

# Hipofizer Adenomlarda Kabergolinin Uzun Süreli Düşük Doz Kullanımı ile Kalp Kapak Disfonksiyonu İlişkisi: Retrospektif Gözlemsel Bir Çalışma

## The Relationship Between Long-Term Low-Dose Use of Cabergoline and Heart Valve Dysfunction in Pituitary Adenomas: A Retrospective Observational Study

Mehmet ŞİMŞEK<sup>a</sup>, Mehmet GÜVEN<sup>a</sup>, Dilek GENEŞ<sup>b</sup>, Hüsna SARAÇOĞLU<sup>b</sup>,  
Zafer PEKKOLAY<sup>b</sup>, Alpaslan Kemal TUZCU<sup>b</sup>, Mehmet Ata AKIL<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

<sup>b</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>c</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Diyarbakır, Türkiye

**ÖZET Amaç:** Kabergolinin yüksek dozda uzun süreli kullanımına bağlı kalp disfonksiyonunun gelişebileceği bilinmesine rağmen düşük doz kullanımı ile ilgili literatürde yeterli bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, fonksiyonel hipofizer adenom nedeniyle düşük doz uzun süreli kabergolin kullanımı ile kalp kapak disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza fonksiyonel hipofizer adenom nedeniyle (prolaktinoma ve akromegali) en az 1 yıl düşük doz (0,5-1 mg/hafta) kabergolin kullanan hastalar alındı. Prolaktinoma tanısı olup kabergolin alan Grup 1A (n=50), almayan sağlıklı kontrol grubu Grup 1B (n=47); akromegali tanısı olup kabergolin alan Grup 2A (n=29), almayan Grup 2B (n=22) olarak adlandırıldı. Denekler, kalp kapak yetersizliği açısından transtorasik ekokardiyografiyle değerlendirildi. **Bulgular:** Kabergolin kullanan Grup 1A ve Grup 2A hastalarında hafif kalp kapak yetersizliği görülme oranı daha yüksek izlenirken, orta ve ağır derecede kalp kapak yetersizliğine ise hiç rastlanılmadı. Kabergolin medyan kümülatif dozu Grup 1A'da 169 mg [çeyrekler arası aralık (CAA), 104-377 mg] iken, Grup 2A'da medyan 310 mg (CAA, 208-572 mg) olarak bulundu (p=0,009). Kapak yetersizliğini öngörebilmek için oluşturulan Cox oransal hazard regresyon analizinde univaryant ve multivaryant analizlerde kümülatif kabergolin dozu etkili faktör olarak gözlemlendi [sırasıyla hazard ratio: 0,99 (%95 güven aralığı, 0,995-0,999), p<0,001; hazard ratio: 0,99 (%95 güven aralığı, 0,995-0,999), p=0,001]. **Sonuç:** Hipofizer adenomlarda uzun süreli düşük doz kabergolin kullanımı hafif derecede kalp kapak yetersizliği ile ilişkili olabilir.

**ABSTRACT Objective:** Although it is known that cardiac dysfunction may develop due to long-term use of cabergoline at high doses, there is not enough information in the literature on low-dose use. In this study, we aimed to investigate the relationship between low-dose long-term use of cabergoline due to functional pituitary adenoma and heart valve dysfunction. **Material and Methods:** Patients using low-dose (0.5-1 mg/week) cabergoline for at least one year due to functional pituitary adenoma (prolactinoma and acromegaly) were included in our study. Group 1A (n=50) with a diagnosis of prolactinoma who received cabergoline, Group 1B (n=47) of the healthy control group who did not receive it; Group 2A (n=29) diagnosed with acromegaly and receiving cabergoline was named as Group 2B (n=22) not receiving it. Subjects were evaluated by transthoracic echocardiography for heart valve failure. **Results:** The incidence of mild heart valve failure was higher in Group 1A and Group 2A patients using cabergoline, while moderate and severe heart valve failure was not observed at all. The median cumulative dose of cabergoline was 169 mg [interquartile range (IQR), 104-377 mg] in Group 1A, compared to a median 310 mg (IQR, 208-572 mg) in Group 2A (p=0.009). In the Cox proportional hazard regression analysis created to predict heart valve failure, cumulative cabergoline dose was observed as the effective factor in univariate and multivariate analyzes [hazard ratio: 0.99 (95% confidence interval, 0.995-0.999), p<0.001; hazard ratio: 0.99 (95% confidence interval, 0.995-0.999), p=0.001]. **Conclusion:** Long-term use of low-dose cabergoline in pituitary adenomas may be associated with mild heart valve insufficiency.

**Anahtar Kelimeler:** Prolaktinoma; kabergolin;  
kalp kapak disfonksiyonu; ekokardiyografi

**Keywords:** Prolactinoma; cabergoline; cardiac valve dysfunction;  
echocardiography

**Correspondence:** Mehmet ŞİMŞEK

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

**E-mail:** msimsek2100@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

**Received:** 13 Jan 2022

**Received in revised form:** 30 Mar 2022

**Accepted:** 07 Apr 2022

**Available online:** 08 Apr 2022

2458-8733 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prolaktinoma, hipofiz bezinin laktotrop hücrelerinden kaynaklanır ve aşırı prolaktin sekresyonuna yol açar. Prolaktinomada 1. basamak tedavi medikaldir ve dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Kabergolin, etkin ve etki süresinin uzun olması nedeniyle prolaktinoma tedavisinde en çok tercih edilen ilaçtır.<sup>1</sup>

Akromegali, çoğunlukla (%95) hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden çıkan bir adenomdan aşırı büyüme hormon salınımının neden olduğu bir hastalıktır. Akromegalik hastalarda primer tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastalarda tedavi olarak daha çok somatostatin analogları kullanılmaktadır. Akromegalik hastalarda, tümör dokusunda D2 reseptörü saptanan olgularda kabergolin kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

Dopamin agonistlerinin serotonerjik sistem aracılığıyla kalp kapak disfonksiyonu yaptığı öne sürülmüştür. 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptör alt tipi olan 5-HT<sub>2B</sub> reseptörünün uyarılması mitogeneze aracılık ederek, kapak dokusunda fibroblastların çoğalmasına yol açarak kapak fonksiyonlarını bozmaktadır.<sup>3,4</sup>

Prolaktinomada standart tedavide kabergolin kullanım dozu haftalık 0,5-1 mg olacak şekilde uygulanmaktadır. Standart dozlarda kabergolin ile tedavi edilen prolaktinoma hastalarının çoğu, prolaktin düzeylerinin normalleşmesi ve tümör boyutunda bir azalma ile yanıt verir. Tedaviden 4-6 hafta sonrasında prolaktin düzeyi normal seviyeye gelmeyen hastalarda, kabergolin dozu tedricen artırılır. Standart doz kabergolin alanlarda valvülopati bildirilmemesine rağmen uzun süre >3 mg/hafta kabergolin kullanan yaşlı Parkinson hastalarında kalp kapak bozuklukları bildirilmiştir.<sup>5-8</sup> Parkinson hastalığı tedavisinde, yüksek doz dopamin agonisti kullanımına bağlı kardiyak valvülopati verileri biriktikçe, aynı durumun düşük doz kabergolin kullanan prolaktinomalı hastalarda da oluşabileceği tartışılır duruma gelmiştir. Bu bulgulardan sonra prolaktinoma kılavuzlarına ekokardiyografik takip için öneriler sunulmuştur. Prolaktinoma için genellikle yüksek dozlar kullanıldığında rutin ekokardiyografi önerilmiştir.<sup>9-11</sup>

Bu çalışmamızda, prolaktinoma veya akromegali nedeniyle 1 yıldan uzun süreli düşük doz ( $\leq 1$  mg/hafta) kabergolin kullanımının kalp kapak dis-

fonksiyonu riskini artırıp artırmadığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine, 1 Ocak 2009-1 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş aralığındaki hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (tarih: 3 Eylül 2020, no: 301) tarafından uygun görülmüş olup, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 18-65 yaş arasında olan hormonal ve görüntüleme yöntemleriyle kanıtlanmış prolaktinoma tanısı olan hastalar Grup 1A, aynı yaş ve cinsiyete uygun sağlıklı hastalar ise kontrol grubu Grup 1B; hormonal ve görüntüleme yöntemiyle kanıtlanmış akromegali tanılı hastalardan kabergolin kullananlar Grup 2A, akromegali tanısı olup kabergolin kullanmayanlar ise Grup 2B olarak değerlendirildi. Kabergolin kullanımını olarak en az 1 yıldan uzun süreli düşük dozda kabergolin kullanan ( $\leq 1$  mg/hafta) hastalardan oluşturuldu. Grup 1A ile Grup 1B, Grup 2A ile Grup 2B sadece karşılaştırıldı. Akromegalinin kendisine bağlı da kalp kapak yetersizliği görülebileceğinden dolayı kabergolin alan hastalar, prolaktinoma ve akromegali grubu olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrıldı.

Dışlama kriteri olarak 18 yaş altı, 65 yaş üstü, gebelik, laktasyon, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, romatizmal kalp hastalığı öyküsü olan hastalar, kabergolin kullanımının 1 yıldan kısa veya haftalık toplam doz >1 mg olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

## EKOKARDİYOĞRAFİ PROSEDÜRÜ

Çalışmaya alınan her hastadan yazılı onam alınarak, transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik inceleme (Vivid system 5, GE, Horten, Norveç) çalışmaya dâhil olan aynı kardiyolog tarafından 2-4 MHz fazlı transdüser ile yapıldı. Standart kriterlere göre uzun eksen ve apikal 4 boşluk görünümünden ölçümler alındı. Ekokar-

diyografik görüntüler bilgisayarlı bir veri tabanına girildi (EchoPAC BT13; GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç).

Ekokardiyografik olarak hastalarda kapak yetersizliği efektif regürjitan orifis alanı (EROA) ve regürjitan volüm (Rvol) hesaplanarak incelenmiştir.

Mitral kapak için: EROA<20 mm<sup>2</sup> hafif, 20-40 mm<sup>2</sup> arası orta, >40 mm<sup>2</sup> ileri; Rvol<30 cm<sup>3</sup> hafif, 30-60 cm<sup>3</sup> arası orta, >60 cm<sup>3</sup> ileri;

Triküspit kapak için: EROA<20 mm<sup>2</sup> hafif, 20-40 mm<sup>2</sup> arası orta, >40 mm<sup>2</sup> ileri; Rvol<30 cm<sup>3</sup> hafif, 30-60 cm<sup>3</sup> arası orta, >60 cm<sup>3</sup> ileri;

Aort kapak için: EROA<30 mm<sup>2</sup> hafif, 30-60 mm<sup>2</sup> arası orta, >60 mm<sup>2</sup> ileri; Rvol<10 cm<sup>3</sup> hafif, 10-30 cm<sup>3</sup> arası orta, >30 cm<sup>3</sup> ileri;

Pulmoner kapak için: EROA<30 mm<sup>2</sup> hafif, 30-60 mm<sup>2</sup> arası orta, >60 mm<sup>2</sup> ileri; Rvol<10 cm<sup>3</sup> hafif, 10-30 cm<sup>3</sup> arası orta, >30 cm<sup>3</sup> ileri olarak sınıflandırılmıştır.

Kapak yetersizlikleri “European Society of Cardiology” kapak kılavuzundan alınmıştır.<sup>12</sup>

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Normal dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametreler ortalama ve standart sapma; uymayanlar ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak gösterildi. Kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans oranı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Normal dağılıma uyma-

yan nonparametrik değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kapak yetersizliğine etki eden faktörleri öngörebilmek için univaryant ve multivaryant Cox oransal hazard regresyon modeli oluşturuldu. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Grup 1A, 50 (E/K: 36/14); Grup 1B, 43 (E/K: 28/15) hastadan oluşmaktaydı. Grup 2A, 29 (E/K: 12/17), Grup 2B ise 22 (E/K: 7/15) hastadan oluşmaktaydı. Gruplarda hastaların çoğunluğu kadındı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından bir fark yoktu (p>0,05).

Kabergolin kullanan Grup 1A ve Grup 2A hastalarında mitral kapak ve triküspit kapak yetersizliği, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi (sırasıyla p<0,01; p<0,05; p<0,05; p<0,01). Çalışmaya alınan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda görülen kapak yetersizlikleri hafif düzeylerde olup, orta ve ileri düzey kapak yetersizliği hiç görülmemişti. Gruplara ait kalp kapak yetersizlik durumları **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Grup 1A'nın ortalama prolaktin düzeyi 30±8,31 µg/L (0,01-303) idi. Akromegali grubunun ortalama prolaktin düzeyi 3±2,17 µg/L (0,01-7,1). Kabergolin kullanım süresi Grup 1A'da medyan 41 ay (ÇAA, 24-75 ay) iken, Grup 2A'da medyan 84 ay (ÇAA, 48-120 ay) idi (p=0,005). Kümülatif kabergolin medyan dozu sırasıyla Grup 1A ve Grup 2A'da 169 mg (ÇAA, 104-377 mg) ve 310 mg (ÇAA, 208-572 mg) idi (p=0,009) (**Tablo 3**).

Kapak yetersizliğini öngörebilmek için oluşturulan Cox oransal hazard regresyon analizinde uni-

**TABLO 1:** Prolaktinoma (Grup 1A) ve sağlıklı kontrol grubun (Grup 1B) demografik ve kalp kapak yetersizlik özellikleri.

Parametreler		Grup 1A (n=50)	Grup 1B (n=43)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	36 (%72)	28 (%65)	>0,05
	Erkek	14 (%28)	15 (%35)	
MY		24 (%48)	5 (%12)	<0,01*
TY		25 (%50)	10 (%23)	<0,05*
AY		8 (%8)	1 (%2)	>0,05
PY		0	1	
MY+TY		17 (%34)	4 (%9)	<0,05*

\*İstatistiksel olarak anlamlı; Kategorik veriler sayı (yüzde) olarak belirtildi; Ki-kare testi kullanıldı; MY: Mitral kapak yetersizliği; TY: Triküspit kapak yetersizliği; AY: Aort kapak yetersizliği.

**TABLO 2:** Akromegali olup kabergolin alan (Grup 2A) ve almayan grubunun (Grup 2B) demografik ve kalp kapak yetersizlik özellikleri.

Parametreler		Grup 2A (n=299)	Grup 2B (n=22)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	17 (%59)	15 (%68)	>0,05
	Erkek	12 (%41)	7 (%32)	
MY		15 (%48)	10/22 (%12)	<0,05*
TY		17 (%50)	9/22 (%23)	<0,01*
AY		5 (%8)	5/22 (%2)	>0,05
PY		1 (%34)	0	>0,05

\*İstatistiksel olarak anlamlı; Kategorik veriler sayı (yüzde) olarak belirtildi; Kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı; MY: Mitral kapak yetersizliği; TY: Triküspit kapak yetersizliği; AY: Aort kapak yetersizliği; PY: Pulmoner kapak yetersizliği.

**TABLO 3:** Kabergolin alan prolaktinoma (Grup 1A) ve akromegali (Grup 2A) hastalarının karşılaştırılması.

Parametreler	Grup 1A (n=50)	Grup 2A (n=29)	p değeri
Haftalık total doz, mg/hafta	1 (1-1)	1 (1-1)	0,964
Toplam kullanım süresi, ay	41 (24-75)	84 (48-120)	0,005*
Kümülatif doz, mg	169 (104-377)	310 (208-572)	0,009*

\*İstatistiksel olarak anlamlı; Parametreler gruplar arasında normal dağılıma uymadığından Mann-Whitney U testi kullanıldı; Nonparametrik değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi.

varyant ve multivaryant analizlerde kümülatif kabergolin dozu etkili faktör olarak gözlemlendi [sırasıyla hazard ratio: 0,99 (%95 güven aralığı, 0,995-0,999),  $p < 0,001$ ; hazard ratio: 0,99 (%95 güven aralığı, 0,995-0,999),  $p = 0,001$ ] (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, prolaktinoma ve akromegali nedeniyle düşük doz kabergolin kullanan hastalarda, klinik olarak anlamlı olmayan hafif derecede kalp kapak yetersizliği geliştiğini saptadık. Orta ve ileri derece kapak yetersizliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Parkinson hastalığında, ergot türevi dopamin agonistlerinin kullanımı ile kardiyak valvülopati ilişkisinin araştırıldığı yaklaşık 7.000 kişilik çalışmada, kardiyak valvülopati saptanmıştır. Aynı çalışmada, prolaktinomalı hastalarda valvülopati izlenmemiştir.<sup>13</sup>

Hiperprolaktinematik hastalarda, kabergolin kullanımının hafif-orta triküspit yetersizliği için artmış risk ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda da prolaktinoma grubunda hafif triküspit yetersizlik hastaların yarısında saptandı ancak orta ve ileri triküspit yetersizlik saptanmadı.

Kabergolin kullanan hastalar ile çarpıntı şikâyetiyle başvuran hastaların, ekokardiyografik bulgularının karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada, ortalama kabergolin kümülatif dozunun yaklaşık 300 mg olduğu hastalarda kapak yetersizliği saptanmamıştır.<sup>15</sup> Prolaktinomalı hasta serimizde, kabergolinin hafif derecede mitral kapak yetersizliği yaptığı saptandı. Ancak hiçbir klinik olarak anlamlı kapak yetersizliği ile ilişkili değildi.

Çalışmamızda, kümülatif kabergolin dozu ile hafif derece kapak yetersizliği arasında bir ilişki mevcuttu. Kapak yetersizliğine cinsiyet ve yaştan bağımlı-

**TABLO 4:** Kabergolin kullanan hastalarda, kapak yetersizliğini öngörmeye oluşturulan univaryant ve multivaryant Cox oransal hazard regresyon analizleri.

Parametreler	Univaryant		Multivaryant	
	Hazard ratio (%95 güven aralığı)	p değeri	Hazard ratio (%95 güven aralığı)	p değeri
Yaş (yıl)	0,96 (0,93-0,99)	0,021*	0,98 (0,95-1,01)	0,259
Cinsiyet	0,72 (0,38-1,34)	0,304	0,70 (0,36-1,33)	0,281
Kabergolin kümülatif doz, mg	0,99 (0,995-0,999)	<0,001*	0,99 (0,995-0,999)	0,001*

\*İstatistiksel olarak anlamlı.

sız olarak kümülatif kabergolin kullanımının etki ettiği görüldü. Fakat hastalarda gelişen kapak yetersizliğinin hepsi hafif klinik düzeylerde izlendi. Kabergolin ve bromokriptin kullanan hiperprolaktinematik hastalarda yapılan bir kesitsel çalışmada, kabergolin kullanan hastalarda daha fazla kapak disfonksiyonu geliştiği gözlemlenmiştir.<sup>16</sup>

Maione ve ark. kabergolin alan akromegalik hastaları kapak yetersizliği açısından değerlendirdikleri çalışmada, kabergolin ile tedavi edilen 26 akromegalik hastayı benzer takip süresi olan kabergolin almayan 26 hastayla karşılaştırdılar. Dört yıllık takip boyunca kalp kapakçık yetersizliği açısından 2 grup arasında bir fark saptanmamıştır.<sup>17</sup> Çalışmamızda kabergolin kullanan akromegalik hasta grubuyla kabergolin kullanan akromegalik hastalarda daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak klinik olarak anlamlı bir kalp kapak yetersizliği saptanmadı. Mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri hafif derecede artmış olup, klinik olarak anlamsızdı. Orta ve ileri kapak yetersizlik açısından 2 grup arasında fark yoktu.

Çalışmamızın güçlü yönleri en az 1 yıl kabergolin kullanan hastaların verilerinden oluşması, referans 3. basamak merkezde takip edilen hastalardan oluşması ve ekokardiyografide objektif kapak yetersizliği değerlendirilmesi yapılmasıdır. Çalışmamızın diğer bir güçlü yönü ise kabergolin kullanan prolaktinomali ve akromegalili hastaların birlikte değerlendirilmesidir. Bu 2 hasta grubunu kapsayan ilk çalışma olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise retrospektif hasta verilerinden oluşması ve hastaların bazal ekokardi-

yografik değerlendirilmelerinin yapılmaması olarak sıralanabilir.

## SONUÇ

Uzun süre yüksek dozlarda kabergolin kullanımının kalp kapak yetersizliği ile ilişkisi olduğu bilinmesine karşın düşük dozlarda da bu yan etkinin oluşabilmesi olasıdır. Bu açıdan uzun süreli kabergolin alan hastalarda kalp kapak yetersizliği gelişimi açısından dikkatli olunmalı, ekokardiyografik değerlendirme unutulmamalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Mehmet Şimşek; **Tasarım:** Alpaslan Kemal Tuzcu; **Denetleme/Danışmanlık:** Zafer Pekkolay; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hüsnü Saraçoğlu, Mehmet Güven, Mehmet Ata Akıl; **Analiz ve/veya Yorum:** Zafer Pekkolay; **Kaynak Taraması:** Dilek Geneş; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Şimşek; **Eleştirel İnceleme:** Alpaslan Kemal Tuzcu.

## KAYNAKLAR

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88. [Crossref] [PubMed]
- Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35. [Crossref] [PubMed]
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation.* 2000;102(23):2836-41. [Crossref] [PubMed]
- Roy A, Brand NJ, Yacoub MH. Expression of 5-hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNA in interstitial cells from human heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(2):256-60; discussion 260-1. [PubMed]
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi 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. [Crossref] [PubMed]
- Khare S, Lila AR, Patil R, Phadke M, Kerkar P, Bandgar T, et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):154-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Caputo C, Prior D, Inder WJ. The third case of cabergoline-associated valvulopathy: the value of routine cardiovascular examination for screening. *J Endocr Soc.* 2018;2(8):965-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

8. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri L, Priscitelli P, Colao A. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):89-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Stiles CE, Steeds RP, Drake WM. Monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(3-4):182-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Marsan NA, Holman ER, et al. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):99-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Trifirò G, Mokhles MM, Dieleman JP, van Soest EM, Verhamme K, Mazzaglia G, et al. Risk of cardiac valve regurgitation with dopamine agonist use in Parkinson's disease and hyperprolactinaemia: a multi-country, nested case-control study. *Drug Saf.* 2012;35(2):159-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies. *Herz.* 2013;38(8):868-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. 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 Endocrinol.* 2008;159(4):R11-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Budayr A, Tan TC, Lo JC, Zaroff JG, Tabada GH, Yang J, et al. Cardiac valvular abnormalities associated with use and cumulative exposure of cabergoline for hyperprolactinemia: the CATCH study. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1714-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]