the treatment. We re- clinical evaluations monthly during the treatment and 3 months after the treatment. A good response to treatment was observed in 21 patients and 3 patients didn't response to treatment pre and post-treatment values of serum prolactin levels were in normal ranges. Side effects were not as severe to stop the treatment. Our results indicate that bromocriptine is effective in the treatment of fibrocystic disease of the breast. These results also suggest that bromocriptine works in some other mechanism than to reduce the serum prolactin level.

Key Words: Breast, Fibrocystic Disease, Bromocriptine.

T J Research Med Sci V. 4, IM.T-2, 1986, 74-77

Memenin fibrokistik hastalığı epitelial kökenli bir benign lezyondur ve benign meme tümörleri arasında en sık rastlananıdır (4, 8,15). Hastalığın daha çok doğurganlık çağında görülmesi, oral kontraseptif kullanan kadınlarda sıklığının düşük olması oral kontraseptiflerin hastalığın belirtilerini hafifletmesi gibi gözlemlerin dışında, memenin kadınlarda doğumdan ölüme kadar birçok hormonun hedef organı olması, fibrokistik hastalığın tedavisinde endokrin sisteme etki eden ilaçların kullanılmasının uygun olacağı fikrini doğurdu (1, 5, 20). Cole'un bazı hastalarda serum prolaktin düzeylerinin yüksek olduğunu göstermesinden sonra da serum prolaktin düzeyini düşüren bromocriptin üzerindeki ilgi yoğunlaştı (3).

Bromocriptin (2-bromo alpha ergocryptine) bir dopaminagonisti olup esas etkisi serum prolaktin ve

büyüme hormonu düzeylerini düşürmesidir (18). Çalışmamızın amacı bromocriptin'in memenin fibrokistik hastalığı üzerindeki etkisini araştırmak ve sonuçlarını daha önceki yayınlarla karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya başlangıç tarihi olan 1 Nisan 1984'ten itibaren, histopatolojik olarak fibrokistik hastalık tanısı doğrulanmış, son iki ay içinde hormonal tedavi ve/veya prolaktin salgısını etkileyebilecek ilaçlarla (trankilizanlar, rezerpin, metil dopa, tiroid hormonları vs.) tedavi görmemiş ve önemli bir sistemik hastalığı olmayan kadınlar alındı. Hastalara üç süre ile günde üç defa 2,5 mg. bromocriptin verildi. Tedavinin başlangıcı ve sonunda serum prolaktin düzeyleri

Tablo -1

Tedavi Öncesi Serum Prolaktin Düzeyleri

Yazar Yıl	Normoprolaktinematik Hasta Sayısı	Hiperprolaktinematik Hasta Sayısı
Schulz 1975 (17)	15	
Martin-Comin 1976 (11)	7	
Mansel 1978 (9)	26	
Mussa-Dogliotti 1979 (14)	23	
Montgomery 1979 (13)	16	
Blichert-Toft 1979 (2)	7	3
Mansel 1980 (10)	53	
Santoro-Cappa 1982 (16)	112	80
Bizim Setimiz 1985	20	4

RİA ile tespit edildi. Bu üç ay süresince aylık kontrollara çağrıldılar ve bu kontrollarda klinik seyir ve yan etkiler kaydedildi. Tedavinin bitiminden üç ay sonra, son kontrolleri yapıldı. Çalışma halen devam etmekte olup bu yayının hazırlandığı tarihte 6 aylık süreyi doldurmuş 24 hastaya ait veriler sunulacaktır.

BULGULAR

Hastalarımızın yaşları 21 ile 56 arasında değişiyordu ve ortalama 32 idi. 17'si evliydi. Bu 17 hastadan 5'inin 1; 3'ünün 2; 4'ünün 3 ve birinin 4 çocuğu vardı. Hiçbiri halen laktasyonda değildi, fakat bütün çocuklarını emzirmişlerdi. Evli hastalarımızdan -tünün çocuğu yoktu. Hastalarımızdan biri 49, diğeri 56 yaşında olan ikisi menopozeydi.

Tedavi öncesi serum prolaktin düzeyleri 4,8 ng/ml. ile 27,3 ng/ml. arasında değişiyordu ve ortalama 15,5 ng/ml. idi. Sadece 4 olguda serum prolaktin düzeyleri, normalin üst sınırı olarak kabul ettiğimiz 20 ng/ml.'den yüksekti (6) ve hepsinde tedavi sonrası normal sınırlar içine döndü. Tedavi sonrası serum prolaktin düzeyleri ise 2,6 ile 12,3 ng/ml. arasında değişiyordu ve ortalama 6,8 ng/ml. idi. Tedavi ile serum prolaktininde ortalama % 57 düşme sağlandı ve bu düşüş normoprolaktinematik olgularda da gözlemlendi. Tedaviye cevap vermeyen üç olguda tedavi öncesi serum prolaktin düzeyleri normaldi.

Mastodini ve memede kitle en sık rastlanan semptomlardı. Mastodini 9 olguda hafif, rahatsızlık verici ve/veya premenstruel, 13 olguda ise devamlı ve şiddetliydi. Memede kitle şikayeti ile başvuran hastalardan 14'ünde sınırları kesin belli olmayan yaygın nodüleriteler, 7'sinde bir veya birkaç tane değişik büyüklükte meme tümörü saptandı. Gerek memede kitle şikayeti ile başvuran olgularda, gerekse memede kitle

ve/veya nodülerite olmayan üç olguda sık rastladığımız bir şikayet te memelerde premenstruel gerginlik hissiydi. Bir hastamızda memede nodülerite ile birlikte galaktore mevcuttu ve tedavi öncesi serum prolaktin düzeyi yüksekti. Hiperprolaktinemi için hiçbir organik sebep bulunamayan bu hasta tedaviye iyi cevap verdi. Mamorafi hastalarımızın çoğunda patogomonik değildi.

Tedavi süresi sonunda 21 hastanın klinik olarak tedaviye cevap verdiği görüldü (% 87,5). Bunlardan 16'sında memede kistik hastalığa bağlı ağrı ve/veya nodüleriteler tamamen kaybolurken, 5'inde ağrı geçti, nodüleriteler de küçüldü. Tedaviye cevap alınamayan üç hasta; 22, 23, 44 yaşlanırdıydı. Üçünde de tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin düzeyleri normal sınırlardaydı. İki evliydi, birinin çocukları vardı. Üçünde de menstrüel düzensizlik yoktu.

En sık rastlanan yan etkiler; baş dönmesi (% 45), bulantı (% 33), mide şikayetleri (% 25), başağrısı (% 8) ve tüylenmeydi (% 8). Yan etkiler 8 olguda hafif, 7 olguda orta şiddetteydi. 11 hastamız tedavi ile memelerinin küçüldüğünü ve sarktığını ifade ederken, evli hastalarımızdan 7'si libido azalmasından şikayet ettiler. Yan etkiler genellikle semptomatik tedaviye cevap veriyordu ve tedavinin bitimini takiben gerileyerek kayboldular.

TARTIŞMA

Fibrokistik hastalık esas olarak doğurganlık çağının hastalığıdır. Lezyonların gelişmeye başlaması oldukça erken olmakla beraber klinik olarak belirgin hale gelmeleri en az 10 yıl almaktadır (1). Kistler ilerleyen yaşla birlikte sıklaşmakta ve en sık olarak menopozdan önceki on yıl içinde görülmektedir.

Tablo - II

İyileşme Oranları

Yazar -Yıl	Hasta Sayısı	Günlük Doz	İyileşme Oran
Schulz 1975	15	5 mg.	%85
Martin-Comin 1976	7	5 mg.	% 72
Blichert-Toft 1979	10	5 mg.	% 80 tam % 20 kısmi
Mussa-Dogliotti 1979	23	7,5 mg.	%90
Mongomery 1979	16	5 mg.	%81
Mansel 1980	53	5 mg.	% 70
Santoro-Cappa 1982	192	7,5 mg.	% 88-91
Dogliotti-Mussa 1983	120	7,5 mg.	% 82-89
Marzetti 1983	32	7,5 mg.	% 84
Bizim Serimiz 1985	21	7,5 mg.	% 87,5

Kliniğimizde 1983 yılında benign meme hastalıkları üzerinde yapılan bir çalışmada da 169 fibrokistik hastalık olgusunun yaş dağılımı yukarıda anılan özelliklere uymaktadır (15).

Tedavi öncesi serum prolaktin düzeylerinin hastalara dağılımı ile diğer yazarların sonuçları Tablo - I'de karşılaştırmıştır. Bunlardan sadece Santoro ve Cappa'nın çalışmasında hiperprolaktinematik hasta sayısı fazladır ki bunun muhtemel nedeni, bu yazarların normalin üst sınırı olarak kabul ettikleri değer 16 ng/ml. olmasıdır (16). Tablo - I'de anılan tüm serilerde tedavi öncesi serum prolaktin düzeyleri ortalama 15,4 ng/ml. civarında değişiyordu ve hepsinde tedavi sonrası düşmüştü.

Yukarıda sözü edilen bütün serilerde başlıca semptomlar; ağrı, nodülerite ve memede gerginlik hissiydi. Dogliotti'nin 1983 yılında yayınladığı 120 hastalık seride, hastaların hepsinde mastodini olduğu, 100 hastada nodülerite ve bunların 28'inde gross kistik hastalık olduğu bildirildi (7).

Tedavi süresi sonundaki cevap oranının diğer serilerle karşılaştırması Tablo - II'de görülmektedir. Bunlardan Santoro ve Cappa'nın çalışmasında, normoprolaktinematik olgularda % 88 olan iyileşme oranı, hiperprolaktinematik olgularda % 91'di ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (16). Bu çalışmalardan Blichert-Toft ve Mansel'in çalışmaları plasebo ile, Marzetti'nin çalışması ise A ve E vitaminleri ile karşılaştırmalı çalışmalardı ve sonuçta diğer yazarlarınkine yakın iyileşme oranlarının varlığı yanında plaseboya üstünlüğünü de bildirmişlerdi (2, 10, 12). Bütün bu çalışmalarda iyileşme gözlenen hastalarda, memedeki nodülerite ve gerginliğin azaldığı veya kaybolduğu, ağrının da geçtiği bildirildi.

Adı geçen araştırmalarda bildirilen yan etkiler çoğunlukla bizim gözlediklerimize uygundu. Mansel'in 1978'de bildirdiği çalışmasında 7 hastada, Dogliotti'nin 1983'te bildirdiği çalışmasında 18 hastada yan etkilerin şiddeti nedeniyle tedavi kesilmiş ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştı (7, 9). Bizim serimizde yan etkilerden, ilacın ortostatik hipotansiyona yol açmasına bağlı olan başdönmesi ve bulantı, en yoğun olarak tedavinin ilk iki haftası içinde görüldü. Çoğunlukla yanma şeklinde tanımlanan mide şikayetleri ise genellikle daha önceden mide rahatsızlığı olan olgularda görüldü. Semptomatik tedaviye cevap verdi. İki olguda rastladığımız tüylenme, en yoğun olarak kollarında, göbük çevresinde ve meme areolası etrafındaydı. Literatürde bromocriptin'in yan etkileri arasında sayılmaması ve iki hastada da menstrüel düzensizliklerin varlığı bize bu yan etkinin tamamen ilaca bağlı olmadığını ve hormonal düzensizliğin göstergesi olabileceğini düşündürdü. İkisinde de tedaviye cevap mükemmeldi ve tedavinin bitiş ile tüylenme geriledi. Libido azalması da şimdiye kadar bromocriptin için bildirilen yan etkiler arasında değildi. Montgomery, karşılaştırmalı çalışmasında libido azalması ve tüylenmeyi Danazol'e ait yan etkiler arasında saymıştı. Libido azalmasından şikayetçi olan hastalarda, başdönmesi ve bulantı şikayetleri de yoğun olduğundan bu semptomun bunlara bağlı olabileceği düşünüldü. Aynı şekilde bazı hastaların memelerde küçülme ve sarkma şeklindeki şikayetleri de gözlemlerimizle doğrulanmadı ve memedeki gerginlik hissinin kaybolmasına bağlı bir semptom olarak değerlendirildi.

Bu çalışma, bromocriptin'in fibrokistik hastalık tedavisinde önemli bir yeri olduğunu göstermekte ve bu konuda daha önce yapılmış diğer çalışmalarda el-

de edilen iyi ve tutarlı sonuçları doğrulamaktadır. Bromocriptin'in bu etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarımızın tedavi öncesi serum prolaktin düzeylerinin normal oluşunu ve diğer çalışmalarda tedaviye cevap vermeyen hastalardan tedavi öncesi hiperprolaktinik olanlarda da tedaviyle serum prolaktin düzeyinin normale döndüğünü gözönüne alarak, önceki araştırmacıların "bromocriptin'in terapötik etkisinin serum prolaktin düzeyine bağımlı olmadığı" görüşüne katkı

lıyoruz. Bromocriptin'in hipotalamustaki dopaminerjik tonus üzerine etkisi ile periferik östrojen ve progesteron arasında dengeyi sağlamadaki faydası yanısıra, memedeki steroid hormon reseptörleri üzerine doğrudan etkisi söz konusu olabilir (19, 20).

Etki mekanizması ne olursa olsun iyi tolere edilmesi, iyileşme oranının yüksek olması ve ilacın kesilmesini takiben semptomların geri dönmemesi nedenleri ile bromocriptin'in memenin fibrokistik hastalığı tedavisinde faydalı olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Angeli A, L Dogliotti, Fibrocystic disease of the breast - A revisit and new perspectives Excerpta Medica - Amsterdam, 1984.
2. Blichert-Toft M, AN Andersen, OB Henriksen, T Mygind, Treatment of mastalgia with bromocriptine-Adouble blind crossover study Br. Med. J. 1: 237, 1979.
3. Cole EN, RA Sellwood, PC England, K Griffiths: Serum prolactin concentrations in benign breast disease throughout the menstrual cycle Eur. J. Cancer 13: 597-608, 1977.
4. Cole P, JM Elwood, SD Kaplan: Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms Am. J. Epidemiol. 113:203-214, 1978.
5. Dinçtürk C, E Gönen: Memenin gelişmesinde ve laktasyonda hormona! faktörler. Ank. Num. Hast. Bilt. 16: 425-429, 1975.
6. Djursing FI: Short and long term fluctuations in plasma prolactin concentration in normal subjects Acta Endocrinol. 97: 1-6, 1981.
7. Dogliotti L, A Mussa, S Sandrucci: Prolactin and benign breast diseases. In. Endocrinology of cystic breast disease pp. 273-284, Eds. A Angeli, H Brodlow, L Dogliotti, Raven Press, New York, 1983.
8. Haegensen CD: Diseases of the breast, WB Saunders, Philadelphia, 1971.
9. Mansel RE, P Preece, LE Hughes: Double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. Br. J. Surg. 65: 724-727, 1978.
10. Mansel RE, P Preece, LE Hughes: Treatment of cyclical breast pain with bromocriptine. Scott. Med..J. 25: 565 - 570, 1980.
11. Martin-Comin J, P Pujol-Amet, V Cararach, E Davi, C Robyn: Treatment of fibrocystic disease of the breast with a prolactin inhibitor: 2-Br alpha ergocriptine (CB 154). Obstetr. Gynecol. 48: 703-706, 1976.
12. Marzetti L, MLF dei Malatesta, C Aragona: Prolactin and benign breast diseases. In. Endocrinology of cystic breast disease, pp. 291-292, Eds. A Angeli, HL Bradlow, L Doliotti, Raven Press, New York, 1983.
13. Montgomery ACV, BV Palmer, S Biswas, JCMP Monteiro: Treatment of severe cyclical mastalgia J. Roy. Soc. Med. 72:489-491, 1979.
14. Mussa A, L Dogliotti: Treatment of benign breast disease with bromocriptine. J. Endocr. Invest. 2: 87-91, 1979.
15. Öcal AK: Kliniğimizizin beş yıllık kanser dışı meme hastalıkları materyelinin analizi. Uzmanlık Tezi. Numune Hastanesi, Ankara.
16. Santoro C, M Cappa, C Moretti, A Fabbri, V La Vecchia, LR Marcellino, F Fraioli: Treatment of benign fibrocystic disease of the breast with 2-bromo alpha ergocriptine (CB 154) Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20:479-481, 1982.
17. Schulz KD, E Del Pozo, KH Lose, HL Kunzig, W Geiger: Succesful treatment of mastodynia with prolactin inhibition by bromocriptine (CB 154) Arc. Gynakol. 220:83-87,1975.
18. Spark RF, G Dickstein: Bromocriptine and endocrine disorders Ann. Intern. Med. 9: 949-956, 1979.
19. Weil C: The management of benign breast disease and related disorders, Sandoz Ltd., Basel, 1984.
20. Dinçtürk C: Hormonal Onkoloji, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 1986.