

Ergobromokriptin'in Prostat Dokusu Üzerindeki Etkisinin Hormonal Yönden İncelenmesi

THE INVESTIGATION OF ERGOBROMOCRYPTIN'S EFFECT ON PROSTATE TISSUE ACCORDING TO THE HORMONS.

Çelik TAŞAR
Doğan REMZİ

II.ü. Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, ANKARA

Geliş Tarihi: 3 Temmuz 1985

ÖZET

Ergobromokriptin testosteron metabolizması, üzerine doğrudan etki ederek prolaktin ve testosteronu baskılar. Erişkin sıçan (rai) prostatında Ergobromokriptin'm daha etkili olup artmış prolaktin düzeyini inhibe ederek prostat dokusunda bariz ultrasüriktürel değişiklikler oluşturmaktadır.

Çalışmamızda daha önce herhangi bir tedavi görmemiş 5 prostat kanserli ve kontrol grubu olarak da 10 Benign prostat hipertrofi hasta ile 60er yaş erkek sıçan ele alınmıştır. Ergobromokriptin ile supresyon tedavisinden sonra prostat kanserli hastalarda yüksel: olan serum prolaktin ve testosteron düzeylerinde düşme olduğu g-jstéril mistir.

Amilii.ii Kelimeler: Prostat hastalığı, hormon düzeyleri, Ergobromokriptin,

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi C.4, s. 1-2,1986, 82-85

Prostat hastalıklarında prolaktin ve androjenlerin sinerjik etkisi Boyns ve Griffiths tarafından gösterilmiştir (1, 2). İleri yaşlarda hormonal değişiklikler oluşmakta ve prolaktin, prostatin, testosteron bağımlılığını arttırarak testosteron yapımını uyarmaktadır(3).

Ergobromokriptin (2 Bromo - alfa - ergokriptin - mesilat, CB 154, Bromokriptin, Parlodel) testosteron metabolizması üzerine direkt etki ederek prolaktin ve testosteronu baskılar (4, 0).

Prostat kanserli ve Benign prostat hiperplazili hastalarda Ergobromokriptin ile prolaktin baskıldıktan sonra prostat dokusunda oluşan ultrasüriktürel değişikliklerin açıklanmasında, tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron düzeyleri önemli rol oynamaktadır.

SUMMARY

Ergobromocryptin inhibits the prolactin and testosterone by effecting the testosterone metabolism directly. Ergobromocryptin is more effective at the mature rat and by inhibition of the increased prolactin level caused ultrastructural differences at the prostate tissue.,

We worked on untreated 15 prostate cancers and as a control groups 10. Benign hypertrophic prostate and 60 mature male rats:

After the suppressive treatment using ergobromocryptin, high levels of serum prolactin and testosterone were significantly reduced in these series of patients with prostate cancer.

Key Words; The diseases of prostate, hormonal levels, Ergobromocryptin,

T J Research Med Sci V. 4, N. 1-2. 1986. 82-85

Erişkin sıçan (rat) prostatında Ergobromokriptin daha etkili olup artmış prolaktin düzeyini inhibe ederek prostat dokusunda bariz ultrastrüktürel değişiklikler oluşturmaktadır (6, 7).

Sıçanlarda yapılan kastrasyon ve hipofizektomi prostatı etkiler ve hormonal cevabı bozarak dokuda değişik derecelerde atrofiye yol açar (8).

Hipofizektomiden sonra prostat bezinin küçülmesi, kastrasyondan sonra görülene oranla daha belirgindir. Prolaktin bu etkiden sorumludur ve Ergobromokriptin bunu önlemektedir (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe üniversitesi Tıp Fak. Cerrahi ve Tıbbi Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp ve Pato-

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.4, S.1-2, 1986
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.4, N.1-2, 1986

loji Bölümleriyle, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Patoloji Bölümlerinde yapılmıştır.

Çalışmaya deneysel olarak 60 erişkin erkek sıçan, klinik olarak 15 prostat kanseri ve 15 Benign Prostat Hiperplazi olmak üzere 30 hasta alınmıştır.

Deneysel Çalışma

Deneysel çalışma'da sıçanlar üç gruba ayrılmıştır.

I. Grubu Bilateral kastre edilen ve Ergobromokriptin verilenler oluşturdu. Bu gruba alınan 20d5içandan anestezi altında intrakardiyak alınan kan serumunda prolaktin ve testosteron düzeyine Radioimmünoessey yöntemle RIA ölçüldü (10, 11).Kastrasyondan sonra 12 hafta süreyle hergün 2 mg/kg Ergobromokriptin intraperitoneal verildi. 12 hafta sonra tekrar serumda prolaktin ve Testosteron düzeylerine bakıldı.

II. Grubu sadece Ergobromokriptin verilenler oluşturdu ve 20 sıçana 12 hafta süreyle hergün 2 mg/kg Ergobromokriptin verildi. Tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron düzeylerine RIA yöntemle incelendi.

III. Grubu kontrol grubu oluşturdu.

Klinik Çalışma

Klinik çalışmada, daha önce hiçbir tedavi görmemiş 15 prostat kanserli ve Benign Prostat Hiperplazili hastanın tedavi öncesi serum prolaktin ve testosteron düzeylerine bakıldı. Bu hastalara 2,5 mg.'lık parodel tabletlerden birinci gün 2,5 mg., bunu izleyen üç gün 5 mg., üç gün 7,5 mg., üç gün 10 mg., 5 günde 15 mg. günde olmak üzere 15 gün verildi. Tedavi sonrası serum prolaktin ve testosteron düzeylerine bakıldı.

BULGULAR

Sıçan grupları ile prostat kanserli ve Benign prostat hiperplazili hastaların tedavi öncesi ve sonrası prolaktin ve testosteron düzeyleri elde edildi.

Sıçanlara ait üç ayrı grupta tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron ortalama değerleri, standart hataları ve ortalamalar arası farkın önemlilik testleri (12) yapıldı. Bulunan değerler Tablo I'de görülmektedir. Prostat kanserli ve Benign Prostat Hiperplazili 15 hastanın tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron ortalama değerleri, standart hataları ve ortalamalar arası farkın önemlilik testlerine göre bulunan (P) değtrieri ise Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Ergobromokriptin ile prostat dokusu arasındaki hormonal ilişki üzerinde yeterli yayın olmamakla birlikte, prolaktinin prostat dokusu üzerindeki etkisi ve androjen metabolizmasıyla olan ilişkide henüz açıklığa kavuşmamıştır (13,14).

Kastrasyon prolaktin ve androjenlerde belirgin azalma ve prostatik atrofi ile neticelenmektedir. Bunun yanında prostatik prolaktin bağlanması da azalma olmaktadır. Androjen yokluğunda prolaktin bağlanma yerlerinin ve spesifik bağlama yeteneğinin azaldığı sanılmaktadır. Kastrasyonun tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron düzeylerinde önemli değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (15).

Bizim çalışmamızda da kastre edilip Ergobromokriptin verilen ve yalnız Ergobromokriptin verilen sıçan gruplarının prolaktin testosteron düzeyleri ara-

Tablo - 1

Deney Gruplarında Ortalama Hormon Değerleri

	PROLAKTİN (ng/ml)		TESTOSTERON (ng/ml)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kastre sıçan + Ergobromokriptin Ortalama ± S.H.	10.73 ± 1.55	4.81 ± 0.89	5.14 ± 0.55	2.03 ± 0.33
P	< 0.001		< 0.001	
Kastre edilmeyen sıçan + Ergobromokriptin Ortalama ± S.H.	10.98 ± 1.55	4.86 ± 0.4	4.70 ± 0.5	2.80 ± 0.45
P	< 0.001		< 0.001	
Kontrol sıçan (S.F. + etil alkol) Ortalama ± S.H.	10.5 ± 1.51	9.42 ± 1.09	4.21 ± 0.65	4.41 ± 0.65
P	> 0.05		> 0.05	

Tablo - II

Prostat Kanseri ve B.P.H. Tanımlanan Hastaların Ortalama Hormon Değerleri

	PROLAKTİN (ng/ml)		TESTOSTERON (ng/ml)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Prostat Kanseri + Ergobromokriptin Ortalama ± S.H.	20.46 ± 2.18	9.29 ± 1.27	9.37 ± 1.43	4.01 ± 0.51
▷		< 0.02		< 0.01
B.P.H. + Ergobromokriptin Ortalama ± S.H.	8.46 ± 1.61	5.18 ± 0.76	4.96 ± 0.79	3.18 ± 0.36
▷		< 0.001		< 0.001

sında değişiklik bulunmamıştır. Ergobromokriptin verilen sıçan grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası serum prolaktin ve testosteron düzeyleri arasında çalışmamız sonucu çok önemli fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu fark iki şekilde açıklanabilir, Ergobromokriptinin hipotalamustaki dopaminerjik nöronlara etkisiyle prolaktin inhibe edici faktör yapımını etkilemesi ve hipofiz ön lobunda prolaktin yapımının önlenmesi, ya da Ergobromokriptinin, hipofiz ön lobunda prolaktin yapan hücreleri doğrudan etkileyerek, prolaktin sentezinin önlenmesidir (16). Prolaktin düzeyindeki düşme, androjen metabolizmasını etkilediği için testosteron düzeyi de düşmektedir.

Hammoud Prolaktin 60 yaşın üzerindeki prostat kanseri, benign prostat hipertrofisi ve kontrol olarak alınan normal erkeklerde arttığını göstermiş ve aralarında prolaktin düzeyi yönünden fark bulamamıştır (17).

Prostat kanserinin erken veya geç evreleriyle serum prolaktin ve testosteron düzeyleri arasında hiçbir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (18).

Hiperprolaktineminin, 5 α redüktaz aktivitesini inhibe ederek testosteronun dihidrotestosterona dönüşmesini engellemesi plasma testosteron düzeyini yükseltmektedir (19).

Çalışmamızda prostat kanserli hastaların supresyon tedavisi öncesi serum prolaktin değerleri normalin üzerinde bulunmuş, tedavi sonrası değerleri ise önemli bir düşüş göstermiştir. Bu iki değer arasında dikkati çekici önemli istatistiksel fark vardır ($p < 0,02$). Boyns ve arkadaşları (1975) prostat kanserli hastalarda serum prolaktin düzeylerini yüksek bulmuşlar ancak Ergobromokriptin ile oluşabilecek değişiklikleri araştırmamışlardır (8). Saroff ve arkadaşları da prostat kanserli hastalarda testosteronu yüksek bulmuşlardır (1).

Çalışmamızda prostat kanserli hastaların tedavi öncesi serum testosteron değerleri yüksek bulunmuş,

tedavi sonrası değerlerde düşme olmuştur. Bu değerler arasındaki fark önemlidir ($p < 0,01$).

Benign prostat hipertrofisinde prolaktinin rolü olduğu ve serum değerlerinin yüksek veya normal değerlerde olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (1, 2, 20, 22). Buna karşılık Ortega ve arkadaşları BPH'da testosteron düzeyinde düşme olduğunu göstermişlerdir (21). Çalışmamızda, benign prostat hipertrofili hastaların Ergobromokriptin ile supresyon tedavisi öncesi serum prolaktin ve testosteron değerleri normal bulunmuştur, sonraki değerlerde az da olsa bir düşüş görülmüş ve aralarındaki fark çok önemli bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu bulgular Ergobromokriptinin yüksek veya normal serum prolaktinini süprese ederek düşürdüğünü açık olarak göstermektedir.

SONUÇ

Prostat kanserli hastalarda da serum prolaktin ve testosteron düzeyleri yükselmektedir. Bu yükselme Ergobromokriptin ile yapılan supresyon tedavisinden sonra önemli oranda düşmektedir. Bu düşüş, Ergobromokriptinin hipotalamus veya hipofiz ön lobu üzerine olan direk etkisiyle açıklanabilir.

BPH'lı hastalarda serum prolaktin ve testosteron düzeyleri normal bulunmuştur. Ergobromokriptin ile supresyon tedavisinden sonra prolaktin ve testosteron düzeyleri normal değişim sınırları içinde bir azalma göstermiştir. Kastre edilen erişkin sıçanlara Ergobromokriptin verildiğinde prolaktin ve testosteron düzeyleri düşmüştür.

Prostat kanserli hastalarda, artan androjenlerle sinerjik etki gösteren prolaktinin yapımını ve salgılanmasını selektif olarak Ergobromokriptin ile önleyerek hastalığın ilerlemesini etkileyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Saroff J, et al.: Measurement of prolactin and androgens in patients with Prostatic diseases. *Oncology* 37. 46-52, 1980.
2. Saroff J, et al.: Measurement of prolactin and androgens in patients with prostatic disease. *Urologic Surgery*. 28: 568-9, 1977.
3. Hommond GL, et al.: Serum FSH, LH and Prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 7: 129-35, Aug. 77.
4. Margrini B, et al.: Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 43: 944-7, Oct. 76.
5. Jacobi GH, JE Altwein: Bromocriptin als Paliativtherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. *Urol. Int.* 34: 266-90, 1979.
6. Aragona C, et al.: Localization of prolactin binding in prostate and testis: *Acta Endocrinol (Xbb)*: 84: 402-9, Feb. 77.
7. Thomas JA, et al.: Effects of Prolactin on the dorso-lateral lobe of the rat prostate gland. *Invest. Urol.* 14: 398-9, Mar. 77.
8. Boyns AR, et al.: Prolactin and the prostate. Normal and abnormal growth of the prostate. Springfield, Ill. Chapter 24, 431443, Thomas 1975.
9. Charrean EH, et al.: Androgen stimulation of prolactin receptors in rat prostate. *Mol. Cell. Endocrinol.* 7: 1-7 Mar. 77.
10. Hwang P, H Guyda, and H Friesen: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proceedings of the National Academy of Science. U.S.A.* Vol. 68, 1902-6, 1971.
11. Abraham GK: Radioimmunoassay of steroids in biological materials. In "Radioimmunoassay and Related Procedures in medicine" Int. Atomic Energy Agency, Vienna 1974.
12. Sümbüloğlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Matis Yayınları (3), 1978.
13. Resnich MI, et al.: Effect of Prolactin on testosterone uptake by the perfused canine prostate. *Surg. Forum.* 25 (0): 70-2, 1974.
14. Jacobi GH, et al.: Alternations of peripheral testosterone metabolism after induced hypoprolactinemia in patients with prostatic carcinoma. *Klin. Wochenschr.* 57 (1):49-51, 1 Jan. 1979.
15. Hanlin ML, et al.: Prolactin binding in the rat ventral prostate. *Endocr. Res. Commun.* 2 (8), 489-502, 1975.
16. Fluckiger E, Marko, W Doepener, and W Niederer: Effects of ergot alkaloids on the hypothalamic - pituitary axis. *Posgrad. Med. J.*, 52, (Supp. 1), 57-61, 1976.
17. Giuliani L, et al.: Increased serum prolactin pituitary reserve in patients with prostatic neoplasms. *Br. J. of Urology* 51: 390-92, 1979.
18. Prostate Study Group. Evaluation of plasma hormone concentrations in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 51 (5): 382-9, 1979.
19. Tyson EE, P Humberto: Identification of the possible significance of prolactin in human reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 5 (2): 411, 1978.
20. Dunzendorie U, et al.: Prolactin LU, TSH, Tg and T4 patients with urogenital carcinomas. *Urol. Int.* 34 (3): 190-8, 1979.
21. Ortega E, E Ruiz, MC Mendoza, A Martin-Andres C Osorio: Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with benign prostatic hypertrophy and in normal men. *Experientia.* 35 (6): 844-5. Jun. 1979.
22. Hommond GL, et al.: The hormonal status of patients with BPH: FSH, LH, TSH and Prolactin responses to releasing hormones. *Clin Endocrinol (Oxf).* 10 (6): 545-52, Jun. 1979.