

MİKROPROLAKTİNOMANIN MÜALİCƏSİNDƏ KABERQOLİNİN EFFEKTİVLİYİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

¹Şükürov S.D.*, ²Mirzəzadə V.A.

¹Medistyle Hospital, Bakı, Azərbaycan;

²Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,
Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Tədqiqatın məqsədi mikroprolaktinomanın müalicəsində kabergolinin prolaktin səviyyəsinə və şiş ölçüsünə təsirini qiymətləndirmək olmuşdur. **Material və metodlar.** Tədqiqata mikroprolaktinoma diaqnozu qoyulmuş və 12 ay ərzində kabergolin ilə müalicə almış 59 xəstə daxil edilmişdir. Klinik-antropometrik göstəricilər, prolaktin səviyyəsi (müalicəyə qədər və 3, 6, 12 ay sonra) və şiş ölçüləri (KT ilə 6 və 12 ayda) qiymətləndirilmişdir. **Nəticələr.** Prolaktin səviyyəsi 147,5-dən 5,3 ng/mL-ə qədər azalmışdır ($p<0,001$). Normoprolaktinemiya nailolma tezliyi 98,3% təşkil etmişdir. çatmışdır. Adenomanın ölçüləri 5,1 mm-dən 1,9 mm-ə qədər azalmış, 18,6% xəstədə adenomanın tam regressiyası müşahidə olunmuşdur. **Yekun.** Kabergolin mikroprolaktinomanın müalicəsində yüksək effektivlik göstərmiş, həm prolaktin səviyyəsinin normallaşmasına, həm də şiş ölçüsünün əhəmiyyətli dərəcədə kiçilməsinə səbəb olmuşdur.

Açar sözlər: mikroprolaktinoma, hipofiz adenomasi, kabergolin, prolaktinemiya, müalicə.

Neyroendokrin neoplazmaların mühüm qrupu hipofiz adenomalarıdır. Neyroendokrin adenomaların mühüm qrupu hipofiz adenomaları və xüsusilə prolaktin hormonunu həddindən artıq miqdarda sintez və sekresiya edən prolaktinomalardır [1]. Prolaktinin hipersekresiyası müxtəlif endokrin pozğunluqlara və ilk növbədə reproduktiv funksiyanın pozulmasına səbəb olur [2-4]. Təsadüfi deyil ki, reproduktiv funksiya məsələləri daim Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının [5-8] və digər beynəlxalq təşkilatların diqqətindədir [9].

Prolaktinoma hipotalamus-hipofiz bölgəsinin aktiv şişləri arasında ən çox yayılmışdır və bütün yeni hipofiz şişlərinin 30-50%-ni təşkil edir [1, 10-12] və buna görə də bütün hormonal aktiv neoplazmaların ən əhəmiyyətli hesab edilə bilər [13-16].

Prolaktinoma ən çox reproduktiv yaşda olan qadınlarda baş verir, 100.000 nəfərə təxminən 10 hadisə baş verir. Adətən prolaktinoma 20-50 yaş arasında müşahidə edilir [17]. Ən yüksək xəstələnmə 30 yaş ətrafında və menopauzada baş verir [14].

Kişilərdə prolaktinoma nisbətən nadirdir. [14] 20-50 yaş arasında qadın/kişi münasibəti 10:1-dir [18]. 50 yaş dövrlərində hər iki cinsdə rast gəlmə tezliyi bərabərləşir [12].

Prolaktinomaların 90%-dən çoxu mikroprolaktinomalar (diametri $<1,0$ sm), qalanları isə makroprolaktinomalardır ($\geq 1,0$ sm) [12]. Prolaktinoma müalicəsi üçün farmakoterapiya istifadə olunur, cərrahi müalicə aparılır və daha az radiasiya terapiyası tələb olunur [2-4, 19].

Tədqiqatın məqsədi kabergolin ilə müalicənin

prolaktinemiya və makroprolaktinomanın ölçülərinə təsirinin öyrənməsi olmuşdur.

Material və metodlar. tədqiqata daxil edilmiş meyarları aşağıdakılardır:

- Kompüter tomoqrafiyası nəticələrinə əsasən makroprolaktinomanın mövcudluğu və prolaktinomanın kabergolin ilə müalicəsinə razılıq;
- Müalicəyə başladıqdan sonra 6 və 12 ay ərzində prolaktinomanın ölçülərinin müəyyən olunması məqsədilə göstərilən kompüter tomoqrafiyasından keçməyə razılıq;
- Kabergolin müalicəsinə başlamazdan əvvəl prolaktin səviyyəsinin təyin olunması və müalicəyə başladıqdan sonra 3, 6 və 12 ay ərzində prolaktin səviyyəsinin yoxlanmasına razılıq;
- Yaş, boy, bədən çəkisi, bədən kütlə indeksi, bel çevrəsi, bel çevrəsi/boy nisbəti, sistolik və diastolik təzyiq kimi göstəriciləri əhatə edən klinik-antropometrik müayinələrdən keçmək.

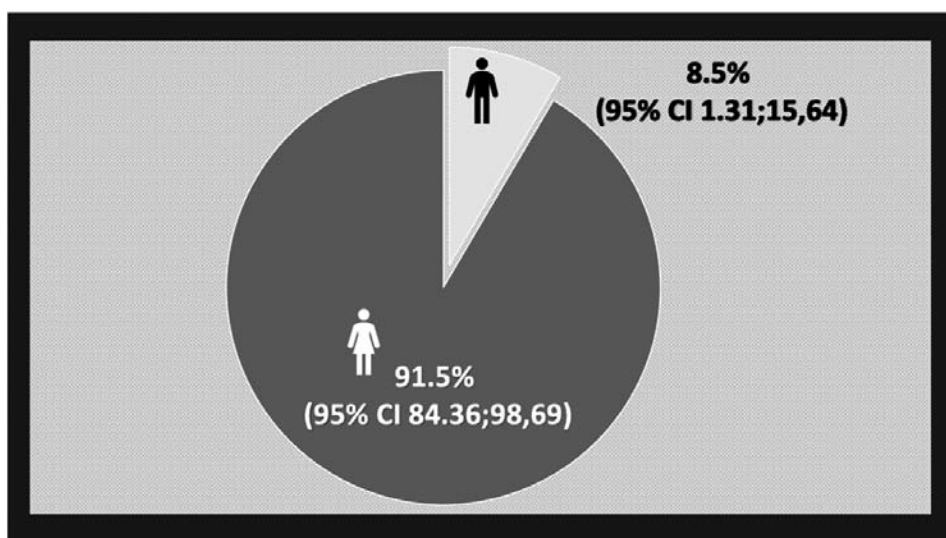
Tədqiqatda bir il ərzində kabergolin müalicəsini almış mikroprolaktinoma diaqnozu qoyulmuş 59 pasiyent iştirak etmişdir.

Şək. 1-də mikroprolaktinoma ($n=59$) olan xəstələrin qrupunun cinsi tərkibinə dair məlumatları təqdim olunur.

Şək. 1-dən göründüyü kimi, qrupun əksəriyyətini qadınlar təşkil etmişdir – 91,5% (95% CI 84,36; 98,69). Kişilərin payı isə aşağı 8,5% (95% CI 1,31; 15,64) olmuşdur.

Mikroprolaktinoma diaqnozu qoyulmuş pasiyent qrupunun əsas klinik-antropometrik xüsusiyyətləri cədv. 1-də təqdim olunmuşdur.

*e-mail: drsamirshukur@gmail.com



Şək. 1. Kabergolinlə müalicə olunan mikroprolaktinomalı xəstələr qrupunun cins tərkibi (n=59).

Cədvəl 1

12 ay ərzində kabergolin ilə müalicə almış makroprolaktinoma diaqnozlu pasiyentlərin klinik-antropometrik xüsusiyyətləri (n=59)

Göstərici	Orta göstərici	95% CI sərhədləri	
		Yuxarı	Aşağı
Yaş (illər)	29,4	26,15	32,56
Boy (sm)	162,0	160,66	163,41
Cəki (kq)	74,8	71,06	78,63
BKİ (kq/m ²)	28,5	27,13	29,79
Bel çevrəsi (sm)	85,7	82,28	89,14
Bel/Boy indeksi	0,529	0,5084	0,5491
Sistolik AT (mm c. süt.)	119,7	114,93	124,56
Diastolik AT (mm c.süt.)	75,3	72,62	78,06

Cəd. 1-dən göründüyü kimi, pasiyentlərin orta yaşı 29,4 (95% CI 26,15; 32,56) yaş təşkil etmişdir. Xəstələrin orta boyu 162,0 sm (95% CI 160,66; 163,41), bədən çəkisi isə 74,8 (95% CI 71,06; 78,63) olmuşdur. Bədən kütlə indeksi 28,5 kq/m² (95% CI 27,13; 29,79) təşkil etmişdir. Bel çevrəsi 85,7 (95% CI 82,28; 89,14) sm. Bel/Boy indeksi isə 0,529 (95% CI 0,5084; 0,5491) olmuşdur. Yoxlanılan qrupda sistolik arterial təzyiq 119,7 (95% CI 114,93; 124,56) mm c. süt., diastolik təzyiq isə 75,8 mm c. süt. 75,3 (95% CI 72,62; 78,06) mm c. süt. olmuşdur.

Mikroprolaktinoma diaqnozu qoyulmuş pasiyentlərdə prolaktinin ilkin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur. Belə ki, prolaktin orta konsentrasiyası 147,5 (95% CI 124,68; 170,35) ng/mL təşkil etmişdir; minimal göstərici 36 ng/mL, maksimal göstərici isə 400 ng/mL olmuşdur ki, bu da hiperprolaktinemiyanın geniş spektrdə dəyişkənliyini əks etdirir.

Mikroprolaktinoma zamanı hipofiz adenomasının ölçüləri 5,1 (95% CI 4,75; 5,53) mm olmuşdur; minimal ölçüsü 3 mm, maksimal isə 9 mm idi.

Əlavə olaraq, prolaktinomanın hormonal aktivliyini dəyərləndirmək məqsədilə hesablanmış Funkisional Aktivlik İndeksi (FAİ) 2,561 təşkil etmişdir (95% CI 2,3978-2,7240). Bu indeks hiperprolaktinemiyanın şiş ölçülərinə nisbətə dərəcəsini ifadə edir və patologiyanın endokrin aktivliyinin obyektiv göstəricisi kimi istifadə olunur.

Prolaktin səviyyələri Tosoh cl 1200 şirkətinə məxsus analizatorda (istehsalçı ölkə Yaponiya) reaktivlərindən istifadə olunaraq müəyyən edilmişdir. Əldə olunan nəticələr ng/mL ilə ifadə olunmuşdur.

Hipofiz adenomasının ölçüləri Kontrastlı Maqnit Rezonans Tomografiya (MRT) Siemens aera 1,5 Tesla qapalı cihazında aparılmaqla təyin olunmuşdur.

Statistik analiz zamanı göstəricinin orta dəyəri, standart kənarlaşma, orta xəta [20], aşağı və yuxarı

95% etimad intervalı (CI) [21] müəyyənləşdirildi. Prolaktinemiyanın nəticələrini və müxtəlif tədqiqat nöqtələrində (müalicə başlamazdan əvvəl və sonra) hipofiz adenomasının dəyərlərini müqayisə etmək üçün əlaqəli nümunələr üçün [22] Student t-meyarından istifadə edilmişdir.

Hesablamalar zamanı, payları ifadə edən göstəri-

cilərlə işləyərkən müvafiq faiz, faiz xətası və faiz xətasının aşağı və yuxarı 95% CI müəyyən edilmişdir [23]. Faizlərin müqayisəsi Fisher metodundan istifadə etməklə aparılmışdır [24].

Nəticələr və müzakirə. Cəđ. 2-də kabərqolin müalicəsinə başlamazdan əvvəl və 3, 6, 12 ay sonra prolaktin səviyyələrinin göstəriciləri təqdim olunmuşdur.

Cədvəl 2

**Mikroprolaktinomanın kabərqolin ilə müalicəyə başlanılmasından əvvəl
və 3, 6, 12 ay sonra prolactin səviyyələrinin göstəriciləri**

Tədqiqat vaxtı	Prolaktemiya (ng/mL)		
	Orta göstərici	95% CI sərhədləri	
		Yuxarı	Aşağı
1. Müalicədən əvvəl	147,5	124,68	170,35
2. 3 aydan sonra	23,0	17,77	28,32
3. 6 aydan sonra	8,6	6,73	10,51
4. 12 aydan sonra	5,3	3,77	6,76
t* 1-2	10,4	P 1-2	<0,001
t* 1-3	11,9	P 1-3	<0,001
t* 1-4	12,2	P 1-4	<0,001
t* 2-3	5,0	P 2-3	<0,001
t* 2-4	6,4	P 2-4	<0,001
t* 3-4	2,8	P 3-4	<0,01

Qeyd: * – əlaqəli nümunələr üçün Student t-meyarı.

Cəđ. 2-dən göründüyü kimi, müalicənin başlanmasında 147,5 (95% CI 124,68; 170,35) ng/mL olan prolaktin səviyyəsi müalicənin 3 ayından sonra 23,0 (95%CI 17,77; 28,32) nq/mL, 6 ay sonra – 8,6 (95% CI 6,73; 10,51) nq/mL-ə və 12 ay sonra isə 5,3 (95% CI 3,77; 6,76) nq/mL-ə enmişdir. Bütün hallarda prolaktinemiya göstəriciləri arasındakı fərqlər statistik cəhətdən yüksək dərəcədə əhəmiyyətli olmuşdur.

Müalicədən əvvəl normoprolaktinemiya (<25 nq/mL) müşahidə olunmamışdır (0,0%). Müalicəyə başlanmasından 3 ay sonra onun yayılma tezliyi

61,0%-ə çatmışdır ($p<0,001$), 6 aydan sonra – 96,6% ($p<0,001$) və 12 aydan sonra isə – 98,3% ($p>0,05$). Qeyd etmək lazımdır ki, p göstəriciləri əvvəlki rast gəlmə tezliyi ilə müqayisədə hesablanmışdır.

Əldə etdiyimiz nəticələr, prolaktinemiya ilə bağlı kabərqolin terapiyasının yüksək effektivliyi haqqında ədəbiyyat məlumatları ilə yaxşı uyğunluq təşkil edir [19].

Cəđ. 3-də müalicədən əvvəl və kabərqolin müalicəsinin başlanmasından 6 və 12 ay sonra hipofiz adenomasının ölçülərinə dair göstəricilər təqdim olunmuşdur.

Cədvəl 3

**Mikroprolaktinoma qrupunda (n=59) kabərqolin ilə müalicəyə başlanılmasından əvvəl
və 3, 6, 12 ay sonra hipofiz adenomasının ölçüləri**

Tədqiqat vaxtı	Prolaktemiya (ng/mL)		
	Orta göstərici	95% CI sərhədləri	
		Yuxarı	Aşağı
1. Müalicədən əvvəl	5,1	4,75	5,53
2. 3 aydan sonra	3,6	3,28	3,94
3. 6 aydan sonra	1,9	1,62	2,22
4. 12 aydan sonra	5,6	P 1-2	<0,001
t* 1-3	13,0	P 1-3	<0,001
t* 2-3	6,7	P 2-3	<0,001

Cəd. 3-dən göründüyü kimi, mikroprolaktinomanın ölçüləri müalicəyə başlamazdan əvvəl 5,1 (95% CI 4,75; 5,53) mm təşkil etmiş, müalicənin başlanmasından 6 ay sonra bu göstərici 3,6 (95% CI 3,28; 3,94) mm-ə, 12 ay sonra isə 1,9 (95% CI 1,62; 2,22) mm-ə qədər azalmışdır. Hipofiz adenomasının ilkin ölçüsü ilə 6 və 12 ay sonrakı ölçülər arasında olan fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmuşdur: hər iki halda $p < 0,001$. 6 və 12 aydan sonra adenomanın ölçüsü arasındakı fərqlər də statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi olmuşdur: $p < 0,001$.

Qeyd etmək lazımdır ki, 12 aylıq müalicədən sonra 100% hallarda mikroadenomanın ölçüləri müalicəyə qədərki göstəricidən daha kiçik olmuşdur. Hipofiz adenomasının tam yox olması isə 15 xəstədə və ya 18,6% (95% CI 8,62; 28,67) hallarda qeydə alınmışdır.

Yekun. Mikroprolaktinomanın 12 ay müddətində kabırqolinlə müalicəsi yüksək effektivlik göstərmişdir: pasiyentlərin əksəriyyətində prolaktin səviyyəsinin normallaşması və hipofiz adenomunun ölçülərinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə olunmuşdur. 12 aylıq müalicə dövrünün sonunda normoprolaktinemiya nailolma tezliyi 98,3% təşkil etmiş və bu, kabırqolinin terapevtik təsirinin davamlılığını göstərmişdir. Müalicə prosesi ərzində mikroprolaktinomanın ölçüləri statistik əhəmiyyətli şəkildə azalmışdır: 6 ayda şişin orta ölçüsü 29,4%, 12 ayda isə 62,7% azalmışdır. Adenomanın tam regressiyası 18,6% pasiyentdə qeydə alınmışdır. Kabırqolin yüksək təhlükəsizlik profili ilə seçilmiş və mikroprolaktinomanın müalicəsində birinci seçim preparatı kimi qiymətləndirilə bilər.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma // *Endocr Rev.* 2022;43(6):1003-1037. doi: 10.1210/edrev/bnac010.
2. Mirzəzadə V.A., Qurbanov Y.Z., Əzizov V.Ə., Alimetov S.N. və başq. Endokrin Xəstəlikləri. Bakı, Azərdiab nəşriyyatı, 2022, 512 s.
3. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная клиническая эндокринология. Книга 2 / Перев. с англ. - Москва: Издательство БИНОМ, 2017, 696 с.
4. Мелмед Ш., Полонски К., Ларсен П.Р., Кроненберг Г.М. Эндокринология по Уильямсу. Репродуктивная эндокринология. Перевод с английского 2-е издание на русском языке под редакцией академика РАН И.И. Дедова,
5. World Health Organization. Report of the Fifth Meeting of the South-East Asia Regional Technical Advisory Group and first meeting of Sexual Reproductive Health Technical subcommittee towards reduction of maternal mortality and stillbirths in the context of universal health coverage New Delhi India, 25–27 November, 2019. <https://iris.who.int/handle/10665/331817>.
6. World Health Organization. Report of the Sixth Meeting of the South-East Asia Regional Technical Advisory Group (SEAR-TAG) and SRHR Technical Subcommittee (SEA/SRH/2). <https://iris.who.int/handle/10665/343596>.
7. World Health Organization. Virtual Expert Group Meeting to Review Competency-Based Pre-Service Curriculum and Training Resources for Safe Abortion. 19 – 21 May 2021, New Delhi, India. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/mca/report-safeabortion.pdf?sfvrsn=de397efa_3.
8. World Health Organization. Regional capacity building for policy dialogue on Sexual and Reproductive Health and Rights, 15 June – 30 November 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/mca/report-capacity-building-policy-dialogue-srhr.pdf?sfvrsn=30dc6a95_3.
9. Pan American Health Organization, World Health

- Organization. Sexual and Reproductive Health. <https://www.paho.org/en/topics/sexual-and-reproductive-health>
10. Dzialach L, Sobolewska J, Zak Z, Respondek W, Witek P. Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1338345. doi: 10.3389/fendo.2024.1338345.
11. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma // *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 24;14(15):3604.13 p.
12. Ворожцова И.Н., Павленко О.А., Лукьяненок П.И., Коновалова Н.А. Пролактинома: этиологические, диагностические и терапевтические аспекты // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 4, <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24886>.
13. Исмаилов Д.Б. Хирургическое лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза: Автореферат Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2021, 24 с.
14. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma // *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 24;14(15):3604 doi: 10.3390/cancers14153604.
15. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
16. Molitch, M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2017, 317, 516–524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
17. Willacy H. Prolactinoma. <https://patient.info/hormones/prolactinoma#>
18. Khare S., Lila A.R., Patt H., Yerawar C. et al. Gender differences in macroprolactinomas: a single centre experience // *Endocr Connect*, 2016, 5 (1):20-27. doi: 10.1530/EC-15-0105.
19. Segu V.B. Prolactinoma Clinical Presentation. Updated: Feb 15, 2022. <https://emedicine.medscape.com/arti>

cle/124634-clinical.

20. Лакин Г.Ф. Биометрия. Издание третье, переработанное и дополненное. Москва «Высшая школа», 1980, 293 с.

21. EasyCalculation.com. Confidence Limits for Mean Calculator. <https://www.easycalculation.com/statistics/confidence-limits-mean.php>

22. Psychol-ok Психологическая помощь. Назначение t-кри-

терия Стьюдента. <https://www.psychol-ok.ru/statistics/student/>.

23. EPITOOLS. Calculate confidence limits for a sample proportion. <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>.

24. Social Science Statistics. Easy Fisher Exact Test Calculator. <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАБЕРГОЛИНА В ЛЕЧЕНИИ МИКРОПРОЛАКТИНОМЫ

¹Шюкюров С.Д., ²Мирзазаде В.А.

¹«Medistyle» Госпиталь, Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. Азиза Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан

Цель исследования. Изучение эффективности терапии каберголином в снижении уровня пролактина и уменьшении размеров микропролактиномы. **Материал и методы.** В исследование были включены 59 пациентов с микропролактиномой, получавших каберголин в течение 12 месяцев. Проводилась оценка клинико-антропометрических показателей, уровня пролактина до начала лечения и через 3, 6 и 12 месяцев, а также размеров аденомы по данным КТ через 6 и 12 месяцев. **Результаты.** Средний уровень пролактина снизился с 147,5 до 5,3 ng/mL за 12 месяцев терапии ($p < 0,001$). Частота нормопролактинемии достигла 98,3%. Размеры аденомы уменьшились с 5,1 до 1,9 мм, полное исчезновение аденомы наблюдалось у 18,6% пациентов. **Заключение.** Каберголин показал высокую эффективность в лечении микропролактиномы, способствуя, как нормализации уровня пролактина, так и значительному уменьшению размеров опухоли.

Ключевые слова: микропролактинома, аденома гипофиза, каберголин, пролактинемия, лечение.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CABERGOLINE IN THE TREATMENT OF MICROPROLACTINOMA

¹Shukurov S.D., ²Mirzazade V.A.

¹"Medistyle Hospital", Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

Objective. To evaluate the effectiveness of cabergoline treatment in reducing prolactin levels and tumor size in patients with microprolactinoma. **Material and Methods.** The study included 59 patients diagnosed with microprolactinoma who were treated with cabergoline for 12 months. Clinical and anthropometric parameters were assessed along with prolactin levels at baseline, 3, 6, and 12 months. Tumor size was evaluated via CT at 6 and 12 months. **Results.** Mean prolactin levels decreased from 147.5 to 5.3 ng/mL over 12 months ($p < 0.001$). The frequency of normoprolactinemia reached 98.3%. Tumor size reduced from 5.1 mm to 1.9 mm; complete tumor regression was observed in 18.6% of patients. **Conclusion.** Cabergoline is highly effective in treating microprolactinoma, significantly reducing both prolactin levels and tumor volume.

Keywords: microprolactinoma, pituitary adenoma, cabergoline, prolactinemia, treatment.

Redaksiyaya daxil olub: 22.09.2024

Çapa tövsiyə olunub: 20.10.2024

Rəyçi: t.e.d. S.X.Mehdiyev