

*Bilimsel Araştırma*

## D' Vitamini Entoksikasyonunda Bromokriptin

Murat YURDAKÖK(\*)  
Uğur DİLMEN(\*)  
Yahya LALELİ  
Kemal ÖZKARAGÖZ

**Özet :** Sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada tek dozda intraperitoneal olarak 150 000 Ü vitamin D enjekte edildikten sonra içtikleri su içine katılarak günde 0.3 mg/kg kadar bromokriptin alan hayvanlarda ondördüncü gün bakılan serum prolaktin düzeyinin  $195 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$  iken kan ionize kalsiyum düzeyinin  $1.31 \pm 0.05 \text{ mEq/L}$  olduğu, buna karşılık hiç bromokriptin almayanlarda serum prolaktin düzeyinin  $219 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$  ve kan ionize kalsiyum düzeyinin  $1.37 \pm 0.01 \text{ mEq/L}$  olduğu tesbit edildi. Böylece yüksek dozda vitamin D alan sıçanlarda hiperkalseminin, bromokriptinle serum prolaktin düzeyinde görülen azalmaya paralel olarak, önlendiği belirlendi ( $p < 0.05$ ). Bu konuda yeni çalışmalar yapıldıktan sonra hipervitaminosis D'e bağlı hiperkalseminin bromokriptin tedavisi ile önlenebileceği tartışıldı.

### THE EFFECT OF BROMOCRIPTINE ON HYPERVITAMINOSIS D

**Summary :** The effect of bromocriptine on hypercalcemia due to hypervitaminosis D were studied in rats. Blood ionized calcium ( $1.31 \pm 0.05 \text{ mEq/L}$ ) and serum prolactin ( $195 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$ ) levels were lower in the group of rats received bromocriptine in a dose of 0.3 mg/kg body weight daily in drinking water, than the group received no bromocriptine ( $1.37 \pm 0.01 \text{ mEq/L}$  and  $219 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$ , respectively, ( $p < 0.05$ ), on the fourteenth day of a single intraperitoneally dose of 150 000 U vitamin D.

(\*) H.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Hacettepe - ANKARA

## GİRİŞ

Vitamin D'nin vücutta aktivasyonunda en önemli basamak 25-hidroksivitamin D (25-OH)D'nin 1 $\alpha$ -hidroksilasyonudur. Bu hidroksilasyon böbrek tübüler hücrelerinde olur ve organizmanın o sıradaki kalsiyum ve fosfor gereksinimine göre ayarlanır. Parathormon'un bu ayarlamadaki önemli etkisi uzun süreden beri bilinmektedir. Ancak son zamanlarda prolaktin gibi diğer bazı hormonların da etkileri olduğu gösterilmiştir (1). Nitekim laktasyon döneminde barsaklardan artan kalsiyum absorpsiyonundan prolaktinin sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (2).

Dopaminerjik agonist olan bromokriptin, prolaktinin salınmasını inhibe ederek laktasyon dönemindeki sıçanlarda yüksek plazma 1, 25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH)<sub>2</sub>D) düzeyini ve artmış kalsiyum absorpsiyonunu azaltmaktadır (2-4).

Ülkemizde halk arasında «kemik iğnesi» olarak bilinen vitamin D preparatları oldukça yaygın ve kontrolsüz olarak kullanılmaktadır. Hatta bazen daha etkisi ortaya çıkmadan önce üstüste yüksek dozlarda vitamin D preparatı doktora danışılmadan verilmektedir. Vitamin D bir kez vücuda girdikten sonra toksik etkilerini antagoneze etmek ve süprese etmek çok zordur. Bu amaçla kullanılan ilaçlar da fazla güvenilir ve etkili değildir (5). İşte bu nedenle çalışmamızda hipervitaminosis D'de bromokriptin tedavisinin etkisi sıçan modeli üzerinde araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlanan 6-8 haftalık, ağırlıkları 160-180 gr arasında değişen erkek albino sıçanlar (*Rattus norvegicus*) kullanıldı. Sıçanlar her birinde on tane olmak üzere gelişigüzel dört eşit gruba ayrıldı; kontrol grubu, vitamin D grubu, bromokriptin grubu ve vitamin D + bromokriptin grubu. Deney sırasında vitamin D metabolizması üzerinde etkili olabilecek her türlü faktör gözönünde tutularak, sıçanlar normal kalsiyumlu ve fosforlu standart diyetle beslenirken günde 12 saat suni ışık altında, 12 saat karanlıkta tutulduklar.

Birinci gruptaki sıçanlar kontrol grubu olarak ayrıldı ve her hangi bir ilaç verilmedi. İkinci gruptaki sıçanlara deney süresi boyunca litresinde 1 mg bromokriptin (Parlodel®) içeren su verildi, böylece sıçanlar deney süresi boyunca günde vücut ağırlıklarına göre 0.3 mg/kg bromokriptin almış oldular. Üçüncü ve dördüncü gruptaki sıçanlara deneyin ilk günü tek dozda intraperitoneal olarak 150 000 Ü vitamin D enjekte edildi. Dördüncü gruptaki sıçanlara deney süresi boyunca, ikinci gruptaki sıçanlardaki ile aynı konsantrasyonda bromokriptin içeren su verildi.

Deneyin on dördüncü günü sıçanlara hafif eter anestezisi uygulanarak kardiyak ponksiyonla kan örnekleri alınarak ionize kalsiyum ve prolaktin düzeylerine bakıldı.

Serum prolaktin düzeyi «double antibody radioimmuno assay» ile (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA, USA) kan ionize kalsiyum düzeyi ise kalsiyum elektrodu yöntemi ile (Radiometer ICA 1 Copenhagen, NV Denmark) bakıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Student's t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Serum prolaktin ve kan ionize kalsiyum düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre ikinci grupta, yani yalnız bromokriptin verilenlerde hem ionize kalsiyum ( $1.09 \pm 0.04$  mEq/L), hem de prolaktin ( $193 \pm 6 \mu\text{IU/ml}$ ) düzeyleri belirgin

derecede düşüktür ( $p < 0.05$ ). Üçüncü grupta, yani yalnız çok yüksek dozda vitamin D verilenlerde, serum prolaktin düzeyinde ( $219 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$ ) belirgin değişiklik olmadan ( $p > 0.05$ ), kan ionize kalsiyum düzeyi ( $1.37 \pm 0.01$  eEq/L) belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Yüksek dozda vitamin D ile birlikte bromokriptin alan dördüncü grupta ise kan ionize kalsiyum düzeyi ( $1.31 \pm 0.05$  mEq/L) üçüncü gruptaki kadar artmamış ( $p < 0.05$ ), kontrol grubundakilerle aynı düzeyde kalmıştır ( $p < 0.05$ ). Buna karşılık serum prolaktin düzeyinin ikinci gruptaki sıçanlarda olduğu gibi düşük ( $195 \pm 8 \mu\text{IU/ml}$ ) bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında kan ionize kalsiyum ve serum prolaktin düzeyleri

| Gruplar                              | Kan ionize kalsiyum düzeyi (mEq/L)               | Serum prolaktin düzeyi ( $\mu\text{IU/ml}$ ) |
|--------------------------------------|--|--|
| 1. Kontrol (n : 10)                  | $1.20 \pm 0.03$                                  | $220 \pm 7$                                  |
| 2. Bromokriptin (n : 10)             | $1.09 \pm 0.04$                                  | $193 \pm 6$                                  |
| 3. Vitamin D (n : 10)                | $1.37 \pm 0.01$                                  | $219 \pm 8$                                  |
| 4. Vitamin D + Bromokriptin (n : 10) | $1.31 \pm 0.05$                                  | $195 \pm 8$                                  |
|                                      | 1—2 $p < 0.05$ , 2—3 $p < 0.01$ , 3—4 $p < 0.05$ |  |
|                                      | 1—3 $p < 0.01$ , 2—4 $p < 0.01$ , 1—4 $p > 0.05$ |  |
| p değeri ionize kalsiyum için        | 1—2 $p < 0.05$ , 2—3 $p < 0.05$ , 3—4 $p < 0.05$ |  |
|                                      | 1—3 $p > 0.05$ , 2—4 $p > 0.05$ , 1—4 $p < 0.05$ |  |

## TARTIŞMA VE SONUÇ

$1\alpha, 25$ -dihidroksivitamin D ( $2, 25$  (OH) $_2$ D), vitamin D'nin vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizması üze-

rinde etkili aktif «hormonal» şeklidir. Vitamin D'nin biyolojik olarak aktivasyonu ardarda iki hidrokstilasyon reaksiyonu ile olmak-

tadır. İlk hidroksilasyon karaciğerde olmakta ve 25-hidroksivitamin D (25-OH D) sentezlenmektedir. İkinci hidroksilasyon böbrek tübüler hücrelerinde olmakta ve 25-OH D; 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D'e çevrilmektedir. Bu ikinci hidroksilasyon reaksiyonundan sorumlu renal 25-(OH)-D-1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktivasyonundan başlıca parathormon sorumludur (1).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla prolaktinin D vitamini metabolizması üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Vücutta kalsiyum ve fosfor gereksiniminin arttığı fizyolojik durumlarda prolaktin ve büyüme (growth) hormonunun 25-(OH)-D, 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (6-9). Bunun en iyi örneği gebelik ve laktasyon dönemlerinde görülmektedir, prolaktin ile birlikte 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri artmaktadır (8-10). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda in vitro böbrek tubuli hücre kültürlerinde prolaktinin 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini arttırdığı ve böbrek tubuli hücrelerinde prolaktin reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir (11-15). Prolaktin küçük dozda ve tek enjeksiyon halinde verildiğinde bile bir saat içinde 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini stimüle etmekte ve bu etkisi beş saat kadar sürmektedir (11).

Hipofiz hücrelerinde 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D için «yüksek affiniteli - düşük kapasiteli» reseptörlerin olduğunun gösterilmesi, vitamin D'nin prolak-

tin ve büyüme hormonunun sekresyonu üzerinde negatif feed-back etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (16-18). Nitekim bu hücrelerin çok düşük dozlarda bile 1,25 (OH)<sub>2</sub>D ile karşılaşınca prolaktin ve büyüme hormonunun sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (19,20).

Plazma büyüme hormonu ve prolaktin düzeylerinin artmasıyla karakterize akromegali ve prolaktinoma gibi durumlarda plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri de yüksek olarak bulunmaktadır (21-25). Her ne kadar gebelerde ve laktasyon dönemindeki kadınlarda da 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri yüksek olarak bulunmakta ise de 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyi ile prolaktin dahil gebelikte ilgili hormonların düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (10, 26, 27).

Bromokriptin laktasyon dönemindeki sıçanlarda plazma parathormon düzeyinde her hangi bir değişikliğe neden olmadan artmış kalsiyum absorpsiyonu ile plazma 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve alkalen fosfataz düzeylerini azaltmaktadır. Laktasyon dönemindeki hayvanlara bromokriptin ile birlikte prolaktin verilmesi, bromokriptinin yalnız başına verildiğinde ortaya çıkan değişiklikleri önlemektedir (24). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da her ne kadar serum prolaktin ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D düzeyleri arasında korelasyon yoksa da akromegalik hastaların bromokriptinle tedavi edilmeleri, büyüme hormonu sekresyonunda azalma ile birlikte kal-

siyum ve D vitamini metabolizmasının normale dönmesini sağlamaktadır (23).

Bu çalışmada her ne kadar serum 25-OH D veya 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeylerine bakılmamışsa da, bromokriptinin hipervitaminosis D'e bağlı hiperkalsemiyi önlediği gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarı ile bu konuda daha önce bir yayın yapılmamıştır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar Vitamin D entoksikasyonuna bağlı hiperkalseminin önlenmesinde yeni yaklaşımlar getirebilecektir. Böylece yüksek dozlarda vitamin D alan hastalara, hiperkalsemiye bağlı bulgular çıkmadan önce bromokriptin verilmesi kanda kalsiyum düzeyinin yükselmesini nisbeten önleyerek, vitamin D'nin toksik etkilerini azaltacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Rosen, J.F., Chesney, R.W., «Circulating Calcitriol Concentrations in Health and Disease», *J. Pediatr.*, 103, 1-17, 1983.
2. Robinson, C.J., Spanos, E., James M.F., Pike, J.W., Haussler, M.R., Makeen, A.M., Hillyard, C.J., McIntyre, I., «Role of Prolactin in Vitamin D Metabolism and Calcium Absorption During Lactation in the Rat», *J. Endocrinol.*, 94, 443-453, 1982.
3. Döhler, K.D., Wuttke, W., «Total Blockade of Phasic Pituitary Prolactin Release in Rats: Effect on Serum LH and Progesterone During the Estrous Cycle and Pregnancy», *Endocrinology*, 94, 1595-1600, 1974.
4. Llyod, H.M., Meares, J.D., Jacob, J., «Effects of Oestrogen and Bromocriptine on In Vivo Secretion and Mitosis in Prolactin Cells», *Nature*, 255, 497 - 498, 1971.
5. Gellis, S.S., Kagan, B.M., *Current Pediatric Therapy*, Philadelphia, W.B. Saunders Co. p. 665, 1980.
6. Mainoya, J.R., «Further Studies on the Action of Prolactin on Fluid and Ion Absorption by the Rat», *Endocrinology*, 96, 1158-1164, 1975.
7. James, M.F., Makeen, A.M., Foley, S., Stevens, J., Robinson, C.J., «Effects of Prolactin and Bromocriptine Upon Calcium and Phosphorus Absorption in Lactating and Non-lactating Rats», *J. Endocrinol.*, 75, 539 - 549, 1977.
8. Boass, A., Toverud, S.U., McCain, T.A., Pike, J.W., Haussler, M.R., «Elevated Serum Levels of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol in Lactating Rats», *Nature*, 267, 630-632, 1977.
9. Halloran, B.P., Parthell, E.N., Deluca, H.F., «Vitamin D Metabolism During Pregnancy and Lactation in the Rat», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 5549-5553, 1979.

10. Kumar, R., Cohen, W.R., Silva, P., Epstein, F.H., «Elevated 1,25-dihydroxy-vitamin D Plasma Levels in Normal Pregnancy and Lactation», *J. Clin. Invest.*, 63 342-344, 1979.
11. Spanos, E., Colston, K.W., Evans, I.M.A., Galante, L.S., MacAuley, S.J., MacIntyre, I., «Effect of Prolactin on Vitamin D Metabolism», *Mol. Cell. Endocrinol.*, 5, 163-167, 1976.
12. MacIntyre, I., Brown, D.J., Spanos, E. «Prolactin, Growth Hormone and Vitamin D Metabolism», In: Norman, A.W., Schaefer, K., von Herrath, D., Grigoleit, H.G., Coburn, J.W., DeLuca, H.F., Mawer, E.B., Suda, T. (ed) *Vitamin D, Basic Research and Its Clinical Application*, New York, Walter de Gruyter, pp. 523-530, 1979.
13. Spanos, E., Pike, J.W., Haussler, M.R., Colston, K.W., Evans, I.M.A., Goldner, A.M., McCain, T.A., MacIntyre, I., «Circulating 1,25-dihydroxy-vitamin D in the Chicken, Enhancement by Injection of Prolactin and During Egg Laying», *Life Sci.*, 19, 1751-1756, 1976.
14. Bikle, D.D., Spencer, E.M., Burke, W.H., Ros, C.R., «Prolactin but no Growth Hormone Stimulates 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> Production by Chicken Renal Preparation In Vitro», *Endocrinology*, 107, 81-83, 1980.
15. Spanos, E., Brown, D.J., Stevenson, J.G., MacIntyre, I., «Stimulation of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol Production by Prolactin and Related Peptides in Intact Renal Cell Preparations In Vitro», *Biochimica et Biophysica Acta*, 672, 7-15, 1981.
16. Pike, J.W., Gooze, L.L., Haussler, M.R., «Biochemical Evidence for 1,25-dihydroxyvitamin D Receptor Molecules in Parathyroid, Pancreatic, Pituitary and Placental Tissues», *Life Sci.*, 26, 407-414, 1980.
17. Manolagas, S.G., Haussler, M.R., Deflos, I.J., «1,25-dihydroxy-vitamin D Receptors in Cancer», *Lancet*, 1, 828, 1980.
18. Spanos, E., Barrett, D., MacIntyre, I., Pike, J.W., Haussler, M.R., «Effect of Growth Hormone on Vitamin D Metabolism», *Nature*, 273, 246-247, 1978.
19. Haug, E., Pedersen, J.I., Gautvik, K.M., «Effect of Vitamin D<sub>3</sub> Metabolites on Production of Prolactin and Growth Hormone in Rat Pituitary Cells», *Mol. Cell. Endocrinol.*, 28, 65-79, 1982.
20. Wark, J.D., Tashjian, A.H., «Vitamin D Stimulates Prolactin Synthesis by GH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> Cells Incubated in Chemically Defined Medium», *Endocrinology*, 111, 1755-1757, 1982.

21. Adams, N, Garthwaite, T., Gray, R., Hagen, T., Lemann, J., «The Interrelationship Among Prolactin, 1,25-dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone in Humans», **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 49, 628-630, 1979.
22. Kumar, R., Abboud, C.F., Riggs, B. «The Effect of Elevated Prolactin Levels on Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and Intestinal Absorption of Calcium», **Mayo Clin. Proc.**, 55, 51 - 53, 1980.
23. Lund, B., Eskildsen, P.C., Lund, B., Norman, A.W., Sorensen, G.H., «Calcium and Vitamin D Metabolism in Acromegaly», **Acta Endocrinol.**, 96, 444 - 450, 1981.
24. Brown, D.J., Spanos, E., MacIntyre, I. «Role of Pituitary Hormones in Regulating Renal Vitamin D Metabolism in Man», **Brit. Med. J.**, 280, 277-278, 1980.
25. Eskildsen, P.C., Lund, B.J., Sorensen, O.H., Lund, B., Bishop, J.E., Norman, A.W., «Acromegaly and Vitamin D Metabolism, Effect of Bromocriptine Treatment», **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 49, 484-486, 1979.
26. Hillman, L., Sateesha, S., Haussler, M., Wiest, W. Slatopolsky, E., Haddad, J., «Control of Mineral Homeostasis During Lactation, Interrelationship of 25-hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D, 1, 25-dihydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, Calcitonin, Prolactin, and Estradiol», **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 139, 471 - 476, 1981.
27. Reddy, G.S., Norman, A.W., Willis, D.M., Goltman, D., Guyda, H., Solomon, S., Philip, D.R., Bishop, J.E., Mayer, E., «Regulation of Vitamin D Metabolism in Normal Human Pregnancy», **J. Clin Endocrinol. Metab.**, 56, 363-370, 1983.